



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİUM KANSERİ OLGULARINDA
MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE'NİN PROGNOSTİK
FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

DR. CEMREHAN ASLAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN - 2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİUM KANSERİ OLGULARINDA
MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE'NİN PROGNOSTİK
FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Cemrehan ASLAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Güzin DEMİRAĞ

SAMSUN - 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecim boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösteren, her fırsatta ilgisini ve yardımını esirgemeyen tez danışman hocam Prof. Dr. Güzin DEMİRAG'ı,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ramis ÇOLAK başta olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan tüm değerli hocalarıma, uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her an yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim aileme,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Cemrehan ASLAN

BEYAN

“Endometrium kanseri olgularında Mikrosatellit İnstabilite’nin prognostik faktörlerle ilişkisi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Cemrehan ASLAN

SAMSUN, 2023

ÖZET

Giriş ve Amaç: Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir. Çalışmamızda hastanemize başvuran endometrium kanserli olgularda immünohistokimyasal yöntemlerle mikrosatellit instabilite (MSI) çalışılarak hastalığın prognozuna ve tedavi cevabına etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 2018 ile 2022 yılları arasında endometrium kanseri tanısı alan 204 hasta çalışmaya dahil edildi. İmmünohistokimyasal yöntemle MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 belirteçleri kullanılarak MSI araştırıldı. En az bir lokusta instabilite saptanan hastalar MSI, instabilite saptanmayan hastalar MSS (mikrosatellit stabil) olarak kabul edildi. Bu iki grup prognostik faktörler ve kemoterapi yanıtı açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda endometrium kanseri tanısı alan 204 hasta incelendiğinde, ortalama yaş 61.46 (± 10.48) olarak izlendi. Hastaların 55'i (%26.96) MSI, 149'u (%73.04) MSS olarak saptandı. En sık görülen ekspresyon kaybı mlh-1/pms-2 olarak izlendi. MSI saptanan hastalarda tanı anında evrenin MSS hastalara göre daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Hastaların grade, myometrial invazyon, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazları değerlendirildiğinde, MSI hastalarda bu parametreler MSS hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0.001$). Kemoterapi alan 11 MSS hastanın %72.7'sinde tam yanıt, %9.1'inde parsiyel yanıt, %9.1'inde stabil hastalık, %9.1'inde progresyon görüldü. Kemoterapi alan 13 MSI hastanın %7.7'sinde tam yanıt, %46.2'sinde parsiyel yanıt, %15.4'ünde stabil hastalık, %30.8'inde progresyon saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda MSI'nin kötü prognostik faktörlerle ilişkisi gösterilmiş olup ilerleyen dönemlerde prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini ve MSI hastaların kemoterapiye daha kötü yanıt vermeleri sebebiyle immünoterapi için ideal hastalar olabileceklerini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, mikrosatellit instabilite (MSI), mikrosatellit stabil (MSS), prognostik faktörler, kemoterapi yanıtı

ABSTRACT

Introduction and Aim: Endometrial Cancer is the most common gynecological malignancy in developed countries. In our study, it was aimed to examine the effect of microsatellite instability (MSI) on the prognosis and treatment response of the disease in cases with endometrial cancer admitted to our hospital by immunohistochemical methods.

Materials and Methods: 204 patients diagnosed with endometrial cancer between 2018 and 2022 were included. MSI was investigated by immunohistochemical methods using MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 markers. Patients with instability in at least one locus were considered as MSI, and patients without instability were considered as MSS (microsatellite stable). These two groups were compared in terms of prognostic factors and chemotherapy response.

Results: When 204 patients diagnosed with endometrial cancer were examined in our study, the mean age was 61.46 (± 10.48). Of the patients, 55 (26.96%) were found to be MSI, and 149 (73.04%) were MSS. The most common loss of expression was observed as mlh-1/pms-2. It was found statistically significant that the stage at the time of diagnosis was higher in patients with MSI than in patients with MSS ($p < 0.001$). When the patients grade, myometrial invasion, lymphovascular invasion and lymph node metastases were evaluated, these parameters were found to be statistically significantly higher in MSI patients compared to MSS patients ($p < 0.001$). The following responses were observed in 11 patients who received chemotherapy, 72.7% complete response, 9.1% partial response, 9.1% stable disease, 9.1% progression. In 13 MSI patients who received chemotherapy, 7.7% had complete response, 46.2% partial response, 15.4% stable disease and 30.8% progression were determined.

Conclusion: In our study, it has been shown that MSI is associated with poor prognostic factors and we think that it can be used as a prognostic marker in the future and MSI patients may be ideal patients for immunotherapy because they respond worse to chemotherapy.

Keywords: Endometrial cancer, microsatellite instability (MSI), microsatellite stable (MSS), prognostic factors, chemotherapy response

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGE VE KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Epidemiyoloji	3
2.2 Risk Faktörleri	3
2.2.1 Karşılanmamış östrojen	4
2.2.2 Obezite	5
2.2.3 Kronik anovulasyon	5
2.2.4 Erken menarş ve geç menopoz	6
2.2.5 Tamoksifen kullanımı	6
2.2.6 Diyabet	6
2.2.7 Aile öyküsü ve genetik faktörler	6
2.3 Koruyucu Faktörler	7
2.3.1 Hormonal kontrasepsiyon kullanımı	7
2.3.2 Sigara kullanımı	7
2.3.3 Emzirme	7
2.3.4 Egzersiz	7

2.3.5 Gebelik ve doğum sayısının artması	8
2.3.6 İleri yaşta doğum yapma	8
2.3.7 Aspirin kullanımı	8
2.4 Klinik	8
2.5 Tanı	9
2.5.1 Endometrial biyopsi	9
2.5.2 Dilatasyon & küretaj	10
2.5.3 Histeroskopi	10
2.5.4 Ultrasonografi	10
2.5.5 Bilgisayarlı tomografi	11
2.5.6 Manyetik rezonans	11
2.6 Histopatoloji ve Patogenez	11
2.6.1 Endometrioid adenokarsinom	13
2.6.2 Seröz karsinom	13
2.6.3 Müsinöz karsinom	14
2.6.4 Berrak hücreli karsinom	14
2.6.5 Mikst hücreli karsinom	14
2.6.6 Undiferansiye karsinom	14
2.6.7 Skuamöz hücreli karsinom	15
2.6.8 Transizyonel hücreli karsinom	15
2.7 Derecelendirme	15
2.8 Evreleme	16
2.9 Prognostik Faktörler	18
2.9.1 Cerrahi evre	18
2.9.2 Yaş	18

2.9.3 Histolojik tip	19
2.9.4 Histolojik grade	19
2.9.5 Myometrial invazyon	19
2.9.6 Lenfovasküler invazyon	19
2.9.7 İstmus ve serviks yayılımı	20
2.9.8 Lenf nodu metastazı	20
2.9.9 Tümör büyüklüğü	20
2.9.10 Periton sitolojisi	20
2.9.11 Hormon reseptör durumu	20
2.9.12 DNA plöidi	21
2.9.13 Genetik ve moleküler değişiklikler	21
2.10 Tedavi	21
2.10.1 Primer tedavi	21
2.10.2 Adjuvan tedavi	22
2.10.3 Metastatik veya rekürren hastalıkta tedavi	24
2.11 Mikrosatellit İnstabilite	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1 Olgular	28
3.2 Amaç	28
3.3 Dışlama Kriterleri	28
3.4 Yöntem	28
3.5 İstatistiksel Analiz	29
3.6 Etik Kurul Araştırma İzni	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	38

6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKLAR	46
8. EKLER	62
Etik Kurul Onam Formu	62
Orijinallik Raporu	63



SİMGE VE KISALTMALAR

AJCC:	American Joint Committee on Cancer (Amerikan Ortak Kanser Komitesi)
DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
ER:	Östrojen Reseptörü
FDA:	U.S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
FIGO:	The International Federation of Gynecology and Obstetrics (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu)
GLOBOCAN:	Global Cancer Data
HNPCC:	Herediter Nonpolipozis Kolorektal Karsinom
MLH-1:	Mut L Homolog 1
MMR:	Mismatch Repair (Yanlış Eşleşme Onarım Sistemi)
MSH-2:	Mut S Homolog 2
MSH-6:	Mut S Homolog 6
MSI:	Mikrosatellit İnstabilite
MSS:	Mikrosatellit Stabilite
PCOS:	Polikistik Over Sendromu
PD-1:	Programmed Cell Death Protein 1 (Programlı Hücre Ölümü Proteini)
PDL-1:	Programmed Death-ligand 1 (Programlı Hücre Ölümü Proteini Ligandı- 1)
PMS-2 :	Protein Mismatch Repair System Homolog 2
PR:	Progesteron Reseptörü
PTEN:	Phosphatase and tensin homolog (Fosfotaz ve Tensin Analogu)
SHBG:	Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Endometrium kanserinde risk faktörleri	4
Tablo 2. Tip 1 ve 2 endometrial karsinomların özellikleri	12
Tablo 3. Endometrium kanserinin histolojik alt tipleri	12
Tablo 4. Endometrioid adenokarsinomlarda histolojik değerlendirme	13
Tablo 5. Patern ve nükleer dereceye göre yapılan FIGO derecelendirme sistemi ...	16
Tablo 6. Endometrium kanseri FIGO (2009) cerrahi evreleme sistemi	17
Tablo 7. Tip 1 ve 2 endometrial karsinomlarda izlenen moleküler değişiklikler	21
Tablo 8. Olguların dağılımı ve yaş ortalamaları	30
Tablo 9. MSI saptanan hastalarda ekspresyon kayıplarının dağılımı	30
Tablo 10. MSS ve MSI olguların evre dağılımı	31
Tablo 11. MSS ve MSI hastalarda histolojik alt tip oranları	32
Tablo 12. MSS ve MSI hastalarda grade dağılımı	33
Tablo 13. MSS ve MSI hastalarda lenfovasküler invazyon görülme sıklığı	33
Tablo 14. MSS ve MSI hastalarda myometrial invazyon görülme sıklığı	34
Tablo 15. MSS ve MSI hastalarda lenf nodu metastazı sıklığı	34
Tablo 16. MSS ve MSI hastalarda serviks stroma tutulum sıklığı	34
Tablo 17. MSS ve MSI olguların ortalama tümör çapları	35
Tablo 18. Cut-off değer 2 cm alınarak tümör çaplarının değerlendirilmesi	35
Tablo 19. MSS ve MSI olgularda CA125 değerlerinin dağılımı	36
Tablo 20. MSS ve MSI hastalarda kemoterapi yanıtı	36
Tablo 21. MSS ve MSI hastalarda kemoterapi sonrası tam yanıt sıklığı	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Grade 1 endometrial karsinom	15
Şekil 2. Grade 3 endometrial karsinom	15
Şekil 3. FIGO (2009) cerrahi evreleme sistemi	18
Şekil 4. S fazındaki nükleotid uyumsuzluğunun MMR ile onarımı	26



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde jinekolojik maligniteler içerisinde en sık görülen endometrium kanseridir (1). Kadınlarda meme, akciğer ve kolorektal kanserlerin ardından en sık izlenen dördüncü malignite olup kansere bağlı ölümler arasında sekizinci sıradadır (2). Artmış yaşam süresi, obezite sıklığında artış ve meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifen gibi hormonal terapiler nedeniyle endometrium kanseri insidansında yıllar içinde artış izlenmiştir (3).

Erken menarş ve geç menopoz gibi östrojen maruziyetinin arttığı durumlar, hiç doğum yapmamış olmak (nulliparite), obezite, polikistik over sendromu, postmenopozal östrojen tedavisi, östrojen salgılayan tümörler, Lynch (HNPCC) sendromu ve diyabet endometrium kanserinde risk faktörleri olarak bilinmektedir (4).

Endometrium kanserinin en sık görülen semptomu anormal uterin kanamadır (5). Hastalar nadiren anormal servikal sitoloji bulguları ile tanı alır. Semptom ortaya çıktığında çoğunlukla uterusu sınırlı erken dönemdedir ve bu dönemde endometrium kanserinin 5 yıllık sağkalımı yüzde 90'ın üzerindedir (6).

Endometrial karsinomlar ilk olarak klinikopatolojik ve genetik özelliklere dayalı olarak Tip 1 ve 2 tümörler olarak sınıflandırılmıştır (7). Tip 1 tümörler tüm endometrial kanserlerin %80'ini oluşturmakta olup bu tümörler genellikle 55-65 yaş aralığındaki postmenopozal kadınlarda görülür. Öncül lezyonları endometrial hiperplazidir ve daha iyi prognoza sahip oldukları görülmektedir. Lenfatik invazyon yoluyla metastaz yapma eğilimindedir. Tip 2 tümörler ise daha ileri yaşta, zayıf kadınlarda görülür ve endometrial atrofi zemininden gelişir. Seröz karsinom, berrak hücreli karsinom veya karsinosarkom morfolojisinde olup hem lenfatik hem de intraperitoneal yoldan metastaz yapabildikleri gösterilmiştir (8).

Cerrahi evre, tanı yaşı, grade, histolojik alt tip, lenfovasküler ve myometrial invazyon, serviks stroma tutulumu, lenf nodunda metastaz varlığı, tümör çapı, östrojen ve progesteron reseptör durumu, periton sitolojisi pozitifliği ve moleküler değişiklikler endometrium kanserinin prognostik faktörleridir (9).

Mikrosatellitler 3-100 kez tekrarlayan, 1-6 nükleotidden oluşan DNA dizilerinin kısa parçaları şeklinde tanımlanmıştır. Birçok önemli gen grubuyla yakından ilişkilidirler (10).

DNA sentezi esnasında baz-baz hatalı eşleşmeleri gibi nükleotid birleşme bozuklukları görülebilir. DNA Polimeraz, normalde bu yanlış eşleşmelerin %99'unu ortadan kaldırmaktadır. Ancak mikrosatellitlerde ardışık tekrar dizileri olduğu için verimsiz düzeltmeye yatkındırlar. Ekleme-silme şeklinde mutasyonlar da mikrosatellitlerde izlenebilmektedir (11). Bu mutasyonların engellenmesi ve genom bütünlüğünün sağlanması amacıyla bir takım DNA onarım mekanizmaları bulunmaktadır (12).

DNA hatalı eşleşme onarımı MMR (Mismatch Repair) proteinleri olan MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2'den oluşmaktadır. MMR proteinleri, baz-baz hatalı eşleşmelerini ve ekleme-silme mutasyonlarını düzelterek hücrenin apoptoza gidişini sağlamaktadır. Bu genlerde mutasyon olduğunda ilgili proteinlerde fonksiyon kaybı görülmekte ve DNA MMR sisteminin işlevi bozulmaktadır. Böylelikle mikrosatellit çiftlerinin sayısı değişmekte ve mikrosatellit instabilite (MSI) şeklinde fenotipe yansımaktadır. Diğer bir ifadeyle tekrarlayan birimlerin eklenmesi veya eksilmesinden dolayı ortaya çıkan mikrosatellit uzunluğundaki değişiklikler MSI olarak adlandırılır (13).

Meydana gelen genetik instabilite sonucunda başta kolorektal kanserler olmak üzere endometrium, over, mide, pankreas ve safra kesesi karsinomları ile deri ve beyin tümörleri gelişebilir. Sporadik endometrium kanserlerinin de yaklaşık %20-30'unda MSI saptandığı bildirilmiştir (14).

Çalışmamızda Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran endometrial karsinomlu olgularda immünohistokimyasal yöntemle MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 belirteçleri kullanılarak MSI araştırılmıştır. MSI saptanan tümörlerin sıklığı, prognostik faktörlerle ilişkisi ve tedavi yanıtı değerlendirildi. Hastanemizdeki olgulardan elde edilen veriler eşliğinde MSI'nin endometrial kanserlerin prognozu ve tedavisindeki önemine ilişkin literatüre katkı sunulması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde jinekolojik maligniteler içerisinde en sık görülen endometrium kanseridir. Gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanserinin ardından ikinci sıradadır (1). Meme, akciğer ve kolorektal kanserlerin ardından kadınlarda en sık görülen dördüncü malignite olup kanser nedeni ölümler arasında sekizinci sıradadır (2). Ülkemizde ise meme, tiroid, kolorektal ve akciğer kanserlerinden sonra en sık izlenen beşinci kanserdir (15).

Endometrial karsinomda insidans 100.000' de 14.7, ölüm oranı ise 100.000'de 2.3 olarak saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2022 yılında yeni tanı alan endometrium kanseri vakası 65.950, ölüm sayısı ise 12.550 olarak açıklanmıştır (16).

En sık görülme yaşı 60 ile 70 arası olmakla birlikte %2-5 oranında 40 yaşın altında görülmektedir. Hastaların %70'ine postmenopozal dönemde, %25'ine premenopozal dönemde tanı konulmaktadır (17). Hastalık genellikle erken evrede semptom vermesi sebebiyle iyi prognozlidir (18). Endometrioid tip kanserlerde ortalama tanı yaşı 63'tür. Tanı anında %70'i korpusla sınırlı olup 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %83'tür (19). Buna karşın non-endometrioid tip kanser hastalarında ortalama tanı yaşı 67'dir ve tanı anında yarısından çoğu korpus dışına yayılmıştır. 5 yıllık sağkalım oranları seröz kanserler için %53, berrak hücreli kanserler için %62'dir (20).

2.2 Risk Faktörleri

Karşılanmamış östrojen maruziyeti, obezite, kronik anovulasyon, erken menarş, geç menopoz, tamoksifen kullanımı, diyabet, Lynch (HNPCC) ve Cowden sendromu gibi genetik faktörler endometrium kanserinde risk faktörlerini oluşturmaktadır (Tablo 1) (21).

Tablo 1. Endometrium Kanseri Risk Faktörleri

1. İleri yaş
2. Karşılanmamış östrojen maruziyeti
3. Tamoksifen kullanımı
4. Erken menarş
5. Menopoza 55 yaşından sonra girmek
6. Hiç doğum yapmamış olmak
7. PCOS
8. Obezite
9. Diyabet
10. Hormon salgılayan tümörler (östrojen)
11. Lynch (HNPCC) Sendromu
12. Cowden Sendromu
13. Ailede endometrium, meme, over, kolon kanseri öyküsü

2.2.1 Karşılanmamış östrojen

Endometrial karsinomda risk faktörlerinden en önemlisi progesteronla karşılanmamış östrojendir. Endojen östrojen seviyesi yüksek kadınlarda kanser gelişme riski daha yüksektir. Granüloza ve teka hücreli over tümörleri endojen östrojen seviyesini artırarak kanser gelişim riskini yükseltir (22).

Hormon replasmanı için verilen eksojen östrojenin de kanser gelişiminde rolü vardır. Progestinle karşılanmamış östrojen tedavisi alan hastalarda endometrial karsinom gelişme riski 3-6 kat artmıştır (23). Östrojen tedavisi 10 yıldan daha uzun süreyle kullanılmışsa bu risk 9.5 kata kadar yükselir (24). Artmış risk tedavi kesildikten sonra birkaç yıl daha devam eder (25).

Polikistik over sendromu da karşılanmamış östrojen seviyelerini artırdığından dolayı kanser gelişme riskini yükseltmektedir (26).

2.2.2 Obezite

Obez hastalarda androstenedionun periferik dokularda estrona dönüşümü ve androjenlerin estrodiole aromatisasyonu sonucunda endojen östrojen seviyeleri yüksek izlenmektedir. Bunun yanında seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyi obezlerde azalmakta olup bu da serbest östrojen seviyesinin artmasına sebep olmaktadır (27). Obez kadınlardaki artmış endojen östrojen miktarı, SHBG seviyesindeki azalmaya bağlı olarak serbest östrojen miktarındaki artma, IGF-1 seviyelerindeki değişimler ve insülin direncindeki artışın patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir (28). Buna karşın metabolik olarak bu değişimlerin görülmediği obez kadınlarda da endometrial kanser riskinde artış olduğu görülmüştür (29).

Endometrium kanseri gelişen morbid obez kadınlarda ($VKI > 40 \text{ kg/m}^2$) daha az agresif histolojik tip görülme olasılığı $VKI < 30 \text{ kg/m}^2$ olan kadınlara göre yüksektir. Bu durum dolaşımdaki östrojen seviyesi daha yüksek olan kadınlarda östrojen duyarlı tümör gelişme riskinin daha yüksek oluşundan kaynaklanmaktadır. Buna bağlı olarak morbid obez kadınlarda evre 1 hastalık ve düşük grade tümörler daha fazla görülmektedir (30).

Düşük evre ve daha az agresif histolojik tip eğilimine rağmen paradoksal olarak şiddetli obezitesi olan kadınlarda mortalite daha yüksektir (31). Bu durumun sebebi net olmamakla birlikte artmış östrojen seviyelerinin metastatik hücreleri sürekli uyarması veya obezite ilişkili artan diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar etkili olabilir (32).

2.2.3 Kronik anovulasyon

Anovulasyona bağlı sürekli östrojen üretimine maruz kalan ve yeterince progesteronla karşılanmayan endometriumun proliferasyona uğraması sonucu endometrial hiperplazi ve endometrial karsinom gelişebilir (33). Polikistik over sendromu (PCOS) ve menopoza geçiş dönemi anovulasyon ve endojen östrojen üretimi ile ilişkili en yaygın durumlardır. Bu iki durumda da endometrial hiperplazi ve karsinom gelişme riski artmaktadır (34).

2.2.4 Erken menarş ve geç menopoz

Erken menarş ve geç menopoz uzun süreli östrojen maruziyetine bağlı olarak endometrial karsinom riskini artırmaktadır. Erken menarş, endometrium kanseri riskini geç menopoza göre daha fazla artırmaktadır (35).

2.2.5 Tamoksifen kullanımı

Tamoksifen, meme kanseri tedavisinde sık kullanılan seçici bir östrojen reseptör (ER) modülatörüdür (36). Postmenopozal hastalarda endometrial dokuda agonist etki gösterirken, premenopozal kadınlarda antagonist etki göstermektedir. Bu sebeple postmenopozal kadınlarda tamoksifen kullanımı endometrium kanseri riskini artırırken, premenopozal kadınlarda kanser riski üzerine belirgin bir etkisi yoktur (37).

Tamoksifen kullanan postmenopozal hastaların endometrial karsinom gelişme sıklığında 2-3 kat artış izlenmiştir. Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği, tamoksifen kullanan hastalarda endometrium kanseri için rutin taramayı önermemektedir. Hastaların tamoksifen ilişkili riskler hakkında bilgilendirilmesi, endometrial hiperplazi ve karsinom semptomlarının yakın izlemi, semptom olması durumunda değerlendirmeye alınması önerilmektedir (38).

2.2.6 Diyabet

Polikistik over sendromu ve obezite gibi risk faktörlerinin sıklığı sebebiyle diyabetli hastalarda endometrium kanseri riskini ölçmek zor olsa da bazı kantitatif belirteçler, diyabet varlığının kanser gelişme riskini artırdığını göstermiştir (39). Tip 2 diyabetli hastalarda kanser gelişme riski Tip 1 diyabetlilere göre daha yüksektir. Hiperinsülinemi, insülin direnci ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) yüksekliği endometrial hiperplazi ve karsinom gelişme riskini artırmaktadır (40).

2.2.7 Aile öyküsü ve genetik faktörler

Karşılaştırmalı 16 çalışmadan düzenlenen bir metaanalizde 1. derece akrabalarında endometrium kanseri öyküsü olan kişilerde risk artmış bulunmuştur (41). Bu hastaların 70 yaşına kadar endometrium kanserine yakalanma riski %3.1 olarak izlenirken, normal popülasyonda risk %2'nin altındadır (37).

Lynch Sendromu (Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Karsinom), MMR genlerinde germline mutasyona bağlı olarak gelişen bir sendromdur. Dört MMR geni bu sendrom

ile ilişkilidir: MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 (42). Lynch (HNPCC) Sendromu olan hastalarda endometrium kanseri gelişme riski %71'dir ve bu hastalar tüm endometrium kanserli olguların %2-5'ini oluşturur (43).

Cowden Sendromu PTEN genindeki mutasyon sonucu meydana gelen otozomal dominant bir hastalıktır. Bu hastalık artmış endometrium, tiroid, meme, renal ve kolorektal karsinom riskiyle karakterizedir. Nadir görülen bu sendromda endometrium kanseri gelişme riski %13-19 arasında bulunmuştur (44).

2.3 Koruyucu Faktörler

2.3.1 Hormonal kontrasepsiyon kullanımı

Östrojen ve progesteron içeren oral kontraseptiflerin epidemiyolojik çalışmalarda endometrium kanseri riskini %30-40 azalttığı ve bu risk azalmasının tedavinin kesilmesinden sonra yıllarca devam ettiği gösterilmiştir (45).

Sadece progesteron içeren kontraseptiflerin, endometrium kanseri gelişmesine karşı daha koruyucu olduğu izlenmiştir (46).

2.3.2 Sigara kullanımı

Sigara kullanan kadınlarda östrojenin hepatik metabolizmasının uyarılması sonucu endometrium kanseri riskinin azaldığına dair bulgular mevcuttur (47). Ayrıca sigara kullanımının kısmi kilo kaybı sağlaması ve erken menopoza sebep olması da risk azalmasının diğer mekanizmalarıdır (48).

2.3.3 Emzirme

Endometrium kanserli yaklaşık 9000 olguyu içeren bir meta-analizde, emzirmenin endometrial karsinom gelişme riskini %11 azalttığı gösterilmiştir. Emzirmenin risk azalması üzerine mekanizması net olmayıp bu dönemdeki düşük östrojen seviyelerinin etkili olduğu düşünülmektedir (49).

2.3.4 Egzersiz

Artmış fiziksel aktivite östrojen üretimini ve obeziteyi azaltarak koruyucu etki sağlar. Yapılan çalışmalar yeterli fiziksel aktivitenin endometrium kanseri riskini %40'a yakın azalttığını göstermiştir (50).

2.3.5 Gebelik ve doğum sayısının artması

Gebelik ve doğum sayısı arttıkça endometrial kanser riski azalmaktadır. Yapılan bir çalışmada ilk gebelik düşük ya da ölü doğumla sonuçlansa bile kanser riskini azalttığı gösterilmiştir. Her gebelikte kanser riski daha da azalmakta olup, bu etkinin gebelik süresince devam eden progesteron aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (51).

2.3.6 İleri yaşta doğum yapma

Son doğumunu 40 yaşın üzerinde yapan kadınlarda, 25 yaşından önce doğum yapanlara kıyasla endometrium kanseri riskinin %44 azaldığı gözlenmiştir. Risk azalmasında ileri yaşta, kanser riskinin arttığı dönemde, gebelikle birlikte artmış progesteron seviyelerinin endometrium üzerine olumlu etkilerinin rol oynadığı düşünülmektedir (52).

2.3.7 Aspirin kullanımı

Özellikle obez hastalarda aspirin kullanımının endometrium kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Kronik inflamasyon zemininde ortaya çıkan sitokin cevabı karsinogeneze katkı sağlamaktadır. Aspirin kronik inflamasyonu azaltarak kanser riskini azaltmaktadır. Diğer non steroid anti inflamatuvar ilaçlarda böyle bir etki bildirilmemiştir (53).

2.4 Klinik

Endometrium kanserinde tipik bulgu anormal uterin kanama olup hastaların %75-90'ında görülmektedir. Premenopozal kadınlarda menstrual dönemler arasında sürekli devam eden lekelenmeler ve perimenopozal kadınlarda uzun süren, ağır adet dönemleri benign sebepler düşünülerek gözden kaçmamalıdır. Postmenopozal kadınlarda görülen kanamalar daha endişe verici olup hastaların %5-10'u kanser tanısı alır (54).

İdrar yaparken ağrı, vajinal akıntı, dispareni, pelvik ağrı ve kilo kaybı diğer başvuru semptomlarıdır (55). İleri evre hastalık durumlarında karın ağrısı, karında şişlik ve pelvik ağrı gibi over kanserine benzer bulgular izlenebilir (56).

Hastaların %5'i ise başka sebeplerle yapılan radyolojik görüntüleme, smear alınması veya benign sebeplerle yapılan histerektomi sonucunun şüpheli gelmesi üzerine yapılan ileri incelemeler sonucunda tanı alan semptomatik olmayan hastalardır.

Postmenopozal uterin kanama ile başvuran hastalarda eksojen östrojen kullanımı, atrofik vajinit ve endometrit, endometrial hiperplazi, serviks kanseri, endometrial veya servikal polipler, uterin sarkom ve travma gibi diğer sebepler de akla gelmelidir (5).

Bazı hastalarda ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans ile rastlantısal olarak saptanan endometrial kalınlık artışı tek bulgu olup, kanama şikayeti olmayan ve endometrium kalınlığı 11 mm'den fazla olan hastalarda endometrial karsinom saptanma riski %6.7'dir (57).

Endometrium kanseri için toplumda rutin tarama önerilmemekte olup Lynch Sendromlu hastalarda 35 yaşından itibaren endometrial biyopsi ya da transvajinal ultrason ile yıllık tarama önerilmektedir (55).

Tamoksifen kullanan semptomatik olmayan kadınlarda da rutin tarama önerilmemekte olup vajinal kanama gelişirse endometrial biyopsi ile değerlendirilmesi önerilir (58).

2.5 Tanı

Endometrial hiperplazi veya kanser şüpheli bulgularla başvuran hastalarda ilk yapılması gereken pelvik muayenedir. Serviks, adneksiyal ve lenf nodu tutulumunu değerlendirmek amacıyla pelvik muayene mutlaka yapılmalıdır. Endometrium kanseri tanı anında genellikle erken evrede olduğu için pelvik muayenede patolojik bulgu saptanmayabilir. Muayene ardından tanı için ilk basamak endometrial biyopsidir. Biyopsi sonucunun yeterli gelmemesi halinde, endometrium kalınlığı 4 mm üzerinde değilse ek işlem yapılmasına gerek yoktur. Endometrium biyopsisi için ilk basamakta kullanılan yöntem pipelle ile biyopsi yapılmasıdır. Bu yöntemle birlikte endometrium kanseri %99.4, endometrial hiperplazi %97.9 oranında tespit edilmektedir (59).

2.5.1 Endometrium biyopsisi

Endometrium kanseri şüphesi ya da anormal kanaması olan hastalarda pipelle biyopsi öncelikle kullanılan yöntemdir. Uterin kavitenin yarısından fazlasının etkilendiği durumlarda güvenilirdir (60).

Örnekleme sonucu benign gelen ancak neoplazi şüphesinin veya anormal uterin kanamanın devam ettiği hastalarda tanıyı kesinleştirmek için klasik dilatasyon küretaj (D&C) ya da histeroskopi yapılmalıdır (61).

Endometrial biyopsinin anestezi hazırlığı ve ameliyat ortamı gerektirmemesi, servikal dilatasyon ihtiyacı olmaması, perforasyon riskinin daha az olması ve düşük maliyeti D&C ve histeroskopiye üstünlükleridir (61).

2.5.2 Dilatasyon & küretaj

Endometrial biyopsi ile alınan dokunun yetersiz gelmesi, servikal stenoz sebebiyle örnekleme yapılamaması, görüntüleme bulgularıyla uyumlu olmayan biyopsi sonuçlarında, benign sonuçlara rağmen devam eden malignite şüphesi ya da anormal uterin kanama varlığında, biyopsi endometrial hiperplazi olarak sonuçlanan hastalarda endometrium kanserinin ekarte edilmesinde tercih edilir. Uterus perforasyonu, servikal yaralanma, kanama, enfeksiyon ve intrauterin adezyon oluşumu bu işlemin komplikasyonlarıdır (62).

2.5.3 Histeroskopi

Diagnostik amaçla yapılan histeroskopi uterin kavitenin görüntülenmesini sağlar. Bu sırada saptanan lezyonlarda eksizyon ya da biyopsi alınabilmesi bu işlemin avantajlarıdır. Ancak invaziv ve daha maliyetli bir işlem olması, anestezi ihtiyacı, beceri ve deneyim gerektirmesi işlemin dezavantajlarıdır (63).

Fokal lezyonları tespit etmede D&C'a göre daha etkili bir yöntem olmakla birlikte tek başına histeroskopi yapılan hastalarda endometrium kanseri tanısı koymada %34 oranında yetersizlik saptanmıştır (64).

2.5.4 Ultrasonografi

Anormal kanaması olan kadınlarda transvajinal USG hızlı, basit, maliyeti düşük ve radyasyon etkisi olmayan non invaziv görüntüleme yöntemidir. Endometrial karsinom saptanan hastalarda endometriumun kalınlaştığı, ön arka çapın arttığı izlenmiştir. Postmenopozal kadınlarda endometrium kalınlığının 5 mm'den fazla olduğu durumlarda transvajinal ultrasonografinin endometrial karsinom tanısında duyarlılığı %96, özgüllüğü %61 olarak saptanmıştır (65).

2.5.5 Bilgisayarlı tomografi

Endometrium kanseri bilgisayarlı tomografide kontrast tutmayan, hipodens kitle şeklinde izlenir. Ancak bu görüntü spesifik olmayıp endometrial polip, submukozal myom gibi lezyonlardan ayırt edilmesi zordur. Bilgisayarlı tomografinin servikal tutulumu ve myometrial invazyonu göstermede özgüllüğü ve duyarlılığı manyetik rezonansa kıyasla daha azdır (66).

2.5.6 Manyetik rezonans

Manyetik rezonans yumuşak dokuları oldukça net gösterdiği için endometrial karsinom evrelemesinde sık kullanılmaktadır. Myometrial invazyon, endometrium kanseri tanısında önemli bir prognostik faktör olmakla beraber bunu göstermede manyetik rezonans oldukça başarılıdır (2).

2.6 Histopatoloji ve Patogenez

Endometrium kanseri östrojen ilişkili tip 1 ve östrojen ilişkili olmayan tip 2 karsinomlar şeklinde tanımlanmıştır (Tablo 2) (7).

Tip 1 tümörler endometrium kanserli olguların yaklaşık %80-90'ını oluşturur. Bu grupta endometrioid tip tümörler bulunmaktadır. Genellikle perimenopozal dönemdeki hastalardan oluşmaktadır ve etyolojilerinde hiperöstrojenizm ile ilişkili risk faktörleri rol oynar. Endometrial hiperplazi ve endometrial intraepitelyal neoplazi gibi prekürsör lezyonlardan gelişmektedir. Tanı anında genellikle uterusu sınırlı erken evrede olduklarından iyi prognozludurlar (67).

Tip 2 tümörler daha sınırlı bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Genellikle papiller, seröz ve şeffaf hücreli karsinomlardan oluşan non endometrioid tip tümörlerdir. Östrojen bağımsız olup genellikle postmenopozal hastalarda atrofi zemininde gelişir. İnvazyon eğilimleri daha yüksek olduğundan kötü prognoz ile ilişkilidir (1).

Tablo 2. Tip 1 ve 2 endometrial karsinomların özellikleri

	Tip 1	Tip 2
Tanı yaşı	55-65 arası	>65
Obezite	Var	Yok
Östrojen uyarısı	Var	Yok
Menopoz durumu	Premenopozal veya perimenopozal	Postmenopozal
Hastalık seyri	İyi prognoz	Kötü prognoz
Öncül lezyonları	Hiperplazi	İntrapitelyal karsinom
Farklılaşma	İyi diferansiye	Az diferansiye
Myometrial invazyon derecesi	<%50	>%50
Histolojik alt tipi	Endometrioid ve müsinöz	Seröz ve şeffaf hücreli
Estrojen/Progesteron reseptörü	Var	Yok
Kİ 67	Düşük	Yüksek
Genetik değişiklikler	PTEN ve MSI	P53 over ekspresyonu

Histolojik sınıflama 2003 yılında DSÖ tarafından yapılmış olup, bu veriler tablo 3'te sunulmuştur (68).

Tablo 3. Endometrial karsinomun histolojik alt tipleri (68)

Histolojik Alt Tip	Görülme sıklığı
Endometrioid	%75-80
Seröz	<%10
Müsinöz	<%10
Berrak Hücreli	<%5
Skumöz Hücreli	<%1
Mikst	<%1
Transizyonel Hücreli	<%1
Küçük Hücreli	<%1
Undiferansiye	<%1

2.6.1 Endometrioid adenokarsinom

Endometrium kanserinin en sık izlenen alt tipi olup, vakaların yaklaşık %75-80'ini oluşturur. Östrojenik uyarı ile endometrial hiperplazi benzeri prekürsör lezyonlardan gelişmekte olup iyi prognoza sahiptir (69). Histomorfolojik olarak endometriumun proliferatif fazına benzemektedir. Stromal invazyon, atipili endometrial hiperplazi ile ayrımını sağlar. Endometrioid tip kanserlerde %15-25 skuamöz diferansiyasyon, %2 villoglandüler diferansiyasyon ve %1 sekretuar diferansiyasyon izlenmektedir (70).

Endometrioid adenokarsinomlarda histolojik değerlendirme, üç dereceli (grade) FIGO sistemi ile belirlenmiştir (Tablo 4) (70).

Tablo 4. Endometrioid Adenokarsinomlarda Histolojik Değerlendirme

Derece 1	İyi diferansiye	Tümör içerisinde solid patern %5'in altında
Derece 2	Orta diferansiye	Tümör içerisinde solid patern %5-50 arasında
Derece 3	Kötü diferansiye	Tümör içerisinde solid patern %50'nin üzerinde

Bu derecelendirme sisteminde, endometrioid adenokarsinomdaki skuamöz bileşen değerlendirilmemelidir. Seröz karsinomlar ile birlikte berrak hücreli, undiferansiye karsinomlar ve karsinosarkomlar yüksek dereceli kabul edilmektedir. Tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında yapısal atipi ile uyumsuz, şiddetli sitolojik atipi olması durumunda derece bir seviye yükseltilmelidir (70).

2.6.2 Seröz karsinom

Endometrium kanseri olgularının yaklaşık %5-10'luk kısmını oluşturan seröz karsinomlar endometrium kanserine bağlı ölümlerin yaklaşık %40'ından sorumlu agresif tümörlerdir. Tipik olarak ileri yaş kadınlarda atrofik endometrium zemininden kaynaklanır veya bir polip içerisinde sınırlı olabilir (71).

Seröz karsinomlarının yaklaşık %30'unda psammoma cisimcikleri izlenmektedir (50). Seröz karsinom tanısında belirgin şekilde nükleer atipinin varlığı gerekmektedir (71). Lenfovasküler invazyon ve derin myometrial invazyon yapma eğiliminde olup tanı anında çoğunlukla ekstrauterin yayılım izlendiğinden kötü prognozludurlar (72). İmmünohistokimyasal olarak seröz karsinomların yaklaşık %75'inde p53 mutasyonu pozitif olarak izlenmektedir (70).

Endometrioid adenokarsinomda nadir olarak izlenen periton yayılımı seröz karsinomlarda yaygın görülmektedir. Hastalığı over kanserinden ayırmak güç olabilir. Bu tümörler de over kanserleri gibi genellikle CA125 salgılamaktadır. Serum CA125 ölçümleri postoperatif dönemde izlem açısından yararlı bir belirteçtir (73).

2.6.3 Müsinöz karsinom

Müsinöz karsinomlar, endometrium kanseri olgularının yaklaşık %1-9'unu oluşturmaktadır (74). Tümörün yarısından fazlasında müsinöz görünüm vardır. Çoğunlukla iyi ayrılmış, glandüler bir yapıya sahiptirler. Non endometrioid diğer tümörlerle kıyaslandığında prognozları çok iyidir (75).

Vimentin ile pozitif boyanma özelliği göstermeleri endoservikal adenokarsinomdan ayırımını sağlar. Mitotik aktiviteleri düşüktür ve minimal invazyon eğilimi gösterirler (76). Müsinöz karsinomlarda genellikle k-ras mutasyonu bulunur (77).

2.6.4 Berrak hücreli karsinom

Endometrium kanseri olgularının %5'inden azını oluşturmaktadır. Çoğunlukla mikst histolojik patern izlenmektedir. Genellikle ileri yaştaki postmenopozal kadınlar hastalık grubunu oluşturmaktadır (78). Östrojen reseptörü tipik olarak negatiftir (79).

Seröz karsinomlar gibi yüksek dereceli tümörler olup tanı anında genellikle ileri evrededir. P53 negatifliği ve Napsin A pozitifliği ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (70). Berrak hücreli adenokarsinom lenf nodu tutulumu ve derin myometrial invazyon ile seyreden kötü prognozlu bir tümördür (80).

2.6.5 Mikst hücreli karsinom

Endometrium kanserinin alt tiplerinden en az ikisinin bir arada olduğu formdur. Mikst karsinom tanısı için tümör içerisinde daha az bulunan alt tipin en az %10 oranında olması gerekmektedir. Tümör komponentlerinin oranı prognozu belirlemektedir. Tümör içerisinde %25'ten fazla seröz komponent mevcutsa primer seröz karsinom olarak kabul edilmeli ve tedavi planı buna göre yapılmalıdır (81).

2.6.6 Undiferansiye karsinom

Glandüler, sarkomatöz veya skuamöz farklılaşmaya ilişkin bir belirti görülmeyen kanserler bu grupta değerlendirilmektedir. Oldukça kötü prognozlu kanserlerdir (82).

Tanı anında %50-58'i ileri evrede olup, hastaların %40'ı tanıdan sonra 20 ay içerisinde kaybedilir (83).

2.6.7 Skuamöz hücreli karsinom

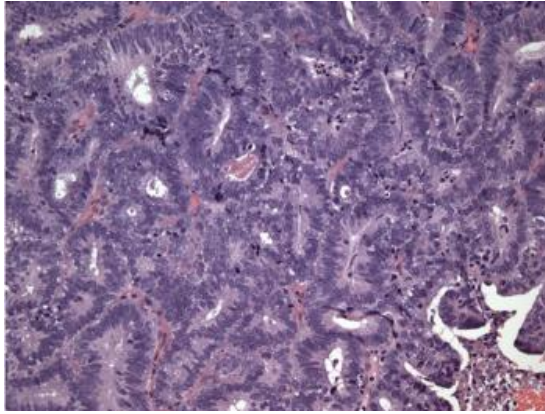
Endometriumun değişik derecelerde skuamöz farklılaşma gösteren karsinomudur. Çoğunlukla postmenopozal hastalarda görülür. Pyometra ve servikal stenoz sık izlenmektedir (84). Oldukça nadir görüldüğünden, servikal karsinomun endometrium yayılımı ayırıcı tanıda mutlaka akılda bulundurulmalıdır (85).

2.6.8 Transizyonel hücreli karsinom

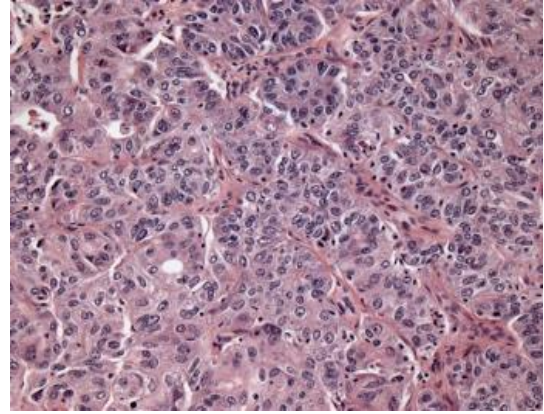
Tümör hücrelerinde ürotelyal geçiş epiteline %90'ın üzerinde benzerlik vardır. Çoğunlukla orta veya kötü diferansiye hücreler izlenir. Kötü prognozlu olup çok nadiren tanı almaktadır (86).

2.7 Derecelendirme

Endometrial karsinomlar, tümörün yapısal paternini ve hücrelerdeki nükleer özellikleri esas alan FIGO derecelendirme sistemine göre 3 kategoride incelenir. Solid alanı %5'ten az olan tümörler grade 1 (Şekil 1), %5-50 arasında solid komponent içeren tümörler grade 2, solid alanı %50'den fazla olan tümörler ise grade 3 (Şekil 2) olarak sınıflandırılır (87).



Şekil 1. Grade 1 endometrial karsinom



Şekil 2. Grade 3 endometrial karsinom

Nükleer derecelendirme sisteminde ise şekil, nükleer boyut, kromatin özellikleri gibi parametreler dikkate alınır. Nükleer derece 1 olan tümörlerde nükleus oval şekilli, hafif irileşmiş ve ince kromatinlidir. Derece 2 tümörlerdeki irileşme daha belirgin olup nükleus yuvarlak ve kromatin kabalaşmıştır. Derece 3 tümörlerde ise nükleus belirgin

iri ve pleomorfik görünümde, kromatin kaba ve düzensiz görünümde izlenir (Tablo 5) (88).

Tablo 5. Patern ve nükleer dereceye göre yapılan FIGO derecelendirme sistemi

Histolojik Derece	Histolojik Patern	Nükleer Derece
1	<%5 solid patern	Nükleus oval, hafif irileşmiş, kromatin ince
2	%5-50 solid patern	Nükleus iri, hafif yuvarlak, kromatin hafif kaba
3	>%50 solid patern	Nükleus pleomorfik, büyük, kromatin kaba ve düzensiz

Grade 1 ve 2 tümörlerin arasında prognoz açısından minimal farklılıklar bulunması, tedavi ve takip yöntemlerinin benzer olması sebebiyle “düşük dereceli” şeklinde birleştirilmesi önerileri mevcuttur (89). Seröz, berrak hücreli, undiferansiye ve mikst karsinomlar yüksek dereceli (grade 3) tümörler olarak kabul edilir (90).

2.8 Evreleme

Endometrium kanserlerinde tedavi yönetimini belirlemede ve prognozu öngörmede evreleme oldukça önemlidir. Dünyada birçok merkezde Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından önerilen TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) evreleme sistemi kullanılmakta olup Uluslararası Kanser Raporlama İşbirliği (ICRR), 2009 FIGO cerrahi evreleme sistemini kullanmayı önermektedir (91). Evreleme sistemi Tablo 6’da verilmiş olup Şekil 3’te özetlenmiştir.

Endometrial kanserlerde evreleme 1988 yılına kadar klinik olarak yapılmaktaydı. Fizik muayene, histeroskopi ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak uterus ve dışındaki yayılım değerlendirilmekteydi. Fakat yapılan çalışmalar sonucunda klinik ve cerrahi evreleme arasında bazı farklılıklar olduğu, cerrahi evreleme yönteminde evrenin daha yüksek saptandığı izlendi. Bu yüzden klinik evreleme sadece cerrahi evrelemenin yapılamadığı durumlarda tercih edilmelidir. FIGO tarafından 1988 yılında cerrahi evreleme sistemi geliştirildi (92). Yaklaşık 20 yıl kullanılan bu sistem 2009 yılında revize edildi. Yapılan düzenlemeler şu şekilde özetlenebilir: Myometrial invazyon göstermeyenler ve %50’nin altında invazyon gösterenler aynı grupta toplandı. Periton sitolojisi pozitifliği ve servikal glandüler tutulumun evreyi

etkilemediği belirtildi. Lenf nodu metastazı izlenenler pelvik ve paraaortik olacak şekilde iki gruba ayrıldı (90).

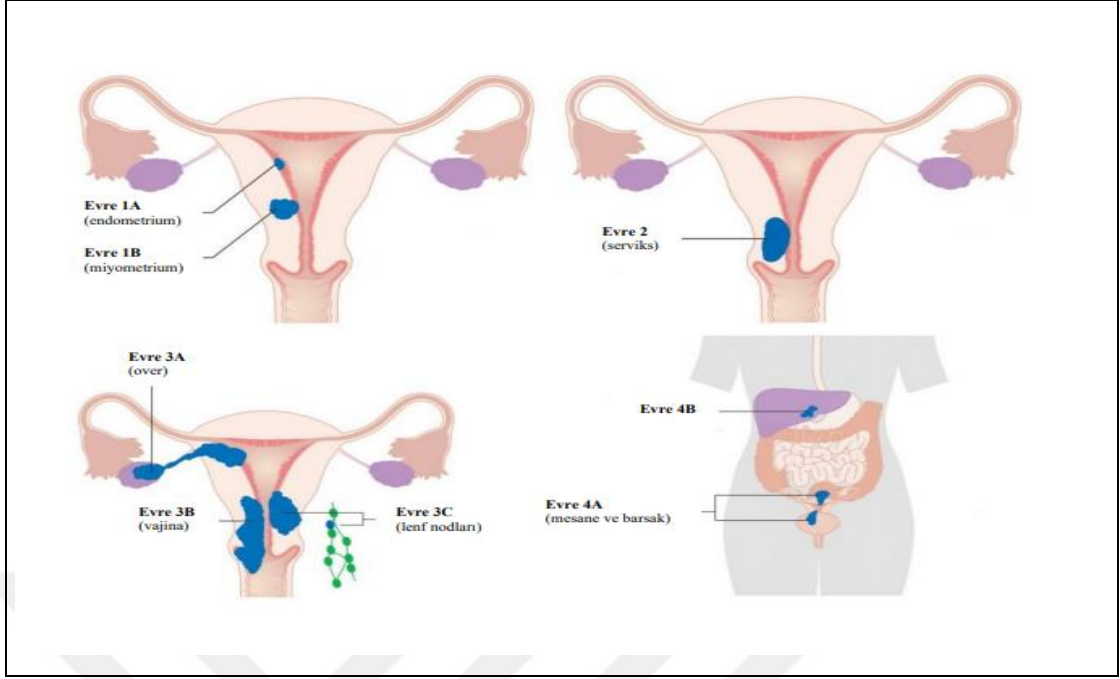
Tablo 6. Endometrial Karsinom FIGO (2009) Cerrahi Evreleme Sistemi (90)

Evre 1	Uterus korpusuna sınırlı	
	1A*	Myometriumun %50'sinden azına invaze
	1B*	Myometriumun %50'sine veya daha fazlasına invaze
Evre 2	Servikal invazyon var ancak uterusu aşmamış **	
Evre 3	Lokal ve/veya bölgesel yayılım	
	3A*	Seroza ve/veya adnekslere yayılmış
	3B*	Vajinal ve/veya parametrial tutulum
	3C*	Pelvik ya da paraaortik lenf nodlarına yayılım
	3C1*	Pelvik lenf nodlarında yayılım
	3C2*	Paraaortik lenf nodlarında yayılım
Evre 4	Mesane veya barsak mukozasına invazyon ya da uzak metastaz	
	4A*	Mesane veya barsak mukozasına invazyon
	4B*	Batın veya inguinal lenf nodları dahil uzak metastaz

* Grade 1, 2 veya 3

** Tek başına endoservikal glandüler tutulum evre I olarak kabul edilmelidir.

*** Pozitif sitoloji evrelemeden bağımsız olarak raporlanır.



Şekil 3. FIGO (2009) Cerrahi Evreleme Sistemi (88)

2.9 Prognostik Faktörler

Endometrium kanserinde evre, prognostik faktörler arasında en önemlisi olmasına rağmen benzer evrelerde olup farklı klinik sonuçlara sebep olan faktörler de gösterilmiştir (93).

2.9.1 Cerrahi evre

Endometrium kanserinde prognostik faktörler içerisinde en önemlisi evredir. Evre dört ana başlık altında değerlendiriliyor olup 5 yıllık ortalama sağkalım oranları sırasıyla %80, %60, %30 ve %5 olarak bulunmuştur (93).

2.9.2 Yaş

Endometrial karsinomda prognoz genç hastalarda daha iyi olduğu izlenmiştir (94). 50 yaş altında 5 yıllık ortalama sağkalım oranı %96.3, 51-60 yaşları arasında %87.3, 61-70 yaşları arasında %78, 71-80 yaşları arasında %70.7, 80 yaş üzeri hastalarda ise %53.6 olarak bulunmuştur (95). Yaş ilerledikçe hastalarda daha yüksek dereceli ve daha kötü prognozlu histolojik tip kanserlerin görülme sıklığının arttığı izlenmiştir. Ancak yaş, bu faktörlerden bağımsız olarak da hastalığın prognozunu etkilemektedir (95).

2.9.3 Histolojik tip

Endometrioid tip tümörlerde ortalama sağkalım oranı %92 olarak izlenirken, agresif alt tiplere sahip olan hastalarda genel sağkalım %33 olarak bildirilmiştir (96). Seröz karsinomlar lenf nodunda metastaz veya myometrial invazyon olmadığında dahi kötü prognostik özellik gösterirler (1).

Görülme sıklığı seröz karsinomda %10, berrak hücreli karsinomda %3-5, grade 3 endometrioid karsinomda %15 olarak izlenirken, kanser ilişkili ölümler değerlendirildiğinde seröz karsinom %39, berrak hücreli karsinom %8, grade 3 endometrioid karsinom %27'sinden sorumludur (97).

2.9.4 Histolojik grade

Endometrial karsinomlarda prognoz, histolojik grade ile güçlü bir ilişki içindedir. Yapılan çalışmalar grade arttıkça sağkalımın azaldığını ve rekürrens arttığını göstermiştir (98). 5 yıllık ortalama sağkalım oranları grade 1 hastalarda %92, grade 2 hastalarda %86 olarak bildirilmişken, grade 3 hastalarda %64 olarak izlenmiştir (99). Grade arttıkça myometrial invazyon, serviks yayılımı, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz ve rekürrens riski de artmaktadır (100).

2.9.5 Myometrial invazyon

Myometrial invazyon, prognostik faktörler arasında en önemlilerinden biridir. Myometrial invazyon ile ortalama sağkalım arasında izlenen ilişkide en önemli durum tümörün serozaya uzaklığı olup, mesafe 5 mm altındaysa nüks riski belirgin şekilde artmaktadır. Myometrial invazyonun %50'den fazla olduğu durumlarda lenfatik dolaşıma geçiş arttığından sağkalım azalırken nüks riski artar (101).

Myometrial invazyon göstermeyen ve myometriumun yarısından fazlasına invaze olan tümörler kıyaslandığında, 5 yıllık ortalama sağkalım sırasıyla %97.3 ve %33 olarak izlenmiştir (102).

2.9.6 Lenfovasküler invazyon

Endometrium kanserinin bütün alt tiplerinde hastalıksız ve genel sağkalım açısından bağımsız bir risk faktörü olarak izlenmektedir (103). Yapılan bir çalışmada grade 1 ve grade 3 tümörler kıyaslandığında, lenfovasküler invazyon oranları sırasıyla %2 ve %42 olarak izlenmiştir. Yine aynı çalışmada, yüzeysel ve derin myometrial invazyon

bulunan hastalarda lenfovasküler invazyon oranları %5 ve %70 olarak tespit edilmiştir (104) .

2.9.7 İstmus ve serviks yayılımı

Tümörün uterusda bulunduğu yer hastalık prognozu açısından önemlidir. İstmus veya serviks yayılımı lenf nodu metastazı, uterus dışı tutulum ve rekürrens riskini artırmaktadır (105). Nüks oranları tümör fundusta sınırlı olduğunda %13, istmus veya serviks tutulumu varlığında %44 olarak izlenmiştir (106).

2.9.8 Lenf nodu tutulumu

Lenf nodunda metastaz, endometrial karsinomda önemli prognostik faktörlerden biridir. Lenf nodunda tutulum olan hastalarda rekürrens riski, olmayan hastalara kıyasla 6 kat fazladır. 5 yıllık ortalama sağkalım oranı lenf nodunda tutulum olmayan hastalarda %90 iken, bu oran tutulum olan hastalarda %54 olarak bulunmuştur (95).

2.9.9 Tümör büyüklüğü

Endometrial karsinomlu hastalarda tümör boyutu, lenf nodunda metastaz ve sağkalım açısından önemlidir. Tümör çapı 2 cm altında olan hastalarda %4 oranında lenf nodunda metastaz görülürken, 2 cm'den büyük tümörü olan hastalarda bu oran %15 olarak saptanmıştır (107). Mayo Klinik tarafından yapılan lenfatik yayılım riskini hesaplayan skorlamada, tümör çapında sınır değer 2 cm olacak şekilde düzenlenmiştir (108).

2.9.10 Periton sitolojisi

Ekstrauterin yayılım veya kötü prognostik faktörlerin varlığında periton sitolojisi pozitifliği sağkalımı belirgin olumsuz etkiler. Ancak bu faktörlerin olmadığı durumlarda rekürrens veya sağkalım üzerine belirgin etkisi yoktur. Bu sebeple 2009 FIGO evreleme kriterlerinde periton sitolojisi yer almamaktadır (75).

2.9.11 Hormon reseptör durumu

Östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği olumlu prognostik faktörlerdendir. Progesteron reseptöründe pozitiflik daha iyi prognozla ilişkilidir. Metastatik kanserli hastalarda bile hormon reseptör pozitifliği iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur (109).

2.9.12 DNA plöidi

DNA plöidisi, lenf nodunda metastaz ve lenfovasküler invazyon ile ilişkilendirilmiştir. Plöidi, endometrioid kanserlerin erken evresinde ve seröz kanserlerde bağımsız prognostik faktördür (110).

2.9.13 Genetik ve moleküler değişiklikler

K-ras mutasyonu, endometrium kanserli olguların %10-20'sinde izlenir ve kötü prognozla ilişkilidir (111). HER2/neu ekspresyonu, metastatik hastalığı olanlarda daha sık izlenip kötü prognostik bir belirteçtir (112). P53 mutasyonu, tip 2 karsinomlarda daha sık izlenmektedir ve kötü prognostik belirteçlerden biridir (113). PTEN inaktivasyonu, iyi prognostik faktörlerden biri olup daha çok tip 1 karsinomlarda görülmektedir (114). Bcl-2 ekspresyonunda kayıp kötü prognostik bir belirteçtir (115). Tip 1 ve tip 2 endometrium kanserlerinde izlenen moleküler değişiklikler Tablo 7'de gösterilmiştir (116).

Tablo 7. Tip 1 ve 2 endometrial karsinomlarda izlenen moleküler değişiklikler

Moleküler Farklılıklar	Tip 1	Tip 2
Plöidi	Diploid	Aneuploid
K-ras mutasyonu	%15-30	%0-5
E-cadherin mutasyonu	%10-20	%90
P53 mutasyonu	%10-20	%90
PTEN inaktivasyonu	%50-80	%10
P16 inaktivasyonu	%10	%40
Beta-katenin mutasyonu	%25-40	%0-5

2.10 Tedavi

2.10.1 Primer tedavi

2.10.1.1 Uterus dışı yayılım olmayan hastalar

Endometrium kanserinde primer tedavi yöntemi cerrahidir. Standart yaklaşım olarak abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi uygulanır (90). Cerrahi evrelemenin düzgün yapılması amacıyla kontrendike olmayan hastalarda

lenfadenektomi önerilir. Operasyon sırasında dikkatlice abdominal yapılar incelenmeli ve şüpheli bölgelerden biyopsiler alınmalıdır. Peritoneal sitoloji örneği alınması da önerilmektedir (117).

Büyümüş veya şüpheli lenf nodları varlığında metastatik hastalığı dışlamak amacıyla lenf nodları çıkartılmalıdır. Metastaz kuşkusu düşük olan ve uterusu sınırlı vakalarda lenfadenektomi yapılmadan önce sentinal lenf nodu örnekleme yapılabilir (117).

2.10.1.2 Cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalar

Uterusa sınırlı vakalarda radyoterapi ile rekürrens %15'ten %2'ye düştüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (118). Başlangıçta seçilmiş hastalarda kemoterapi seçeneği de düşünülebilir. Östrojen ve progesteron reseptörü pozitifliği olan, endometrioid histoloji izlenen vakalarda hormonal tedavi kullanılabilir. Hastalar operasyona uygun duruma geldiklerinde cerrahi yöntemler uygulanmalıdır (119).

2.10.1.3 Uterus dışı yayılımı olan hastalar

Ekstrauterin yayılım şüphesi olan durumlarda görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmalıdır. Cerrahi tedavide asıl amaç rezidü hastalık bırakmamaktır. Bu sebeple gerekli durumlarda debulking cerrahi uygulanabilir (120).

Unrezektabl ekstrauterin yayılımı olan vakalarda radyoterapi veya brakiterapi uygulanmalıdır. Daha sonra hasta cerrahi açısından tekrar değerlendirilmelidir (121).

2.10.2 Adjuvan tedavi

2.10.2.1 Uterusa sınırlı hastalık

Adjuvan tedavi kararını verirken cerrahi evreleme yol göstericidir. Evre 1 endometrium kanseri olguları risk faktörlerine bağlı olarak değerlendirilir (122).

Temel tedavi yaklaşımı, myometrial invazyonu fazla ve derecesi (grade) yüksek olan hastalara agresif tedavi verilmesidir (123). Evre 1 endometrial karsinomlu, uterusu sınırlı olgularda adjuvan kemoterapinin (KT) gerekliliği tartışmalıdır. Ek risk faktörü izlenmeyen evre 1 karsinomlu hastaların 5 yıllık ortalama sağkalım oranı %92.5 olarak bulunmuştur (124). FIGO evreleme sisteminin kullanılmaya başlamasından sonra evre 1 karsinomlarda adjuvan kemoterapi verilme sıklığı azalmış olup evre 2 karsinomlarda adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Cerrahi sınırın negatif saptandığı hastalarda,

serviks tutulumu ve uterus dışı yayılım izlenmiyorsa adjuvan kemoterapi tercih edilmeyebilir (125).

2.10.2.2 Adjuvan radyoterapi

Adjuvan tedaviler arasında en sık radyoterapi kullanılmakta olup, cerrahi esnasında izlenmeyen lokal hastalığın eradikasyonu amaçlanmaktadır. Düşük riskli hastalarda radyoterapinin faydasını gösteren net bir kanıt bulunamamıştır (126).

Erken evre endometrial karsinomlarda radyoterapinin rolü prospektif çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar adjuvan eksternal radyoterapi (ERT) kullanımının, ortalama sağkalım üzerine pozitif bir etkisinin olmadığını ve yarattığı toksisite sebebiyle lokal nükslerin önlenmesinde faydasının düşük olduğunu göstermiştir (122).

Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) kullanımı jinekolojik kanserlerde yaygınlaşmaktadır. IMRT, hedef dokuları daha iyi sarar ve normal dokuların korunmasını sağlar. Az sayıdaki çalışmada toksisitenin daha az olduğu gösterilmiştir (127).

2.10.2.3 Adjuvan kemoterapi

Yüksek riskli, erken evre endometrioid tip kanserlerde adjuvan kemoterapinin rolü tartışmalıdır. Fakat yapılan PORTEC-3 çalışmasında, özellikle lenf nodu pozitifliği olan hastalarda önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (128). Yüksek riskli hastalarda adjuvan kemoradyoterapi, tek başına verilen radyoterapiye kıyasla hastalıksız ve progresyonsuz sağkalımı büyük ölçüde iyileştirmiştir (129).

PORTEC-3 çalışmasında tek başına adjuvan kemoradyoterapi ve cerrahiyi takiben yalnızca radyoterapi alan hastalar karşılaştırıldı. 5 yıllık hastalıksız sağkalım, sadece radyoterapi alan grupta %68.6 iken, kemoradyoterapi grubunda %75.5 olarak bulundu. Evre 3 endometrial karsinomlu olgularda 5 yıllık sağkalım radyoterapi grubunda %69.8 iken, kemoradyoterapi grubunda %78.7, evre 1 ve 2 hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım kemoradyoterapi grubunda %80.8, radyoterapi grubunda %76.7 olarak izlendi (128).

2.10.3 Metastatik veya rekürren hastalıkta tedavi

2.10.3.1 Bölgesel hastalık

Lokal nüks izlenen hastalarda ileri tedavi yöntemleri uygulanmalıdır. Pelvise veya vajinaya sınırlı rekürren hastalıkta ikinci basamak tedaviler etkilidir. Radyoterapi öyküsü olmayan ya da brakiterapi almış olan nüks olgularda brakiterapiyle birlikte radyoterapi veya cerrahi önerilir. İzole vajinal rekürren hastalıkta radyoterapi ile tedavi iyi sonuçlar vermektedir. Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %50-70 olarak izlenmiştir (130).

Radyoterapi sonrası pelvise sınırlı rekürren hastalık nadir olarak izlenir. Bu tip hastalarda tedavi tartışmalıdır. Daha önce eksternal radyoterapi alan olgularda rekürrens geliştiği zaman öncelikle cerrahi (intraoperatif radyoterapi ile birlikte ya da radyoterapi olmaksızın), daha sonra hormonal tedavi ve kemoterapi önerilmektedir. Radikal cerrahi uygulanan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %20 olarak izlenmiştir (131).

2.10.3.2 Sistemik hastalık

Asemptomatik, düşük dereceli, hormon reseptörü pozitifliği olan ve kemoterapi sonrası progresyon gelişen olgularda hormonoterapi kullanılabilir. Yüksek dereceli, yaygın metastazı olan, semptomatik hastalar radyoterapi ile birlikte veya tek başına kemoterapi ile tedavi edilebilir (131).

2.10.3.3 Hormonal Tedavi

Metastatik veya rekürren hastalıkta hormonal tedavinin etkinliği yalnızca endometrioid histolojiye sahip tümörlerde incelenmiştir. Hormonal tedavi yalnızca düşük gradeli, endometrioid histolojiye sahip, düşük tümör yükü olan ve yavaş yayılım gösteren tümörlerde kullanılmalıdır. (132).

İlaç veya dozların birbirlerine net üstünlükleri bulunamamıştır. Metastatik hastalarda yanıtı belirleyen faktörler, iyi diferansiyasyon gösteren tümörler, hormon reseptör ekspresyonu, hastalıksız sürenin uzun olması, lokasyon ve pelvis dışı yayılım durumudur. Özellikle hormon reseptörü pozitif, düşük gradeli metastatik hastalar tedavilere iyi yanıt vermektedir (133).

2.10.3.4 Kemoterapi

Endometrial karsinom tedavisinde etkinliği kanıtlanmış üç sınıf sitotoksik ajan tanımlanmıştır. Bunlar sisplatin, paklitaksel ve doksorubisin'dir. 273 hastadan oluşan bir çalışmada paklitaksel, doksorubisin, sisplatin protokolü, doksorubisin, sisplatin protokolüne göre üstün bulunmuştur. Fakat periferik nöropati başta olmak üzere artmış toksisite izlenmiştir. Daha düşük toksisite riski olan paklitaksel, karboplatin protokolüdür. Over kanseri olgularında rutin kullanılan bu protokol, ileri evre endometrial karsinomlarda da etkilidir (134). Bir çalışmada paklitaksel, karboplatin protokolü ile paklitaksel, doksorubisin, sisplatin protokolü karşılaştırılmış olup nüks ve sağkalım oranları benzer bulunmuştur. Toksisite açısından ise paklitaksel, karboplatin protokolü daha iyi sonuçlar vermiştir (135).

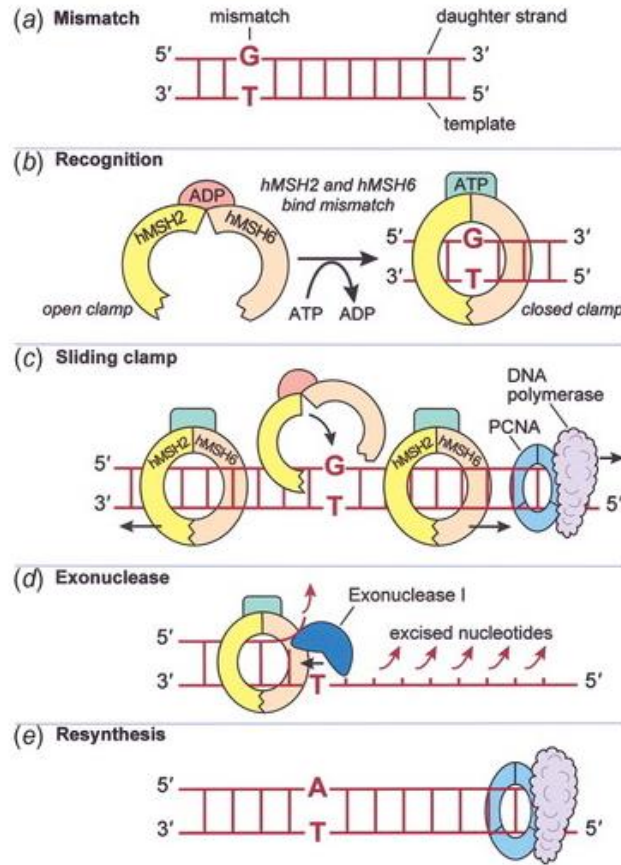
Yüksek riskli, metastatik ve rekürren hastalık durumunda hastanın tolere ettiği ölçüde çoklu ajan kemoterapi rejimleri tercih edilmelidir (136).

2.11 Mikrosatellit İnstabilite

Mikrosatellitler 3-100 kez tekrarlayan, 1-6 nükleotidden oluşan DNA dizilerinin kısa parçaları şeklinde tanımlanmıştır. Birçok önemli gen grubuyla yakından ilişkilidirler (10).

DNA sentezi esnasında baz-baz hatalı eşleşmeleri gibi nükleotid birleşme bozuklukları görülebilir. DNA Polimeraz, normalde bu yanlış eşleşmelerin %99'unu ortadan kaldırmaktadır. Ancak mikrosatellitlerde ardışık tekrar dizileri olduğu için verimsiz düzeltmeye yatkındırlar. Ekleme-silme şeklinde mutasyonlar da mikrosatellitlerde izlenebilmektedir (11). Bu mutasyonların engellenmesi ve genom bütünlüğünün sağlanması amacıyla bir takım DNA onarım mekanizmaları bulunmaktadır (12).

Replikasyon sırasında meydana gelen DNA hatalı eşleşmeleri MMR tarafından tespit edilir. MMR, DNA'yı tarar, hatalı eşleşmiş nükleotid çiftlerini tanır ve tamir sürecini başlatır. Exonükleaz 1 yanlış dizilimi keser ve sonrasında DNA Polimeraz tarafından sentezlenmenin yeniden yapılmasını sağlar (Şekil 4) (11).



Şekil 4. S fazındaki nükleotid uyumsuzluğunun MMR ile onarımı (11)

DNA hatalı eşleşme onarımı MMR proteinleri olan MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2'den oluşmaktadır. MMR proteinleri, baz-baz hatalı eşleşmelerini ve ekleme-silme mutasyonlarını düzelterek hücrenin apoptoza gidişini sağlamaktadır. Bu genlerde mutasyon olduğunda ilgili proteinlerde fonksiyon kaybı görülmekte ve DNA MMR sisteminin işlevi bozulmaktadır. Böylelikle mikrosatellit çiftlerinin sayısı değişmekte ve MSI şeklinde fenotipe yansımaktadır. Diğer bir ifadeyle tekrarlayan birimlerin eklenmesi veya eksilmesinden dolayı ortaya çıkan mikrosatellit uzunluğundaki değişiklikler MSI olarak adlandırılır (13).

MSI ilk olarak 1993 yılında HNPCC (Lynch) sendromunda tanımlanmıştır. Bu sendromda kolorektal kanserlerin yanı sıra endometrium, mide, pankreas, over gibi farklı kanser çeşitleri de görülmektedir. HNPCC ile ilişkili izlenen en sık ikinci kanser endometrium kanseridir. HNPCC sendromlu hastalarda endometrial karsinom gelişme sıklığı %27-71 olarak bulunmuştur (137).

MSI yalnızca HNPCC ilişkili kanserlerde değil, sporadik endometrial karsinomların da %25-30'unda izlenmektedir (138). Endometrial karsinomda MSI izlenen olguların büyük bir kısmı endometrioid histolojik tipe sahiptir (139).

MSI'nin yeni yöntemlerle tespitinin kolaylaşması ile birlikte birçok çalışma yapılmıştır. Endometrial karsinomlu hastalarda MSI görülen grupta, lenfositlerin yüzeyinde bulunan CD8 ve PD-1 ekspresyonu ile tümör hücrelerinin yüzeyinde izlenen PD-L1 ekspresyonlarının, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum MSI izlenen endometrial karsinomlu olgularda anti PD-1/PD-L1 immünoterapisi ile iyi sonuçlar alınabileceğini göstermektedir. Bu sebeple immün kontrol noktası inhibitörlerinin faydalarını öngörmede mikrosatellit instabilitenin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (140).

FDA, 2017 yılında MMR eksikliği saptanan solid tümörlerde PD-1 antikoru olan Pembrolizumab'ın kullanımına onay vermiştir (141).

Endometrial karsinomlarda MSI araştırılmasının bir önemi de immünoterapi açısından yol gösterici olmasına ek olarak Lynch (HNPCC) Sendromu saptanan hastalarda gelişebilecek diğer maligniteler açısından da hastaların takip altına alınmasıdır. Otozomal dominant kalıtım göstermesi sebebiyle diğer aile bireylerinin de taramaya alınması ve takipte kalması sağlanmış olur (142).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olgular

Bu çalışma Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında 15.01.23-15.03.23 tarihleri arasında yapıldı. Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji ve Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine Haziran 2018-Ekim 2022 tarihleri arasında başvuran endometrium kanserli olgular incelendi. 18 yaş üzerinde olan, cerrahisi hastanemizde yapılan ve dış merkezde opere olup FIGO (2009) cerrahi evrelemesi yapılması için yeterli patoloji preparatına sahip olan, uygun tekniklerle MSI testleri çalışıldığında anlamlı sonuç saptanan endometrium kanserli olgular çalışmaya dahil edildi. Çalışma 204 hasta ile yapıldı.

3.2 Amaç

Çalışmamızda Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran endometrium kanserli olgularda immünohistokimyasal yöntemle MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 belirteçleri kullanılarak MSI araştırılmıştır. MSI saptanan tümörlerin sıklığı, prognostik faktörlerle ilişkisi ve tedavi yanıtı değerlendirildi. Hastanemizdeki olgulardan elde edilen veriler eşliğinde MSI'nin endometrial kanserlerin prognozu ve tedavisindeki önemine ilişkin literatüre katkı sunulması amaçlandı.

3.3 Dışlama Kriterleri

18 yaşın altında olan, dış merkezde opere olup FIGO (2009) cerrahi evrelemesi yapılması için uygun patoloji preparatına sahip olmayan, uygun tekniklerle MSI testleri çalışıldığında şüpheli sonuç veren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.4 Yöntem

Olgular hastane elektronik bilgi yönetim sistemi ve arşiv dosyalarından retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların tanı ve takiplerindeki verileri belirlenen parametreler eşliğinde kaydedilmiştir.

Hastaların yaşı, tanı tarihi, tanı anında FIGO (2009) cerrahi evresi, histolojik alt tipi (2003 DSÖ sınıflamasına göre), lenfovasküler invazyon derecesi, myometrial invazyon derecesi, grade, lenf nodu metastazı, tümör çapı, serviks stroma tutulumu,

CA125 değeri, kemoterapi alma durumu, mikrosatellit instabilite sonuçları incelenerek veri tabanına kaydedildi. Ayrıca kemoterapi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki radyolojik görüntülemelerine bakılarak tedavi yanıtları değerlendirildi ve veri tabanına kaydedildi.

Hastalarda immünohistokimyasal yöntemle MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 belirteçleri kullanılarak MSI araştırılmıştır. En az bir lokusta instabilite saptanan hastalar MSI, instabilite saptanmayan hastalar MSS (mikrosatellit stabil) olarak kabul edildi.

3.5 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics 25.0 programı kullanılmıştır. Veri analizinde tanımlayıcı ve karşılaştırmaya yönelik yöntemler kullanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri belirlenmiştir. Çözümleyici analizlerde, kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare ve uygun yerlerde Fisher'ın kesin ki-kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun belirlenmesinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile uygulanmıştır. Ortalamaların karşılaştırılmasında, normal dağılıma uyan gruplar için Student-t testi, uymayan gruplar için Mann-Whitney u testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3.6 Etik Kurul Araştırma İzni

Çalışmaya başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.12.2022 tarih, B.30.2.ODM.0.20.08/826-866 sayılı ve 2022/555 OMU KAEK no ile onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda endometrium kanseri tanısı alan 204 hasta incelendiğinde, yaş ortalaması 61.46 (± 10.48), en düşük yaş 33, en yüksek yaş 96, median değer 62 olarak izlendi.

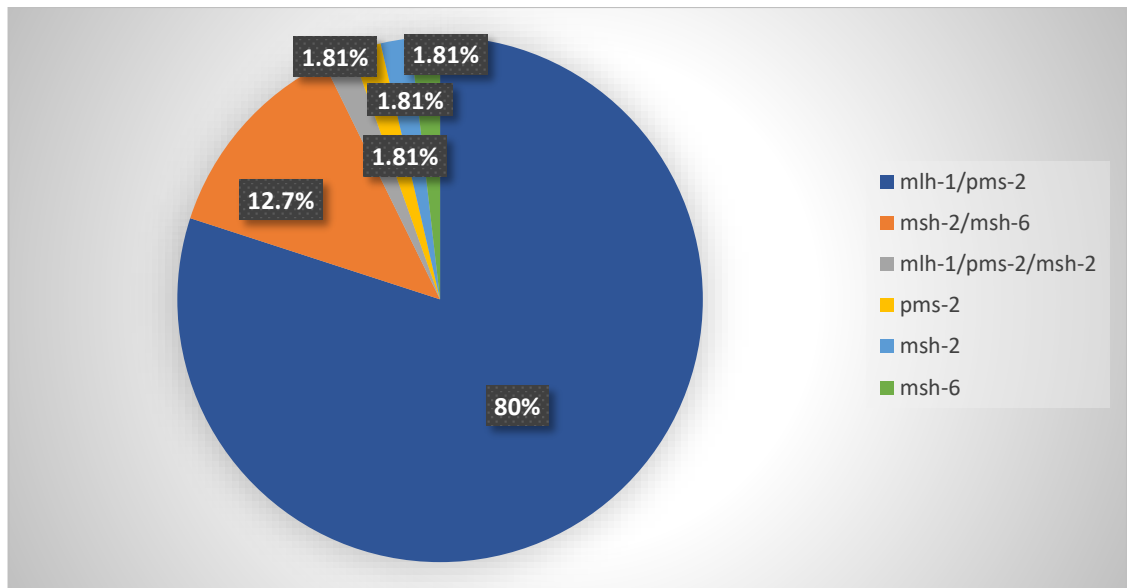
MSI saptanan hasta sayısı 55 (%26.96), MSS hasta sayısı 149 (%73.04) olarak izlendi. MSI hastalarda yaş ortalaması 63.15 (± 9.01), MSS hastalarda yaş ortalaması 60.84 (± 10.93) olarak saptandı (Tablo 8). MSI ve MSS hastalar tanı yaşları açısından istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0.163$, Student-t testi).

Tablo 8. Olguların dağılımı ve yaş ortalamaları

		Ortalama	Standart Sapma	Median	Minimum	Maksimum	p
MMR	MSS (n=149)	60.84	10.93	61.00	33.00	96.00	0.163
	MSI (n=55)	63.15	9.01	64.00	38.00	82.00	
Toplam (n=204)		61.46	10.48	62.00	33.00	96.00	-

MSI saptanan hastaların 44'ünde (%80.0) mlh-1/pms-2, 7'sinde (%12.72) msh-2/msh-6, 1'inde (%1.81) mlh-1/pms-2/msh-2, 1'inde (%1.81) pms-2, 1'inde (%1.81) msh-2, 1'inde (%1.81) msh-6 ekspresyon kaybı izlendi (Tablo 9).

Tablo 9. MSI saptanan hastalarda ekspresyon kayıplarının dağılımı



Hastaların tanı anındaki FIGO (2009) cerrahi evreleri incelendiğinde 137 hasta (%67.16) evre 1A, 40 hasta (%19.61) evre 1B, 12 hasta (%5.88) evre 2, 12 hasta (%5.88) evre 3, 3 hasta (%1.47) evre 4 olarak izlendi.

Evre 1A hastaların 112'si (%81.75) MSS, 25'i (%18.25) MSI, evre 1B hastaların 22'si (%55) MSS, 18'i (%45) MSI, evre 2 hastaların 9'u (%75) MSS, 3'ü (%25) MSI, evre 3 hastaların 6'sı (%50) MSS, 6'sı (%50) MSI izlenirken tanı anında evre 4 olan hastaların tümü MSI olarak saptandı. Bu bulgular eşliğinde MSI hastalarda tanı anında evrenin MSS hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$, Pearson ki-kare testi) (Tablo 10).

Tablo 10. MSI ve MSS olguların FIGO (2009) cerrahi evreleme sistemine göre dağılımı

		MMR						p
		MSS (n=149)		MSI (n=55)		Toplam (n=204)		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
FIGO Evre	1A	112	81,75	25	18,25	137	67,16	-
	1B	22	55,00	18	45,00	40	19,61	
	2	9	75,00	3	25,00	12	5,88	
	3	6	50,00	6	50,00	12	5,88	
	4	0	0,00	3	100,00	3	1,47	
FIGO Evre	1A	112	81,75	25	18,25	137	67,16	<0,001
	>1A	37	55,22	30	44,78	67	32,84	

Hastaların histolojik alt tipleri incelendiğinde 161 hasta (%78.92) düşük dereceli endometrioid karsinom, 22 hasta (%10.78) yüksek dereceli endometrioid karsinom, 7 hasta (%3.43) seröz karsinom, 6 hasta (%2.94) berrak hücreli karsinom, 4 hasta (%1.96) müsinöz karsinom, 2 hasta (%0.98) mikst karsinom, 1 hasta (%0.49) dediferansiye karsinom, 1 hasta (%0.49) karsinosarkom olarak izlendi.

Hastalar endometrioid ve non-endometrioid olarak iki başlık altında toplandı. Mikst karsinom saptanan 2 hastada seröz komponent oranı %25'ten fazla olduğu için non-endometrioid gruba dahil edildi. MSI ve MSS hastalar arasında histolojik alt tip olarak istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.388$, Pearson ki-kare testi) (Tablo 11).

Tablo 11. MSI ve MSS hastalarda histolojik alt tip oranları

		MMR						p
		MSS (n=149)		MSI (n=55)		Toplam (n=204)		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Histolojik Tip	Düşük dereceli end. karsinom	125	77,64	36	22,36	161	78,92	-
	Yüksek dereceli end. karsinom	7	31,82	15	68,18	22	10,78	
	Seröz karsinom	7	100,00	0	0,00	7	3,43	
	Berrak hücreli karsinom	4	66.67	2	33.33	6	2,94	
	Müsinöz karsinom	4	100,00	0	0,00	4	1,96	
	Mikst karsinom	2	100,00	0	0,00	2	0.98	
	Dediferansiye karsinom	0	0,00	1	100,00	1	0,49	
	Karsinosarkom	0	0,00	1	100,00	1	0,49	
Histolojik Tip	Endometrioid	132	72,13	51	27,87	183	89,71	0.388
	Non-endometrioid	17	80,95	4	19,05	21	10,29	

Hastalar FIGO derecelendirme sistemine göre 3 kategoriye ayrıldı. 77 hasta (%37.75) grade 1, 88 hasta (%43.14) grade 2, 39 hasta (%19.12) grade 3 olarak izlendi. Grade 1 izlenen 70 hasta (%90.91) MSS, 7 hasta (%9.09) MSI, grade 2 izlenen 60 hasta (%68.18) MSS, 28 hasta (%31.82) MSI, grade 3 izlenen 19 hasta (%48.72) MSS, 20 hasta (%51.28) MSI olarak saptandı. Bulgular eşliğinde MSI hastalarda grade, MSS hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.001$, Pearson ki-kare testi) (Tablo 12).

Tablo 12. MSI ve MSS hastalarda FIGO derecelendirme sistemine göre grade dağılımı

		MMR						p
		MSS (n=149)		MSI (n=55)		Toplam (n=204)		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Grade	1	70	90,91	7	9,09	77	37,75	<0,001
	2	60	68,18	28	31,82	88	43,14	
	3	19	48,72	20	51,28	39	19,12	

Olguların lenfovasküler invazyon (LVI) dereceleri incelendiğinde, 138 hastada (%67.65) LVI saptanmadı. 18 hastada (%8.82) fokal, 48 hastada (%23.53) yaygın LVI izlendi. LVI saptanmayan hastaların 111'i (%80.43) MSS, 27'si (%19.57) MSI, fokal LVI izlenen hastaların 12'si (%66.67) MSS, 6'sı (%33.33) MSI, yaygın LVI izlenen hastaların 26'sı (%54.17) MSS, 22'si (%45.83) MSI olarak bulundu. MSI hastalarda lenfovasküler invazyon derecesi, MSS hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek izlendi (p<0.001, Linear by linear association) (Tablo 13)

Tablo 13. MSS ve MSI olgularda lenfovasküler invazyon görülme sıklığı

		MMR						p
		MSS (n=149)		MSI (n=55)		Toplam (n=204)		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
LVİ	Yok	111	80,43	27	19,57	138	67,65	<0,001
	Fokal	12	66,67	6	33,33	18	8,82	
	Yaygın	26	54,17	22	45,83	48	23,53	

Olguların myometrial invazyon (MMI) varlığı incelendiğinde, 42 hastada (%20.59) MMI saptanmazken, 162 hastada (%79.41) MMI izlendi. MMI izlenmeyen hastaların 41'i (%97.62) MSS, 1'i (%2.38) MSI, MMI izlenen hastaların 108'i (%66.67) MSS, 54'ü (%33.33) MSI olarak saptandı. MSI hastalarda MMI varlığı, MSS hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek saptandı (p<0.001, Pearson ki-kare testi) (Tablo 14).

Tablo 14. MSS ve MSI olgularda myometrial invazyon görülme sıklığı

		MMR						p
		MSS (n=149)		MSI (n=55)		Toplam (n=204)		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
MMİ	Yok	41	97,62	1	2,38	42	20,59	<0,001
	Var	108	66,67	54	33,33	162	79,41	

Olgularımızda lenf nodu metastazı (LNM) varlığı incelendiğinde, 189 hastada (%92.65) LNM saptanmazken, 15 hastada (%7.35) LNM izlendi. LNM izlenmeyen hastaların 145'i (%76.72) MSS, 44'ü (%23.28) MSI, LNM izlenen hastaların 4'ü (%26.27) MSS, 11'i (%73.33) MSI olarak saptandı. MSI hastalarda LNM varlığı, MSS hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ($p<0.001$, Fisher'ın kesin ki-kare testi) (Tablo 15).

Tablo 15. MSS ve MSI hastalarda lenf nodu metastazı sıklığı

		MMR						p
		MSS (n=149)		MSI (n=55)		Toplam (n=204)		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
LNM	Yok	145	76,72	44	23,28	189	92,65	<0,001
	Var	4	26,67	11	73,33	15	7,35	

Olgularımızın serviks stroma tutulumu (SST) incelendiğinde, 186 hastada (%91.18) SST izlenmezken, 18 hastada (%8.82) SST saptandı. SST izlenmeyen hastalardan 138'i (%74.19) MSS, 48'i (%25.81) MSI olarak bulundu. MSI ve MSS hastalar arasında, SST varlığı açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0.267$, Fisher'ın kesin ki-kare testi) (Tablo 16).

Tablo 16. MSS ve MSI hastalarda serviks stroma tutulum sıklığı

		MMR						p
		MSS (n=149)		MSI (n=55)		Toplam (n=204)		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
SST	Yok	138	74,19	48	25,81	186	91,18	0,267
	Var	11	61,11	7	38,89	18	8,82	

Olguların tümör çapları değerlendirildiğinde, ortalama 33.96 (± 18.26) mm, en düşük 5 mm, en yüksek 120 mm, median değer 30 mm olarak izlendi.

MSS hastalarda ortalama tümör çapı 31.95 (± 16.78) mm, MSI hastalarda ortalama tümör çapı 39.42 (± 20.96) mm olarak bulundu. MSI hastalarda tümör çapı, MSS hastalara göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0.008$, Mann-Whitney u testi) (Tablo 17).

Tablo 17. MSS ve MSI olguların ortalama tümör çapları

		Tümör çapı (mm)					p
		Ortalama	Standart Sapma	Median	Min	Maks	
MSİ	MSS (n=149)	31,95	16,78	30,00	5,00	95,00	0,008
	MSI (n=55)	39,42	20,96	35,00	11,00	120,00	
Toplam (n=204)		33,96	18,26	30,00	5,00	120,00	-

Mayo Klinik tarafından yapılan lenfatik yayılım riskini hesaplayan skorlamada, tümör çapında sınır değer 2 cm olacak şekilde düzenlenmiştir (108). Sınır değer 2 cm olarak ele alındığında, 2 cm ve altı tümör boyutuna sahip hastaların %81.82'si MSS, %18.18'i MSI, 2 cm üzerinde tümör boyutuna sahip hastaların %69.80'i MSS, %30.20'si MSI olarak izlendi. Cut-off değer 20 mm olarak incelendiğinde MSI ve MSS hastalar arasında tümör çapları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.086$, Pearson ki-kare testi) (Tablo 18).

Tablo 18. MSS ve MSI olguların 2 cm cut-off değer ile tümör çaplarının değerlendirilmesi

		MMR						p
		MSS (n=149)		MSI (n=55)		Toplam (n=204)		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Tümör çapı	≤20 mm	45	81,82	10	18,18	55	26,96	0,086
	>20 mm	104	69,80	45	30,20	149	73,04	

Olguların CA125 düzeyleri cut-off değer 35 alınarak incelendi. CA125 düzeyi 35 ve altında olan hastaların 125'i (%77.64) MSS, 36'sı (%22.36) MSI olarak izlendi. CA125 düzeyi 35 üzerinde olan hastaların 24'ü (%55.81) MSS, 19'u (%44.19) MSI

olarak izlendi. MSI hastalarda CA125 düzeyleri, MSS hastalara göre istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ($p=0.004$) (Tablo 19).

Tablo 19. MSS ve MSI olgularda CA125 değerlerinin dağılımı

		MMR						p
		MSS (n=149)		MSI (n=55)		Toplam (n=204)		
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
		(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	
CA-125	≤35	125	77,64	36	22,36	161	78,92	0,004
	>35	24	55,81	19	44,19	43	21,08	

Olguların kemoterapi alma durumları incelendiğinde, 204 hastanın 24'ü (%11.76) KT almıştı.

Hastaların tedavi cevapları tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık ve progresyon olarak 4 başlık altında toplandı. Kemoterapi alan 24 hastanın 11'i MSS idi. Bu 11 hastanın 8'inde (%72.7) tam yanıt, 1'inde (%9.1) parsiyel yanıt, 1'inde (%9.1) stabil hastalık, 1'inde (%9.1) progresyon izlendi. Kemoterapi alan 13 MSI hastanın 1'inde (%7.7) tam yanıt, 6'sında (%46.2) parsiyel yanıt, 2'sinde (%15.4) stabil hastalık, 4'ünde (%30.8) progresyon izlendi (Tablo 20).

Tablo 20. MSS ve MSI hastalarda kemoterapi yanıtı

		Tam yanıt		Parsiyel yanıt		Stabil hastalık		Progresyon		Toplam	
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
MMR	MSS	8	72.7	1	9.1	1	9.1	1	9.1	11	45.8
	MSI	1	7.7	6	46.12	2	15.4	4	30.8	13	54.2

Kemoterapi alan 11 MSS hastanın 8'inde (%72.7) tam yanıt izlenirken, 13 MSI hastanın yalnızca 1'inde (%7.7) tam yanıt mevcuttu (Tablo 21).

Tablo 21: MSS ve MSI hastalarda kemoterapi sonrası tam yanıt görülme sıklığı

		Tam yanıt					
		Yok		Var		Toplam	
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
MMR	MSS	3	27,3	8	72,7	11	45,8
	MSI	12	92,3	1	7,7	13	54,2

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda endometrium karsinomlu olgularda immünohistokimyasal yöntemle MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 belirteçleri kullanılarak MSI araştırılmıştır. MSI saptanan tümörlerin sıklığı, prognostik faktörlerle ilişkisi ve tedavi yanıtı değerlendirildi.

Literatürde endometrial karsinomun 40 yaşın altında, premenopozal dönemde nadiren görüldüğü bildirilmiştir (143). Dünyada endometrium kanseri tanısı alan hastaların çoğunluğu 50-65 yaş arasında olup ortalama tanı yaşı 61 olarak izlenmiştir (144). Çalışmamızdaki hastaların ortalama tanı yaşı 61.46 (± 10.48) olup, 204 hastadan yalnızca 2 tanesi 40 yaşın altında tanı almıştır. Bildirilen verilen eşliğinde çalışmamızdaki bulgular literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır.

Literatürde endometrial karsinomlar içerisinde MSI görülme sıklığına bakıldığında bu çalışmalarda farklı oranlar izlenmiştir. Black ve ark. yaptığı bir çalışmada, endometrial karsinomlar içerisinde MSI görülme sıklığı %20 olarak saptanmıştır (145). Garg ve ark. tarafından 2009 yılında yapılan bir çalışmada bu oran %45 olarak bulunmuştur (146). Kunitomi ve ark. tarafından yapılan güncel bir çalışmada ise MSI oranı %30 olarak saptanmıştır (147). Çalışmamızda ise tüm hastalar içerisinde MSI izlenme oranı %26.96 olarak bulundu. Çalışmalardaki farklı sonuçların nedeni olarak çalışma gruplarının sayıca az olması, retrospektif çalışmalar, MSI tespiti için farklı yöntemlerin kullanılması ve etnik farklılıklar olabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda MSI ve MSS hastaların ortalama tanı yaşları ile ilgili birbiriyle çelişen sonuçlar bulunmaktadır. Yamashita ve ark. yaptığı çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da MSI saptanan hastaların yaş ortalamasının, MSS hastalara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (140). Buna karşın, Bilbao ve ark. yaptığı çalışmada ise, istatistiksel anlamlı şekilde MSI saptanan olgular daha ileri yaşta bulunmuştur (148). Çalışmamızda ise MSI hastalarda yaş ortalaması 63.15 (± 9.01) iken, MSS hastalarda yaş ortalaması 60.84 (± 10.93) olarak bulundu ($p=0.163$). Lynch (HNPCC) sendromu ilişkili endometrial karsinomların, sporadik olgulara göre daha erken yaşta ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu sebeple literatürde MSI ile yaş arasında yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar çıkmasına neden olarak, çalışmalardaki Lynch

sendromlu olguların sayılarının bilinmiyor olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hashmi ve ark. tarafından 2009 yılında yalnızca tip 1 endometrial karsinomlarla yapılan bir çalışmada %60 oranında mlh-1/pms-2 ekspresyon kaybı izlenmiştir (149). Benzer şekilde Haruma ve ark. 2018 yılında yaptığı bir çalışmada en sık görülen ekspresyon kaybının mlh-1/pms-2 olduğu saptanmıştır (150). Çalışmamızda MSI saptanan hastaların 44'ünde (%80.0) mlh-1/pms-2, 7'sinde (%12.72) msh-2/msh-6, 1'inde (%1.81) mlh-1/pms-2/msh-2, 1'inde (%1.81) pms-2, 1'inde (%1.81) msh-2, 1'inde (%1.81) msh-6 ekspresyon kaybı izlendi. DNA MMR sisteminde, mlh-1 ve pms-2'nin dimerleştiği ve böylelikle kompleks oluşturduğu, buna bağlı olarak da mlh-1 ekspresyon kayıplarına en sık pms-2 kaybının eşlik ettiği bildirilmiştir (151). Bu bulgular eşliğinde çalışmamızda saptandığı gibi, en sık gözlenen ekspresyon kaybının mlh-1/pms-2 olması literatür ile uyumludur.

Taner ve ark. endometrium karsinomlu olguları değerlendirdiği bir çalışmada, olguların %56.9'u evre 1A, %26.8'i evre 1B, %5.7'si evre 2, %8.9'u evre 3, %1.6'sı evre 4 olarak saptanmıştır (152). Kommoss ve ark. 2018 yılında yaptığı bir çalışmada ise hastaların %61.1'i evre 1A, %19.7'si evre 1B, %5.8'i evre 2, %13.5'i de evre 3-4 olarak bulunmuştur (153). Çalışmamızda hastaların tanı anındaki FIGO (2009) cerrahi evreleri incelendiğinde, 137 hasta (%67.16) evre 1A, 40 hasta (%19.61) evre 1B, 12 hasta (%5.88) evre 2, 12 hasta (%5.88) evre 3, 3 hasta (%1.47) evre 4 olarak izlendi. Yapılan çalışmalarda endometrial karsinomlu hastaların büyük bir kısmının (%66-80) erken evrede tanı aldığı bildirilmiştir (154). Çalışmamızdaki hastaların evre dağılımı literatür ile uyumlu izlenmiştir.

Şahintürk ve ark. 2019 yılında yaptığı bir çalışmada, MSI saptanan olgularda evre 1 %26.3, evre 2 %31.6, evre 3 %42.1 oranında izlenmiş olup, MSI hastaların tanı anında MSS hastalara göre daha ileri evrede olduğu istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (155). An ve ark. 2007 yılında yaptığı bir çalışmada endometrium kanserli evre 1 hastaların %27'sinde MSI izlenirken, evre 2-3-4 hastalarda MSI görülme oranı %58 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (156). Çalışmamızda ise evre 1A hastaların %18.25'i, evre 1B hastaların %45'i, evre 2 hastaların %25'i, evre 3 hastaların %50'si, evre 4 hastaların tümü MSI olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda MSI hastaların tanı anında MSS hastalara kıyasla daha ileri evrede olması istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuş olup ($p=0.014$) literatür ile uyumludur.

Literatürde endometrial karsinomların alt tipleri incelendiğinde, en sık görülen endometrioid tip olup, seröz ve berrak hücreli karsinomlar %10'undan azını, karsinosarkomlar da %5'inden azını oluşturur (70). Çalışmamızda olguların %89.7'si endometrioid karsinom, %3.43'ü seröz karsinom, %2.94'ü berrak hücreli karsinom, %1.96'sı müsinöz karsinom, %0.98'i mikst karsinom, %0.98'i diğer nadir alt tipler olarak izlenmiş olup dağılım literatür ile uyumludur.

Çalışmamızdaki olgular endometrioid ve non-endometrioid olarak 2 gruba ayrıldı. Mikst karsinom izlenen olgularımızdaki seröz komponent %25'ten fazla olduğu için bu vakalar non-endometrioid gruba dahil edildi. MSI gösteren olgularda, endometrioid ve non-endometrioid tip karsinom görülme sıklığı benzer bulundu ($p=0.388$). Black ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada MSI gösteren olgularda endometrioid tip karsinom görülme sıklığının daha yüksek olduğu saptandı (145). Benzer şekilde 42 hastayla yapılan bir çalışmada endometrioid tip kanserlerde MSI görülme sıklığı daha yüksek bulundu (157). Basil ve ark. 229 hastayla yaptığı bir çalışmada ise MSI hastalarda endometrioid veya non-endometrioid görülme sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda da MSI ve MSS olgularda histolojik alt tipler arasında anlamlı fark bulunamamış olup, istatistiksel anlamlı çalışmalardaki farkın olgu sayısındaki ve MSI izlenen hasta sayısındaki azlığa bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

An ve ark. tarafından yapılan çalışmada, grade 1 olguların %13'ü, grade 2 olguların %21'i, grade 3 olguların ise %50'si MSI izlenmiş olup, MSI hastalarda grade istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (156). Benzer şekilde Steinbeck ve ark. yaptığı çalışmada grade 1 olguların %9'unda, grade 2 olguların %23'ünde, grade 3 olguların %30'unda MSI saptanmıştır (158). Çalışmamızda da grade 1 hastalarda %9.09, grade 2 hastalarda %31.82, grade 3 hastalarda %51.28 oranında MSI saptanmış olup, MSS hastalara kıyasla MSI hastalarda istatistiksel anlamlı şekilde grade daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Çalışmamızdaki bulgular literatür ile uyumlu izlenmiştir.

An ve ark. tarafından yapılan çalışmada LVI ile MSI arasındaki ilişki incelendiğinde, LVI izlenmeyen hastaların %14'ü, LVI izlenen hastaların %58'inde MSI saptanmıştır

(156). Şahintürk ve ark. yaptığı çalışmada ise MSI ve MSS hastalar arasında LVI açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda ise olgular LVI yok, fokal ve yaygın olarak üçe ayrıldı. LVI izlenmeyen hastaların %19.57'sinde, fokal LVI izlenen hastaların %33.33'ünde, yaygın LVI izlenen hastaların ise %45.83'ünde MSI izlenmiş olup istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ($p<0.001$). Literatürdeki çalışmaların bir kısmında LVI ile MSI arasında ilişki izlenirken, bazı çalışmalarda anlamlı fark bulunamamıştır. Bu ilişkiyi değerlendirmek için daha yüksek olgu sayıları içeren çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Arabi ve ark. yaptığı çalışmada myometrial invazyon görülen olgularda MSI sıklığı anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir. 2016 yılında 1024 hasta ile yapılan bir vaka serisinde, MSI varlığının myometrial invazyon ile ilişkili olduğu gösterildi (159). Çalışmamızda ise MMI izlenmeyen hastaların %2.38'inde, MMI izlenen hastaların %33.33'ünde MSI izlenmiş olup, MSS hastalara kıyasla MSI hastalarda MMI görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Çalışmamızdaki bulgular literatür ile uyumlu izlenmiştir.

Şahintürk ve ark. yaptığı çalışmada LNM izlenmeyen hastaların %16.66'sında, LNM izlenen hastaların %50'sinde MSI saptanmış olup bulgular MSI hastalarda, LNM sıklığının istatistiksel anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (155). Çalışmamızda LNM izlenmeyen hastaların %23.28'inde, LNM izlenen hastaların ise %73.33'ünde MSI saptanmış olup, MSI olgularda, lenf nodu metastazı görülme sıklığı MSS olgulara kıyasla istatistiksel anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Yapılan bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilemese de çalışmamızdaki bulgular literatür ile uyumlu izlenmiştir.

Haruma ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, MSI ve MSS hastalar arasında SST sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı (150). Çalışmamızda da MSI olgularda SST sıklığı değerlendirildiğinde, tutulum izlenmeyen hastaların %25.81'inde, tutulum izlenen hastaların %38.89'unda MSI saptanmış olup anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0.267$). Çalışmamızdaki bulgular literatür ile uyumlu saptanmıştır.

Çalışmamızda MSI ve MSS hastaların cut-off değer 35 alınarak CA125 düzeyleri değerlendirildiğinde, CA125 değeri 35 ve altında olan hastaların %22.36'sında, 35 üzerinde olan hastaların %44.19'unda MSI saptanmıştır. MSI hastalarda, MSS

hastalara göre CA125 düzeyleri istatistiksel anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.004$). CA125 düzeyi genellikle tümör yükü ile doğru orantılı olup, ileri evre tümörlerde daha yüksek izlenmektedir. MSI hastalarda CA125 yüksekliği prognoz daha kötü olduğunu göstermektedir. Literatürde bu konuyla ilgili yapılmış bir çalışma izlenmemiş olup bu ilişkinin doğrulanması açısından daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

2006 yılında Honore ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada MSI ve tümör çapı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (160). Çalışmamızda hastaların tümör çapları incelendiğinde MSI olgularda $39.42 (\pm 20.96)$ mm, MSS olgularda $31.95 (\pm 16.78)$ mm olarak saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0.008$). Tümör çapı 2 cm altında olan hastalarda %4 oranında lenf nodunda metastaz görülürken, 2 cm'den büyük tümörü olan hastalarda bu oran %15 olarak saptanmıştır (107). Mayo Klinik tarafından yapılan lenfatik yayılım riskini hesaplayan skorlamada, tümör çapında sınır değer 2 cm olacak şekilde düzenlenmiştir (108). Endometrial karsinomlarda prognoz için cut-off değer genellikle 2 cm olup çalışmamızda bu değer referans alındığında MSI ve MSS hastalarda tümör çapları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.086$). Literatürde MSI ve tümör çapı arasındaki ilişkiyi inceleyen güncel bir çalışma bulunmamaktadır. Bu konuyla ilgili güncel ve yeterli sayıda çalışma yapılmamış olup, bu ilişkinin değerlendirilebilmesi amacıyla daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde 23 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde, MSI saptanan hastalarda daha kısa ortalama sağkalım oranları izlendi (161). Han ve ark. yaptığı bir çalışmada evre ayrımı yapılmaksızın, MSI hastalarda daha kısa ortalama sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları saptanmıştır (162). Literatürde MSI ile prognoz arasında anlamlı ilişki göstermeyen çalışmalar olsa da genel görüş kötü prognostik faktörlerle ve daha kısa ortalama sağkalım oranları ile bağlantılı olduğudur. Merkezimizde MMR gen defektlerinin rutin olarak 4 yıldır bakılması ve çalışmamızın bu hastalarla yapılması sebebiyle, ortalama sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranlarının incelenememesi çalışmamızın eksik yönüdür. Daha fazla hasta sayısı ve daha uzun takip süreleriyle yapılacak prospektif çalışmaların bu ilişkiyi daha net değerlendireceğini düşünmekteyiz.

Endometrial karsinomlarda MSI araştırılmasının prognoz hakkında fikir vermesine ek olarak bir önemi de Lynch (HNPCC) Sendromu saptanan hastalarda gelişebilecek diğer maligniteler açısından da hastaların takip altına alınmasıdır. Otozomal dominant kalıtım göstermesi sebebiyle diğer aile bireylerinin de taramaya alınması ve takipte kalması sağlanmış olur.

Çalışmamızdaki 204 hastanın 24'ü kemoterapi almıştı. Bu hastalar MSI ve MSS olarak gruplara ayrılarak tedavi yanıtları değerlendirildi. Kemoterapi alan hastalardan 11'i MSS idi ve bu hastaların %72.7'sinde tam yanıt, %9.1'inde parsiyel yanıt, %9.1'inde stabil hastalık, %9.1'inde progresyon izlendi. Kemoterapi alan hastalardan 13'ü MSI olarak izlendi ve bu hastaların %7.7'sinde tam yanıt, %46.2'sinde parsiyel yanıt, %15.4'ünde stabil hastalık, %30.8'inde ise progresyon izlendi. İstatistiksel anlam için yeterli hasta sayısı olmasa da tam yanıt oranının MSS hastalarda %72.7, MSI hastalarda ise %7.7 olması dikkat çekiciydi. Bu bulgular MSI hastalarda kemoterapiden ziyade immünoterapinin etkin olabileceğini göstermektedir.

Endometrial karsinomlarda MSI araştırılmasının klinik faydalarından biri de immünoterapi seçeneği sunmasıdır (142). Endometrial karsinomlu hastalarda MSI görülen grupta, lenfositlerin yüzeyinde bulunan CD8 ve PD-1 ekspresyonu ile tümör hücrelerinin yüzeyinde izlenen PD-L1 ekspresyonlarının, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum MSI izlenen endometrial karsinomlu olgularda anti PD-1/ PD-L1 immünoterapisi ile iyi sonuçlar alınabileceğini göstermektedir. Bu sebeple, immün kontrol noktası inhibitörlerinin faydalarını öngörmede MSI'nin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (140). Howitt ve ark. yaptığı bir çalışmada ise MSI hastaların, PD-1'i hedefleyen immünoterapiler için çok iyi adaylar olduğu gösterilmiştir (163). FDA, 2017 yılında MMR eksikliği saptanan solid tümörlerde PD-1 antikoru olan Pembrolizumab'ın kullanımına onay vermiştir (141).

Ödeme koşulları sebebiyle şu an ülkemizde immünoterapi seçeneği ilk basamak tedavi olarak kullanılamasa da MSI hastaların kemoterapiye daha kötü yanıt vermeleri sebebiyle, immünoterapinin ilerleyen dönemlerde başlıca tedavi seçeneklerinden birisi olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda endometrium kanseri tanısı alan 204 hasta incelendiğinde, yaş ortalaması 61.46 (± 10.48), en düşük yaş 33, en yüksek yaş 96 olarak izlendi.
2. Hastaların %26.96'sında (n=55) MSI saptanırken, %73.04'ü (n=149) MSS olarak izlendi.
3. Yaş ortalaması MSS hastalarda 60.84 (± 10.93), MSI hastalarda ise 63.15 (± 9.01) olarak izlendi (p=0.163).
4. MSI hastalarda en sık görülen ekspresyon kaybı %80 oran ile mlh-1/pms-2 olarak saptandı.
5. MSI hastalarda tanı anında FIGO (2009) cerrahi evresi MSS hastalara göre daha yüksek bulundu (p<0.001).
6. Hastaların histolojik alt tipleri incelendiğinde %89.71'i (n=183) endometrioid tip, %10.29'u (n=21) non-endometrioid tip olarak izlenirken MSI ve MSS hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.388).
7. MSI hastalarda grade, MSS hastalara kıyasla daha yüksek saptandı (p<0.001).
8. MSI hastalarda LVI görülme sıklığı, MSS hastalara göre daha yüksek saptandı (p<0.001).
9. MSI hastalarda MMI görülme sıklığı, MSS hastalara göre daha yüksek saptandı (p<0.001).
10. MSI hastalarda LNM görülme sıklığı, MSS hastalara kıyasla daha yüksek saptandı (p<0.001).
11. MSI ve MSS hastalar arasında SST sıklığı açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0.267).
12. Ortalama tümör çapı MSS hastalarda 31.95 (± 16.78) mm, MSI hastalarda ise 39.42 (± 20.96) mm olarak bulundu (p=0.008). Cut-off değer 2 cm olarak alındığında MSS ve MSI hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.086).
13. Cut-off değer 35 olarak ele alındığında, MSI hastalarda CA125 değeri, MSS hastalara göre daha yüksek saptandı (p=0.004).

14. Hastaların %11.76'sı (n=24) kemoterapi alırken bu hastaların %54.2'si (n=13) MSI, %45.8'i (n=11) MSS idi.

15. MSI hastaların kemoterapi yanıtları değerlendirildiğinde %7.7'sinde (n=1) tam yanıt, %46.2'sinde (n=6) parsiyel yanıt, %15.4'ünde (n=2) stabil hastalık, %30.8'inde (n=4) progresyon izlendi.

16. MSS hastaların kemoterapi yanıtları değerlendirildiğinde %72.7'sinde (n=8) tam yanıt, %9.1'inde (n=1) parsiyel yanıt, %9.1'inde (n=1) stabil hastalık, %9.1'inde (n=1) progresyon izlendi.

17. Hasta sayıları yetersiz olduğundan istatistiksel olarak değerlendirilemese de MSI hastaların MSS hastalara göre kemoterapiye daha kötü yanıt verdiği gösterildi.

18. Çalışmamızda MSI'nin kötü prognostik faktörlerle ilişkisi gösterilmiş olup ilerleyen dönemlerde prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini ve MSI hastaların kemoterapiye daha kötü yanıt vermeleri sebebiyle immünoterapi için ideal hastalar olabileceklerini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Prat J, Gallardo A, Cuatrecasas M, Catasús L. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology*. 2007;39(1):72-87.
2. Beddy P, O'Neill AC, Yamamoto AK, Addley HC, Reinhold C, Sala E. FIGO staging system for endometrial cancer: added benefits of MR imaging. *Radiographics*. 2012;32(1):241-54.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*. 2010;127(12):2893-917.
4. Pandey J, Yonder S. Premalignant Lesions Of The Endometrium. 2020.
5. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, Hefler-Frischmuth K, Leipold H, Concin N, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC cancer*. 2009;9(1):1-5.
6. Quinn M, Benedet J, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman W, et al. Carcinoma of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;95:S43-S103.
7. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1983;15(1):10-7.
8. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book: Elsevier health sciences; 2014.
9. DiSaia PJ, Creasman WT, Mannell RS, McMeekin S, Mutch DG. Clinical gynecologic oncology e-book: Elsevier Health Sciences; 2017.
10. Cullis CA. The use of DNA polymorphisms in genetic mapping. *Genetic engineering*. 2002:179-89.
11. Jascur T, Boland CR. Structure and function of the components of the human DNA mismatch repair system. *International Journal of Cancer*. 2006;119(9):2030-5.
12. Li G-M. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell research*. 2008;18(1):85-98.
13. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2073-87. e3.

14. Talhouk A, McAlpine J. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecologic oncology research and practice*. 2016;3(1):1-12.
15. Kara F, İltar H, Keskinçilic B, Türkyılmaz M. Türkiye kanser istatistikleri 2015. Halk Sağlığı Genel Müd Sağlık Bakanlığı. 2018.
16. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87-108.
17. Arora V, Quinn MA. Endometrial cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2012;26(3):311-24.
18. Sud S, Holmes J, Eblan M, Chen R, Jones E. Clinical characteristics associated with racial disparities in endometrial cancer outcomes: a surveillance, epidemiology and end results analysis. *Gynecologic oncology*. 2018;148(2):349-56.
19. Madison T, Schottenfeld D, Baker V. Cancer of the corpus uteri in white and black women in Michigan, 1985-1994: An analysis of trends in incidence and mortality and their relation to histologic subtype and stage. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1998;83(8):1546-54.
20. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn M, Beller U, Benedet J, et al. Carcinoma of the corpus uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;95:S105-S43.
21. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers: Also: update 2001—testing for early lung cancer detection. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2001;51(1):38-75.
22. Evans 3rd A, Gaffey TA, Malkasian Jr G, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstetrics and gynecology*. 1980;55(2):231-8.
23. Brinton LA, Hoover RN. Estrogen replacement therapy and endometrial cancer risk: unresolved issues. The Endometrial Cancer Collaborative Group. *Obstetrics and gynecology*. 1993;81(2):265-71.

24. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 1995;85(2):304-13.
25. Pike MC, Peters RK, Cozen W, Probst-Hensch NM, Wan PC, Mack TM, et al. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997;89(15):1110-6.
26. Purdie DM, Green AC. Epidemiology of endometrial cancer. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2001;15(3):341-54.
27. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *The American journal of clinical nutrition*. 1987;45(1):277-82.
28. Potischman N, Swanson CA, Siiteri P, Hoover RN. Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(11):756-8.
29. Cao Z, Zheng X, Yang H, Li S, Xu F, Yang X, et al. Association of obesity status and metabolic syndrome with site-specific cancers: a population-based cohort study. *British journal of cancer*. 2020;123(8):1336-44.
30. Everett E, Tamimi H, Greer B, Swisher E, Paley P, Mandel L, et al. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2003;90(1):150-7.
31. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecologic oncology*. 2009;114(1):121-7.
32. Schouten LJ, Goldbohm RA, Van Den Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(21):1635-8.
33. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellemkjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecologic oncology*. 2015;136(1):99-103.
34. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2014;20(5):748-58.

35. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, Bostick RM, Folsom AR. Reproductive factors and risk of endometrial cancer the Iowa Women's Health study. *American journal of epidemiology*. 1996;143(12):1195-202.
36. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecologic oncology*. 2004;94(2):256-66.
37. Chen L, Berek J. Endometrial cancer: epidemiology, risk factors, clinical features, diagnosis, and screening. UpToDate, Waltham, MA. 2011.
38. Overholser L, Callaway C. Improving care coordination to optimize health outcomes in cancer survivors. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019;17(5.5):607-10.
39. Schmandt RE, Iglesias DA, Co NN, Lu KH. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(6):518-25.
40. Mulholland H, Murray L, Cardwell C, Cantwell M. Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *British journal of cancer*. 2008;99(3):434-41.
41. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;125(1):89-98.
42. Soslow RA. Practical issues related to uterine pathology: staging, frozen section, artifacts, and Lynch syndrome. *Modern Pathology*. 2016;29(1):S59-S77.
43. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *Jama*. 2011;305(22):2304-10.
44. Heald B, Mester J, Rybicki L, Orloff MS, Burke CA, Eng C. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1927-33.
45. Allen N, Yang T, Olsson H. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*. 2015;16(9):1061-70.
46. Cullins V. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate. *The Journal of Reproductive Medicine*. 1996;41(5 Suppl):428-33.

47. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2008;121(6):501-8. e3.
48. Viswanathan AN, Feskanich D, De Vivo I, Hunter DJ, Barbieri RL, Rosner B, et al. Smoking and the risk of endometrial cancer: results from the Nurses' Health Study. *International journal of cancer*. 2005;114(6):996-1001.
49. Jordan SJ, Na R, Johnatty SE, Wise LA, Adami HO, Brinton LA, et al. Breastfeeding and endometrial cancer risk: an analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Obstetrics and gynecology*. 2017;129(6):1059.
50. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *The Journal of nutrition*. 2002;132(11):3456S-64S.
51. Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study. *bmj*. 2019;366.
52. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, Deming SL, Anderson K, Bernstein L, et al. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *American journal of epidemiology*. 2012;176(4):269-78.
53. Neill AS, Nagle CM, Protani MM, Obermair A, Spurdle AB, Webb PM, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol and risk of endometrial cancer: A case-control study, systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*. 2013;132(5):1146-55.
54. Clarke MA, Long BJ, Morillo ADM, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA internal medicine*. 2018;178(9):1210-22.
55. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *American journal of clinical pathology*. 2012;137(4):516-42.

56. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *The Lancet*. 2016;387(10023):1094-108.
57. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2004;24(5):558-65.
58. Fung MFK, Reid A, Faught W, Le T, Chenier C, Verma S, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecologic oncology*. 2003;91(1):154-9.
59. Dijkhuizen FPH, Mol BW, Brölmann HA, Heintz APM. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer*. 2000;89(8):1765-72.
60. Guido R, Kanbour-Shakir A, Rulin M, Christopherson W. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *The Journal of reproductive medicine*. 1995;40(8):553-5.
61. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2001;80(9):784-93.
62. Cooper JM, Erickson ML. Endometrial sampling techniques in the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2000;27(2):235-44.
63. Van Hanegem N, Prins MM, Bongers MY, Opmeer BC, Sahota DS, Mol BWJ, et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;197:147-55.
64. Deckardt R, Lueken R, Gallinat A, Möller C, Busche D, Nugent W, et al. Comparison of transvaginal ultrasound, hysteroscopy, and dilatation and curettage in the diagnosis of abnormal vaginal bleeding and intrauterine pathology in perimenopausal and postmenopausal women. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 2002;9(3):277-82.

65. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *Jama*. 1998;280(17):1510-7.
66. Hardesty LA, Sumkin JH, Hakim C, Johns C, Nath M. The ability of helical CT to preoperatively stage endometrial carcinoma. *American Journal of Roentgenology*. 2001;176(3):603-6.
67. Bell DJ, Pannu HK. Radiological assessment of gynecologic malignancies. *PET clinics*. 2010;5(4):407-23.
68. Chang S-J, Wang T-Y, Tsai C-Y, Hu T-F, Chang MD-T, Wang H-W. Increased epithelial stem cell traits in advanced endometrial endometrioid carcinoma. *BMC genomics*. 2009;10(1):1-17.
69. Cancer IAfRo. WHO classification of tumors of the female reproductive organs. IARC, Lyon. 2014.
70. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. Blaustein's pathology of the female genital tract: Springer; 2011.
71. Herrington CS. WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours: International Agency for Research on Cancer; 2020.
72. Huang C-Y, Tang Y-H, Chiang Y-C, Wang K-L, Fu H-C, Ke Y-M, et al. Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer—A Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Gynecologic oncology*. 2014;133(2):221-8.
73. Cannon G, Geye H, Terakedis B, Kushner D, Connor J, Hartenbach E, et al. Outcomes following surgery and adjuvant radiation in stage II endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic oncology*. 2009;113(2):176-80.
74. Young R. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Kurman RJ Carcangiu ML Herrington CS Young RH Monodermal teratomas and somatic-type tumours arising from a dermoid cyst. 2014:63-6.
75. Berek JS. Berek & Novak's gynecology: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
76. Cancer IAfRo. Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours. 2003;4.
77. Xiong J, He M, Jackson C, Ou JJ, Sung CJ, Breese V, et al. Endometrial carcinomas with significant mucinous differentiation associated with higher frequency

of k-ras mutations: a morphologic and molecular correlation study. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(7):1231-6.

78. Fadare O, Zheng W, Crispens MA, Howard III W, Khabele D, Gwin K, et al. Morphologic and other clinicopathologic features of endometrial clear cell carcinoma: a comprehensive analysis of 50 rigorously classified cases. *American journal of cancer research*. 2013;3(1):70.

79. Huvila J, McAlpine JN, Garcia RL, Dizon DS. Endometrial cancer: Pathology and classification. UpToDate; 2020.

80. Brown L. Pathology of uterine malignancies. *Clinical Oncology*. 2008;20(6):433-47.

81. Quddus MR, Sung CJ, Zhang C, Lawrence WD. Minor serous and clear cell components adversely affect prognosis in “mixed-type” endometrial carcinomas: a clinicopathologic study of 36 stage-I cases. *Reproductive sciences*. 2010;17(7):673-8.

82. Altrabulsi B, Malpica A, Deavers MT, Bodurka DC, Broaddus R, Silva EG. Undifferentiated carcinoma of the endometrium. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(10):1316-21.

83. Tafe LJ, Garg K, Chew I, Tornos C, Soslow RA. Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components: clinically aggressive and frequently underrecognized neoplasms. *Modern Pathology*. 2010;23(6):781-9.

84. Eble JN, Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs: Iarc; 2003.

85. Peison B, Benisch B, Fox H. Invasive keratinizing squamous cell carcinoma of the endometrium as extension of invasive cervical squamous cell carcinoma. *International Journal of Surgical Pathology*. 1996;4(3):189-92.

86. Hanby AM, Tavassoli FA, Devilee P: Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series-volume IV. Lyon, France: IARC Press. Breast Cancer Research. 2004;6(3):1-2.

87. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2021;31(1).

88. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Paul Morrow C. 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):81-6.
89. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(1):5-29.
90. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. 2009.
91. Edition S, Edge S, Byrd D. AJCC cancer staging manual. AJCC cancer staging manual. 2017.
92. FIGO -FIGO, Obstetrics. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 1989;28:189-93.
93. Chu C, Rubin S, Di Saia P, Creasman W, Mannel R, McMeekin D, et al. *Clinical gynecologic oncology*. 2018.
94. Nilsen PA, Koller O. Carcinoma of the endometrium in Norway 1957–1960 with special reference to treatment results. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1969;105(7):1099-109.
95. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: The importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--A gynecologic oncology group study. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1996;77(6):1115-21.
96. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian Jr GD, O'Brien PC, Naessens JM. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;162(2):418-26.
97. Hamilton C, Cheung M, Osann K, Chen L, Teng N, Longacre T, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *British journal of cancer*. 2006;94(5):642-6.
98. DiSaia P, Creasman W, Boronow R, Blessing J. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985;151(8):1009-15.

99. Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *The American journal of surgical pathology*. 2000;24(9):1201-8.
100. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstetrics and gynecology*. 1991;78(1):63-9.
101. Holland CM, Kitchener HC. The modern management of endometrial cancer. *Oncology Reviews*. 2007;1(2):103-19.
102. Sironi S, Taccagni G, Garancini P, Belloni C, DelMaschio A. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: assessment by MR imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 1992;158(3):565-9.
103. Watari H, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Yamamoto R, Sakuragi N. Lymphovascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;96(3):651-7.
104. Larson DM, Copeland LJ, Gallagher HS, Wharton JT, Gershenson DM, Edwards CL, et al. Prognostic factors in stage II endometrial carcinoma. *Cancer*. 1987;60(6):1358-61.
105. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2002;84(3):437-42.
106. Fanning J, Evans MC, Peters AJ, Samuel M, Harmon ER, Bates JS. Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: clinical and pathologic profile. *Gynecologic oncology*. 1989;32(3):288-91.
107. Schink JC, Miller DS, Lurain JR, Rademaker AW. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer*. 1991;67(11):2791-4.
108. AlHilli M, Podratz K, Dowdy S, Bakkum-Gamez J, Weaver A, McGree M, et al. Risk-scoring system for the individualized prediction of lymphatic dissemination in patients with endometrioid endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2013;131(1):103-8.

109. Liao BS, Twiggs LB, Leung BS, Yu W, Potish RA, Prem KA. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. *Obstetrics and gynecology*. 1986;67(4):463-7.
110. Pradhan M, Davidson B, Abeler VM, Danielsen HE, Tropé CG, Kristensen GB, et al. DNA ploidy may be a prognostic marker in stage I and II serous adenocarcinoma of the endometrium. *Virchows Archiv*. 2012;461(3):291-8.
111. Mizuuchi H, Nasim S, Kudo R, Silverberg SG, Greenhouse S, Garrett CT. Clinical implications of K-ras mutations in malignant epithelial tumors of the endometrium. *Cancer Research*. 1992;52(10):2777-81.
112. Hetzel DJ, Wilson TO, Keeney GL, Roche PC, Cha SS, Podratz KC. HER-2/neu expression: a major prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 1992;47(2):179-85.
113. Bur ME, Perlman C, Edelmann L, Fey E, Rose PG. p53 expression in neoplasms of the uterine corpus. *American journal of clinical pathology*. 1992;98(1):81-7.
114. Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, Gray JW, Thompson CB. *The Molecular Basis of Cancer: Expert Consult-Online*: Elsevier Health Sciences; 2008.
115. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Human pathology*. 2004;35(6):649-62.
116. Vogelstein B, Kinzler KW. *The genetic basis of human cancer*: McGraw-Hill Professional; 2002.
117. Manfredi R, Mirk P, Maresca G, Margariti PA, Testa A, Zannoni GF, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology*. 2004;231(2):372-8.
118. Elliott P, Green D, Coates A, Krieger M, Russell P, Coppleson M, et al. The efficacy of postoperative vaginal irradiation in preventing vaginal recurrence in endometrial cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 1994;4(2).
119. Niazi TM, Souhami L, Portelance L, Bahoric B, Gilbert L, Stanimir G. Long-term results of high-dose-rate brachytherapy in the primary treatment of medically inoperable stage I–II endometrial carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2005;63(4):1108-13.

120. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106(2):413-25.
121. Milliez J, Cayol V. Palliative care with pregnant women. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2001;15(2):323-31.
122. ASTEC T. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN. 5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *The Lancet*. 2009;373(9658):137-46.
123. Creutzberg CL, Nout RA. The role of radiotherapy in endometrial cancer: current evidence and trends. *Current oncology reports*. 2011;13(6):472-8.
124. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 1991;40(1):55-65.
125. Elshaikh MA, Al-Wahab Z, Mahdi H, Albuquerque K, Mahan M, Kehoe SM, et al. Recurrence patterns and survival endpoints in women with stage II uterine endometrioid carcinoma: a multi-institution study. *Gynecologic oncology*. 2015;136(2):235-9.
126. Boronow R, Morrow C, Creasman W, Disaia P, Silverberg S, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical—pathologic findings of a prospective study. *Obstetrics & Gynecology*. 1984;63(6):825-32.
127. Beriwal S, Jain SK, Heron DE, Kim H, Gerszten K, Edwards RP, et al. Clinical outcome with adjuvant treatment of endometrial carcinoma using intensity-modulated radiation therapy. *Gynecologic oncology*. 2006;102(2):195-9.
128. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2018;19(3):295-309.
129. Yi L, Zhang H, Zou J, Luo P, Zhang J. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in high-risk endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*. 2018;149(3):612-9.

130. Lin LL, Grigsby PW, Powell MA, Mutch DG. Definitive radiotherapy in the management of isolated vaginal recurrences of endometrial cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2005;63(2):500-4.
131. Fleisch M, Pantke P, Beckmann M, Schnuerch H, Ackermann R, Grimm M, et al. Predictors for long-term survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancers. *Journal of surgical oncology*. 2007;95(6):476-84.
132. Altman AD, Thompson J, Nelson G, Chu P, Nation J, Ghatage P. Use of aromatase inhibitors as first-and second-line medical therapy in patients with endometrial adenocarcinoma: a retrospective study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2012;34(7):664-72.
133. Decruze S, Green J. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2007;17(5).
134. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(11):2159-66.
135. Miller D, Filiaci V, Fleming G, Mannel R, Cohn D, Matsumoto T, et al. Late-Breaking Abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2012;125(3):771.
136. Ray M, Fleming G, editors. *Management of advanced-stage and recurrent endometrial cancer*. *Seminars in oncology*; 2009: Elsevier.
137. Watson P, Vasen HF, Mecklin J-P, Järvinen H, Lynch HT. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *The American journal of medicine*. 1994;96(6):516-20.
138. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *The lancet oncology*. 2009;10(4):400-8.
139. Garg K, Soslow R. Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma. *Journal of Clinical Pathology*. 2009;62(8):679-84.

140. Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M, Nakamura K, Ishibashi T, Sanuki K, et al. Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. *Oncotarget*. 2018;9(5):5652.
141. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid TumorsFDA Approval Summary: Pembrolizumab for MSI-H Solid Tumors. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(13):3753-8.
142. Lancaster JM, Powell CB, Chen L-m, Richardson DL, Committee SCP. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecologic oncology*. 2015;136(1):3-7.
143. Son J, Carr C, Yao M, Radeva M, Priyadarshini A, Marquard J, et al. Endometrial cancer in young women: prognostic factors and treatment outcomes in women aged ≤ 40 years. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2020;30(5).
144. Dinkelspiel HE, Wright JD, Lewin SN, Herzog TJ. Contemporary clinical management of endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology international*. 2013;2013.
145. Black D, Soslow RA, Levine DA, Tornos C, Chen SC, Hummer AJ, et al. Clinicopathologic significance of defective DNA mismatch repair in endometrial carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(11):1745-53.
146. Garg K, Leitao Jr MM, Kauff ND, Hansen J, Kosarin K, Shia J, et al. Selection of endometrial carcinomas for DNA mismatch repair protein immunohistochemistry using patient age and tumor morphology enhances detection of mismatch repair abnormalities. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(6):925-33.
147. Kunitomi H, Banno K, Yanokura M, Takeda T, Iijima M, Nakamura K, et al. New use of microsatellite instability analysis in endometrial cancer. *Oncology Letters*. 2017;14(3):3297-301.
148. Bilbao-Sieyro C, Ramírez-Moreno R, Rodríguez-González G, Falcón O, León L, Torres S, et al. Microsatellite instability and ploidy status define three categories with distinctive prognostic impact in endometrioid endometrial cancer. *Oncotarget*. 2014;5(15):6206.
149. Hashmi AA, Mudassir G, Hashmi RN, Irfan M, Asif H, Khan EY, et al. Microsatellite instability in endometrial carcinoma by immunohistochemistry,

association with clinical and histopathologic parameters. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2019;20(9):2601.

150. Haruma T, Nagasaka T, Nakamura K, Haraga J, Nyuya A, Nishida T, et al. Clinical impact of endometrial cancer stratified by genetic mutational profiles, POLE mutation, and microsatellite instability. PLoS One. 2018;13(4):e0195655.

151. Colle R, Cohen R, Cochereau D, Duval A, Lascols O, Lopez-Trabada D, et al. Immunotherapy and patients treated for cancer with microsatellite instability. Bulletin du cancer. 2017;104(1):42-51.

152. TanEr CE, İriş A, Kırmızı DA, OKay G. Endometrium karsinomlu olguların klinikopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesi.

153. Kommoss S, McConechy M, Kommoss F, Leung S, Bunz A, Magrill J, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. Annals of Oncology. 2018;29(5):1180-8.

154. Burton J, Wells M. Recent advances in the histopathology and molecular pathology of carcinoma of the endometrium. Histopathology. 1998;33(4):297-303.

155. Sahinturk K, Abakay C, Sahinturk S, Sag S, Atalay F, Can F. Research of Prognostic Role of MSI in Endometrioid Adenocarcinoma Cases That Received Postoperative Radiotherapy. Int J Cancer Clin Res. 2019;6:128.

156. An HJ, Kim KI, Kim JY, Shim JY, Kang H, Kim TH, et al. Microsatellite instability in endometrioid type endometrial adenocarcinoma is associated with poor prognostic indicators. The American journal of surgical pathology. 2007;31(6):846-53.

157. Catusus L, Machin P, Matias-Guiu X, Prat J. Microsatellite instability in endometrial carcinomas: clinicopathologic correlations in a series of 42 cases. Human pathology. 1998;29(10):1160-4.

158. Steinbakk A, Malpica A, Sleva A, Gudlaugsson E, Janssen EA, Arends M, et al. High frequency microsatellite instability has a prognostic value in endometrial endometrioid adenocarcinoma, but only in FIGO stage 1 cases. Cellular oncology. 2011;34(5):457-65.

159. McMeekin DS, Trichtler DL, Cohn DE, Mutch DG, Lankes HA, Geller MA, et al. Clinicopathologic significance of mismatch repair defects in endometrial cancer:

an NRG oncology/gynecologic oncology group study. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(25):3062.

160. Honore L, Hanson J, Andrew S. Microsatellite instability in endometrioid endometrial carcinoma: correlation with clinically relevant pathologic variables. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2006;16(3).

161. Diaz-Padilla I, Romero N, Amir E, Matias-Guiu X, Vilar E, Muggia F, et al. Mismatch repair status and clinical outcome in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;88(1):154-67.

162. Han J, Ki EY, Rha SE, Hur S, Lee A. Dedifferentiated endometrioid carcinoma of the uterus: report of four cases and review of literature. *World journal of surgical oncology*. 2017;15(1):1-9.

163. Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, Ritterhouse LL, Watkins JC, Rodig S, et al. Association of polymerase ϵ -mutated and microsatellite-unstable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA oncology*. 2015;1(9):1319-23.

8. EKLER

8.1 Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/828-866

16.01.2023

Sayın Prof. Dr. Güzin DEMİRAG

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Endometrium Kanseri Olgularında Mikrosatellit İnstabilite'nin Prognostik Faktörlerle İlişkisi başlıklı OMÜ KAİK 2022/555 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 28.12.2022 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

8.2 Orijinallik Raporu

ORIGINALITY REPORT

9%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet	309 words — 3%
2	Ak, Duygu. "Dahiliye Ve Yogun bakım unitelerinde Calisan Hemsirelerin Ilac Uygulamalarına Yonelik Durum Analizi", Marmara Universitesi (Turkey), 2022 ProQuest	80 words — 1%
3	acikerisim.uludag.edu.tr Internet	57 words — 1%
4	halksagligiokulu.org Internet	47 words — < 1%
5	acikerisim.aku.edu.tr Internet	38 words — < 1%
6	acikerisim.deu.edu.tr Internet	36 words — < 1%
7	acikerisim.afsu.edu.tr Internet	32 words — < 1%
8	dspace.kocaeli.edu.tr:8080 Internet	23 words — < 1%