

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**Yüksek Riskli Endometrium Kanseriinde Moleküler Sınıflama
ve Klinik Önemi**

Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Şubat, 2024

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZ ONAYI

Yüksek Riskli Endometrium Kansерinde Moleküler Sınıflama
ve Klinik Önemi

Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ

BİYOTEKNOLOJİ

Bu Doktora Tezi 05/02/2024 Tarihinde Aşağıdaki Jüri Üyeleri Tarafından Değerlendirilmiş
ve Oy Birliği ile Kabul Edilmiştir.

Jüri	:	(Danışman)	Prof. Dr. Semra PAYDAŞ	
			Prof. Dr. Derya GÜMÜRDÜLÜ	
			Prof. Dr. M. Bertan YILMAZ	
			Prof. Dr. Filiz AKA BOLAT	
			Doç. Dr. Mehmet Ali NARİN	

Bu Tez Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalında Hazırlanmıştır.

Tez No:

Prof. Dr. Sadık DİNÇER
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi BAP Birimi Tarafından Desteklenmiştir.
Proje No: TDK-2021-13714

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge ve fotoğrafların kaynak
gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

İÇİNDEKİLER

ÖZ	I
GENİŞLETİLMİŞ ÖZET	III
TEŞEKKÜR.....	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	X
1. GİRİŞ	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	5
2.1.Endometrium Kanseri	5
2.1.1. Epidemiyoloji.....	5
2.1.2. Klinik Bulgular ve Tanı	5
2.1.3. Risk Faktörleri.....	6
2.1.4. Patogenez	6
2.1.5. Prekürsör Lezyonlar	7
2.1.6. Histoloji.....	7
2.1.7. Histopatolojik Prognostik Faktörler.....	9
2.1.8. Tarama	10
2.1.9. Önleme	11
2.1.10. Cerrahi.....	11
2.1.11. Fertilite Koruyucu Yaklaşım.....	12
2.1.12. Prognoz ve Adjuvan Tedaviler.....	13
2.1.13. Takip	14
2.1.14. Endometrium Kanseri Moleküler Sınıflama	14
2.1.15. Moleküler Sınıflandırma Yöntemleri	16
3. MATERYAL VE METOT	25
3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi	25
3.2. Örneklem Büyüklüğünün Belirlenmesi.....	26
3.3. Klinik Veriler	26
3.4. İmmunohistokimyasal değerlendirme	28
3.5. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	39
4.1. FKY sonuçları	39
4.2. Grade 3 sonuçları	41
4.3. Nüks eden hastaların sonuçları.....	44
4.4. Tip 2 EK olan hastaların sonuçları.....	47

4.5. Yüksek riskli grupların birlikte değerlendirilmesi (nüks, grade 3 EK, tip 2 EK)	58
4.6. Moleküler Sınıflamanın Prognostik Önemi	61
4.7. Moleküler Grupların LNM, MI, LVAİ ilişkisi.....	64
4.8. FKY ve Moleküler Sınıflama.....	66
4.9. Yüksek Riskli Endometriyal Kanser.....	68
4.9.1. Grade 3 EK’da Moleküler Sınıflama	68
4.9.2. Tip 2 EK (Seröz+Berrak Hücreli) Moleküler Sınıflama.....	69
4.10. Nüks Olgularda Moleküler Sınıflama	71
4.11. Tedavi ve Moleküler Sınıflama.....	72
4.12. Moleküler Sınıflama Teknik	74
4.13. Moleküler Grupların Örtüştüğü Hastalar (Multiple-Classfier)	76
4.14. Çalışmanın Değerlendirilmesi.....	76
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	79
KAYNAKLAR	85
ÖZGEÇMİŞ	101
EKLER.....	109
EK1. FIGO 2023 Endometrium Kanseri Evrelemesi	111
EK2. Etik Kurul Onayı Belgesi	113

Yüksek Riskli Endometrium Kanserinde Moleküler Sınıflama ve Klinik Önemi

Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ

Danışman: Prof. Dr. Semra PAYDAŞ

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

ÖZ

Bu çalışmada, yüksek riskli endometrial adenokarsinom (EK) ve fertilite koruyucu yaklaşım (FKY) uygulanan hastalarda moleküler özelliklerin belirlenmesi ve klinik-patolojik prognostik faktörlerle moleküler sınıflama arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmada 16 FKY, 33 grade 3EK, 50 tip 2 EK (37 seröz ve 13 berrak hücreli EK) ve 33 nüks olgu olmak üzere toplamda 132 olgu değerlendirildi. Olguların klinik bilgileri, miyometriyal invazyon derecesi (Mİ), lenf nodu metastazı (LNM), lenfovasküler alan invazyonu (LVAİ), evre ve adjuvan tedavi durumları belirlendi. Olguların mismatch repair (MMR) ve p53 durumları immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirildi. Olgular MMR eksik (MMRd), p53 mutant (p53abn) ve p53 wild tip (p53wt) olarak 3 moleküler gruba ayrıldı. İstatistik yöntemler ile moleküler grupların prognostik özellikleri ve klinik-patolojik özellikler ile moleküler gruplar arasındaki ilişki analiz edildi. FKY grubundaki olguların tamamı p53wt grubunda idi. Yüksek riskli gruplar birlikte değerlendirildiğinde 29 olgu (%25) MMRd, 43 olgu (%37) p53abn ve 43 olgu (%37) p53wt grubunda yer aldı. Bir olgu hem MMRd hem de p53abn idi. LVAİ, Mİ, LNM ve evre açısından moleküler gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Total sağkalım (OS) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,004$). Hastalıksız sağkalım (DFS) açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Yüksek riskli gruplarda $Mİ \geq 50$, LVAİ, p53abn ve nüks varlığı bağımsız kötü prognostik faktörler olarak bulundu. p53abn grubunda bulunmak beklenen yaşam süresini 5,9 kat azaltmaktaydı. Yüksek riskli ve nüks eden olgularda, moleküler sınıflama sadece prognostik açıdan değil aynı zamanda yönetimi belirlemede de kritik rol oynamaktadır. Bu nedenle bu grup hastalara İHK ile MMR ve p53 bakılması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Endometrial Adenokarsinom; Fertilite Koruyucu Yaklaşım; Moleküler Sınıflama; Nüks Endometrial Karsinom; Yüksek Dereceli Endometrial Adenokarsinom.

Molecular Classification and Clinical Significance in High Risk Endometrium Cancer

Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ

Advisor: Prof. Dr. Semra PAYDAŞ

Department of Biotechnology

ABSTRACT

The aim of this study was to determine the molecular characteristics of high-risk endometrial adenocarcinoma (EC) and fertility sparing approach (FSA) patients and to examine the relationship between molecular classification and clinical-pathologic prognostic factors. Among the 132 cases, there were 16 FSA, 33 grade 3 endometrial carcinoma, 50 type 2 EC (37 serous EC and 13 clear cell EC) and 33 recurrent cases. Clinical information, degree of myometrial invasion (MI), lymph node metastasis (LNM), lymphovascular invasion (LVSI), stage and adjuvant treatment status were determined. Mismatch repair (MMR) and p53 status were evaluated by immunohistochemical methods. Cases were divided into three molecular groups (MMR deficient-MMRd, p53 mutant-p53abn and p53 wild type-p53wt). The prognostic features of the molecular groups and the relationships between clinical and pathological features were analyzed by statistical analysis. In the FSA group, all cases were in the p53wt group. When the high-risk groups were evaluated together, 29 cases (25%) were in the MMRd group, 43 cases (37%) in the p53abn group and 43 cases (37%) in the p53wt group. Only one cases have MMRd and P53abn. There was no significant difference between the groups in terms of LVSI, MI, LNM and stage. There was a significant difference between the groups in terms of OS ($p=0.004$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of DFS. MI $\geq 50\%$, LVSI, recurrence and p53abn were found to be independent poor prognostic factors in high-risk groups. In high-risk group, being in the p53abn group reduced life expectancy by 5.9-fold. In high-risk and relapsing cases, molecular classification plays a critical role not only prognostically but also in determining management. Therefore, molecular classification by examining p53 and MMR with İHK is recommended in this group of cases.

Keywords: Endometrioid Adenocarcinoma; Fertility-Sparing Approach; High Grade Endometrioid Adenocarcinoma; Molecular Classification; Recurrent Endometrioid Adenocarcinoma.

GENİŞLETİLMİŞ ÖZET

Amaç: Endometrium kanserinde moleküler sınıflamanın geçerliliği, prognostik önemi gösterilmiş ve 2023 Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) endometrial kanseri sınıflamasına dahil edilmiştir. Ancak fertilite koruyucu yaklaşım (FKY) uygulanan grupta, nüks olgularda ve yüksek riskli olabilecek grup hastalarda konunun daha fazla aydınlatılmasına ihtiyaç vardır. Bu çalışma bahsedilen grup hastalarda moleküler özelliklerin ortaya konulması ve bilinen klinik-patolojik prognostik faktörler ile moleküler sınıflama ilişkisinin belirlenmesi amacı ile yapılmıştır.

Materyal Metot: Bu çalışma; Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD da 2010-2021 yılları arasında tanısı konulmuş, tedavisi ve takibi yapılmış 132 olgu üzerinde yapılmıştır. FKY grubunda 16 olgu, grade 3 endometrial karsinomu (EK) olan 33 olgu, tip 2 EK sahip 50 olgu (37 olgu seröz EK, 13 olgu berrak hücreli EK) ve 33 tane de nüks olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların klinik bilgileri: olguların tanı sırasındaki yaşları, vücut kitle indeksleri (VKİ), menopoz durumları, nulliparite, özgeçmiş öyküsü, histopatolojik tipi, FIGO grade'i, cerrahi prosedür (laparoskopi, laparotomi), omentektomi, ek cerrahi yapıp yapılmadığı, miyometriyal invazyon derecesi, lenf nodu metastazı, lenfovasküler alan invazyonu (LVAİ) olup olmadığı, evresi, adjuvan tedavisi değerlendirildi. Hastalıksız sağkalım (DFS-tanı konulduktan nüks saptanana kadar geçen süre/son kontrol tarihine kadar olan süre), total sağkalım (OS-tanı konulduğu tarihten ölüm tarihi/son muayene tarihine kadar geçen süre) olarak belirlendi. Mismatch repair (MMR) ve p53 durumları immünohistokimyasal (İHK) olarak değerlendirildi. MSH6, MSH2, MLH1 ve PMS için tümör hücrelerindeki nükleer boyanma yüzdelerine göre değerlendirme yapıldı. %1 ve daha fazla nükleer boyanma durumunda stabil kabul edildi. p53 için kuvvetli diffüz nükleer ve sitoplazmik pozitiflik (>%80) ve diffüz negatiflik MMRd olarak değerlendirildi. Moleküler sınıflama sistemine göre moleküler gruplar belirlenmiş (MMR eksik-MMRd, p53 mutant-p53abn, p53wt), bu grupların prognostik özellikleri ve klinik-patolojik özellikler (yaş, evre, MI, LVAİ, LNM) ile moleküler gruplar arasındaki ilişkiler istatistik analiz yöntemleri kullanılarak ortaya konmuştur. OS ve DFS ile moleküler gruplar arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak incelenmesinde Kaplan-Meier analizi altında Breslow testi yapıldı. Mortalite ve mortalite süresi üzerinde etkili olan ölçümleri belirlemek için Lojistik regresyon ve Cox regresyon analizleri yapıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular: FKY grubundaki olguların tamamı p53wt grubunda idi. Yüksek riskli gruplar (nüks, grade 3 EK, tip 2 EK) birlikte değerlendirildiğinde; MMRd grubunda 29 olgu (%25), p53abn grupta 43 olgu (%37), p53wt grubunda ise 43 olgu (%37) bulunmaktaydı. Bir olgu birden fazla moleküler profile sahipti (MMRd ve p53abn). Ortalama yaş $62,0 \pm 9,2$ idi. p53abn grup da ise yaş ortalaması $65,6 \pm 8,2$ olup en yüksek yaş ortalamasına sahip olan gruptu. Moleküler gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,003$). LVSİ, Mİ, LNM ve evre açısından gruplar arasında

anlamlı fark bulunmadı (Sırası ile $p=0,231$, $p=0,624$, $p=0,623$, $p=0,131$). LNM en fazla olan grup p53abn iken derin Mİ'nun en fazla olduğu grup MMRd grubuydu. OS açısından baktığımızda MMRd grubunda tahmini OS ortalama $78,8 \pm 20,9$ ay, ortanca $42,0 \pm 14,8$ ay iken, p53abn grubunda ortalama $36,1 \pm 5,6$ ay, ortanca $25,0 \pm 3,4$ ay; p53wt grubunda ise ortalama $70,9 \pm 10,4$ ay, ortanca $64,2 \pm 21,7$ ay olarak belirlendi. OS açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,004$). Gruplar arasında DFS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,288$). Yüksek riskli olgu grupları beraber değerlendirildiğinde çok yönlü lojistik regresyon analizinde Mİ'un %50 den fazla olması ölüm riskini 5,8 kat (HR:5,8, %95 GA: 1,1-30,0); LVSİ olmasının riski 4,2 kat ($p=0,035$, %95 GA: 1,1-16,2), p53abn grubunda olmak riski HR: 5,9 kat ($p=0,009$, %95GA: 1,5-22,9) arttırmaktadır. Cox regresyon analiz sonuçlarına göre yüksek riskli olgu grubunda Mİ $\geq$ % 50 olması, LVAİ, nüks varlığı ve moleküler sınıflamada p53abn olması bağımsız kötü prognostik faktörler olarak belirlendi.

Grade 3 EK olan 33 olgunun analizinde 12 (%36) tanesi MMRd, 5 (%15) olgu p53abn, 16 (%48) olgu da p53wt grubunda idi. Moleküler gruplar arasında Mİ, LVAİ, LNM ve evre açısından anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında total yaşam süreleri (OS) ve hastalıksız sağkalım (DFS) açısından anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,383$; $p=0,991$). Tip 2 EK sahip 50 olgunun moleküler sınıflamasına göre 7 (%14) tanesi MMRd, 29 (%58) tanesi p53abn, 13 (%27) tanesi p53wt grubunda idi. Moleküler gruplar arasında Mİ, LVAİ, LNM ve evre açısından anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında OS süreleri bakımından sınırda anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,048$). Seröz histoloji için olguların moleküler sınıflamasına baktığımızda MMRd olan grupta 4 olgu (%11), p53abn grubunda 22 olgu (%59), p53wt grubunda ise 11 olgumuz (%30) vardı. Moleküler sınıflamada gruplar arasında OS ve DFS açısından anlamlı fark bulunmadığı ortaya konuldu ($p=0,184$, $0,199$ sırası ile). Berrak hücreli EK grubunda olguların 3 tanesi MMRd grubunda (%23), 4 tanesi p53abn grubunda (%30), 6 tanesi de p53wt grubunda (%46) idi. Moleküler gruplar arasında OS açısından ($p=0,119$) anlamlı fark yoktu. Nüks eden 33 olgu değerlendirildiğinde; MMRd grubunda 10 (%30), p53abn grup da 9 (%27), p53wt grubunda ise 14 olgu (%42) vardı. Moleküler gruplar arasında yaş, komorbidite, evre, LVAİ, LNM, Mİ açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Histopatolojik alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,004$). MMRd grubunda 10 olgunun tamamı grade 3 EK iken, p53abn 9 olgunun bir tanesi MMRd, 4' ü seröz, 4 ü de mikst tipte idi. Moleküler gruplar arasında adjuvant tedavi ve nüks görülme yerleri açısından da anlamlı fark saptanmadı ($p=0,959$; $0,492$; sırası ile). Gruplar arasında OS, DFS açısından anlamlı fark gözlenmez iken ($p=0,631$; $0,970$; sırası ile), seröz olguların prognozu diğer 2 gruba göre daha kötü idi.

Sonuç: FKY uygulanan olguların tamamı p53wt grubundaydı. Skuamöz diferansiyasyona sahip 6 olgudan sadece 1 tanesi progesteron tedavisine cevap verdi. Yüksek riskli grupları beraber değerlendirdiğimizde yaş, p53abn grubunda en yüksek idi. Yüksek riskli grupları beraber değerlendirdiğimizde Mİ $\geq$ % 50 olması, LVAİ, nüks varlığı ve moleküler sınıflamada p53abn olması bağımsız kötü prognostik faktörler olarak belirlendi. p53abn olması ölüm riskini 5,9 kat arttırıyordu.

LNМ ise her ne kadar anlamlı düzeyde olmasa da en fazla p53abn grupta saptandı. Yüksek riskli olarak tarif edilen olgularda ve nüks eden olgularda moleküler sınıflama yapılması sadece prognostik öneme sahip olmakla kalmaz tedavi yönetimini belirlemek açısından da son derece önemli rol oynar.

TEŞEKKÜR

Sadece doktora sürecinde değil lisans eğitiminden beri örnek aldığım, akademik yaşamım boyunca her aşamada bana yol gösteren, bilgi ve tecrübesi ile yolumu aydınlatan değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Semra PAYDAŞ’a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tez izleme komitesinde yer alarak tez çalışmamın yapılmasında ve yürütülmesinde emekleri olan Prof. Dr. Derya GÜMÜRDÜLÜ ve Prof. Dr. Mehmet Bertan YILMAZ’a teşekkür ederim.

Klinik verileri toplamamda yardımcı olan Uzman Dr. Zeynep Cansu ALADAĞ ve Uzman Dr. Emine KÜÇÜKBİNGÖZ’e, immünohistokimyasal değerlendirmeleri yapan Doç. Dr. Emine KILIÇ BAĞIR ve Araştırma Görevlisi Dr. Ayşe DAŞ ÇERÇİ ve Dr. Evin KUŞSEVER’e teşekkür ederim. DNA izolasyonunu yapmamıza katkı sunan biyolog Demet ARAS’a ve Tuğba PEKAK ve moleküler analizlerimizi yapan Dr. Eylül AKBAL IŞIK’a teşekkür ederim. İstatistik analizlerimi sabır ile yapan Doç. Dr. İlker ÜNAL hocama teşekkür ederim. Ayrıca tezime desteklerinden dolayı Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi’ne teşekkür ederim.

Sadece tez çalışmalarım süresince değil her zaman yanımda olan sevgili annem, babam ve ablama; akademik hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez aşamasında da beni sevgi ve sabır ile destekleyen sevgili eşim Ersel Güleç’e ve bana her daim güç veren sevgili oğullarım Eren ve Kerem Güleç’e sonsuz teşekkür ederim.

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. WHO Uterin Tümör Sınıflaması 2020.....	8
Çizelge 2.2. Adjuvan Tedavinin Yönlendirilmesinde Yeni Risk Grupları (ESMO, ESGO, ESP 2021 Kılavuzu.....	10
Çizelge 2.3. Moleküler sınıflama ve bu grupların moleküler, patolojik, klinik özellikleri.....	22
Çizelge 4.1. FKY yapılan hastaların demografik, tanı özellikleri ve komplet remisyon ile ilişkili olabilecek parametrelerin karşılaştırılması	39
Çizelge 4.2. FKY yapılan hastaların tedavi ve takip özellikleri	40
Çizelge 4.3. Grade 3 EK olgularının moleküler sınıflamaya göre klinik-patolojik prognostik faktörler ile olan ilişkisi ve prognostik özellikleri	41
Çizelge 4.4. Grade 3 EK olguların OS ortalama ve ortanca yaşam sürelerinin gruplara göre değerlendirilmesi	42
Çizelge 4.5. Grade 3 EK olgularının DFS ortalama ve ortanca yaşam sürelerinin gruplara göre değerlendirilmesi	43
Çizelge 4.6. Nüks eden olguların moleküler sınıflamaya göre klinik-patolojik prognostik parametrelerinin karşılaştırılması	45
Çizelge 4.7. Nüks eden olguların moleküler gruplarının OS yaşam analizi sonuçları.....	46
Çizelge 4.8. Nüks eden olguların moleküler gruplarının DFS yaşam analizi sonuçları	46
Çizelge 4.9. Tip 2 EK olgularının moleküler sınıflamaya göre klinik ve patolojik özelliklerinin ve prognozunun değerlendirilmesi.....	49
Çizelge 4.10. Tip 2 EK olgularında OS analiz sonuçları	49
Çizelge 4.11. Seröz ve berrak hücreli EK olgularının klinik, patolojik ve prognostik özelliklerinin karşılaştırılması.....	52
Çizelge 4.12. Seröz ve berrak hücreli gruplar için OS açısından yaşam analiz sonuçları	52
Çizelge 4.13. Seröz ve Berrak hücreli EK grup için DFS açısından yaşam analiz sonuçları	53
Çizelge 4.14. Seröz EK moleküler sınıflamada OS yaşam analizi	54
Çizelge 4.15. Seröz EK olgularının DFS yaşama analizi.....	55
Çizelge 4.16. Berrak hücreli EK grubunda OS yaşam analizi	56
Çizelge 4.17. Yüksek riskli hastaların moleküler gruplara göre prognostik özelliklerin karşılaştırılması.....	58
Çizelge 4.18. Yüksek riskli hastaların moleküler gruplara göre OS analizleri	59
Çizelge 4.19. Yüksek riskli hastaların moleküler gruplara göre DFS analiz sonuçları.....	60
Çizelge 4.20. Yüksek riskli hastaların Cox regresyon analiz sonuçları	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. “Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE)” isimli sınıflandırmada analizlerin yapılma basamakları ve grupların tanımlanması,MMR: Missmachth Repair; İHK: İmmohistokimya; POLE: Polimeraz epsilon; MMR-d: MMR eksik; POLE- mt: POLE mutant; p53-wt: p53 wild tip; p53-mt: p53 mutant.	20
Şekil 2.2. Sıcak tümörler olarak ifade edilen yüksek mutasyon sayısına sahip grupta TIL artışı..	20
Şekil 3.1. Endometriyal polip zemininde gelişen, grade 1 endometrioid karsinom olgusu (H&Ex40).....	29
Şekil 3.2. Grade 1 EK’deMSH2 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer %95 (+) (İHKx100).	29
Şekil 3.3. Grade 1 EK olgusunda MSH6 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer %100 (+) (İHKx100).....	29
Şekil 3.4. Grade 1 EK olgusunda PMS2 intakt. PMS2 ile tümör hücrelerinde nükleer %80 (+) (İHKx100).....	30
Şekil 3.5. Grade 1 EK olgusunda p53 tümör hücrelerinde nükleer %2 pozitif boyanma (wild tip boyanma) (İHKx100).	30
Şekil 3.6. Grade 3 EK olgusu (H&E x40).....	30
Şekil 3.7. Grade 3 EK olgusunda MSH2 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer %95 (+) (İHKx100).....	31
Şekil 3.8. Grade 3 EK olgusunda MSH6 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer %100 (+) (İHKx100).....	31
Şekil 3.9. Grade 3 EK olgusunda PMS2 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer %30 (+) (İHKx200).....	31
Şekil 3.10. Grade 3 EK olgusunda p53 abn. Tümör hücrelerinde nükleer %80 (+) mutant (İHKx100).....	32
Şekil 3.11. Seröz EK olgusu(H&E x100).	32
Şekil 3.12. Seröz EK olgusunda MSH2 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer %95 (+) (İHKx400).	32
Şekil 3.13. Seröz EK olgusunda MSH6 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer MSH6 %100 (+) (İHKx400).....	33
Şekil 3.14. Seröz EK olgusunda PMS2 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer %50 (+) (İHKx400)... ..	33
Şekil 3.15. Seröz EK olgusunda p53abn. Tümör hücrelerinde nükleer %90 (+) mutant (İHKx400).....	33
Şekil 3.16. Berrak Hücreli EK olgusu (H&E x40).....	34
Şekil 3.17. Berrak Hücreli EK olgusunda MSH2 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer %80 (+) (İHKx40).....	34
Şekil 3.18. Berrak Hücreli EK olgusunda MSH6 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer MSH6 %90 (+)(İHKx40).....	34

Şekil 3.19. Berrak Hücreli EK olgusunda PMS2 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer PMS2 %90 (+) (İHKx100).....	35
Şekil 3.20. Berrak Hücreli EK olgusunda p53abn. Tümör hücrelerinde nükleer %95 mutant (İHKx40).....	35
Şekil 3.21. Nüks seröz EK olgusu(H&Ex40).....	35
Şekil 3.22. Nüks seröz EK olgusunda MSH2 kaybı. Tümör hücrelerinde nükleer (-) unstabil (İHKx100).....	36
Şekil 3.23. Nüks seröz EK olgusunda MSH6 kaybı. MSH6 ile tümör hücrelerinde nükleer MSH6 (-) unstable. (İHKx100).....	36
Şekil 3.24. Nüks seröz EK olgusunda PMS2 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer PMS2 %50 (+) (İHKx100).....	36
Şekil 3.25. Nüks seröz EK olgusunda p53 tümör hücrelerinde nükleer %2 wild tip (İHKx100). ..	37
Şekil 4.1. Grade 3 EK olgularının OS dağılım grafiği.	43
Şekil 4.2. Grade 3 EK olgularının DFS dağılım grafiği.	44
Şekil 4.3. Nüks eden olguların moleküler gruplarının OS yaşam analiz grafiği.	46
Şekil 4.4. Nüks eden olguların moleküler gruplarının DFS yaşam analiz grafiği.	47
Şekil 4.5. Tip 2 EK olgularının OS açısından karşılaştırıldığı box-plot grafiği.	50
Şekil 4.6. Tip 2 EK olguların DFS açısından karşılaştırıldığı box-plot grafiği.	51
Şekil 4.7. Seröz ve berrak hücreli EK arasında OS açısından karşılaştırma survival analiz grafiği.	53
Şekil 4.8. Seröz ve berrak hücreli EK grup için DFS açısından yaşam analiz grafiği.	54
Şekil 4.9. Seröz EK’ da moleküler gruplara göre OS yaşam analizi grafiği.	55
Şekil 4.10. Berrak hücreli EK grubunda OS yaşam analizi grafiği.	57
Şekil 4.11. Berrak hücreli EK grubunda DFS yaşam analizi grafiği.	57
Şekil 4.12. Yüksek riskli gruplarda moleküler grupların OS açısından yaşam analiz grafiği.	59
Şekil 4.13. Yüksek riskli gruplarda moleküler grupların DFS açısından yaşam analiz grafiği.	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AI	: Aromataz İnhibitörleri
BRCA	: Breast Cancer
CI	: Güven Aralığı
CNH	: Copy-Number High
CNL	: Copy-Number Low
CNS	: Santral Sinir Sistemi
CTNNB1	: Wnt/katenin beta 1
DFS	: Hastalıksız Sağkalım
DM	: Diyabetes Mellitus
EBRT	: External Beam Radyoterapi
EİN	: Endometrioid İntraepitelial Neoplazi
EK	: Endometrial Karsinom
EMA	: European Medicines Agency
ER	: Östrojen Reseptör
ESGO	: Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği
ESP	: Avrupa Patoloji Derneği
ESTRO	: Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği
FDA	: Food Drug Administration
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
FKY	: Fertilité Koruyucu Yaklaşım
GA	: Güven Aralığı
GATA1	: GATA-Binding Factor 1
GOG	: Gynecologic Oncology Group
HDR	: Homolog Rekombinasyon Tamiri
HER2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
HGSOC	: High-Grade Seröz Ovarian Kanser
HRD	: Homolog Rekombinasyon Eksikliği
HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü
İHK	: İmmünohistokimya
KRAS	: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
KT	: Kemoterapi
LNG RİA	: Levonorgestrel içeren Rahim İçi Araç
LNМ	: Lenf Nodu Metastazı

LVAİ	: Lenfovasküler Alan İnvazyonu
MA	: Megestrol Acetate
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
MLH	: MutL Homolog
MMR	: Missmatch Repair
MMRd	: MMR eksik
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSH	: Highly Conserved MutS Homolog
MSI	: Microsatellite Instability
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NCI	: National Cancer Institute
NGS	: Yeni nesil sıralama
p53wt	: Spesifik moleküler profil yok
OS	: Total Sağkalım
p53abn	: p53 aberan
PARPi	: Poly (ADP ribose) Polymerase İnhibitörleri
PAX2	: Paired Box Containing Genes
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PI3K–AKT–mTOR	: The phosphoinositide 3 kinase (PI3K) /Akt/mammalian (or mechanistic) target of rapamycin (mTOR)
PIK3CA	: Fosfatidilinositol-4,5-bifosfat 3-kinaz katalitik alt birim alfa
PMS2	: Postmeiotic Segregation Increased
POLE	: DNA Polimeraz Epsilon
POLEmut	: POLE Mutant
PORTEC	: Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma
PR	: Progesteron Reseptör
ProMisE	: Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer
PTEN	: Fosfataz ve Tensin Homolog
RKÇ	: Randomize Kontrollü Çalışma
RT	: Radyoterapi
RT-PCR	: Real time PCR
SEIC	: Seröz Endometriyal İntraepitelyal Karsinom
SEK	: Seröz Endometriyal Karsinom
SLNB	: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
SOX	: Forkhead box
SWI/SNF	: SWItch/Sucrose Non-Fermentable
TCGA	: Kanser Genomu Atlası

TIL : Tümör İnfiltre Eden Lenfositler
TTF1 : Tiroid Transkripsiyon Faktörü
VBT : Vaginal Brakiterapi
VKİ : Vücut Kitle İndeksi
WHO : Dünya Sağlık  rg t 

1. GİRİŞ

Endometrial kanser (EK), ülkemizde en sık görülen jinekolojik malignite olup, insidansı ve ölüm oranları tüm dünyada artmaktadır (Gultekin ve ark, 2017; Sung ve ark, 2021) EK'li hastaların çoğunda hastalık düşük grade ve erken evrededir ve prognozu çok iyidir. Çoğunlukla düşük riskli grupta cerrahi tedavi yeterli olup adjuvan tedaviye ihtiyaç duyulmaz. Ancak hastaların yaklaşık %20'sinde ileri evre hastalık olabilir veya hastalığın tekrarlama riski yüksek olabilir. Yüksek riskli hastaların tespit edilmesi ve prognozları hakkında bilgi sahibi olmak, doğru yönetmek EK olan hastalarda en büyük sorundur. Yaklaşık son 20 yıldır bu alandaki çaba bu soruların cevabını vermeye yöneliktir. Evre, lenfovasküler alan invazyonu (LVAİ), grade gibi çok iyi bilinen prognostik faktörlerin yanı sıra moleküler özelliklerin de eklenmesi riskli olan hastayı daha iyi tanımamıza ve daha iyi yönetmemize olanak sağlayacaktır. Bununla birlikte moleküler özelliklerin katkısı ile klasik bilinen prognostik faktörlerin katkısı harmanlanmalı, geleneksel ve yeni sınıflama yöntemleri beraber değerlendirilmelidir.

TCGA sonuçlarının yayınlandığı 2013 yılı sonrasında sadece Pubmed'de (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) “endometrial cancer; molecular classification” anahtar sözcükleri ile tarama yaptığımızda yayınlanmış 636 çalışma görülmektedir. Bunların da yaklaşık yarısı son 5 yıl içerisinde yayınlanmış çalışmalardır. EK'nin moleküler sınıflandırması aslında tüm kanserler için moleküler özelliklerin nasıl pratik, erişilebilir, yorumlanabilir, bilgilendirici ve sonucu etkileyici olabileceğine dair ilgi çekici bir örnek sağlamaktadır. TCGA verilerinin 2013 yılında yayınlanmasından bu yana moleküler testlerin rutin klinik histolojik tanısal değerlendirmeye dahil edilmesine yönelik yoğun çabalar sarf edilmiştir. Leiden/Trans PORTEC ve Vancouver/ProMisE adlı iki çalışma, pratik ve uygulanabilir moleküler sınıflandırma sistemleri oluşturmaya çalışmıştır (Talhouk ve ark, 2017; Cosgrove ve ark, 2018). Bu çalışmaların neticesinde endometrial kanserde 4 moleküler alt tip ortaya konuldu (POLEmut, MMRd, NSMP ve p53abn) (Board, 2020). Bu iki çalışmanın ortak yönü patojenik POLE mutasyonlarının tespiti için NGS, MMR ve p53 değerlendirmek için immünohistokimya çalışmasıdır. Pek çok çalışma da bu sınıflamanın geçerliliği kanıtlandı ve prognostik önemi ortaya konuldu (Kommoss ve ark, 2018; Raffone ve ark, 2020). Prognostik olarak POLEmut grubun (olguların %8-10'u) en iyi prognostik grubu yansıttığı gösterildi. En kötü prognostik sonuçlar p53abn (tüm EK'lerin %15'i) grubundaki hastalarda görülüyordu. MMRd hastalar (yaklaşık %25-27'i) ve NSMP (yaklaşık %50'si) ise olguların çoğunun bulunduğu orta düzey prognoz ile ilişkili gruplardı. Bu sınıflamanın merkezler arası uyumunun yüksek olduğu, biyopsi örneklerinde de moleküler sınıflamanın yapılabileceği ve uygulanabilir olduğu gösterilmiştir.

Devam eden çalışmalar, moleküler testlerin tek başına veya geleneksel morfoloji bazlı teşhislerle birlikte moleküler testlerin klinik faydasını ortaya koymayı ve hedefe yönelik tedavi için spesifik moleküler genetik değişikliklerin karakterizasyonunu iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Bu

alışmalar, prognostik önemlerinin yanı sıra kişiselleştirilmiş tedavinin seçimine yön vermek açısından da faydalı olacaktır. Moleküler özelliklerin ve sınıflamanın 2021 yılında risk sınıflama sistemine (Concin ve ark, 2021), 2023 yılında da FIGO endometrial kanser evrelemesine dahil edilmesi bu konudaki yoğun çabanın bir sonucudur (Berek ve ark, 2023).

Olguların düşük riskli grupta olmasının temel koşul olduğu fertilite koruyucu yaklaşım (FKY) uygulanan grupta, moleküler özelliklerin ortaya konulması uygun hastanın seçimi konusunda ciddi katkı sağlayacaktır. FKY'nin en önemli basamağı, uygun hastanın seçimidir. Evre, grade ve LVSİ gibi iyi bilinen prognostik faktörlerin yanı sıra moleküler grubun da belirlenmesi mutlaka başarıyı arttıracaktır. Gereksiz tedavilerin önüne geçilebileceği gibi hastalar bu uygulama için uygun değilse bunu erken dönemde söyleme şansına da sahip olmamızı sağlayacaktır. Düşük riskli gruplarda moleküler grupların belirlenmesi yanı sıra progesteron tedavisine direnç ile ilişkili olabilecek yollar da ortaya konulmaya çalışılmalıdır. MAPK ve mTOR/AKT/PI3K yolu potansiyel tedavi başarısızlığının önemli işareti olabilir. Ayrıca CTNNB1 somatik gen mutasyonu olan hastalarda erken başlangıçlı EK insidansının daha yüksek olduğunu ve prognozlarının çok daha kötü olabileceği gösterilmiştir (Dellino ve ark, 2023). Ancak bu grup hastalarda moleküler gruplar hakkında bildiklerimiz son derece sınırlı olup daha fazla bilgiye ihtiyacımız vardır. Mevcut literatürde bilgiler sınırlı sayıda olgu serilerine dayanmaktadır.

Yüksek riskli olabilen grade 3 EK, non-endometrioid EK için çalışmalar olsa da mortalitenin çoğundan sorumlu olduğu düşünülen bu gruplarda moleküler özelliklerinin ve iyi bilinen prognostik faktörler ile bu moleküler grupların ilişkisinin ortaya konulması için daha fazla veriye ihtiyacımız vardır. Mevcut çalışmalar grade 3 endometrioid karsinomu olan hastaların çok farklı moleküler özelliklere sahip olabildikleri ve heterojen bir grup olmalarından dolayı da çok farklı prognoza sahip olabildiklerini göstermektedir. Moleküler belirteçlerin eklenmesi, potansiyel terapötik etkileri olan prognostik alt grupları tanımlamak açısından bu grup hastada önemli görünmektedir. Uterin seröz tümörler moleküler olarak çoğunlukla p53abn gruba girmekle birlikte bu gruba dair bilmediklerimiz de çoktur. Berrak hücreli endometriyal karsinom vakalarında da multidisipliner yönetim ve genomik/moleküler analiz büyük önem taşımaktadır. Teorik olarak, POLE mutasyonunu barındıran, uterusa sınırlı hastalığı olan hastalarda adjuvan tedavi ihmal edilebilirken (McAlpine ve ark, 2021), NSMP ve p53abn hastalarda adjuvan tedavi önerilmektedir. İmmünoterapi, MMRd ile karakterize edilen ilerlemiş veya tekrarlayan EK hastaları için daha umut verici bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir (Reijnen ve ark, 2019; Winterhoff ve ark, 2020)

Nüks eden olguların yönetimi endometrial kanserde en sıkıntılı durumlardan biridir. Moleküler sınıflandırma, endometriyal kanser hastalarında nüks sonrası hayatta kalmanın önemli bir göstergesi olabilir ve nüks paternlerinin moleküler alt gruplara göre farklılık gösterip göstermediği cevap bekleyen bir sorudur. Bu açıdan nüks eden olgularda yapılan moleküler özellik ve sınıflandırma çalışmaları büyük önem taşır. Moleküler gruplara göre nüks süresi ve yerlerinin farklılık gösterip göstermediği de bu konuda araştırılması gereken sorulardandır.

Bu nedenlerle bu çalışmada; kliniğimizde tanısı konulmuş tedavisi ve takibi yapılan FKY uygulanan hastalarda, yüksek riskli hasta gruplarında (grade 3 EK olgularında, non-endometrioid EK olgularında-seröz ve berrak hücreli) ve nüks eden olgularda moleküler özelliklerin ortaya konulması ve moleküler grupların iyi bilinen prognostik faktörler ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Endometrium Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Endometrium kanseri gelişmiş ülke verilerine göre en sık görülen jinekolojik kanser olup görülme sıklığı artmaktadır (Sung ve ark, 2021). Ülkemizde de en sık görülen jinekolojik kanser endometrium kanseridir (Gultekin ve ark, 2017). Bir kadının hayatı boyunca endometrial kanser olma ihtimali yaklaşık %3 olarak bildirilmektedir ve ortalama görülme yaşı 61'dir (Gu ve ark, 2021). Geçtiğimiz 30 yılda insidansı %132 oranında artmıştır (Gu ve ark, 2021). Bu insidans artışı yaşlı kadın popülasyonunun artması ve obezite oranlarındaki artışa bağlanmaktadır. Görülme sıklığı her yaş grubunda artmasına karşılık 40 yaş altı grupta da artış 2 kattır ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde olguların %4,2'si genç yaşlarda görülmektedir (Gu ve ark, 2021). Mortalite oranı düşmekle birlikte endometrium kanserine bağlı ölüm oranı insidansındaki artış nedeni ile yükselmektedir (Gu ve ark, 2021). Mortalite oranları arasında gelişmiş ülkeler ile gelişmekte olan ülkeler arasında da farklılık söz konusudur.

2.1.2. Klinik Bulgular ve Tanı

En önemli semptom postmenopozal kanamadır. Postmenopozal kanama nedeni ile gelen 55 yaş üstü kadınların %5-10'unda endometrium kanseri tanısı konulur. Postmenopozal kanama uyarıcı bir semptom olduğu için çoğu olgu erken evrede tanı alır. Olguların yaklaşık %15'i pre-menopozal dönemde olup anormal uterin kanama en sık görülen semptomdur (Clarke ve ark, 2018). Bu yaş grubunda anormal uterin kanama sık görülen bir semptom olduğu için endometrium kanseri yakalama ihtimali %0,3'e kadar düşer. Daha genç olgularda ise risk faktörleri varlığında (aile öyküsü, polikistik Over Sendrumu (PCOS) öyküsü, obezite, tamoksifen kullanımı) biyopsi almak önerilir (Pennant ve ark, 2017). Obezite önemli bir risk faktörü olup VKİ 40 kg/m²'nin üzerinde risk 20 kat artmıştır (Wise ve ark, 2016).

Endometrium kanseri tanısı endometrial dokunun histopatolojik incelenmesi ile konulur. Post-menopozal bir kadında 5 mm üzerinde bir endometrium kalınlığının saptanması %96,2 sensitivite, %99,6 negatif prediktif değere sahiptir (Long ve ark, 2020). Fakat bu spesifitesinin düşük olması nedeni ile (%51,5) tanıyı dışlamak açısından yaklaşık 2 olgudan birine gereksiz tanı işlemlerinin uygulanmasının gerekeceği anlamına gelir. Genellikle poliklinik koşullarında yapılan körlemesine biyopsilerin yetersizlik oranı servikal stenoz ve materyal yetersizliği nedeni ile %11 kadardır. Bu olgularda özellikle semptomatik hastada histeroskopik değerlendirme önerilir.

Tanı almış bir kadının pre-operatif değerlendirilmesinde en sık kullanılan ve önerilen görüntüleme yöntemi Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)'dir. Miyometriyal invazyonun, servikal invazyonun değerlendirilmesinde, lenf nodlarının tutulumu ve ekstrauterin yayılımın

belirlenmesinde kullanılır. Bu görüntüleme yöntemi özellikle de fertilité koruyucu cerrahi planladığımız hastalar için önerilmektedir.

2.1.3. Risk Faktörleri

Endometrium kanseri riski, yaş ve VKİ ile artar. En sık görülen tümörler içerisinde obezite ile ilişkisi en net olanı endometrium kanseridir. VKİ 40 kg/m²'nin üzerinde ise hayat boyu endometrium kanseri ihtimali %10-15' e çıkar ki bu risk sigara içen bir kişinin akciğer kanserine yakalanma ihtimaline ulaşır (Wise ve ark, 2016). Obezite, pre-inflamatuar bir mikroçevre yaratmanın yanı sıra adipoz dokuda androjenlerin periferik aromatisasyonu ile estriole dönüşmesi ve post-menopozal bir kadında endojen progesteron yokluğu patofiziyojiiyi açıklar. Reprodüktif risk faktörleri içerisinde erken menarş, geç menopo, nulliparite ve anovulasyon öyküsü (PCOS gibi) önemlidir. Tamoksifen kullanan hastalarda endometrium kanseri riskinin 2,7-4 kata kadar arttığı gösterilmiştir. Östrojen, pro-onkogen yolak olan PI3K-AKT-mTOR yolağını doğrudan uyarırken, IGF-1 indirekt yolla bu yolağı aktive eder. Bu nedenle obez olmasa da tip 2 diyabet ve insülin rezistansı patofiziyojii de önemlidir.

Genetik Faktörler

Endometrium kanserine en fazla genetik yatkınlık oluşturan Lynch sendromudur. Mismatch repair (MMR) genlerinden MLH1, MSH2, MSH6 veya PMS2 de mutant varyant %13-49 endometrium kanseri riskini taşır (Ryan ve ark, 2019). Kolorektal kanser, ovarian kanser ve diğer kanserlerde de artış söz konusudur. Diğer sendromlar içerisinde Cowden sendromunda tümör supresör gen PTEN mutasyonuna bağılı olarak %20-30 endometrial kanser riskini taşır. BRCA 1 ve 2 için mutant taşıyıcılarında ise özellikle seröz endometrial kanser olmak üzere risk artışından bahsedilir (de Jonge ve ark, 2021). Hiçbir genetik sendrom ile ilişkili olmasa bile birinci derece akrabasında endometrial kanser olması riski 2 kat kadar artırıyor görünmektedir (Win ve ark, 2015).

2.1.4. Patogene

Endometrium glandüler ve stromal komponentleri arasındaki uyum, karşılanmamış östrojen varlığında glandüler proliferasyon lehine bozulur. Glandüler komponentin diffüz proliferasyonu, atipisiz hiperplazi olarak tanımlanır ve bu patolojinin kansere dönüşme ihtimali düşüktür (%1-3). Atipik klonal glandüler ekspansiyon (atipik hiperplazi) / endometrioid intraepitelyal neoplaziye (EİN) neden olur ki kanser ihtimali 45 kat artmıştır (Russo ve ark, 2017). PAX2, PTEN, PIK3CA, beta-catenin aberasyonlarının varlığı ve dönüşümün muhtemel olabileceğinin moleküler ifadesidir (Russo ve ark, 2017; Board, 2020). Karşılanmamış östrojene bağılı hiperplazi zemininden gelişen nispeten genç yaşlarda ve iyi prognoza sahip endometrioid tümörler tip 1 tümörler olarak adlandırılırken ileri yaşlarda atrofik zeminden gelişen ve daha kötü prognoza sahip seröz, berrak ve

mikst tipler tip 2 tümörler olarak adlandırılırlar (Bokhman, 1983). Bu tümörlerin patofizyolojisi henüz net değildir.

2.1.5. Prekürsör Lezyonlar

Atipik endometriyal hiperplazi/endometrioid intraepitelyal neoplaziden (AEH/EIN) kaynaklanan endometrioid EK'ler en sık görülen lezyonlardır (Board, 2020). Atipik endometrial hiperplazi/endometrioid intraepitelyal neoplazi, endometriyal bezlerin klonal çoğalması ile karakterize edilir. Glandüler kalabalıklaşma, gland epitelinde sıralanma artışı, nükleuslarda yuvarlaklaşma ve bazen belirgin nükleol ile hafif veya orta derecede sitolojik atipiyeye sahiptir.

AEH/EIN, karşılanmamış östrojenik stimülasyon ve PTEN, Kirsten sıçan sarkomu viral onkogen homologu, fosfatidilinositol-4,5-bifosfat 3-kinaz katalitik alt birim alfa (PI3KCA), PI3K/Akt ve Wnt/katenin beta 1 (CTNNB1) mutasyonları ile ilişkili olup bireysel bir hastada, AEH/EIN'nin mutasyonel/moleküler profilleri ve eşzamanlı EK son derece uyumludur.

Seröz EK ve karsinosarkom çoğunlukla seröz endometriyal intraepitelyal karsinomdan (SEIC) kaynaklanır ve PTEN mutasyonlarla ilişkilidir. Seröz endometriyal intraepitelyal karsinom-SEIC'de, önceden var olan endometriyal bezler, belirgin şekilde atipik glandüler epitel hücreleri ile kaplanmıştır. Bu epitel hücreleri nükleomegali gösterirken tipik olarak daha az polarize, yuvarlak, daha atipik ve pleomorfik çekirdeklere ve yüksek çekirdek-sitoplazma oranlarına sahiptir. Aynı zamanda yüksek bir proliferatif indeks ile ilişkilidir. p53 mutasyonları, SEIC'nin tanımlayıcı özelliğidir (Board, 2020).

2.1.6. Histoloji

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2020 yılında uterin tümörler histolojik olarak yeniden sınıflandırıldılar (Çizelge 2.1.) (Board, 2020).

Endometrioid Karsinom — Endometrioid EK, vakaların yüzde 75 ila 80' ini oluşturan en yaygın görülen histopatolojik tipidir. Endometrioid EK, sırt sırta vermiş, arada stromanın görülmediği, normal endometrial bez yapılarına benzer atipik glandlardan oluşmuştur. Kribriform paten yaygındır. Belirgin bir papiller veya villoglandüler büyüme paterni de görülebilir. Endometrioid EK'ler, yapısal ve nükleer dereceyi değerlendiren FIGO sınıflandırma sistemi kullanılarak derecelendirilir:

- Grade 1— %5' ten az solid komponent vardır.
- Grade 2— %6 ila 50 solid komponent içerir.
- Grade 3— %50' den fazla solid komponent vardır.

Skuamöz farklılaşma yaygındır ve grade belirlenirken solid büyüme değerlendirmesine dahil edilmez. Skuamöz diferansiyasyona sahip karsinomlar, müsinöz diferansiyasyona sahip karsinomlar

(neoplastik hücrelerde belirgin hücre içi müsin ile karakterize edilir) ve belirgin sitoplazmik vakuollere sahip karsinomlar dahil olmak üzere çeşitli endometrioid EK varyant tipleri tanınır.

Endometrioid EK'lerin çoğu düşük derecelidir (grade 1, 2), erken bir aşamada teşhis edilir ve iyi bir prognoza sahiptir. Düşük dereceli endometrioid karsinomların yaklaşık yüzde 5'i, daha kötü sonuçlarla p53abn'dir. Grade 3, p53abn endometrioid EK'ler, grade 3 endometrioid EK'nin diğer moleküler alt tiplerine göre daha agresif davranır ve daha kötü prognoza sahiptir

Çizelge 2.1. WHO Uterin Tümör Sınıflaması 2020

<i>Prekürsör lezyonlar</i> • Atipisiz hiperplazi • Atipik endometrial hiperplazi/ Endometrioid intraepitelyal neoplazi (EIN)
<i>Endometrial Karsinoma</i> • Endometrioid karsinom • Seröz karsinom • Berrak hücreli karsinom • Andiferansiye karsinom • Dediferansiye karsinom • Mikst karsinom • Karsinosarkom • Diğer karsinomlar
<i>Tümör Benzeri Lezyonlar</i> • Endometrial polip • Endometrial metaplazi • Arias-stella reaksiyonu
<i>Mezenkimal tümörler</i> • Düz kas hücreli tümörler (leiomyoma, intravenöz leiomyomatozis, malign potansiyeli belli olmayan düz kas hücreli tümör, metastatik leiomyoma, leiomyosarkoma) • Endometrial stromal tümörler (endometrial stromal nodül, düşük ve yüksek dereceli endometrial stromal sarkomlar, andiferansiye uterin sarkomlar) • Diğer mezenkimal tümörler (ovarian sex-kord stromal tm benzeri uterin tümör, perivasküler epiteloid tümör, inflamatuvar miyoblastik tümör, diğer mezenkimal tümörler)
<i>Mikst epitelial-mezenkimal tümörler</i> • Adenomyoma • Atipik polipoid adenomyom • Adenosarkom
<i>Diğerleri</i> • Santral primitif nöroektodermal tümör/CNS embriyonal tümör • Germ hücreli tümörler

Seröz Endometriyal Karsinom (SEK): İkinci en yaygın EK tipidir ancak vakaların yaklaşık %10'unu oluşturur. SEK'lerin çok büyük bir çoğunluğu p53abn moleküler alt tipindedir. HER2, SEK'lerin az bir kısmında aşırı eksprese edilir ve terapötik olarak hedeflenebilir. Klinik olarak ekstrauterin hastalık sıklıkla tanı anında mevcuttur. SEK sıklıkla miyometriyumu diffüz olarak infiltrate eder ve over karsinomuna benzer şekilde geniş LVAİ ve periton yayılımına sahip olabilir. Bununla birlikte, cerrahi evrelemeden sonra minimal miyometriyal invazyon ve uzak hastalık olmaması ve endometrium (veya bir polip) ile sınırlı SEK, nispeten iyi bir prognoza sahiptir.

SEK'de neoplastik hücreler, tırtıklı ana hatlara sahip papiller yapılar ve bezler oluşturur. Hücreler, belirgin nükleol ve çok sayıda mitotik figür ile belirgin nükleer atipiyeye sahiptir. Nadiren, bir SEK esas olarak bezlerden oluşur, ancak belirgin nükleer atipi, uygun tümör sınıflandırması için bir anahtardır. Psammoma cisimcikleri mevcut olabilir.

Berrak Hücreli Karsinom: Berrak hücreli EK, EK'nin < %5'ini oluşturan nadir bir alt tiptir ve hastalar genellikle daha yaşlı, menopoz sonrası hastalardır. Tümör genellikle bol miktarda berrak sitoplazmaya sahip hücrelerden oluşur; ancak eozinofilik sitoplazma, hobnail ve düz hücreler de görülebilir. Sitolojik atipi değişkendir ve ara sıra genişlemiş düzensiz nükleoller görülür.

Mikst Karsinom: Mikst karsinomların en az iki farklı histolojik bileşeni vardır, tipik olarak endometrioid ve yüksek dereceli non-endometrioid patern (genellikle seröz, bazen berrak hücreli). Bu neoplazmaların neredeyse tamamı klonaldır.

Undiferansiye Karsinom: Bu neoplazmaların glandüler veya skuamöz farklılaşması yoktur. Çoğu epitelyal antijenleri (örneğin sitokeratin) eksprese eder, ancak bu tipik olarak odaklıdır. Undiferansiye karsinomlar sıklıkla MMR'dir, sıklıkla SWI/SNF kompleksinin proteinlerini kodlayan genlerde mutasyonlara sahiptir ve çoğu durumda p53 mutant değildir (Singh ve ark, 2019). Bu kategori, yakın zamanda tanımlandığı için EK'nin ana histolojik tipleri arasında en az anlaşılandır.

Karsinosarkom: Karsinosarkom (önceden malign mikst müllerian tümör olarak da biliniyordu), EK'lerin <%5'ini oluşturan nadir görülen, agresif, bifazik bir karsinomdur. Karsinosarkom, yüksek dereceli bir karsinom ile yüksek dereceli bir sarkom bileşeninden oluşur. Sarkomatoz bileşen, endometriyal stromal sarkom veya leiomyosarkom gibi uterusu özgü hücre tiplerinden (homolog tümörler) veya kondrosarkom veya rabdomiyosarkom gibi uterus harici hücre tiplerinden (heterolog tümörler) oluşur. Karsinomatöz bileşen yüksek derecelidir, genellikle seröz karsinomdur. Karsinosarkomların büyük bir çoğunluğu p53abn moleküler alt tipindedir (%90) ancak EK'nin diğer üç moleküler alt tipinde de olabilirler.

Nadir EK alt tipleri: Uterus korpusunun mezonefrik ve mezonefrik benzeri adenokarsinomları, morfolojik olarak uterus serviksindeki daha iyi tanımlanmış muadillerine benzer. Karakteristik bir immünofenotipe GATA3 pozitif, TTF1 pozitif, ER negatiftirler ve agresif davranışla ilişkilidirler.

Endometriyumun skuamöz hücreli karsinomları nadirdir ve skuamöz olabilen skuamöz diferansiyasyona sahip çok daha yaygın endometrioid adenokarsinomlardan ayırt edilmelidir. Kronik inflamasyon ve skuamöz metaplazi ile birlikte ortaya çıkabilirler.

2.1.7. Histopatolojik Prognostik Faktörler

Endometrium kanseri cerrahi olarak evrelendirilir ve FIGO evreleme sistemi kullanılır. Evrenin yanı sıra grade, lenfovasküler alan invazyonu (lenfatik kapiller ve venöz kapillerlerde tümör mikroembolilerinin olması) iyi bilinen ve adjuvan tedavi ihtiyacını belirlemek üzere de kullanılan önemli bir parametredir. 2021 yılında endometrial kanserin iyi bilinen histopatolojik prognostik

faktörlerin yanı sıra moleküler özellikler de dahil edilerek risk sınıflama sistemi güncellenmiştir (Concin ve ark, 2021).

Çizelge 2.2. Adjuvan Tedavinin Yönlendirilmesinde Yeni Risk Grupları (ESMO, ESGO, ESP 2021 Kılavuzu)

Risk grupları	Moleküler özellikler bilinmiyor	Moleküler özellikler biliniyor
Düşük	• Evre I endometrioid, grade 1/2, <%50 miyometriyal invazyon, LVAİ negatif	• Evre I–II POLEmut endometrial karsinom, rezidüel hastalık yok • Evre 1 IA MMRd/NSMP endometrioid karsinom + grade 1/2 + LVAİ negatif/fokal
Orta	• Evre IB endometrioid + grade 1/ 2, LVAİ negatif/fokal • Evre IA endometrioid + grade 3 + LVAİ negatif/fokal • Evre IA non-endometrioid + miyometriyal invazyon yok	• Evre IB MMRd/NSMP endometrioid+ grade 1/2+ LVAİ negatif / fokal • Evre IA MMRd/NSMP endometrioid grade 3 + LVAİ negatif/ fokal • Evre IA p53abn non-endometrioid + miyometriyal invazyon yok
Orta-yüksek	• Evre I endometrioid + aşikâr LVAİ (grade ve MI bakılmaksızın) • Evre IB endometrioid high-grade (LVAİ durumuna bakılmaksızın) • Evre II	• Evre I MMRd/NSMP endometrioid + aşikâr LVAİ (grade ve MI dan bağımsız) • Evre IB MMRd/NSMP endometrioid grade 3 (LVAİ dan bağımsız) • Evre II MMRd/NSMP endometrioid
Yüksek	• Evre III–IVA, rezidüel hastalık yok • Evre I–IVA non-endometrioid, MI var, rezidüel hastalık yok	• Evre III–IVA MMRd/NSMP endometrioid, rezidüel hastalık yok • Evre I–IVA p53abn endometrial karsinom, MI ve rezidüel hastalık yok • Evre I–IVA NSMP/MMRd, non-endometrioid, MI var, rezidüel hastalık yok
İleri/Metastatik	• Evre III–IVA rezidüel hastalık var • Evre IVB	• Evre III–IVA rezidüel hastalık var, herhangi bir moleküler tip • Evre IVB, herhangi bir moleküler tip

Evre III–IVA POLEmut endometrial karsinom ve Evre I–IVA MMRd veya NSMP miyometriyal invazyonu olan Berrak hücreli karsinomlar için prognostik risk grup tayini için henüz yeterli veri olmadığı ifade edilmektedir. LVAİ: Lenfovasküler alan invazyonu; MMRd: mismatch repair gen defekti; p53wt: non-spesifik moleküler profil; p53abn: p53 abnormal; POLEmut: POLE - mutant.

2.1.8. Tarama

Ne normal popülasyon, ne de yüksek riskli grupta endometrium kanseri için geçerli bir tarama programı yoktur. Endometrium kanseri için geçerli olabilecek tarama yöntemi, lezyonu daha atipik hiperplazi safhasında tanımalıdır veya hastalığı o kadar erken safhada saptamalıdır ki kür

sağlanmalı hastalığa bağlı morbiditeyi en aza indirmeli ve mortaliteyi tamamen önlemelidir. Post-menopozal kadınlarda endometrium kalınlık ölçümü non-invaziv, endometrial biyopsi ise invazivdir ve popülasyon temelli taramada etkinlikleri gösterilememiştir (Gentry-Maharaj ve Karpinskyj, 2020). Lynch sendromu gibi yüksek riskli olan gruplarda ise taramanın etkinliği gösterilememiş olsa bile kadınların semptomlar hakkında bilgilendirilmesi çok önemli olabilir.

2.1.9. Önleme

Normal kilonun sağlanması endometrial kanser açısından önemli bir önleme stratejisi olacaktır. Regüler menstrüel siklus, gebelik, emzirme, ekzojen progesteron kullanımı, 5 yıldan daha uzun süreli oral kontaseptif kullanımı, progesteronlu rahim içi araçlar endometrium kanseri riskini azaltmaktadır (Funston ve ark, 2018). Tamoksifen kullanan kadınlarda progesteronlu rahim içi araçların koruyucu etkisi gösterilememiştir. İnsülin rezistansının metformin ile düzeltilmesinin koruyucu etkisi ise henüz araştırma aşamasındadır. Lynch sendromunda kanserler genellikle 35-40'lı yaşlarda başlar. Bu bireylerde fertilité isteği yok ise profilaktik histerektomi önerilir. Aspirin günde 600 mg kullanılması kolorektal kanseri önlemede etkin gözükmemektedir. Çalışmalar optimal dozun saptanmasına yönelik devam etmektedir. Aspirinin obezite ilişkili endometrial kanseri önlediği teorisi henüz ispatlanmamıştır (Burn ve ark, 2020). Obezite, insülin direnci, reproduktif dönemdeki önlemler ve genetik faktörlerin belirlenmesi önleme stratejileridir.

2.1.10. Cerrahi

Tedavinin esasını cerrahi; total histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi oluşturur. Pre-menopozal kadınlarda cerrahi ooferektomiye bağlı menopozal sıkıntıların yaşanmaması için düşük risk faktörleri olan erken evre hastalarda ooferektomi yapılmayabilir. Minimal invaziv yollar ile cerrahinin açık cerrahiye benzer prognozu randomize kontrollü çalışma (RKÇ) ile gösterilmiştir (Galaal ve ark, 2018). Uterin morselasyon ve peritoneal kontaminasyondan kaçınılmalıdır. Literatürde uterin manipülatör kullanımına dair çelişkili sonuçlar vardır. Vaginal histerektomi de kabul edilen bir yaklaşım şeklidir.

Lenfadenektomi, endometrial kanserde cerrahi evreleme için gerekli olsa da en tartışmalı konulardan birisidir (Frost ve ark, 2017). İki RKÇ'de lenfadenektominin terapötik faydası gösterilememiştir. Ancak yeterli cerrahi evreleme, adjuvan tedavi gereksinimini belirlemede önemlidir. Sentinel lenf nodu biyopsisinin (SLNB) endometrial kanserde geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (Marchocki ve ark, 2021). Lenf nodlarının patolojide ultrastaging ile değerlendirilmesi rutin kesitlere göre daha fazla metastaz saptamamıza yol açar. İzole tümör hücrelerinin varlığının prognozu değiştirmedigine ve FIGO evrelemesinde kullanılmaması gerektiği düşünülmektedir (Backes ve ark, 2021). Omental ve peritoneal örnekleme ise özellikle metastaz düşünülen olgularda ve p53abn olgularda önerilir.

İleri evre hastalıkta ise komplet sitoredüksiyon yani geride tümör bırakmamak hedeflenir (Albright ve ark, 2021). Bunun için kondisyon uygun değil ise neo-adjuvan kemoterapi kullanılabilir. Evre II'de ise radikal histerektominin basit histerektomiye prognoz avantajı gösterilememiştir. Uygun adjuvan tedavi daha önemli görülmektedir. Evre III ve IV hastalık da ise öneri ESGO–ESP–ESTRO (Concin ve ark, 2021) ve NCCN 2021 kılavuzunda (<https://www.nccn.org/guidelines/>) öneri kabul edilebilir morbidite ile up-front cerrahiler dahil edilerek komplet sitoredüksiyon hedeflenmelidir şeklindedir. Bu olguların yönetimi multidisipliner olmalıdır.

2.1.11. Fertilite Koruyucu Yaklaşım

Bu yaklaşım fertilite isteği olan genç kadın hastalarda giderek artan sıklıkla uygulanmaktadır. Deneyimler prospektif olgu serilerine dayanır ancak yüksek doz oral progestin, LNG RİA veya her ikisi ile atipili hiperplazilerde %60, erken evre düşük risk faktörlü hastalarda ise %50 oranında uzun süreli komplet yanıt oranı söz konusudur (Gunderson ve ark, 2012). Hasta seçimi diğer jinekolojik kanserlerde fertilite koruyucu yaklaşımlarda olduğu gibi kritiktir. Fertilite koruyucu yaklaşım adayları olan hastalar güncel kılavuzlarda (Gunderson ve ark, 2012; 2022) tanımlanmıştır:

- 1) İyi diferansiye (grade 1, 2) endometrioid adenokarsinom yetkin patolog tarafından tanımlanmış
- 2) Görüntüleme yöntemlerinde endometriuma sınırlı
- 3) Görüntüleme yöntemlerinde şüpheli veya metastatik lezyon olmayacak
- 4) Gebelik veya medikal tedaviye kontrendike durumu olmayacak
- 5) Fertilite koruyucu yaklaşımın standart tedavi şekli olmadığını bilip kabul edecek.

Hormonoterapi için esas kullanılan progestin megestrol acetate (MA) veya medroxyprogesterone acetate (MPA)' tır. Levonorgestrel (LNG)-intrauterine araç (IUD) histeroskopik rezeksiyon ile birlikte veya yapılmadan da kullanılabilir. Patolojik ve görüntüleme ile her 3-6 ayda bir endometrium değerlendirilir. Tam cevap, tedavi ile lezyonun 6 ay sonrasında tamamen düzelmesini tanımlar. Cevapsızlık veya tedavi başarısızlığı da 6-12 aylık tedaviye rağmen lezyonun devam etmesi olarak tanımlanmaktadır. Miyometriyal invazyonun derin olması, yüksek grade, senkron adneksiyal kitle, moleküler belirteçler hasta seçiminde kritik role sahiptir. Biyopsilerde moleküler belirteçlere bakılabilmesi önemlidir. Hormonal tedaviye cevap 6-12 ay zaman alabilir (Gunderson ve ark, 2012). Henüz prognozu önceden belirleyecek bir biyobelirteç söz konusu değildir (Derbyshire ve ark, 2017). Bu süreçte vücut ağırlığının azaltılması önemli olabilir. Onkolojik rekürrens oranı %35 kadar yüksektir. Bu nedenle çocuk sahibi olduktan sonra histerektomi önerilmektedir (Gunderson ve ark, 2012).

2.1.12. Prognoz ve Adjuvan Tedaviler

Olguların 2/3'ü erken evrede olup prognoz mükemmeldir. Evre IA, düşük grade, endometrioid tümörler için nüks ihtimali %5'in altında olup adjuvan tedavi gerektirmezler. Rekürrens riski intermediate olan grupta ise external beam radyoterapinin vajinal brakiterapiye üstünlüğü gösterilememiştir (Concin ve ark, 2021). Vajinal brakiterapi ile OS artmamakla birlikte lokal rekürrens riski %14 den %2' ye düşmektedir. ESMO ve ESGO kılavuzunda belirtildiği gibi LVAİ oldukça kötü bir prognostik faktör olup orta-yüksek risk grubunda özellikle yüksek grade tümör ve LVAİ var ise external beam radyoterapi (EBRT) önerilmektedir (Concin ve ark, 2021). Evrelemesi tam yapılmış, LVAİ olmayan olgularda ise vajinal brakiterapi adjuvan (VBT) seçenek olarak kalabilir. GOG'nin 249 çalışmasında rekürrens riski yüksek olan Evre I ve II olgular, pelvik RT veya brakiterapi ve ardından 3kür paclitaxel-carboplatin KT için randomize edilmiştir (Randall ve ark, 2019). PORTEC 3 çalışmasında ise bu grup, pelvik RT ile pelvik RT ardından 3 veya 4 siklus paclitaxel-carboplatin verilmesi ile karşılaştırılmıştır (de Boer ve ark, 2019). Ne RT ne de KT, OS üzerinde bir artışa neden olmuştur. Riski yüksek hastaları içeren GOG'nin 258 çalışmasında ise 6 siklus carboplatin-paclitaxel ile pelvik RT ve sisplatini takiben 4 kür carboplatin-paclitaxel uygulaması karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda da KT'nin hem RFS hem de OS üzerinde katkısı olmamıştır ancak GOG 249'da olduğu gibi nodal rekürrenslerin RT alan grupta daha az görüldüğü gösterilmiştir (Matei ve ark, 2019). PORTEC 3'ün güncel sonuçlarında 74 aylık bir takip süresinde OS için %5, RFS için de %7'lik bir artış saptanmıştır. Yarar özellikle Evre III hastalıkta ve evreden bağımsız olarak seröz karsinomlarda dikkati çekmektedir (de Boer ve ark, 2019).

Moleküler sınıflama, ESGO/ESTRO/ESP kılavuzuna adjuvan tedavi gereksinimini belirleme de yardımcı olmak üzere eklenmiştir (Concin ve ark, 2021). p53abn grup hastada kemoterapi eklenmesi ile rekürrenssiz sağkalım (RFS) %36-59 olmuştur. NSMP grubunda ise kemoterapi ile RFS %80'e karşı %68 olarak belirlenmiştir. MMRd olan hastalarda kemoterapiden fayda görmemekle birlikte POLEmut grupta KT alsın veya almasın prognoz mükemmeldir (%100'e karşı %97 RFS). Bu bulgular POLEmut grup için adjuvan gereksinimine gerek olmadığını göstermekle birlikte MMR grubunda ise standart KT yerine immün check point inhibitörleri tedavide düşünülebilir (Leon-Castillo ve ark, 2020b).

İleri evre ve rekürren endometrial kanserde ilk basamak KT seçeneği paclitaxel-carboplatine'dir. Bu hastalarda pozitif ER- PR boyanma özellikle KT etkileri açısından kırılğan olgularda alternatif oluşturabilir. Oral progestinler ile cevap oranı %35' den fazladır. Aromataz inhibitörleri (AI)'lerinin tek ajan kullanımları ise özellikle aile de meme kanseri öyküsü de olan olgularda oral progestinlere alternatiftir. Klinik yararı %40-50 olarak bildirilirken objektif yararı %10 civarındadır (Ethier ve ark, 2017). PI3K-AKT-mTOR yolağı hücre büyüme ve yaşamını etkiler fakat mTOR inhibitörleri ile yapılan klinik çalışmalarda %10 cevap oranı ile sınırlı katkı saptanmıştır (Barra ve ark, 2019). Everolimus ve letrozol'un beraber verilmesi yanıt oranını %28-32'e çıkarmakla birlikte, PR-pozitif hastalarda bu oran %45'e çıkmıştır. Bu kombinasyona metformin eklenmesi ise

sonucu düzeltmemiştir (Soliman ve ark, 2020). Randomize bir faz II çalışmada, everolimus ile letrozol, megace ile tamoxifen'e benzer yanıt oranları (%24-%22) gösterdi (Slomovitz ve ark, 2022). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), pembrolizumab için MMRd ileri evre hastalık veya rekürrens için Keynote-028 çalışmasının sonuçlarına dayanarak onay verdi (Ott ve ark, 2017). Bu çalışmada total cevap oranı %49 iken PD-L1-pozitif olgularda bu oran %57 olarak saptandı. FDA ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA), MMRd olgularında dostarlimab'ı %42 cevap oranı nedeni ile onaylamıştır (Oaknin ve ark, 2020). Yine FDA tarafından 2019 yılında pembrolizumab ve multikinaz inhibitörü olan lenvatinib, MMRd olgularda onay almıştır. Bu onay Keynote-146 çalışmasının sonuçlarına dayanmaktadır (Makker ve ark, 2020). Bu faz II çalışma daha önce tedavi almış 108 rekürren olguda yapılmış olup, MMR yeterli hastada %36, MMRd hastada %63,6 yanıt alınmakla birlikte olguların 2/3'de grade 3-4 yan etkiler görülmektedir.

p53abn olguların yaklaşık 1/4'de HER2 reseptör pozitifdir. Bu olgularda trastuzumab kullanımı çalışılmaktadır (Fader ve ark, 2020). Diğer potansiyel hedef tedavi içerisinde; p53 mutant olguların %15-53 de HRD saptanabilir ve bu olgular içinde PARP inhibitörlerinin etkileri çalışılmaktadır (de Jonge ve ark, 2019). Moleküler özelliklerine göre adjuvan tedavi ve takiplerini belirlemeye yönelik uluslararası umbrella çalışması olan RAINBO (www.clinicaltrials.gov, NCT05255653) sonuçları önemli olacaktır. Lokal rekürrenslerde adjuvan RT ile %90 yanıt alınır.

2.1.13. Takip

Olguların düzenli takibi ile rekürrensleri erken saptamak, tedaviye bağlı morbiditeleri takip etmek ve psiko-sosyal destek sağlamak amaçlanır. Takip format ve süresi olguya göre değişir. Çok yoğun takibin rekürrens riski yüksek hastalarda dahi olumlu katkısı gösterilememiştir (Zola ve ark, 2021). Semptomların varlığı ise genellikle rekürrensi daha geç tanımamız ile sonuçlanır. Rutin görüntülemeler ile OS düzeltildiğinin kanıtı yoktur. Gelecekte "circulated tumor DNA" takipte yer alabilir. Kilo vermek ve hayat tarzı değişiklikleri kardiyovasküler ölümleri azaltmamakla birlikte endometrial kansere bağlı mortaliteyi azaltabilmektedir. Sosyal ve psikolojik destek diğer olgularda olduğu gibi endometrial kanserli olgular için de önemlidir.

2.1.14. Endometrium Kanseri Moleküler Sınıflama

Son 20 yılda endometrium kanseri konusundaki en önemli çalışmalar endometrium kanserinin moleküler özelliklerinin ortaya konulması alanındadır (Güleç ve Vardar, 2020). 2020'de yayınlanan WHO Kadın Genital Sistemi Tümörlerinin Sınıflandırmasının 5. baskısı, endometrium kanseri için önerilen yeni moleküler sınıflandırma sistemini ve bunun geleneksel histomorfolojik sınıflandırmayla nasıl ilişkili olduğunu vurgulamaktadır (Board, 2020). 2021 yılında endometrial kanserin iyi bilinen histopatolojik prognostik faktörlerin yanı sıra moleküler özellikler de dahil edilerek risk sınıflama sistemi güncellenmiştir (Colombo ve ark, 2016; Concin ve ark, 2021).

Moleküler sınıflama adjuvan tedaviyi yönlendirme konusunda artık güncel kılavuzlarda da yer almaktadır (Concin ve ark, 2021; 2022).

2023 yılında endometrial kanser evrelemesi güncellenmiş ve moleküler özelliklerinde dahil edildiği bir evreleme sistemi kabul edilmiştir (EK1)(Berek ve ark, 2023).

Güncellenmiş endometrial kanser evreleme sistemi ile aşağıdaki değişiklikler uygulamaya dahil edilmiştir:

- Evre I: (IA1) Agresif olmayan histolojik tip ile endometriyal polip veya endometriyumla sınırlı; (IA2) WHO kriterlerine göre tanımlanan LVSİ yok veya fokal; LVSİ ile miyometriyumun yarısından azını kapsayan agresif olmayan histolojik tipler; (IA3) uterusla sınırlı düşük dereceli endometrioid karsinomlar ve eşzamanlı düşük dereceli endometrioid over tutulumu ile; (IB) LVSİ olmayan veya fokal LVSİ'li miyometriyumun yarısından fazlasına invaze olmuş düşük dereceli; (IC) poliple sınırlı veya poliple sınırlı agresif histolojik tipler.
- Evre II: (IIA) endoservikal stromaya invaze tümörler veya (IIB) aşikâr LVSİ veya (IIC) agresif histolojik tiplere sahipse,
- Evre III: (IIIA1) adneksiyal veya tubal invazyon (IIIA2) uterus seroza, subserozal seroza tutulumu; (IIIB1) vajinal ve/veya parametrial tutulum ve (IIIB2) pelvik peritoneal karsinomatozis; ve (IIIC1) pelvik ve (IIIC2) paraaortik lenf nodu metastazı.
- Evre IV: (IVA) lokal olarak infiltratif, (IVB) ekstrapelvik peritoneal metastaz ve (IVC) uzak metastatik hastalığı yansıtır.

2023 yılında FİGO evreleme sistemi özet olarak;

Agresif histolojik tümörler (grade 1 ve 2 EK dışındaki türler) Evre IC veya IIC olarak sınıflandırıldı ve önemli LVAİ'si olanlar Evre IIB'ye girerken, agresif olmayan histolojik tipler ve LVAİ'si olmayan veya fokal LVAİ'si olanlar evre IA, IB veya IIA olarak kategorize edildi. Evre IIIC'de evre IIIC1 (pelvik lenf nodlarına metastaz) ve IIIC2'ye (para-aortik lenf nodlarına metastaz) ek olarak, lenf nodu tutulumu metastatik boyuta göre iki alt evreye ayrıldı: mikrometastazlar (IIIC1 (i) ve IIIC2 (i)) ve makrometastazlar (IIIC1 (ii) ve IIIC2 (ii)).

EK hastalarına moleküler sınıflandırma testi yapıldı ise LVAİ derecesine bakılmaksızın, uterusla sınırlı veya servikse uzanan POLE mutasyonlu EK, Evre IA (Evre IAm) olarak sınıflandırılır. Endometrial karsinomda p53 ekspresyonu servikal invazyon durumundan bağımsız olarak miyometriyal tutulum olan veya LVSİ derecesi, Evre IICm'ye eşdeğerdir. MMRd veya NSMP durumu hastalık evresinde değişiklik yapmadı.

FIGO EK evreleme sistemlerinin revizyonu, daha iyi ayırım yeteneği ile evrelemeyi geliştirmeyi ve prediktif sonuçları iyileştirmeyi amaçladı.

1983 yılında Bokhman tarafından belirtilen etiopatogenez, epidemiyolojik özellikler, prognostik verileri göz önüne alarak yaptığı sınıflamanın (tip 1 ve tip 2 endometrial kanser) özellikle grade 3 olgular, mikst olgular gibi durumlarda yeterli olmadığı açıkta (Bokhman, 1983). Grade ve histopatolojik subtiplerin tanınmasındaki interobserver farklar tanıda yaşanan diğer sıkıntılardı. Bu açıdan olguların düşük, orta ve yüksek riskli grupları belirlendi ve bu risk gruplarına göre tedavi yaklaşımları ortaya konuldu. Moleküler özelliklerinde dahil edilmesi ile multiple risk stratifikasyon sistemi geliştirildi (Concin ve ark, 2021).

2.1.15. Moleküler Sınıflandırma Yöntemleri

EK'nin moleküler patogenezinin daha iyi anlaşılması göz önüne alındığında, EK'nin moleküler alt tipini dahil etmekle hem prediktif hem de prognostik olabilecek, daha tutarlı sınıflandırma amaçlandı. 2013 yılında, Kanser Genomu Atlası (TCGA), 370'den fazla EK'yi karakterize etmek için genomik, transkriptomik ve proteomik analizler kullanmış farklı prognostik sonuçlara ve klinik-patolojik özelliklere sahip tümörün genomik mimarisine dayanan dört moleküler alt tipi tanımlamıştır (Kandoth ve ark, 2013).

4 alt grup:

- DNA polimeraz epsilon (POLE) exonucleas domain patolojik varyantlarının görüldüğü ultramutated olarak kabul edilen grup (%7).
- Microsatellite instability (MSI) ile karakterize hipermutated olarak tarif edilen grup (%28).
- Copy-number low (CNL), düşük mutasyon yükü ile karakterize grup (%39)
- Copy-number high (CNH), çoğunluk ile p53 mutasyonu ile karakterize edile grup (%26) şeklinde tanımlandı.

Bu dört moleküler alt tip, EK'lerin patogenezi hakkında çabalarının ve klinik sonuçların yorumlanması için EK'lerin moleküler sınıflandırması için bir çerçeve sağladı.

TCGA çalışmasının sonuçlarının kliniğe aktarılması konusunda patoloğlar ile yoğun iş birliği neticesinde Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE) çalışması 319 hasta üzerinde yapıldı (Talhouk ve ark, 2015). Standart formalinle tespit edilmiş parafinize dokuda bakılabilen ve dört TCGA moleküler alt tipinin teşhisi için klinik olarak uygulanabilir bir moleküler sınıflandırma sistemi olan ProMisE geliştirildi ve valide edildi (Talhouk ve ark, 2017). ProMisE moleküler sınıflamasının 452 hasta üzerinde geçerlilik ve doğrulama çalışması yapıldı. Hastaların %28,1' de MMRd, %9,3'ünde POLEmut, %12,2'de p53abn ve %50,4'de NSMP saptandı. Bu çalışma ProMisE'nin prognostik öneme sahip olmasını göstermesi hem de tanısal biyopsiler ile histerektomi materyalindeki değerlendirme sonuçlarının benzerliğini göstermesi açısından da önemlidir (doğruluk: 0,91, kappa değeri: 0,88 bulunmuştur)(Kommoss ve ark, 2018).

Bu çalışma grubundan bağımsız Transportec çalışma grubundan da benzer sonuçlar bildirildi. Daha sonra NRG Oncology/GOG çalışma grubunun yaptığı 982 hastayı kapsayan moleküler sınıflama çalışmasının sonuçları yayınlandı (Cosgrove ve ark, 2018). Bu çalışmaya göre hastaların %49'u CNL, %39'u MMRd, %8 CNH, %4'u POLEmut gruptaydı. Kanserle spesifik mortalite oranları CNL grubunda %5, POLE mutant grupta %2,6, MMRd grubunda %7,6, CNH grubunda %19 bulundu ve moleküler sınıflamanın prognostik önemini bir kez daha gösterdi.

ProMisE gruplarının histopatolojik özelliklerini ortaya koymaya çalışan üç çalışmadan 912 hastalık bir meta-analiz yayınlandı (Raffone ve ark, 2020). Bu meta-analizde ilk kez ProMisE gruplarının; endometrium kanseri risk gruplarına göre özellikleri belirlendi ve bir kısım hastaların klasik risk değerlendirme kriterleri ile patolojik özelliklerine (Mİ, LVSI, grade gibi) göre değerlendirildiğinde eksik veya fazla tedavi uygulanacağını (özellikle de POLEmut ve MMRd grupta) ortaya koydu. Moleküler ve histopatolojik özelliklerin beraber değerlendirilmesi gerektiğine vurgu yaptı. Bunun üzerine güncel kılavuzlar moleküler sınıflamayı da göz önüne alarak yeniden düzenlendi (Concin ve ark, 2021; 2022).

EK'nin dört moleküler alt tipi, verilen WHO terminolojisi ile aşağıdaki gibidir (Board, 2020):

1.DNA polimeraz epsilon (POLE) mutant alt tip (POLEmut; TCGA "POLE ultramutated")

Bunlar, endometrioid endometrium kanserlerinin yaklaşık %6'sını yani az bir kısmını oluştururlar. DNA replikasyonu ve onarımında yer alan bir gen olan POLE'ün eksonükleaz alanında tekrarlayan mutasyonlara sahip kopya sayısı (CN) olan EK'lerdir. V411L ve P286R mutasyonları en sık görülen mutasyonlardır ve DNA polimerazın inaktif hale gelmesi ve proofreading özelliğinin bozulması replikasyon hatalarının artmasına ve yüksek mutasyon sıklığına neden olur. Bu tümörler, solid tümörler arasında en yüksek somatik mutasyon frekanslarından birine sahiptir ve sıklıkla megabaz (Mb) başına 100 mutasyonu aşar. EK'lerde POLE hem ekzonükleaz alanı içinde hem de dışında bakıldığında 11 patojenik mutasyon listesine sınırlayan yapılandırılmış bir POLEmut tanımlaması yapılmıştır (Leon-Castillo ve ark, 2020a). Bu olgular çoğunlukla erken evre, endometrioid FIGO grade 3, seröze benzer morfoloji gösteren ve intratümöral heterojenitesi yüksek tümörlerdir. Belirgin TIL'lere sahiptir. Agresif patolojik özelliklere (örn. grade 3, lenfovasküler alan invazyonu) sahip olmalarına rağmen, birden fazla çalışmada doğrulanmış oldukça olumlu sonuçlara (>%96 beş yıllık sağkalım) sahiptir (Meng ve ark, 2014; Stasenکو ve ark, 2020; McAlpine ve ark, 2021).

Tüm POLEmut EK'lerin değerlendirildiği bir meta-analizde, adjuvan tedavi ile POLE mutasyonları olan kadınlarda daha iyi prognoz elde edilememiştir. Bu hastaların adjuvan tedavi gereksinimlerini belirlemede çok önemli bir sonuçtur (McAlpine ve ark, 2021). Adjuvan tedavinin azaltılması gerekliliğini değerlendiren iki prospektif çalışma devam etmektedir: (1) PORTEC-4a, yüksek-orta risk EK (van den Heerik ve ark, 2020) olan hastalarda çok merkezli, randomize bir faz III çalışmasıdır ve kişiye özel adjuvan tedavinin etkinliğini POLE mutasyonlu ve NSMP erken evre endometrial kanser de değerlendirmeyi amaçlayan prospektif bir kohort çalışma söz konusudur

(McAlpine, 2021). Gözlenen yüksek TIL göz önüne alındığında, tekrarlayan POLEmut EK'nin nadir görülen senaryosunda immünoterapi bir seçenek olabilir (Howitt ve ark, 2015).

2. Mismatch Repair Defektif alt tip (MMRd; TCGA "MSI [hipermutasyona uğramış]")

Bu grup olguların %25-30'unu oluşturur ve postreplicasyon DNA mismatch repair (MMR) sistemin defektinden kaynaklanır. Tümörde MMR proteinlerinin (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) bir veya daha fazlasının nükleer ekspresyonunun kaybı olarak tanımlanır (McConechy ve ark, 2015; Pasanen ve ark, 2020). TCGA çalışmasında MSI, 4 nükleotid tekrar lokusu (polyadenine tracts BAT25, BAT26, BAT40 ve transforming growth factor receptor tip II) ve 3 dinükleotid tekrar odağı (cytosine-adenine repeats in D2S123, D5S346 ve D17S250) ve National Cancer Institute (NCI) önerdiği odaklara bakarak incelemeyi yaptılar. Marker değişikliği yok ise mikrosatellit stabil (MSS), bir/iki marker değişikliği (≤ 40) MSI-L, 3 ve daha fazla marker değişikliği (>40 'tan fazla) ise MSI-H olarak belirlendi (Kandoth ve ark, 2013). Çoğu vaka sporadiktir ve MLH1'in promotor bölgesinin hipermetilasyonu sonucu epigenetik suskunluk ile meydana gelir. Az bir kısım hastada ise MSI, MMR genlerinin germline mutasyonu sonucu oluşur ve klinikte Lynch sendromu olarak bilinir (McConechy ve ark, 2015). Bu tümörler, düşük seviyelerde somatik CN değişikliklerine sahiptir ve çok yüksek bir mutasyon yüküne sahiptirler (megabaz için 10 dan fazla). Ayrıca PI3K/AKT/MLH1'in epigenetik susturulması, bu alt tipin çoğundan sorumludur (Rudd ve ark, 2011). Bu grup tümörlerde histolojik olarak yüksek grade'li, endometrioid histolojide, ileri evrede, büyük tümör çapı ve TIL'ler açısından zengindirler. Fakat POLE mutant gruba göre prognoz daha kötüdür. Yaygın LVSİ ile MMRd arasında bir ilişki söz konusudur (McMeekin ve ark, 2016).

EK'de MSI durumu ve klinik sonuçlarla ilgili çalışmaların uyumsuz sonuçları söz konusudur. MMRd radyasyon tedavisine karşı artan bir duyarlılık göstermektedir ve ileri evre hastalığı olan hastalarda beklenenden biraz daha olumlu sonuçları açıklayabilir (Reijnen ve ark, 2019). FDA metastatik veya tekrarlayan MSI EK'ler için zengin TIL'ler nedeni ile check point inhibitörlerinin kullanımını onaylamıştır ve umut verici yanıt oranları gösterilmiştir (Winterhoff ve ark, 2020).

3. Spesifik bir moleküler profil yok-NSMP (p53wt; TCGA kopya sayısı düşük (endometrioid), daha önce p53 wild tip "p53wt" ve "p53wt/p53wt" olarak da adlandırılıyordu)

Bu üçüncü moleküler alt tip, genomik olarak kararlı, MMR yetkin, orta derecede mutasyon yükü olan EK'leri kapsar. Pek çok grade 1 ve 2 endometrioid adenokarsinom bu gruba uyar. Bu tümörler düşük, orta risk kabul edilirler ve sıklıkla PI3K/Akt ve Wnt/catenin beta 1 (CTNNB1) sinyal yollarını içerir. Wnt yolağı, CTNNB1, SOX 17 ve KRAS tarafından idare edilir. Bu 3 geni etkileyen mutasyonlar b-catenin ve aberan Wnt-sinyaline neden olur. CTNNB1, b-catenini kodlar ve mutasyonu transkripsiyon faktörlerinin sürekli uyarılarına neden olur. SOX17, b-cateninin yıkımını düzenler ve aktivite kaybı nükleer b-catenin birikmesine sebep olur ki buda hücreyi çoğalma yönünde uyarır. KRAS mutasyonu b-cateninin stabilizasyonunu artırır ayrıca mitogen-activated protein

kinase (MAPK) yolağı ve Wnt-yolağı üzerinden çalışır. Bu grupta Wnt sinyal yolağındaki anormal aktivasyon oranı %82 olarak bulunmuştur. Hedef tedavi olarak mitogen-activated protein kinase (MEK) inhibitörleri aberan KRAS mutasyonu olan kanserlerde kullanılmaktadır (de Boer ve ark, 2019). NSMP, normal p53 İHK ifadesine sahiptir ve POLE wild tipidir. Bu grup daha çok östrojen ve progesteron reseptörü (ER, PR) pozitifliği ve hormonal tedaviye yüksek yanıt veren endometrioid neoplazmaları kapsar. CTNNB1 mutasyonunun saptandığı hastalarda prognoz daha olumsuz olabilir (Stelloo ve ark, 2016). Evre I, grade 1 EK'li metastatik olguların değerlendirildiği bir olgu kontrol çalışmada CTNNB1 mutasyonu ve MSI-H daha fazla görülmüştür (Costigan ve ark, 2020).

4. p53 abnormal (p53abn; TCGA copy number high [serous-like])

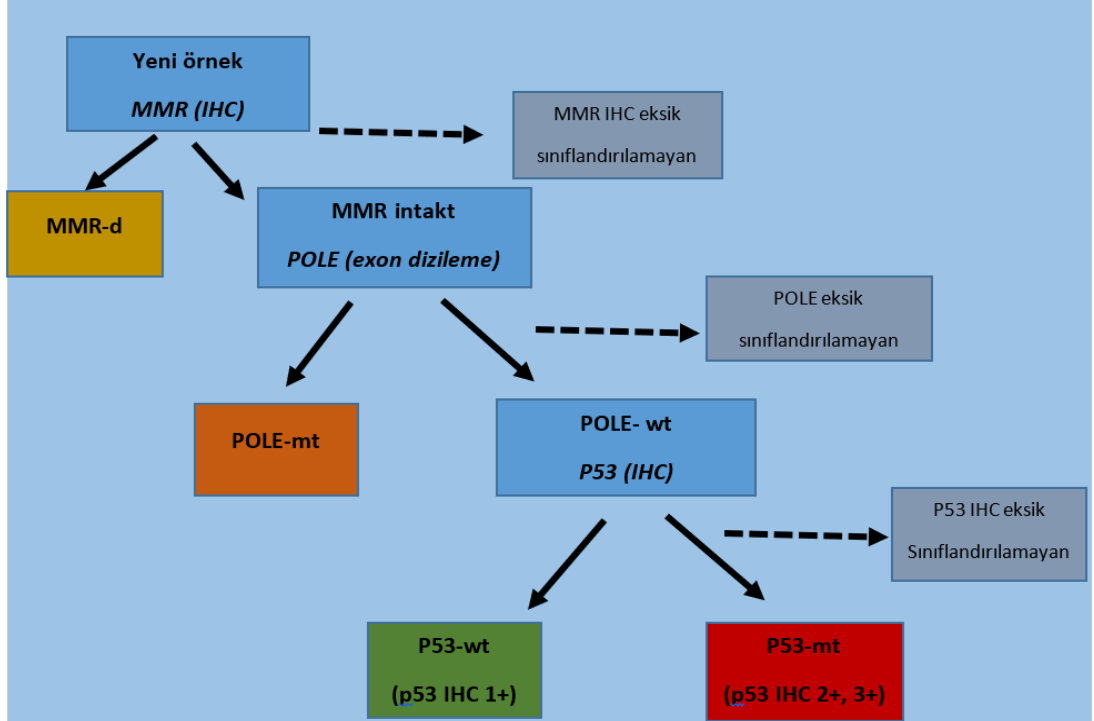
Dördüncü moleküler alt tip, high grade seröz over benzer şekilde yüksek somatik CN değişikliklerine ve mutasyon profiline sahiptir. p53 mutasyonları bu grup için karakteristiktir. p53abn vakaları, kötü bir prognoz ile ilişkilidir ve endometriyal kanser ölümlerinin %50-70'inden sorumludur. Bu grupta %25 oranında ERBB2 overekspresyonu izlenir bu da human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) inhibitörlerine kullanım alanı sağlar. GOG-181B çalışması trastuzumab'ın tek ajan olarak seröz karsinomlarda denendiği çalışmadır ve herhangi bir etkinlik gösterilememiştir (Fleming ve ark, 2010). İleri evre seröz veya rekürren uterin kanserde HER2/neu ekspresyonunun trastuzumab'ın, carboplatin-paclitaxel'e eklenmesi ile daha iyi bir PFS elde edildiği bildirildi (Fader ve ark, 2018). Seröz komponenti olan endometrium kanserli genç kadınlarda (60 yaşın altında) yapılan bir çalışmada (n=37) olguların %16'sında MMRd, %11'inde Lynch sendromu tespit edildi (Conlon ve ark, 2020). Ayrıca olguların %16'sında POLE mut saptandı. Mutant olgularda prognoz daha iyi olduğu da belirtildi. Bu grubun heterojen yapısına dikkat çekildi.

Bu grup tümörlerde HDR prevalansı tam olarak bilinmemekle beraber HGSOE ile uterin seröz kanserler arasındaki ciddi benzerlik söz konusudur. PARPi'lerinin kullanımı için seröz endometrium kanserlerinin bir kısmında BRCA1/2 mutant olduğu gösterilmiştir (de Jonge ve ark, 2019). CNH EK'lerin >%40'ında, RAD51 oluşumuna dayalı olarak HRD olabilir (de Jonge ve ark, 2019). Antianjiyogenik ajanlar, tek başına veya kombinasyon halinde ilerlemiş veya tekrarlayan p53abn EK'de katkı sağlayabilir (Leslie ve ark, 2021).

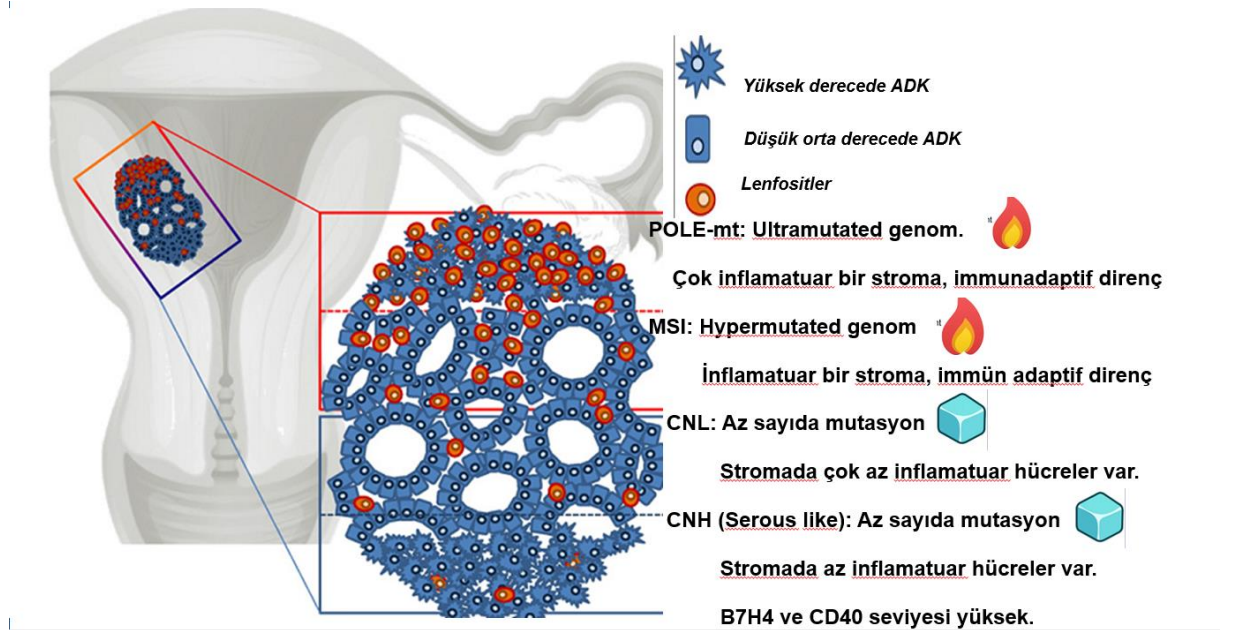
Her histolojik tip için p53abn EK'lerin oranı şu şekildedir: seröz karsinom (%93), karsinosarkom (%85), şeffaf hücreli karsinom (%38), grade 3 (%22) ve grade 1/2 (%5) (Jamieson ve ark, 2021). PORTEC-3 çalışmasına kayıtlı hastalardan elde edilen veriler, p53 anormallikleri olan EK'lerin, yalnızca radyasyona kıyasla radyasyona ek olarak kemoterapi ile tedavi edildiğinde daha üstün sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir (de Boer ve ark, 2019). BRCA1/2 mutasyonu taşıyıcıları, p53abn EK için yüksek risk altındadır ve risk BRCA1 mutasyonu taşıyıcılarında en yüksektir (de Jonge ve ark, 2021).

2021 güncel kılavuzda moleküler özelliklerin patolojik ve klinik özelliklere entegrasyonu ile risk stratifikasyonu yapılmaktadır (Concin ve ark, 2021). Başlıca değişiklikler: Tüm erken evre (evre

I/II) POLEmut EK'lerin adjuvan tedavi önerilmeden “düşük riskli” olarak gruplandırılmasını ve herhangi bir miyometriyal invazyona sahip evre IA p53abn EK'lerin “yüksek risk” olarak sınıflandırılarak kemoterapi+/- RT önerilmesi olmuştur.



Şekil 2.1 “Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE)” isimli sınıflandırmada analizlerin yapılma basamakları ve grupların tanımlanması, (Talhouk ve ark 2017)’den alınmıştır. MMR: Mismatch Repair; İHK: İmmohistokimya; POLE: Polimeraz epsilon; MMR-d: MMR eksik; POLE- mt: POLE mutant; p53-wt: p53 wild tip; p53-mt: p53 mutant.



Şekil 2.2. Sıcak tümörler olarak ifade edilen yüksek mutasyon sayısına sahip grupta TIL artışı. (Talhouk ve ark 2017)’den alıntıdır.

594 hastayı içeren bir retrospektif çalışmada, moleküler sınıflandırma ve ESGO/ESTRO/ESP yönergelerini uygulamak değerlendirilmiştir. Moleküler sınıflama, EK vakalarının %7'sinde risk grubu atamasında bir değişikliğe yol açmıştır. Bunların %44'ü daha düşük bir risk grubuna atandı. Yüzde 56'sı, p53 anormalliklerinin tanımlanması nedeniyle daha yüksek bir risk grubuna atandı (Imboden ve ark, 2021). Sonuç olarak moleküler özellikler, rutin patoloji raporlamasına giderek daha fazla entegre edilmektedir. Hatta yeni evreleme sisteminde moleküler özellikler hastanın evresini belirlemekte ve değiştirmektedir. EK'nin dört moleküler alt tipi, histogenez/öncü lezyonlar, risk faktörleri, kalıtsal duyarlılık sendromları, moleküler anormallikler, tedaviye yanıt ve sonuçlara göre farklılık gösterir. Gerçekte, moleküler sınıflandırma farklı hastalıkları tanımlar ve klinik uygulama ile tedavi yöntemlerini etkiler. Başlıca kılavuzlar, bu moleküler alt tiplere göre risk grubunu ve doğrudan tedaviyi belirler.

“The International Collaboration on Cancer Reporting” önerilerine göre tüm EK vakalarında MMR immünohistokimyası veya MSI bakılması önerilmektedir. En uygun maliyetli yaklaşım, yalnızca MSH6 ve PMS2 immünohistokimyası ile tarama yapmak ve ardından gerektiğinde MSH2 veya MLH1 immünohistokimyası ile tarama yapmaktır. MMR ekspresyonunun belirlenmesi, EK hastalarında Lynch sendromu taramasının bir parçası olarak Jinekolojik Onkoloji Dernekleri tarafından önerilmektedir. Ek olarak, MMR durumu hem prognostik hem de prediktif bilgi sağlar. p53 immün boyama, tüm yüksek dereceli endometrioid ve berrak hücreli EK'lerde ve artmış nükleer atipi veya mitotik aktivite gibi herhangi bir sıra dışı özelliği olan düşük dereceli tümörlerde yapılmalıdır. “Tipik” düşük dereceli endometrioid karsinomlarda p53 immün boyamasının rolü belirsizdir.

POLE mutasyonuna adjuvan tedavi kararlarının değiştirileceği (örneğin, LVAİ, MI ve az diferansiye özellikler gibi yüksek riskli özelliklere sahip Evre I/II hastalığı) için yapılabildiği kliniklerde gerçekleştirilebilir. Ancak şu anda, klinik uygulamadaki tüm EK'ler için rutin POLE mutasyon testinin rolü hala belirsizdir ve devam eden klinik çalışmaların sonuçlarına bağlı olacaktır. POLE mutasyon testi için henüz hiçbir vekil belirteç mevcut değildir.

Çizelge 2.3. Moleküler sınıflama ve bu grupların moleküler, patolojik, klinik özellikleri

TCGA Kategori	Moleküler Sınıflama	Moleküler Özellikler/Diagnostik Test	Patolojik Özellikleri	Klinik Özellikleri	Prognoz	Tedavi Seçenekleri
POLE “Ultramutated” (TCGA grubunun yaklaşık %7)	POLE mut (Tüm EK yaklaşık %7-9)	* belirgin TMB * >100 MUT/Mb * SCNA oldukça düşük * PTEN mut (%94) * POLE EDM/Hotspot sequencing	Genellikle yüksek grade, LVAİ, agresif morfoloji, belirgin TIL	Genelde genç ve ince kadınlar	Mükemmel (5 yıllık survey >%96)	* yüksek riskli olanlar da bile takip seçeneği * ileri veya rekürren olgularda check-point inhibitörleri
MSI “Hypermuted” (Yaklaşık %28)	MMRd (Yaklaşık %26-30)	* 10-100 Mut/Mb * SCNA düşük * PTEN %88 * PIK3CA (%54) * ARID1A (%37)	LVAİ ve yüksek grade TIL ve MELF patern yaygın	Lynch sendromu ile ilgili	Orta	*RT * İleri veya rekürren olgularda check-point inhibitörleri
Copy number low (Yaklaşık %39)	p53wt / p53 wild tip (Yaklaşık %45-50)	*Düşük TBM (<10) *SCNA düşük * PTEN (%77) *CTNNB (%52) * PIK3CA (%53) * ARID1A (%42) *ER+, PR+ *P53 wild tip *Normal POLE ve MMR	Skuamöz diferansiyasyon Düşük TIL Düşük grade EK	Genellikle genç, yüksek BMI, karşılanmamış östrojen	Orta- iyi	*Hormonal tedavi *PI3K/mTOR inhibitörleri?
Copy number high (Yaklaşık %26)	P53abn (Yaklaşık %13-18)	*Düşük TMB (<10) *SCNA yüksek *PIK3CA (%47) *PPP2R1A (%22) *FBXW7 (%22) *TP53mutant	LVAİ, yüksek sitonükleer atipi, genellikle yüksek grade ve seröz EK	Daha yaşlı ve zayıf hastalar, daha ileri evre hastalık	Zayıf (5 yıllık sağkalım <%50)	*KT *HER2 targeted *HRD hedef tedavileri

Bu çizelge TCGA, ProMisE ve PORTEC çalışmaları ve validasyon çalışmalarından elde edilen veriler ile oluşturulmuştur. *Konvansiyonel veya hedef tedavi önerilerinde Creuzberg ve ark. Ann Onc 2019; Leon Castillo ve ark. J Clin Onc 2020; Eggink FA ve ark. Oncoimmunology 2017; Santin AD ve ark. Clin Cancer Res 2016 makeleleri kaynak alınmıştır.* TCGA: The cancer genome atlas; POLE: DNA polimeraz epsilon, katalitik subunit; mut: mutasyon; EK: endometrial karsinom; LVAİ: lenfovasküler alan invazyonu; KT: kemoterapi; RT: radyoterapi; TMB: Tumor Mutation Burden; Mb: megabaz; PTEN: fosfataz tensin homolog; SCNA: somatik kopya sayısı değişiklikleri; TIL: tümör infiltre eden lenfositler; MSI: mikrosatellit instabilite; MMRd: Mismatch repair eksikliği; CTNNB: katenin Beta; ER: Estrojen reseptörü; PR: progesterone reseptörü; HER2: human epidermal growth faktör reseptör 2; HRD: homolog recombinant eksikliği; PIK3CA: fosfatidil inozitol 3 kinaz sinyal yolağı; PPP2R1A: Serine/threonine-protein phosphatase 2A 65 kDa regulatory subunit A alpha isoform; ARID1A: AT-rich interactive domain 1A; PTEN: Kromozom 10 fosfataz ve tensin homolog delesyon.

Yüksek riskli gruplarda moleküler sınıflama

Grade 3 Endometrioid Tümörler

Moleküler sınıflamayı araştıran bir çalışmada; grade 3 tümörlerin (n=381) %12,9'u POLE mutant, %20,7'si p53 abn, %30,2'si NSMP, %36,2'si MMRd olarak saptandı (Bosse ve ark, 2018). POLE mutant grade 3 tümörler belirgin olarak daha iyi prognosis gösterirken, en kötü prognosis beklenildiği gibi p53 abn grupta idi. POLE ve MMR durumu bağımsız iyi prognostik faktör iken, p53 abn ise kötü prognostik faktör olarak bulundu. Grade 3 EK oldukça heterojen bir yapıya sahip oldukları gösterildi. Tümörün grade'ine göre moleküler özelliklerine bakan bir meta-analizde (n=3185) grade 3 tümörlerin grade 1 ve 2'ye göre 2 kat daha fazla POLE mutant oldukları (%12'ye

%6) gösterildi. CNH oranı %21,3 'e karşılık %4,7 idi. Beklenildiği üzere CNL ise grade 1 ve 2 tümörlerde %63,5 iken grade 3 tümörlerde %28 idi (Travaglini ve ark, 2020).

Berrak Hücreli Adenokarsinoma

Berrak hücreli karsinomada (n=37) moleküler ve immünohistokimyasal analiz yapılmış bir çalışmada %59 oranında p53abn, KRAS %13, PIK3CA %13 oranında mutant görülmüştür. POLE mutasyonu ve MMRd ise görülmemiştir (Baniak ve ark, 2019). Yine berrak hücreli EK'ları konu olan başka bir güncel çalışmada (n=52), %2 POLEmut, %10 MMRd, %54 NSMP and %35p53abn saptanmıştır (Kim ve ark, 2020). Sonuç olarak berrak hücreli EK' un da heterojen bir tümör olduğu ve TP53 wt'in diğer EK tiplerine göre daha kötü prognoz gösterdiği belirtilmiştir. Berrak hücreli EK'ler, dört moleküler alt tipten herhangi biri olabilir; POLEmut berrak hücreli karsinomlar en iyi prognoza sahipken, p53abn berrak hücreli karsinomlar agresif davranışla ilişkilidir. MMRd vakaları, genellikle berrak hücreli ve endometrioid bileşenlerle mikst morfoloji gösterir. Berrak hücreli hücre EK'leri tipik olarak östrojen reseptörü (ER) proteini için negatif ve Napsin A için pozitifdir.

Berrak hücreli EK da moleküler özelliklerin ortaya konulmasına ihtiyaç vardır.

Seröz Endometrial Karsinom

p53 mutasyonun belirlenmesinin klinikte prognozu tahmine etme ve adjuvan tedavi kararını planlamada çok önemli olacağına dikkati çeken bir çalışma yayınlanmıştır (Vermij ve ark, 2020). Gerçekte düşük grade'li EK'lerin çok az bir kısmı (%2-15) p53 mutant olabilir. O nedenle orta yüksek risk ve yüksek riskli hastaların en azından p53 ile değerlendirilmesi sadece prognoz tahmininde değil adjuvan tedavi gereksiniminin belirlenmesinde de yol gösterici olabilir.

Nüks Endometrium Kanseri Moleküler Sınıflama

Endometrium kanseri için nüks olgularda yönetim sıkıntılıdır çünkü çoğunlukla mevcut kemoterapi rejimlerine cevap oranı düşüktür. İmmünoterapinin etkili olabileceği gruplar POLEmut ve MSI grup tümörler olarak düşünülebilir. Bu tümörler yoğun mutasyon yüklerinden dolayı antijenik tümörlerdir. Bu nedenle immünoterapinin etkili olabileceği grupları oluştururlar (Reijnen ve ark, 2019; Winterhoff ve ark, 2020). Yetmiş dört nüks olgusunda moleküler özelliklerin değerlendirildiği bir çalışmada nüks seröz EK'ların çoğunun CNH oldukları ortaya konuldu (Prendergast ve ark, 2019). Evre I ve grade 1 olup nüks eden olgularda CTNNB1 mutasyonun sık görüldüğü saptanmıştır (Moroney ve ark, 2019).

Fertilite Koruyucu Yaklaşımda Moleküler

Fertilite koruyucu yaklaşım için aday olan endometrium kanserli olgularda moleküler özelliklerin yönetimdeki rollerini araştırmak en güncel konulardan biridir. Endometrium kanserinde

prognostik olduğu ortaya konulan moleküler özellikler standart tedavi dışında esas olarak hormonoterapi ile tedavi edilen bu grup hastada en önemli belirleyiciler olabilirler. Endometrium kanseri tanısını koyduğumuz küretaj materyali veya pipel ile biyopsi materyalinde POLE, MSI, p53 değerlendirebilmek cerrahinin planlanmasında (cerrahinin boyutunun değerlendirilmesinde, lenfadenektomi kararında) ve özellikle genç hastalarda fertilite koruyucu yaklaşım için çok önemlidir. ProMisE çalışmasında tanısal biyopsiler ile histerektomi materyalindeki değerlendirme sonuçlarının benzerliği bildirilmiştir (Kommoss ve ark, 2018). Yine güncel bir çalışmada moleküler gruplara küretaj veya biyopsi materyalinde bakmanın, klinik olarak uygulanabilir olduğu ve hastanın uygun yönetilmesine olanak vereceği bildirilmiştir (Abdulfatah ve ark, 2019). Düşük grade'li, fertilite arzusu olan genç endometrium kanserli olgularda moleküler özellikleri değerlendirerek ( zellikle de immünohistokimyasal boyalar ile gösterilebilen p53 ve MMR grubu değerlendirmesi ile) tedavi yönetimine karar vermek daha doğru olabilir (Vermij ve ark, 2020).

Fertilite koruyucu yaklaşım planlanan olgularda moleküler özelliklerin değerlendirilmesi konusunda daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır.

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma; 2010-2021 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı poliklinikerine başvurmuş, EK tanısı alan, tedavi ve takibi yapılmış 132 hasta ile yapıldı. Bu süreçte klinikte 1035 tane endometrial kanserli hastanın kaydı bulunmaktadır. Dahil edilme kriterlerini karşılamayan hastalar çalışma dışında tutuldu. Bu olgular içerisinde çalışmanın amacı ve konusu olan 4 ayrı gruptan; 60 nüks endometrium kanseri, 26 FKY yapılan olgu, 50 grade 3 endometrioid kanser, 45 seröz EK, 20 berrak hücreli EK taranmış, bu olgulardan 33 nüks, 16 FKY, 33 grade 3, 37 seröz, 13 berrak hücreli olgu çalışmaya alınmıştır. Çalışmanın etik kurul onayı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12 Şubat 2021 tarih ve 108 toplantı sayısı ile alınmıştır (EK2).

3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi

Bu projede; Ç.Ü Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran ve yüksek riskli endometrium kanseri (grade 3, non-endometrioid ve nüks eden olgular) ve FKY uygulanan endometrium kanserli hastaların tanı/tedavi/takip sürecinde elde edilen veriler kullanılmıştır.

Dahil edilme kriterleri:

- Klinik ve patolojik olarak endometrium kanseri tanısı almış,
- Operasyonu kliniğimizde yapılmış ve parafin bloklarına sahip olduğumuz,
- FIGO sınıflamasına göre grade 3 ve non-endometrioid (seröz ve berrak hücreli) histopatolojiye sahip,
- Sekonder sitoreduktif cerrahisi kliniğimizde yapılmış, primer ve sekonder parafin bloklarına sahip olduğumuz nüks eden grade 3, seröz, berrak hücreli veya mikst histopatolojiye sahip,
- FKY uygulanan tanısını kliniğimizde almış ve takipleri kliniğimizde yapılan,
- Klinik değerlendirme eksikliği olmayan ve biyopsi materyalleri analizler için uygun olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Dışlama kriterleri:

- FKY uygulanan hastalar dışında düşük riskli endometrium kanseri tanısı alanlar,
- Klinik ve patolojik verilerinde eksik bulunanlar,
- Parafin bloklarına ulaşılamayan hastalar,
- Çalışmaya katılmak için rızası olmayan hastalar çalışmanın dışında tutulmuştur.

3.2. Örneklem Büyüklüğünün Belirlenmesi

Bu çalışmasının örneklemini oluşturan yüksek riskli endometrium kanseri ve FKY uygulanan hastalarda p53, MMR ve POLE mutasyonunun aynı anda değerlendirildiği benzer bir makale bulunmamaktadır. 10 yıllık süreçte 452 kadının dahil edildiği ProMissE validasyon çalışmasında p53 abn ve p53wt karşılaştırması için hazard oranını 5,845 olarak bulunmuştur (Kommos ve ark, 2018). Bu çalışmada, bu değer referans alındığında %5 hata ve %90 güçte, grup başına en az 33 hasta alınması gerektiği planlanmıştır. Ancak çalışma bitirilmeden p53 pozitiflik oranı bilinmeyeceğinden 101 nüks olgunun 30'unda p53 aberan saptayan çalışma ve yine 172 olgulu bir kohort çalışmada 30 olgunun (%17,4) p53abn saptandığına dayanarak %20 oranı referans alındığında 33 tane p53abn vakaya ulaşabilmek için 165 vaka taranması gerektiği belirlenmiştir (Jamieson ve ark, 2022c; Siegenthaler ve ark, 2022). Her ne kadar güç analizi ile 165 vakanın yeterli olacağı bildirilse de hastane kayıtlarının geriye dönük incelenmesinde çalışma kriterlerine uyan tüm hastalar (toplam 132) çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Klinik Veriler

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik verileri ÇÜTF Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı arşivinden alınmıştır. Hastaların tanı konulan yaşları, BMI, menopoz durumları, pariteleri, özgeçmiş öyküsü (sistemik hastalık yok, RT öyküsü, kanser öyküsü, sistemik hastalık), histopatolojik tipi, grade'i, cerrahi prosedür (laparotomi, laparoskopi şeklinde) lenf nodu diseksiyonu (yapılmadı, BPLND, BPPALND şeklinde), omentektomi ve ek cerrahi yapıp yapılmadığı, miyometriyal invazyon (yok, <%50 ve ≥%50 miyometriyal invazyon varlığı) derecesi, lenf nodu tutulumu (var veya yok), LVAI (var veya yok), asit (var veya yok), evre (FIGO 2009 evrelemesi esas alındı), adjuvan tedavi (yok, RT, KT, kombine), nüks süresi, hastalıksız sağkalım (tanı konulduktan nüks saptanana kadar geçen süre/son kontrol tarihine kadar olan süre), total sağkalım (tanı konulduğu tarihten ölüm tarihi/son muayene tarihine kadar geçen süre) olarak belirlendi.

FKY uygulanan hastalar için yaş, VKİ, eşlik eden hastalıklar (yok, DM, HT, metabolik sendrom), nulliparite, PCOS öyküsü olup olmadığı, histopatolojisi, MRI' de miyometriyal invazyon derecesi (yok, <%50 ve ≥%50), tanı yöntemi, evresi (IA, IB), skuamöz diferansiyasyon olup olmadığı, kullanılan progesteron tipi, LNG RIA takılıp takılmadığı, aldığı 3'er aylık tedavi siklus sayısı, gebeliğinin spontan veya ART ile elde edilip edilmediği, doğum yapıp yapmadığı belirlendi. Komplet remisyon, tedavi siklusları sonrası endometriyal küretaj ve/veya histeroskopik rezeksiyon materyalinde patolojinin olmaması olarak tanımlandı. Stabil hastalık ise mevcut patolojinin sebat etmesi durumu olarak tanımlandı. Nüks, komplet remisyonu olan olgunun histopatolojik tanısının nüks etmesi olarak tanımlandı. Nüks yeri over, uterus olarak sınıflandırıldı. Cerrahi tedavi olarak yapılan tedaviler (histerektomi+BS, histerektomi+BSO veya histerektomi sonrası ooferektomi) kategorize edildi. Takip süresi ay olarak belirlendi.

Nüks olan hastalar için yaş, ko-morbid durum varlığı, histopatolojik tip (grade 3 EK, seröz, berrak hücreli), LVSI olup olmadığı, cerrahi evrelemede LNM olup olmadığı, MI (yok, <%50, ≥%50), evre, KTve/veya RT alıp almadığı, nüks yeri (vajen, pelvis, abdomen/uzak şeklinde) parametreleri belirlendi.

Kliniğimizde endometrium kanseri tanısı alan hastaların takibi ilk 2 yıl için 3 ayda bir anamnez, muayene, 6 ayda bir abdominopelvik tomografi ve toraks tomografisi ile görüntüleme şeklinde yapılmaktadır. Hastalar, kliniğe 2-5 yıllık dönemde 6 ay ara ile çağrılmakta anamnez ve fizik muayeneleri yapılmaktadır. 5 yıldan sonraki dönemde ise yıllık kontrolleri yapılmaktadır. Bu kontrollerde görüntüleme yöntemi olarak BT kullanılır. Fizik muayene de nüks bulgusu varlığında ulaşılabilecek bölgede ise biyopsi alınır. PET-CT, BT ile nüks düşünülen olgularda nüks tanı ve takibinde kullanılan diğer bir yöntemdir. Yüksek riskli hasta varlığında ca-125 değeri de takipte kullanılır. Hastalar rutin kontrolleri dışında herhangi bir şikayetleri varlığında kliniğimize başvurmaları gerektiği konusunda bilgilendirilirler. FKY uygulanan hastalara tedavi rejimleri 3'er aylık periyodlar halinde verilir ve bu hastalar takipleri süresince 3 ayda bir mutlaka kontrole çağırılırlar. Klinik, görüntüleme (ultrasonografi) ve küretaj/histeroskopi ile histopatolojik tanı konfirmasyonları kontrollerinde yapılır.

Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası yönetimlerine her hafta yapılan Jineko-Onkoloji Konseyinde karar verilir. Bu konsey Jinekolog-Onkolog, Patoloji, Tıbbi Onkoloji, Radyasyon Onkolojisi ekiplerinden oluşur. Pre-operatif konsey de 2018'den beri kliniğimizde yapılmaktadır. Hastalar bu konseyde hem pre-operatif dönemde hem de post-operatif dönemde mevcut veriler ile değerlendirilir ve yönetimlerine karar verilir. Hastaların nüks açısından risk durumları ESGO-ESMO-ESTRO 2016 ve sonrasında 2021 risk sınıflamasına göre belirlenir (Colombo ve ark, 2016; Concin ve ark, 2021). Genellikle yüksek risk özelliklerine sahip erken evre EK olan hastalar adjuvan tedavi olarak vajinal brakiterapi veya tüm pelvik radyoterapi aldı. Cerrahi nodal değerlendirme yapılanlarda vajinal brakiterapi tercih edildi. Endometrioid olmayan veya ileri evre endometrioid karsinomu olan hastalar genellikle kemoterapi ve radyasyonla ardışık kombinasyon tedavisi aldılar. Paclitaxel/carboplatin standart KT rejimiydi.

Hastaların İHK çalışmalarına göre endometrium kanseri moleküler sınıflama sistemine göre 3 ayrı grupta değerlendirildiler; MMRd (MMR genlerinden herhangi birisinin veya birden fazlasının eksik olması), p53abn (p53 mutant grup) ve p53wt (diğer 2 gruba girmeyen olgular). POLE mut analizi çalışmanın başında planlanmasına rağmen çalışma bütçesinin yetersizliği nedeni ile yapılamadı. POLE mutasyonu henüz değerlendirilmediği için MMR stabil ve p53 mutant olmayan olguları NSMP olarak değil p53wt grubu olarak tanımladık. Birden fazla mutasyonu içeren grup ise literatür ile uyumlu olarak multiple-classifier grup olarak değerlendirildi (Jamieson ve ark, 2022c).

3.4.İmmunohistokimyasal değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastaların H&E boyalı preparatları ve parafin blokları ÇÜTF Patoloji bölümü arşivinden çıkarılarak retrospektif olarak tekrar değerlendirildi. Parafin bloklarına ulaşılamayan vakalar çalışmaya dahil edilmedi. Bloklardan Leica histocore multicut mikrotom cihazı ile alınan 5mikronluk kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Hazırlanan lamalar iView Blue Detection Kit (Ventana) kit kullanılarak p53 (Cellmarque, p53(D07) Mouse monoclonal antibody Merck SA, Germany); MSH6 (Cellmarque, (44) Mouse monoclonal antibody, Merck SA, Germany); MSH2 (Cellmarque(G219-1129) Mouse monoclonal antibody, Merck SA, Germany); MLH1 (Cellmarque (G168-728) Mouse monoclonal antibody, Merck SA, Germany) ve PMS 2 (GenomeMe(İHK412) Mouse monoclonal antibody,BC,Canada) BenchMark XT (ISH proteaz 2, Ventana) otomatik boyama cihazında boyandı. Değerlendirme olympus BX46 mikroskobu kullanılarak iki ayrı patolog tarafından yapıldı.

p53 için kuvvetli diffüz nükleer ve sitoplazmik pozitiflik (>%80) ve diffüz negatiflik mutant olarak değerlendirildi.

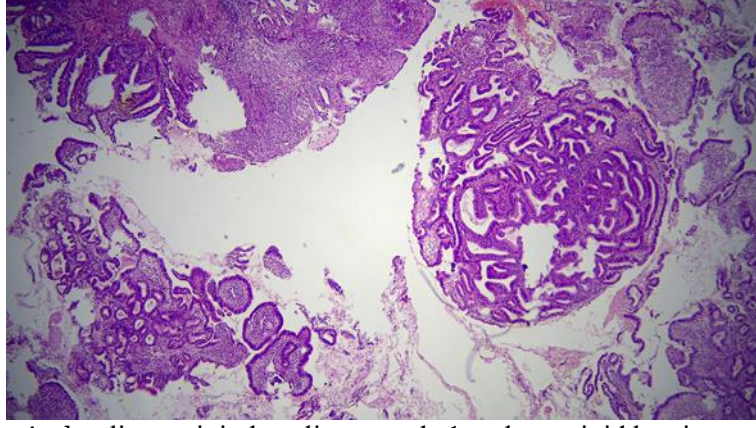
MSH6, MSH2, MLH1 ve PMS için tümör hücrelerindeki nükleer boyanma yüzdelerine göre değerlendirme yapıldı. %1 ve daha fazla nükleer boyanma durumunda stabil kabul edildi. MMR değerlendirmeleri güncel kılavuzlara göre yapıldı. 4 ana MMR proteini heterodimerler halinde ortaya çıkar (MLH1'in PMS2 ile ve MSH6 ile MSH2 eşleşmesi). MLH1 ve MSH2 diğer proteinler ile heterodimer oluşturarak stabilize olabilirken, PMS2 ve MSH6 sadece MLH1 ve MSH2 varlığında stabilize olurlar. Bu nedenle PMS2 ve MSH6'nın bakılması MMRd saptamak için yeterli görülmektedir. Dört farklı sonuç ortaya çıkabilir:

- Hem MLH1 hem de PMS2 kaybı; bu MLH1 eksikliğinde ortaya çıkar.
- Hem MSH2 hem de MSH6'nın kaybı; bu MSH2 eksikliğinde ortaya çıkar.
- MSH6'nın izole kaybı; bu MSH6 eksikliğinde ortaya çıkar.
- PMS2'nin izole kaybı; bu PMS2 eksikliğinde ortaya çıkar.

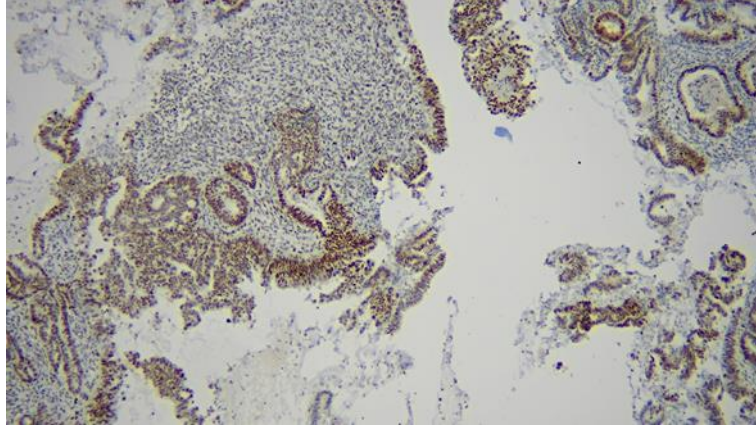
Bir veya daha fazla MMR'nin defektif ekspresyonu MMRd olarak nitelendirildi.(Stelloo ve ark, 2017; Singh ve ark, 2020; Vermij ve ark, 2020; Vermij ve ark, 2022).

İHK analizlerinin çalışma gruplarında örnekleri;

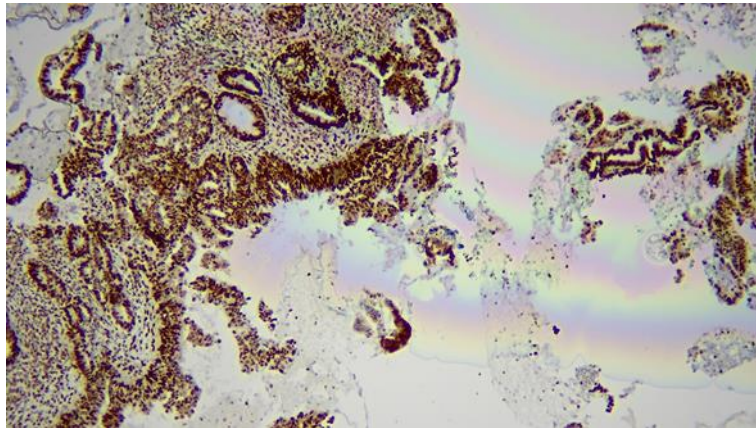
Endometriyal polip zemininde gelişen, grade 1 endometrioid karsinom olgusunda;



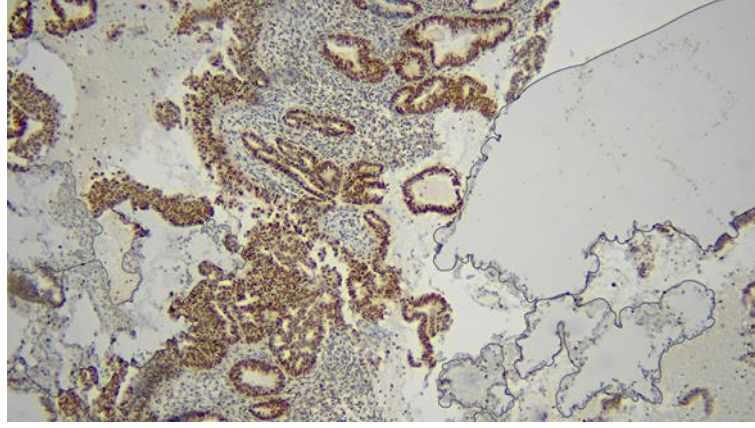
Şekil 3.1. Endometriyal polip zemininde gelişen, grade 1 endometrioid karsinom olgusu (H&Ex40).



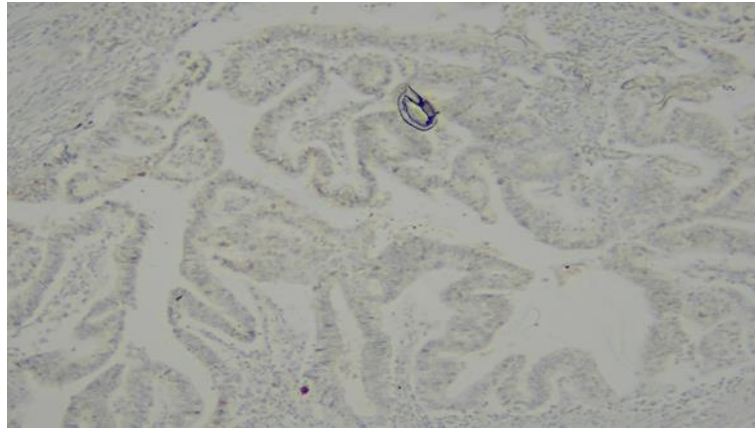
Şekil 3.2. Grade 1 EK'de MSH2 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer %95 (+) (İHKx100).



Şekil 3.3. Grade 1 EK olgusunda MSH6 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer %100 (+) (İHKx100).

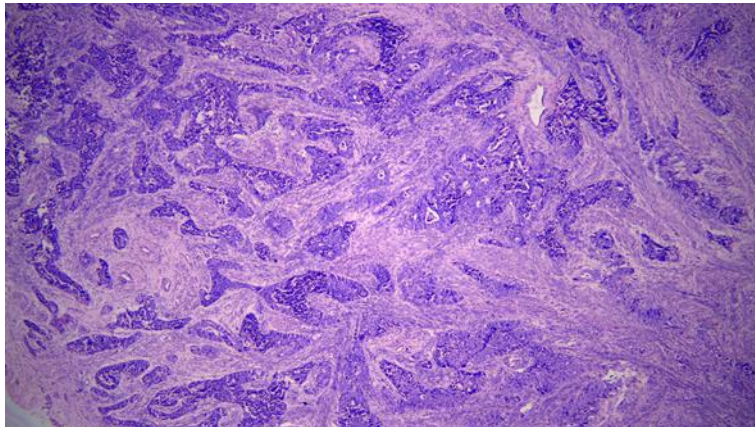


Şekil 3.4. Grade 1 EK olgusunda PMS2 intakt. PMS2 ile tümör hücrelerinde nükleer %80 (+) (İHKx100).

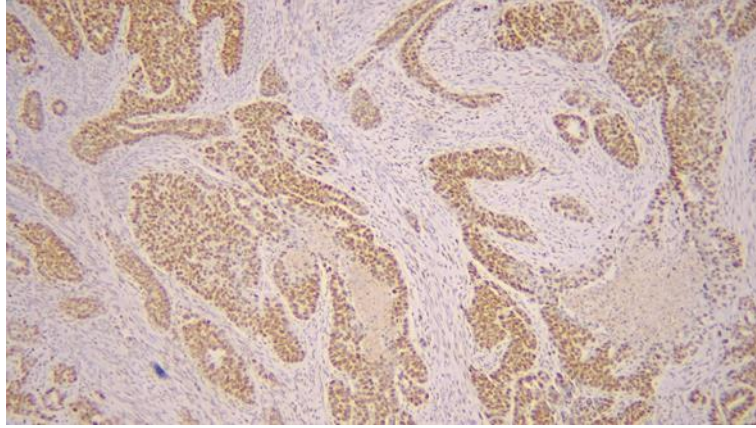


Şekil 3.5. Grade 1 EK olgusunda p53 tümör hücrelerinde nükleer %2 pozitif boyanma (wild tip boyanma) (İHKx100).

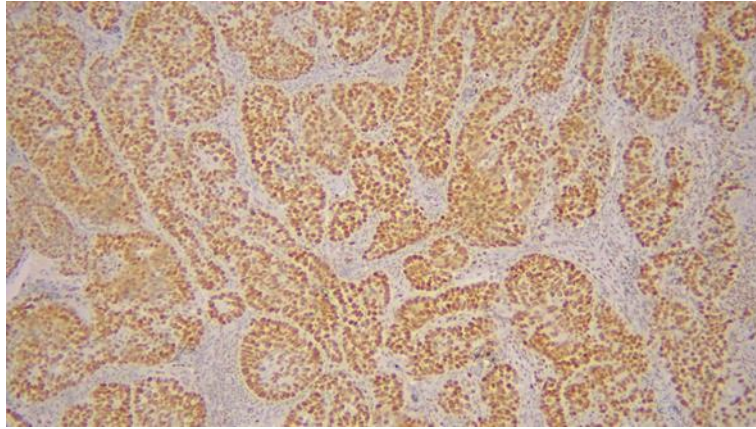
Grade 3 EK olgularına ait İHK boyama örnekleri:



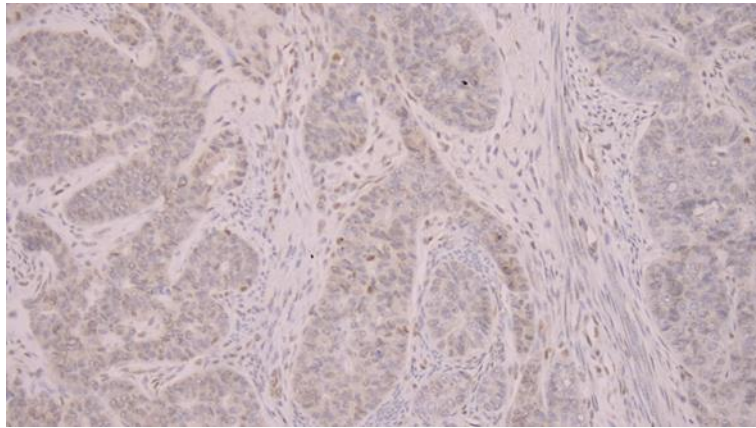
Şekil 3.6. Grade 3 EK olgusu (H&E x40).



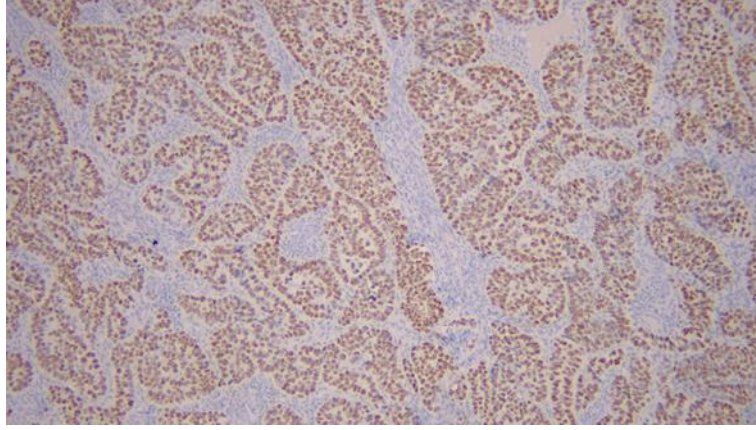
Şekil 3.7. Grade 3 EK olgusunda MSH2 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer %95 (+) (İHKx100).



Şekil 3.8. Grade 3 EK olgusunda MSH6 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer %100 (+) (İHKx100).

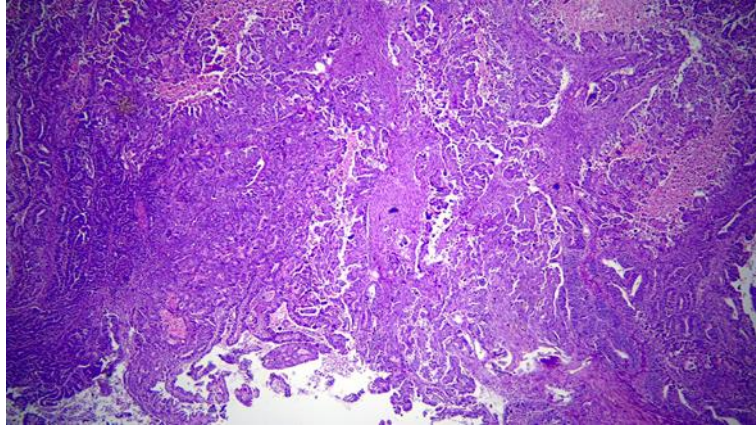


Şekil 3.9. Grade 3 EK olgusunda PMS2 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer %30 (+) (İHKx200).

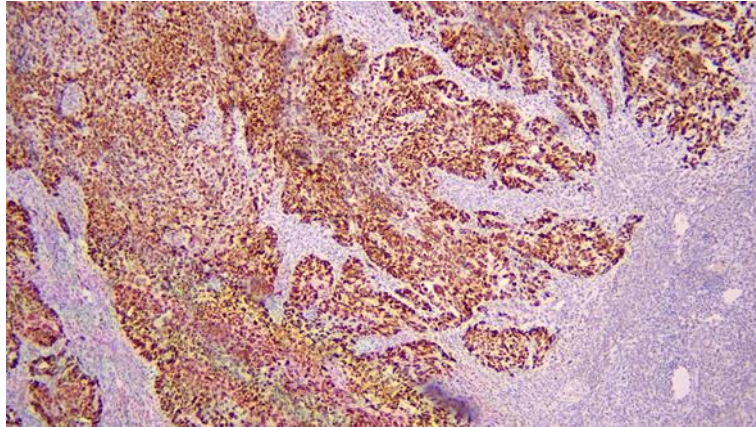


Şekil 3.10. Grade 3 EK olgusunda p53 abn. Tümör hücrelerinde nükleer %80 (+) mutant (İHKx100).

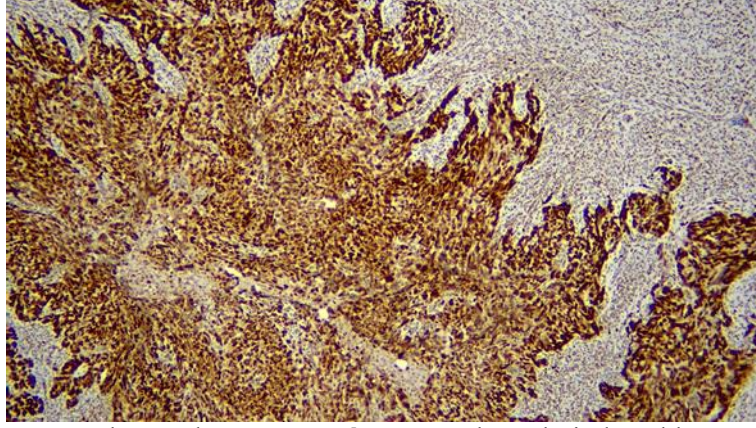
Seröz EK ait İHK çalışmalarına örnekler:



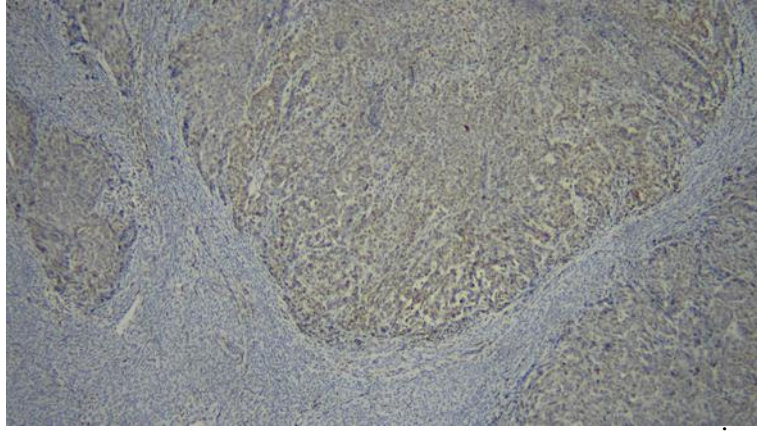
Şekil 3.11. Seröz EK olgusu (H&E x100).



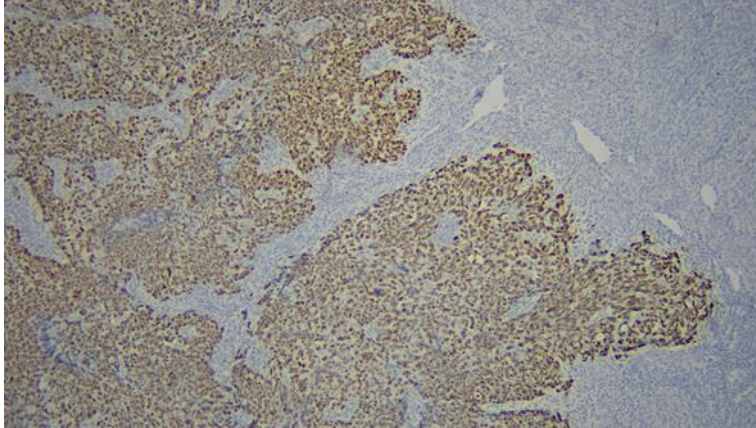
Şekil 3.12. Seröz EK olgusunda MSH2 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer %95 (+) (İHKx400).



Şekil 3.13.Seröz EK olgusunda MSH6 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer MSH6 %100 (+) (İHKx400).

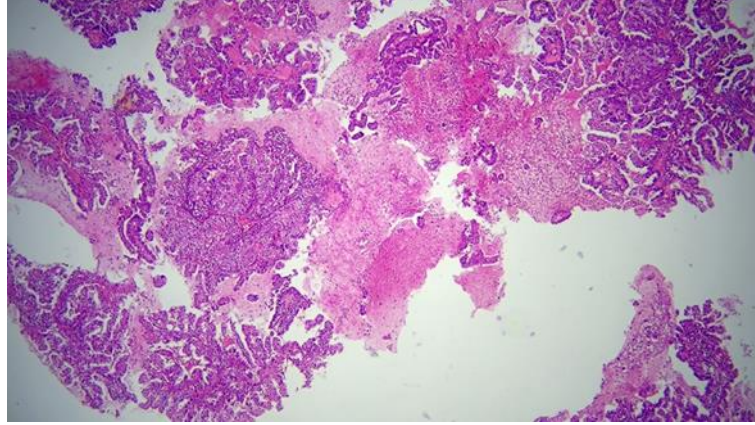


Şekil 3.14.Seröz EK olgusunda PMS2 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer %50 (+) (İHKx400).

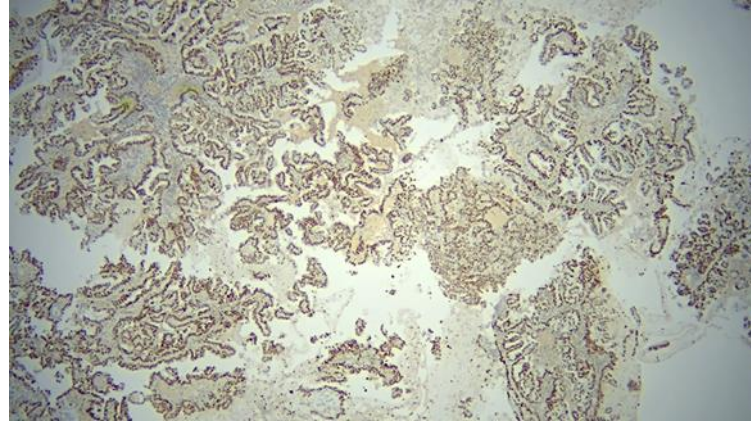


Şekil 3.15. Seröz EK olgusunda p53abn. Tümör hücrelerinde nükleer %90 (+) mutant (İHKx400).

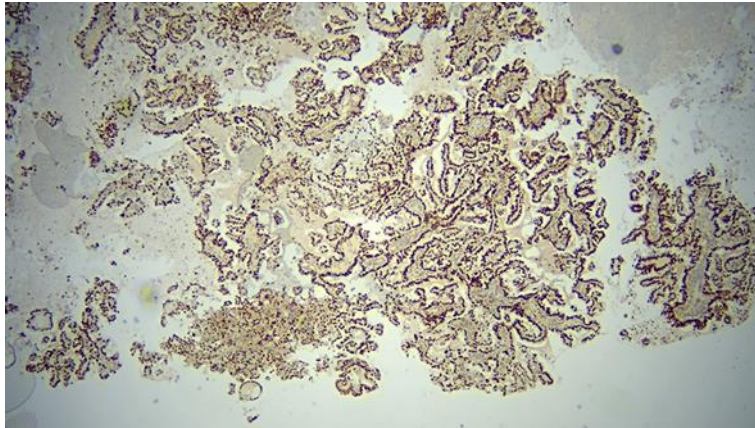
Berrak Hücreli EK olgularına ait İHK boyanma örnekleri:



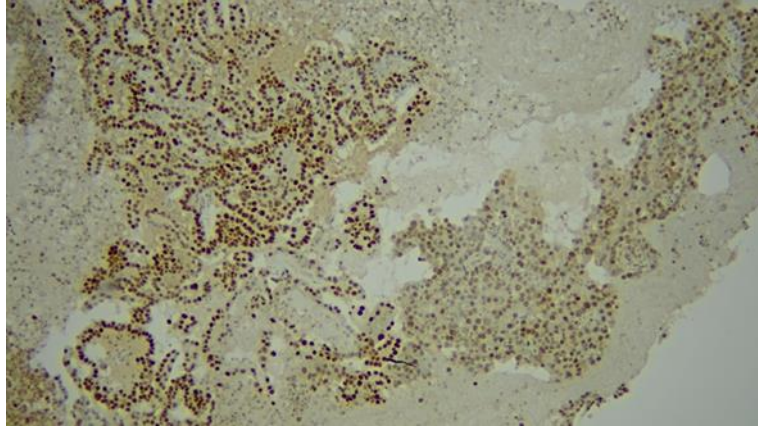
Şekil 3.16. Berrak Hücreli EK olgusu (H&E x40).



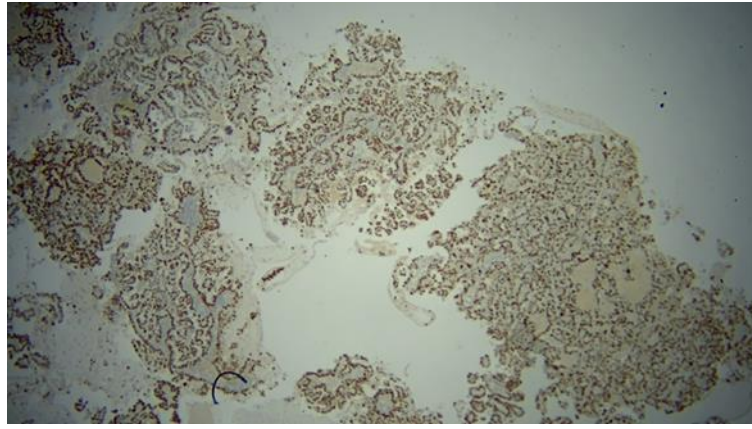
Şekil 3.17. Berrak Hücreli EK olgusunda MSH2 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer %80 (+) (İHKx40).



Şekil 3.18. Berrak Hücreli EK olgusunda MSH6 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer MSH6 %90 (+) (İHKx40).

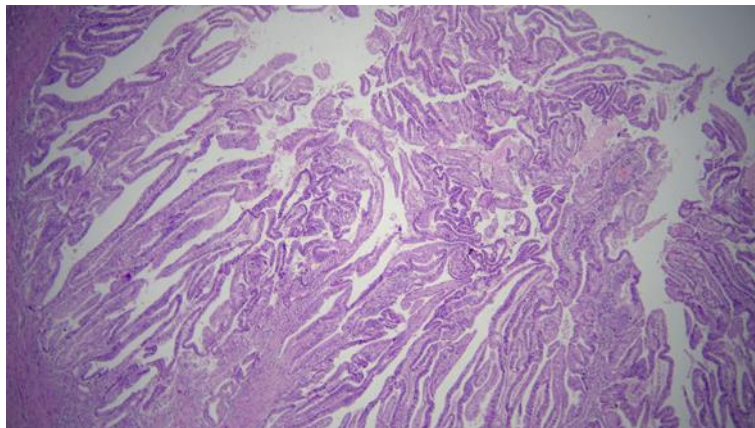


Şekil 3.19. Berrak Hücreli EK olgusunda PMS2 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer PMS2 %90 (+) (İHKx100).

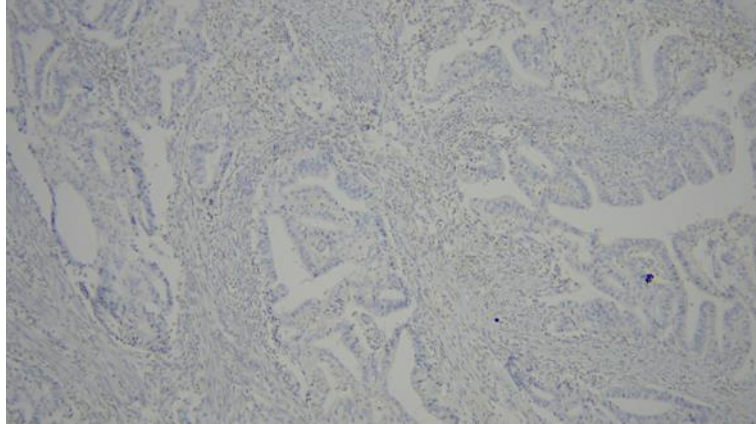


Şekil 3.20. Berrak Hücreli EK olgusunda p53abn. Tümör hücrelerinde nükleer %95 mutant (İHKx40).

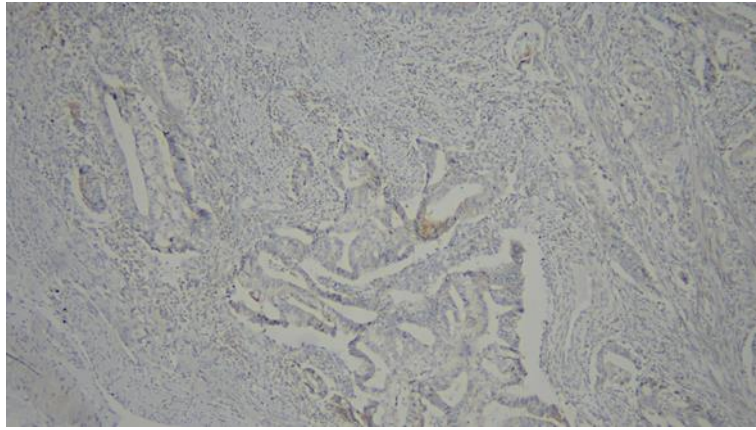
Nüks seröz EK olgusundan İHK boyama örnekleri:



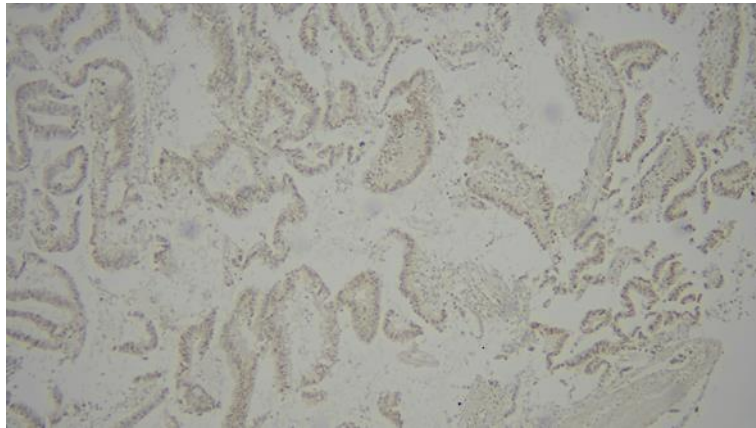
Şekil 3 21.Nüks seröz EK olgusu(H&Ex40).



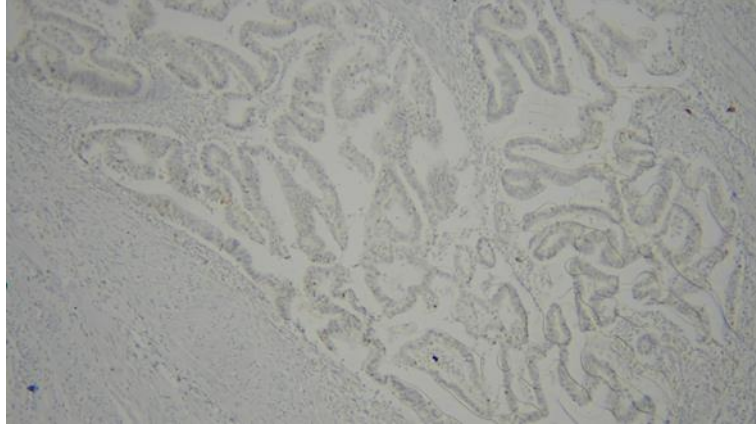
Şekil 3.22. Nüks seröz EK olgusunda MSH2 kaybı. Tümör hücrelerinde nükleer (-) unstabil (İHKx100).



Şekil 3.23. Nüks seröz EK olgusunda MSH6 kaybı. MSH6 ile tümör hücrelerinde nükleer MSH6 (-) unstable. (İHKx100).



Şekil 3.24. Nüks seröz EK olgusunda PMS2 intakt. Tümör hücrelerinde nükleer PMS2 %50 (+) (İHKx100).



Şekil 3.25. Nüks seröz EK olgusunda p53 tümör hücrelerinde nükleer %2 wild tip (İHKx100).

3.5. İstatistiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum- maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare testleri kullanıldı. Beklenen değer problemi olmayan durumlarda Pearson Ki Kare testi, beklenen değer problemi olan durumlarda ise Fisher Exact testi kullanıldı. Moleküler gruplar arasında sayısal ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Tek Yönlü Varyans Analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. OS ve DFS ile moleküler grupların arasındaki ilişkinin incelenmesinde Kaplan-Meier analizi altında Breslow testi yapıldı. Mortalite ve mortalite süresi üzerinde etkili olan ölçümleri belirlemek için Lojistik regresyon ve Cox regresyon analizleri kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. FKY sonuçları

Kliniğimizde tanı ve takipleri yapılan 16 olgunun moleküler sınıflamasında tüm olgularımız p53wt grubundaydı.

Olgularımızın ortalama yaşı $32,6 \pm 5,0$ (25-40), ortalama BMI $32,2 \pm 6,9$ (22-46) olarak belirlendi. Bir olgu dışında tamamı nullipardı. 4 olgu PCOS tanısına sahipti. 2 olgumuzda DM, birer olguda da HT ve metabolik sendroma sahipti. Bir olgunun atipili hiperplazi tanısı, diğerlerinin grade 1 endometrioid adenokarsinomu vardı. MRI değerlendirme de 7 olguda MI izlenmez iken 8 olguda %50'den az, bir olguda %50' den fazla MI saptandı. Olguların iki tanesine laparoskopik lenfadenektomi uygulandı. Her ikisinde de nodal tutulum tespit edilmedi. Tanı yöntemi olarak 2 olguda histeroskopi, 14 olguda D&C uygulanmıştı. Skuamöz diferansiyasyon 6 olguda saptandı. Hastaların demografik özellikleri ve tanı parametreleri Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Bu tabloda komplet remisyonu etkileyebilecek faktörlerin ilişkisi de görülmektedir.

Çizelge 4.1. FKY yapılan hastaların demografik, tanı özellikleri ve komplet remisyon ile ilişkili olabilecek parametrelerin karşılaştırılması

	Ortalama $\pm$ SS (min-maks) /n(%)	P
Yaş (yıl)	$32,6 \pm 5,0$ (25-40)	0,718
VKİ (kg/m²)	$32,2 \pm 6,9$ (22-46)	0,513
Eşlik eden hastalıklar		0,786
Yok	12 (%75)	
DM	2 (%12,5)	
HT	1 (%6,25)	
Metabolik sendrom	1 (%6,25)	
Nulliparite	15 (%93,8)	
PCOS	4 (%25)	0,569
Histoloji		
Atipik hiperplazi	1 (%6,2)	
Endometrioid	15 (%93,8)	
Grade 1	16 (%100)	
MR da MI		0,850
Yok	7 (%44)	
<%50	8 (%50)	
≥%50	1 (%6,25)	
Tanı yöntemi		0,691
DC	14 (87,5)	
Histeroskopi	2 (%12,5)	
Evre		
1a	15 (%93,8)	
1b	1 (%6,25)	
Skuamöz diferansiyasyon		0,182
Var	6 (37,5)	
Yok	10 (62,5)	

Hastaların tedavi ve takip özellikleri Çizelge 4.2.'de verilmiştir. Tedavide kullanılan progesteron türü 11 (%68) hastada megestrol asetat, 5 olguda ise megestrol asetat+LNG RIA olmuştur. Siklus sayısı (3 aylık) dönemlerde düşünüldüğünde 2 (%12,5) olgu 3 ay, 6 (%37,5) olgu 6 ay süreli, 4 (%25) olgu 9 ay, 4 olgu ise ≥ 12 ay ve üzeri progesteron kullanmıştı. 6 (%38) olgumuzda komplet remisyona gerçekleşirken, 10 (%62) olguda patolojinin sebat ettiği (stabil hastalık) görüldü. Remisyona giren 6 olgudan toplamda 4 gebelik ve 3 canlı doğum elde edildi. Hastalardan biri 2 ayrı doğumu spontan yolla elde ederken iki tanesi IVF-ICSI ile gebe kaldı. Remisyona giren hastaların toplamında 3 nüks izlendi. İki doğum sonrası histerektomi yapılan bir olguda over metastazı gerçekleşmesi üzerine laparoskopik BSO uygulandı. Diğer iki olguda takip sırasında endometriyal nüks gelişti. Toplamda 12 olguya histerektomi yapıldı. Beş olguya histerektomi+BS, 7 (%58) olguya histerektomi+BSO uygulandı. Olgularımızın ortalama takip süresi $54,1 \pm 43,8$, ortanca 58,0 (3-151) aydı.

Çizelge 4.2. FKY yapılan hastaların tedavi ve takip özellikleri

	Ortalama $\pm$ SS; ortanca (min-maks) n (%)	P
Progesteron türü		0,377
Megace	11 (%68)	
Megace+LNG RIA	5 (%32)	
Siklus sayısı (3 aylık)		
1	2 (%12,5)	
2	6 (%37,5)	
3	4 (%25)	
≥ 4	4 (%25)	
Remisyon (CR)	6 (%38)	
Stabil hastalık	10 (%62)	
Gebelik	4 (%57)	
ART	2 (%50)	
Spontan	2 (%50)	
Doğum (canlı)	3 (%75)	
Rekürrens (CR sonrası)	3 (%43)	
Over	1 (%33,3)	
Uterus	2 (%66,7)	
Cerrahi tedavi	12 (%75)	
Histerektomi+BS	5 (%42)	
Histerektomi+BSO	6 (%50)	
Histerektomi sonrası ooferektomi	1 (%8)	
Takip süresi (ay)	$54,1 \pm 43,8$; 58,0 (3-151)	

Komplet remisyon üzerinde etki eden faktörler değerlendirildiğinde yaş ($p=0,718$), VKİ ($P=0,513$), eşlik eden hastalıklar ($p=0,786$), PCOS ($p=0,569$), MRI da saptanan MI derecesi ($p=0,850$), tanı yöntemi ($p=0,691$), progesteron verilme yolu ($p=0,377$) arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanmadı. Skuamöz diferansiyasyonu olan 6 olgudan sadece bir tanesinde komplet remisyon (CR) saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlı düzeyde değildi ($p=0,182$).

4.2. Grade 3 sonuçları

Grade 3 EK olan 33 olgunun analizinde; 12 (%36) tanesi MMRd, 5 (%15) olgu p53abn, 16 (%48) olgu da p53wt grubunda idi. Olgularımızın moleküler sınıflamaya göre klinik-patolojik özellikleri ile prognostik özellikleri Çizelge 4.3’de verilmiştir.

Çizelge 4.3. Grade 3 EK olgularının moleküler sınıflamaya göre klinik-patolojik prognostik faktörler ile olan ilişkisi ve prognostik özellikleri

	MMRd (N=12)	P53abn (N=5)	p53wt (N=16)	Total (N=33)	p
Yaş	60,5±10,3 (41-77)	59,2±4,4 (52-64)	57,5±9,3 (40-77)	58,8±9,0 (40-77)	0,707
Özgeçmiş					
Özellik yok	3	2	10	15 (%45)	0,548
Kanser öyküsü	1	0	0	1 (%3,8)	
Sistemik hastalık	8	3	6	17 (%51)	
Menopoz	11	5	11	27 (%81,8)	0,155
Operasyon					
L/S	4	1	7	12 (%36)	0,695
Laparotomi	6	4	11	21(%64)	
Omentektomi	5	3	5	13(%39)	0,507
MI					
Yok	0	1	1	2 (%6,5)	0,548
<%50	2	0	3	5 (16,1)	
≥%50	10	4	12	26 (%79)	
LVAİ (+)	9	5	13	27 (%82)	0,602
Lenf nod sayısı	35,5±0,7 35,5 (35-36)	44,5±20,9 40,5 (15-95)	44,8±15,6 43 (19-69)	44,0±18,4 40,0 (15-94)	0,804
LNM (+)	3	1	4	8 (%24)	0,920
Evre					
I	7	3	9	19 (%57,6)	0,824
II	1	0	0	1 (%3)	
III	4	2	6	12 (%36,4)	
IV	0	0	1	1 (%3)	
KT	4	3	11	18 (%54,5)	0,802
RT	6	5	11	22 (%66,6)	0,391
Status					
Exitus	5	3	9	17 (%51,5)	0,686
Canlı	7	2	7	16 (%48,5)	

Olgularımızın ortalama yaşı 58,8 ±9,0 olarak saptandı. Özgeçmiş öykülerinde bir olgunun meme kanser öyküsünün olduğu, 17 olgunun (%51) ise sistemik en az bir hastalığa sahip olduğu belirlendi. Olgularımızın %81,8’ i postmenopozal dönemdeydi. Olgularımızın %36’sı laparoskopik

diğerleri laparotomik opere edildiler. Olguların %39' una omentektomi infrakolik olarak yapıldı. Çıkarılan lenf nodu sayısı açısından moleküler gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,804).

Olguların 2 tanesinde (%6,5) MI gözlenmez iken, %79'u yüzde 50'den fazla MI sahipti. Gruplar arasında bu açıdan anlamlı fark bulunmadı (p=0,548). LVAİ açısından değerlendirildiğinde olguların 27'sinde (%82) LVAİ pozitif idi. Moleküler gruplar arasında LVAİ yönünden anlamlı fark bulunmadı (p=0,602). LNM açısından toplam 8 olguda (%24) lenf nodu metastazı saptandı ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0,920). Olguların 19 tanesi Evre I (%57,6), bir tanesi Evre II, 12 tanesi Evre III (%36,4) ve bir tanesi Evre IV idi (%3). Evre açısından moleküler gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,824).

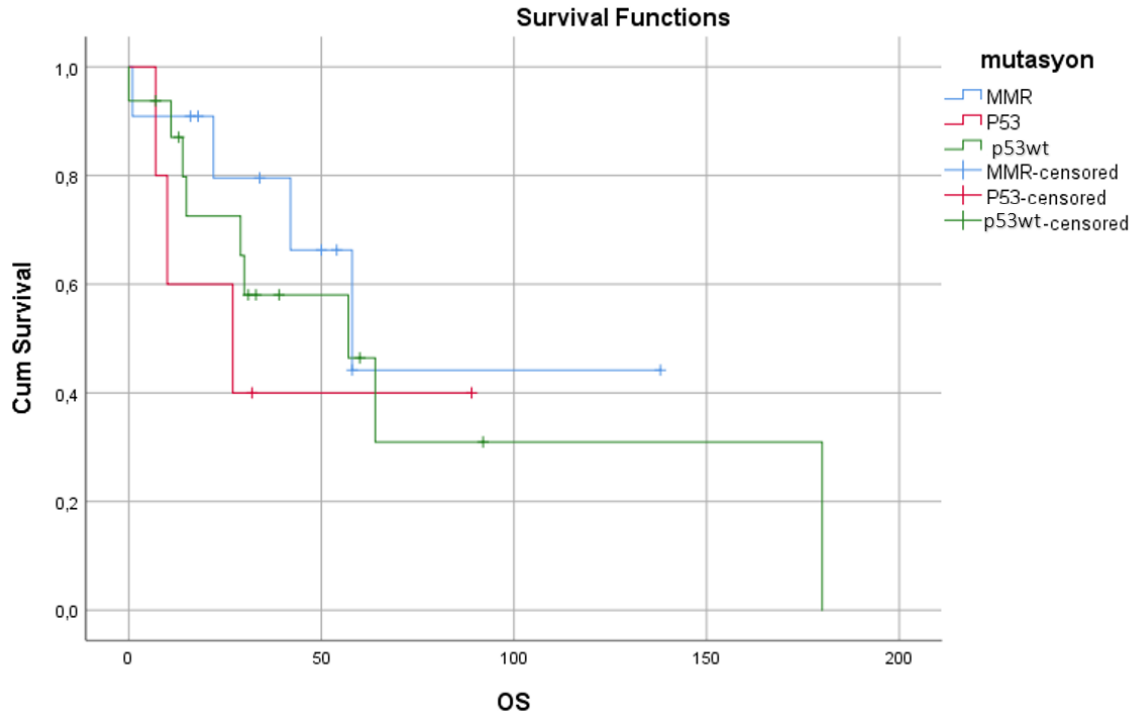
Adjuvan tedavi açısından olgularımızın 18 (%54,4)'i KT, 22 (%66,6)'si ise RT almıştı. Adjuvan tedavi alma durumu açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla, p=0,802ve 0,391).

Olgularımızın 16 (%48,5)'sı hayatta iken, 17 (%51,5) olgumuz exitus oldu. Durum belirleme açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,686).

Tahmini OS süreleri olarak gruplar arasındaki farkı Kaplan Meier ile değerlendirdiğimizde (Çizelge 4.4.) ise MMRd grubundaki olguların ortalama $81,9 \pm 20,1$ ay (%95 GA=42,4-121,4), ortanca $58 \pm 15,2$ ay (%95 GA=28,1-87,8); p53abn grubunda ortalama $44,4 \pm 16,5$ ay (%95 GA=11,9-76,8), ortanca $27 \pm 18,6$ ay (%95 GA=1-63); p53wt grubunda $79,4 \pm 23,5$ ay (%95 GA=33,2-125,4), ortanca $57 \pm 18,8$ ay (%95GA=20-93,3) olarak bulundu. Gruplar arasında yaşam süreleri açısından anlamlı fark bulunamadı (p=0,383) (Şekil 4.1)

Çizelge 4.4. Grade 3 EK olguların OS ortalama ve ortanca yaşam sürelerinin gruplara göre değerlendirilmesi

Moleküler grup	Ortalama				Ortanca				P
	Tahmin	SS	%95 GA		Tahmin	SS	%95 GA		
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır	
MMRd	82,0	20,2	42,4	121,5	58,0	15,2	28,1	87,9	0,383
p53	44,4	16,6	11,9	76,9	27,0	18,6	0	63,5	
p53wt	79,4	23,5	33,2	125,5	57,0	18,6	20,6	93,4	
Total	85,5	17,0	52,2	118,8	58,0	13,7	31,1	84,9	

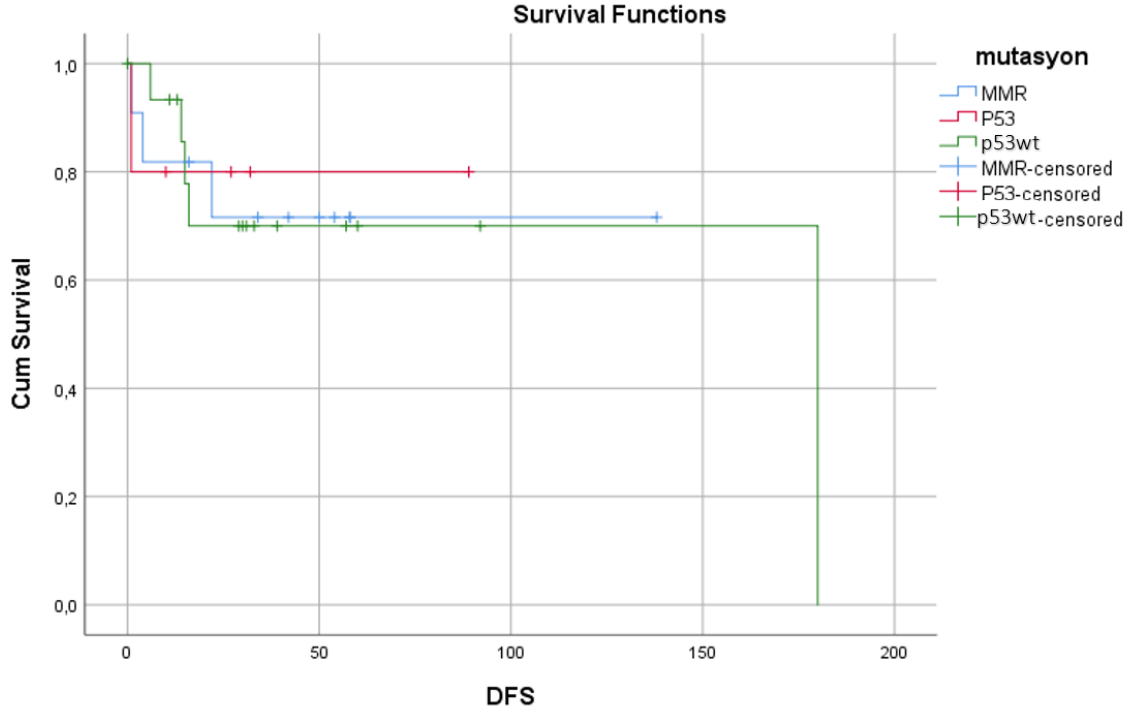


Şekil 4.1. Grade 3 EK olgularının OS dağılım grafiği.

Tahmini hastalıksız sağkalım açısından değerlendirdiğimizde (Çizelge 4.5) MMRd grubunda ortalama yaşam süresi $101,5 \pm 17,9$ ay (%95 GA=66,3-136,6); p53abn grubunda ortalama $71,4 \pm 15,7$ ay (%95 GA=40,5-102,2), p53wt grubunda $133,1 \pm 15,0$ ay (%95 GA: 83,7-176,0) bulundu. Moleküler gruplar arasında DFS yönünden istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,991$) (Şekil 4.2)

Çizelge 4.5. Grade 3 EK olgularının DFS ortalama ve ortanca yaşam sürelerinin gruplara göre değerlendirilmesi

Ortalama				Ortanca				P
Tahmin	SS	%95 GA		Tahmin	SS	%95 GA		
		Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır	0,991
101,5	17,9	66,4	136,6	.	.	.	.	



Şekil 4.2. Grade 3 EK olgularının DFS dağılım grafiği.

4.3. Nüks eden hastaların sonuçları

Nüks eden 33 olgu değerlendirildiğinde; MMRd grubunda 10 (%30), p53abn grup da 9 (%27), p53wt grubunda ise 14 (%42) olgu vardı (Çizelge 4.3.1). Moleküler gruplar arasında yaş, komorbidite, evre, LVAİ, LNM, MI açısından fark saptanmaz iken (sırasıyla, $p=0,211$; $0,101$; $0,639$; $0,544$; $0,668$ ve $0,835$) histopatolojik alt gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,004$). MMRd grubunda 10 olgunun tamamı grade 3 EK iken, p53abn 9 olgunun bir tanesi grade 3 EK, 4'ü seröz, 4' ü de mikst tipte idi. Moleküler gruplar arasında adjuvan tedavi ve nüks görülme yerleri açısından da anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,959$ ve $0,492$). Gruplar arasında OS, DFS açısından anlamlı fark gözlenmez iken (sırasıyla, $p=0,631$ ve $0,970$), seröz olguların prognozu diğer 2 gruba göre daha kötü idi. Ortanca yaşam sürelerine baktığımızda MMRd grubunda 69 ay, p53abn grupta 30 ay iken, p53wt grubunda 82 ay olarak bulundu. Ancak bu prognostik fark istatistiksel olarak gösterilemedi ($p=0,223$).

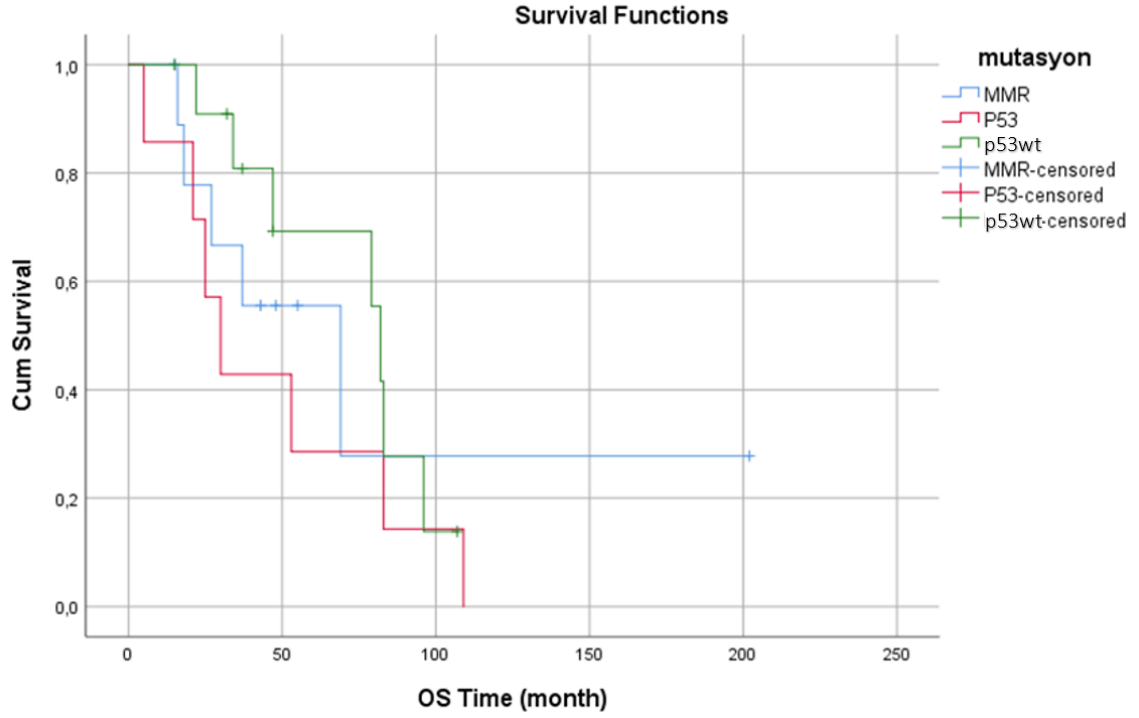
Çizelge 4.6. Nüks eden olguların moleküler sınıflamaya göre klinik-patolojik prognostik parametrelerinin karşılaştırılması

	MMRd (N=10)	p53abn (N=9)	p53wt (N=14)	Total (N=33)	P
Yaş	58±8,8 57,5 (43-70)	64,7±11,8 64 (48-83)	57,6±8,3 58,5 (41-73)	59,9±33 59(41-83)	0,211
Komorbidite	6	5	9	23(%70)	0,101
Histopatolojik tip					
Grade3	10	1	8	19(%59,4)	0,004
Seröz	0	4	1	5(%15)	
Clear	0	0	1	1(%3,1)	
Mikst	0	4	4	8(%25)	
LVAİ (+)	6	7	9	25(%76)	0,544
LNm	4	5	6	15(%45)	0,668
Miyometriyal invazyon					0,835
Yok	1	2	1	4(%12)	
<%50	2	3	4	9(%27)	
≥%50	7	4	9	20(%60)	
Evre					0,639
IA	2	1	3	6(%18)	
IB	3	2	3	8(%24)	
II	0	1	0	1(%3)	
III	4	4	6	14(%42)	
IV	1	1	2	4(%12)	
KT	8	6	11	25(%76)	0,244
RT	4	2	3	9(%27)	0,959
Nüks yeri					0,492
Vagen	1	0	3	4(%12)	
Pelvis	1	2	2	5(%15)	
Abdomen/Uzak	8	7	9	24(%72)	
Status					0,051
Exitus	5(%50)	9(%100)	9(%64)	23(%70)	

Nüks eden olguların OS survival analiz sonuçları Çizelge 4.6’da verilmiştir. MMRd grubunda ortalama OS 86,1±31,9 (%95 GA=23,4-148,8), ortanca 69±24,5 (%95 GA=20,8-117,1); p53abn için ortalama 46,5±14,1 (%95 GA=18,8-74,2), ortanca 30±6,5 (%95 GA=17,1-42,8); p53wt grubunda OS için 72,1±8,7 (%95 GA 55-89), ortanca 82,0±3,8 (%95 GA 29-108) ay olarak saptandı. Gruplar arasında OS açısından anlamlı fark görülmedi (p=0,223), (Şekil 4.3).

Çizelge 4.7. Nüks eden olguların moleküler gruplarının OS yaşam analizi sonuçları

Moleküler grup	Ortalama				Ortanca				p
	Tahmin	SS	%95 GA		Tahmin	SS	%95 GA		
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır	0.224
MMRd	86,2	32,0	23,5	148,9	69,0	24,6	20,9	117,1	
p53	46,6	14,1	18,9	74,3	30,0	6,5	17,2	42,8	
p53wt	72,8	8,8	55,6	90,0	82,0	3,8	74,5	89,5	
Total	70,2	11,6	47,5	92,8	69,0	19,9	30,0	108,0	

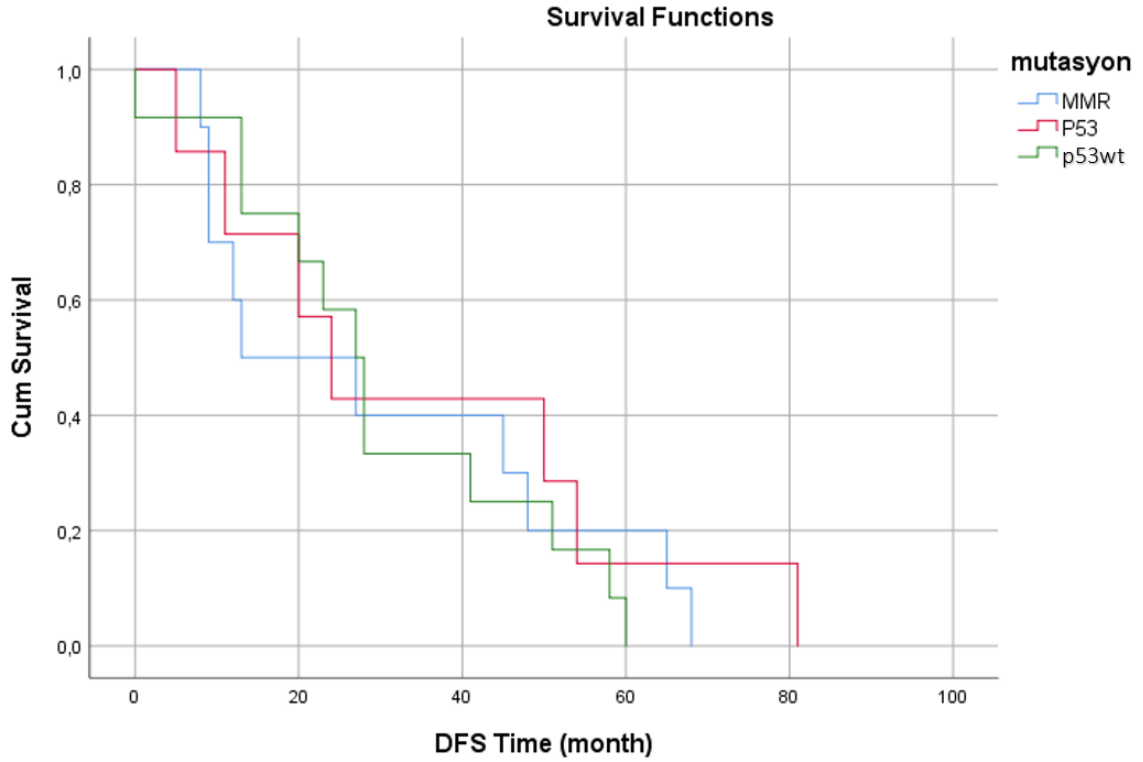


Şekil 4.3.Nüks eden olguların moleküler gruplarının OS yaşam analiz grafiği.

Nüks eden olgularda moleküler gruplar arasında DFS yönünden anlamlı fark bulunamadı (P=0,887). Analiz sonuçları Çizelge 4.8 ve Şekil 4.4'de verilmiştir.

Çizelge 4.8. Nüks eden olguların moleküler gruplarının DFS yaşam analizi sonuçları

Moleküler grup	Ortalama				Ortanca				P
	Tahmin	SS	%95 GA		Tahmin	SS	%95 GA		
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır	0,887
MMRd	30,4	7,6	15,5	45,3	13,0	11,9	0,0	36,2	
p53	35,0	10,4	14,7	55,3	24,0	5,2	13,7	34,3	
p53wt	30,2	5,4	19,5	40,8	27,0	2,9	21,3	32,7	
Overall	31,4	4,1	23,4	39,5	27,0	3,6	20,0	34,0	



Şekil 4.4. Nüks eden olguların moleküler gruplarının DFS yaşam analiz grafiği.

4.4. Tip 2 EK olan hastaların sonuçları

Seröz (n=37) ve Berrak hücreli (n=13) patolojiye sahip 50 olgunun moleküler sınıflamasına göre 7 (%14) tanesi MMRd, 29 (%58) tanesi p53abn, 13 (%26) tanesi p53wt grubunda idi. Bir olgu hem MMRd hem de p53abn olması nedeni ile multiple classifier gruptaydı. Hastalarımızın yaş ortalaması $67 \pm 10,1$, ortancası ise 62 (59-87) idi. p53 abn grubunda diğer gruplara göre ≥ 65 yaş üstü olan hastaların daha fazla olduğu görüldü (21/29 olgu; %72,4). Yaş grupları açısından moleküler grupların karşılaştırılmasında bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,033$). Özgeçmiş öykülerine baktığımızda ise kanser öyküsü olan 6 hastamız olduğunu görüyoruz. Olgularımızın 24 tanesinin yani yaklaşık yarısı sistemik bir hastalığa sahiptiler. İki olgumuz dışındaki tüm olgularımız endometrium kanseri tanısı aldıklarında post-menopozal dönemde idiler. Operasyon özelliklerine baktığımızda olgularımızın 18 (%36) tanesi laparoskopik, 32 tanesine de laparotomik cerrahi yapılmıştır. Operasyon sırasında asit saptanan 8 olgunun 6 tanesi p53abn grup da 2 tanesi de MMRd grubunda idi ($P=0,150$). Omentektomi yapılan 33 olgunun 21 tanesi p53abn grupta idi ($P=0,648$). Yine ek cerrahi yapılan 9 olgunun 7 tanesi p53 abn grupta idi ($p=0,133$).

Patolojik prognostik faktörlere baktığımızda ise miyometriyal invazyon açısından 27 olgunun %50'den fazla MI olduğunu, 7 tanesinin ise MI olmayan yüzeysel, polipoid tümörler olduğunu görmekteyiz. Bu açıdan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptandı ($p=0,386$).

LVAİ baktığımızda 28 olguda LVAİ vardı ve bu açıdan da gruplar arasında fark ($p=0,829$) bulunmadı. Çıkarılan lenf nodu sayı ortalamaları açısından da gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,804$). LNM yönünden MMRd grubunda 3/7(%43) iken, p53abn grubunda 16/29 (%41), p53wt grubunda ise 7/14(%50) olarak bulundu ve gruplar arasında bu açıdan da anlamlı fark saptanmadı ($p=0,451$). Olgularımızın 20 tanesi Evre I (%40), 6 tanesi Evre II (%12), 17 tanesi Evre III (%34), 7 tanesi de Evre IV (%14) idi. Gruplar arasında evre açısından da anlamlı fark saptanmadı ($p=0,172$).

Cerrahi sonrası adjuvan tedavi olarak KT alan 40 olgu (%80), RT alan 14 olgu (%28) vardı. Gruplar arasında KT uygulanan hastaların dağılımı açısından anlamlı fark vardı ($p=0,028$) ve farkı yaratan p53abn grubunda hastaların 25/29 (%86)'sının KT almış olması idi.

Prognoz ve yaşam süreleri açısından değerlendirdiğimiz de olgularımızın 27 tanesinin hayatta olduğu (%54), 33' ünü ise kaybettiğimizi (%66) gördük. Gruplar arasında bu açıdan anlamlı fark ($p=0,096$) yoktu. Tip 2 EK olgularının moleküler sınıflamasına göre klinik ve patolojik özelliklerinin ve prognozunun değerlendirilmesi verileri Çizelge 4.4.1.'de sunulmuştur.

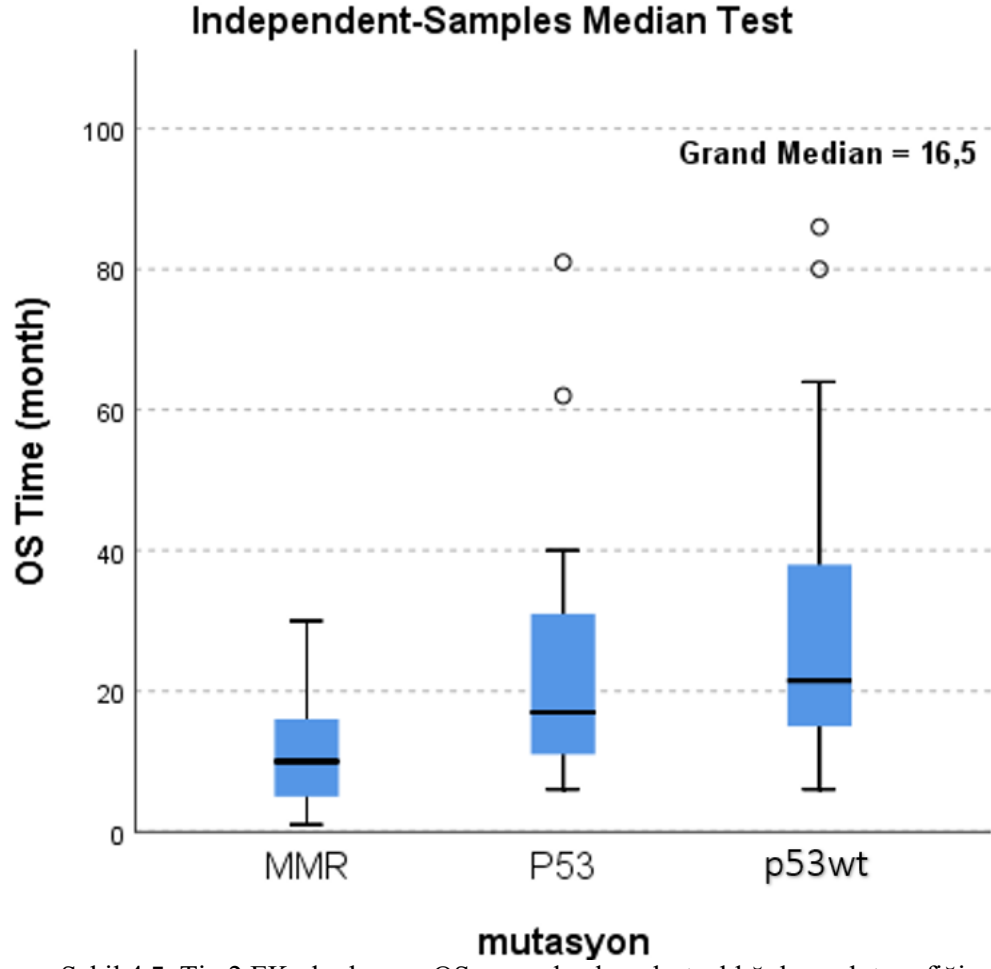
Olguların OS açısından yaşam sürelerinin tahmin edildiği Kaplan Meier analizine göre MMRd grubunda ortalama sağkalım $16,0 \pm 5,0$ ay (%95 GA=6,2-25,8), ortanca sağkalım $15 \pm 5,5$ ay (%95 GA=4,1-25,8); p53abn grubunda ortalama $29,1 \pm 4,9$ ay (%95 GA=19,4-38,7), ortanca $18 \pm 4,2$ ay (%95 GA=9,6-26,3); p53wt grubunda ortalama $56,5 \pm 4,9$ ay (%95 GA=25,1-44,5), ortanca 86 ay saptanmıştır. Bulgular Çizelge 4.4.2' de özetlenmiştir. Gruplar arasında ortalama yaşam süreleri açısından sınırda bir fark saptanmıştır ($p=0,048$), (Şekil 4.5)

Çizelge 4.9. Tip 2 EK olgularının moleküler sınıflamaya göre klinik ve patolojik özelliklerinin ve prognozunun değerlendirilmesi

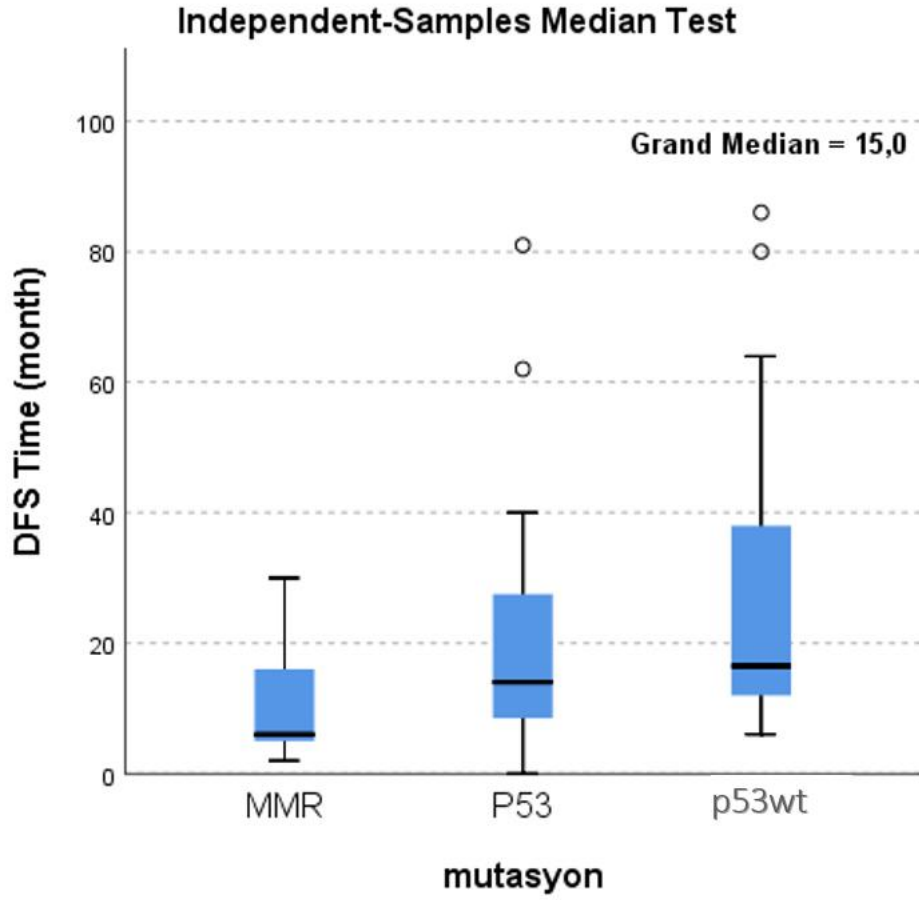
	MMRd (N=7)	P53abn (N=29)	p53wt (N=13)	Multiple classifier (N=1)	Total (N=50)	P
Yaş	67,3±10,1 62 (59-87)	66,9±7,0 66 (50-86)	61,7±8,2 65 (44-71)		65,5±8,0 65 (44-87)	0,116 0,033
<50	0	1	4		5(%10)	
≥50-65	4	7	2	1	14(%28)	
≥65	3	21	7		31(%62)	
Özgeçmiş						0,302
Özellik yok	1	8	4		13(%26)	
Kanser öyküsü	4	2	0		6(%12)	
Sistemik hastalık	2	21	7	1	31(%62)	
Menopoz	7	28	13	1	48(%96)	0,714
Histoloji						
Seröz	4	25	7	1	37(%74)	0,069
Clear	3	4	6		13 (%26)	
Operasyon						
L/S	1	9	8	1	18 (%36)	0,340
Laporotomi	6	20	6		32 (%64)	
Asit	2	6	0		8(%16)	0,150
Omentektomi	3	21	9		33(%66)	0,648
Ek cerrahi	2	7	0		9(%18)	0,133
MI						
Yok	0	3	4		7(%14)	0,386
<%50	3	9	4		16(%32)	
≥%50	4	17	5	1	27(%54)	
LVAİ (+)	5	16	6	1	28(%56)	0,829
Lenf nod sayısı	35,5±0,7 35,5 (35-36)	44,5±20,9 40,5 (15-95)	44,8±15,6 43 (19-69)	43	44,0±18,4 40,0 (15-94)	0,804
LNM (+)	3	12	1	1	17 (%34)	0,431
Evre						
I	3	7	10		20 (%40]	0,172
II	1	4	1		6 (%12)	
III	2	13	1	1	17 (%34)	
IV	1	5	1		7 (%14)	
KT	5	25	9	1	40 (%80)	0,028
RT	2	7	4	1	14 (%28)	0,491
Status						
Exitus	5	22	5	1	33(%66)	0,096
Canlı	2	7	8		27(%34)	

Çizelge 4.10. Tip 2 EK olgularında OS analiz sonuçları

Mutasyon	Ortalama				Ortanca				P
	Tahmin	SS	%95 GA		Tahmin	SS	%95 GA		
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır	
MMRd	16,0	5,0	6,2	25,8	15,0	5,5	4,1	25,9	0,048
P53	29,1	4,9	19,4	38,8	18,0	4,3	9,6	26,4	
p53wt	56,6	11,0	35,0	78,2	86,0	0,0	.	.	
Total	34,9	5,0	25,2	44,6	25,0	5,5	14,2	35,8	



Şekil 4.5. Tip 2 EK olgularının OS açısından karşılaştırıldığı box-plot grafiği.



Şekil 4.6. Tip 2 EK olguların DFS açısından karşılaştırıldığı box-plot grafiği.

Seröz ve berrak hücreli EK olgularının kendi içinde özelliklerini karşılaştırdığımızda bu iki grup hasta yaş ortalamaları ve menopoz durumları açısından benzer özelliklerdi (sırasıyla, $p=0,244$ ve $0,397$). Operasyon yöntemi, asit mevcudiyeti, omentektomi yapılma oranları, ek cerrahi gereksinimi açısından da anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0,752$; $0,895$; $0,558$ ve $0,915$). Her iki grup MI, LVAİ, lenf nodu metastazı ve evre açısından da benzerdi (sırasıyla, $p=0,537$; $0,814$; $0,824$ ve $0,314$). Hastalar benzer KT ve RT alma oranına sahipti (sırasıyla, $p=0,561$ ve $0,431$) (Çizelge 4.11).

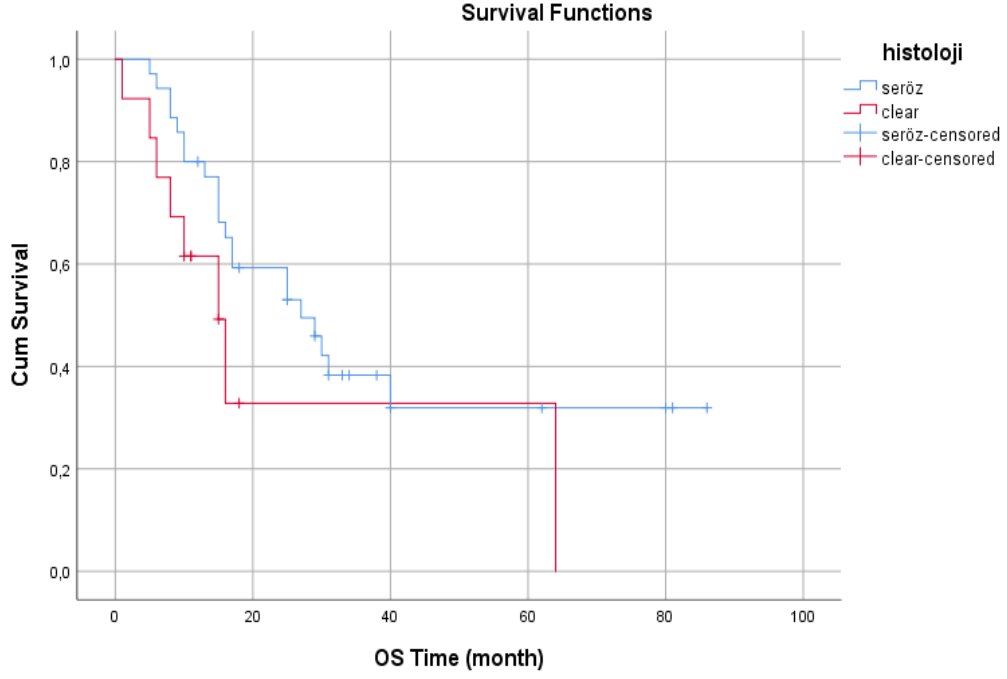
Çizelge 4.11. Seröz ve berrak hücreli EK olgularının klinik, patolojik ve prognostik özelliklerinin karşılaştırılması

	Seröz (n=37)	Berrak hücreli (n=13)	p
Yaş	66,3±8,0	63,3±7,9	0,244
<50	3	2	0,718
≥50-65	11	3	
≥65	23	8	
Özgeçmiş			0,899
Özellik yok	10	3	
Kanser öyküsü	2	0	
Sistemik hastalık	25	10	
Menopoz	35	13	0,392
Operasyon			0,752
L/S	12	6	
Laparotomi	25	7	
Asit	6	2	0,895
Omentektomi	26	7	0,558
Ek cerrahi	7	2	0,915
MI			0,537
Yok	4	3	
<%50	12	4	
≥%50	21	6	
LVAİ (+)	21	7	0,814
Lenf nod sayısı	47,4±18,7 51(15-94)	33,3±13,5 33,5(15,59)	0,058
LNМ (+)	13	4	0,824
Evre			0,314
I	13	7	
II	6	0	
III	12	5	
IV	6	1	
KT	29	11	0,561
RT	8	6	0,431
Status			0,334
Exitus	23	10	
Canlı	14	3	

Yaşam analizlerini OS açısından değerlendirdiğimizde (Çizelge 4.12) seröz ve berrak hücreli grupları arasında berrak hücreli aleyhinde fark olsa da bu istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadı (p=0,101).

Çizelge 4.12. Seröz ve berrak hücreli gruplar için OS açısından yaşam analiz sonuçları

Histolojik tip	Ortalama				Ortanca				P
	Tahmin	SS	%95 GA		Tahmin	SS	%95 GA		
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır	
Seröz	40,7	6,0	28,9	52,5	27,0	6,6	14,0	40,0	0,101
Berrak	27,8	9,4	9,3	46,2	15,0	3,2	8,7	21,3	
Total	36,8	5,2	26,6	46,9	25,0	6,1	13,0	37,0	

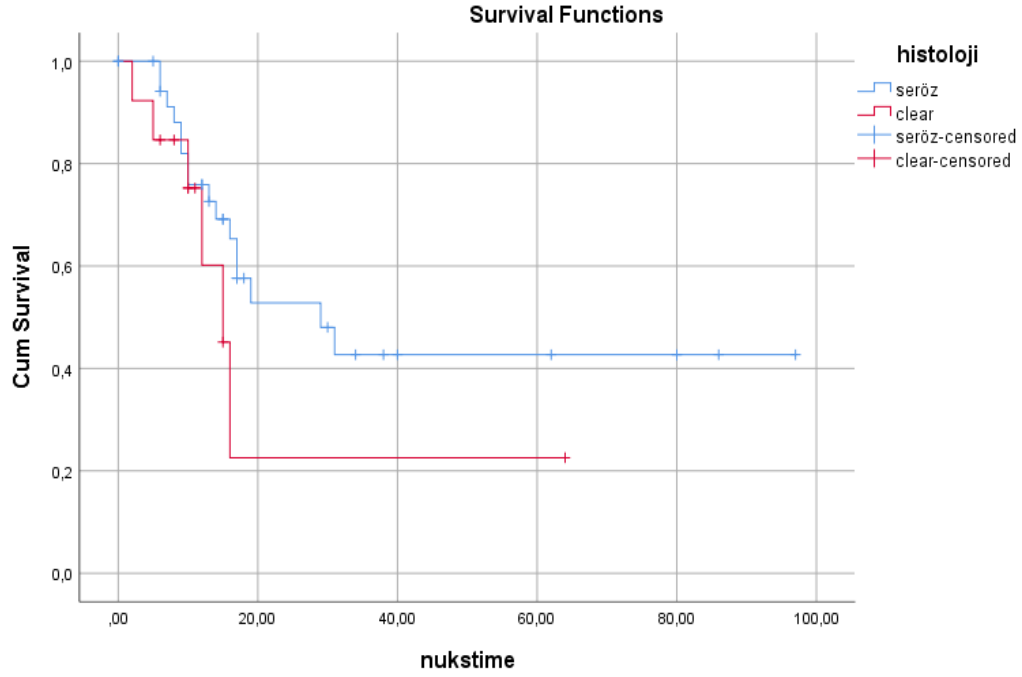


Şekil 4.7. Seröz ve berrak hücreli EK arasında OS açısından karşılaştırma survival analiz grafiği.

DFS yaşam analizinde ise yine gruplar arasında anlamlı fark olmadı ($p=0,285$), (Çizelge 13 ve Şekil 4.8).

Çizelge 4.13. Seröz ve Berrak hücreli EK grup için DFS açısından yaşam analiz sonuçları

Histolojik tip	Ortalama				Ortanca				P
	Tahmin	SS	%95 GA		Tahmin	SS	% 95 GA		
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır	
Seröz	50,2	8,1	34,3	66,0	29,0	9,2	11,0	47,0	0,285
Berrak	23,6	9,3	5,4	41,8	15,0	1,9	11,2	18,8	
Total	47,0	7,2	32,9	61,1	19,0	7,7	3,9	34,1	

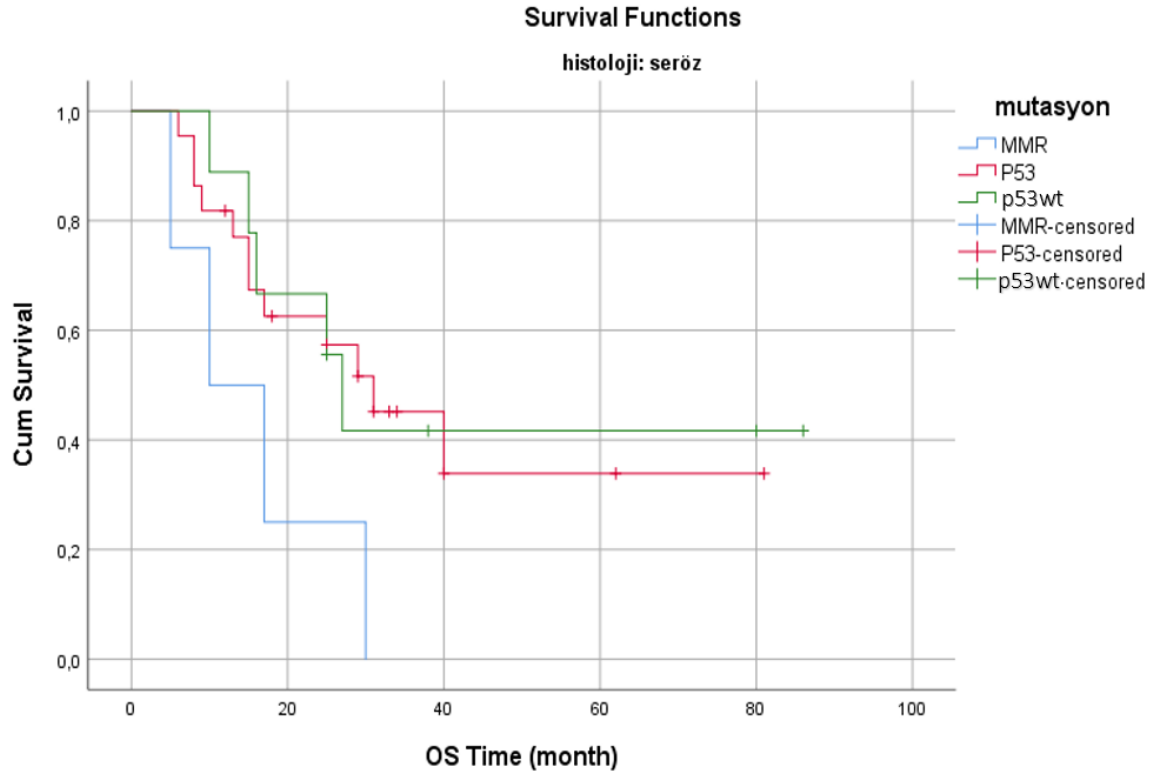


Şekil 4.8. Seröz ve berrak hücreli EK grup için DFS açısından yaşam analiz grafiği.

Seröz histoloji için olguların moleküler sınıflamasına baktığımızda MMRd olan grupta 4 hasta, p53abn grubunda 22 hasta, p53wt grubunda ise 10 hastamız vardı. Moleküler sınıflamada gruplar arasında OS (Çizelge 4.14 ve Şekil 4.8) ve DFS açısından (Çizelge 4.15 ve Şekil 4.9) anlamlı fark bulunmadığı saptandı (sırasıyla, $p=0,184$ ve $0,199$)

Çizelge 4.14. Seröz EK moleküler sınıflamada OS yaşam analizi

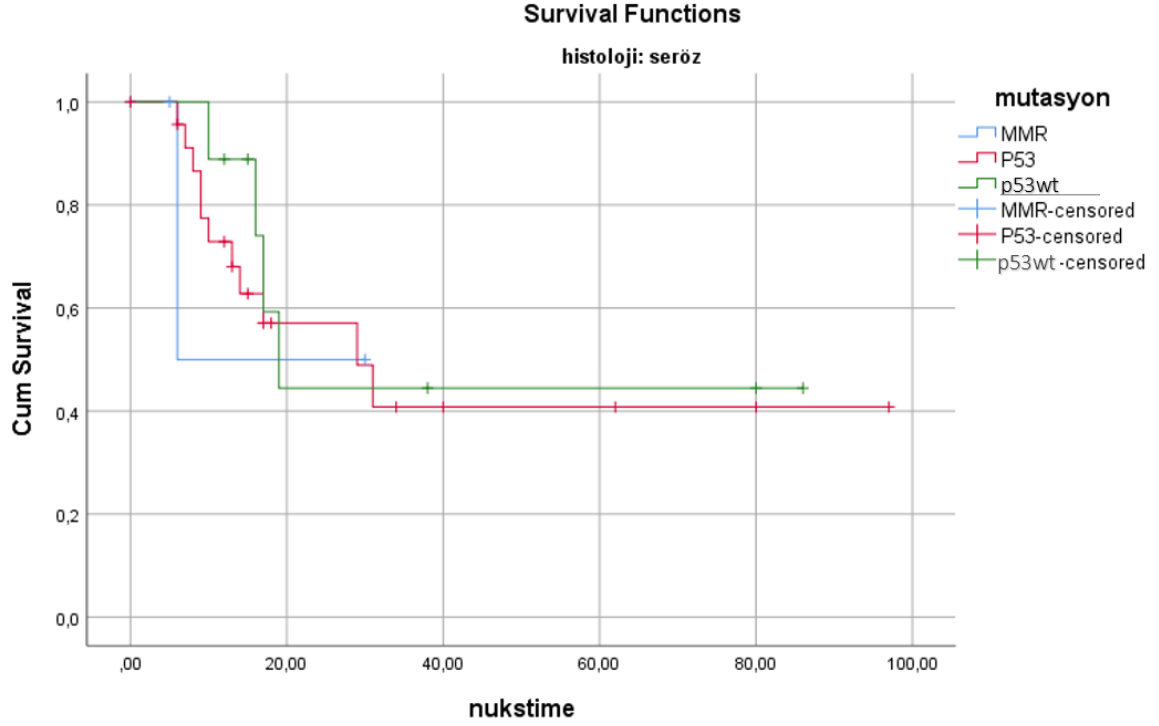
Moleküler sınıf	Ortalama				Ortanca				P
	Tahmin	SS	%95 GA		Tahmin	SS	%95 GA		
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır	
MMRd	15,5	5,4	4,9	26,1	10,0	6,0	0,0	21,8	0,184
p53abn	41,2	7,4	26,8	55,7	31,0	7,3	16,6	45,4	
p53wt	46,9	11,6	24,2	69,6	27,0	2,5	22,1	31,9	
Total	40,7	6,0	28,9	52,5	27,0	6,6	14,0	40,0	



Şekil 4.9. Seröz EK’ da moleküler gruplara göre OS yaşam analizi grafiği.

Çizelge 4.15. Seröz EK olgularının DFS yaşama analizi

Moleküler grup	Ortalama				Ortanca				P
	Tahmin	SS	%95 GA		Tahmin	SS	%95 GA		
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır	
MMRd	18,0	8,5	1,4	34,6	6,0	.	.	.	0,525
p53abn	49,0	9,8	29,7	68,3	29,0	10,4	8,7	49,3	
p53wt	47,0	13,2	21,2	72,9	19,0	2,6	14,0	24,0	
Total	50,2	8,1	34,3	66,0	29,0	9,2	11,0	47,0	

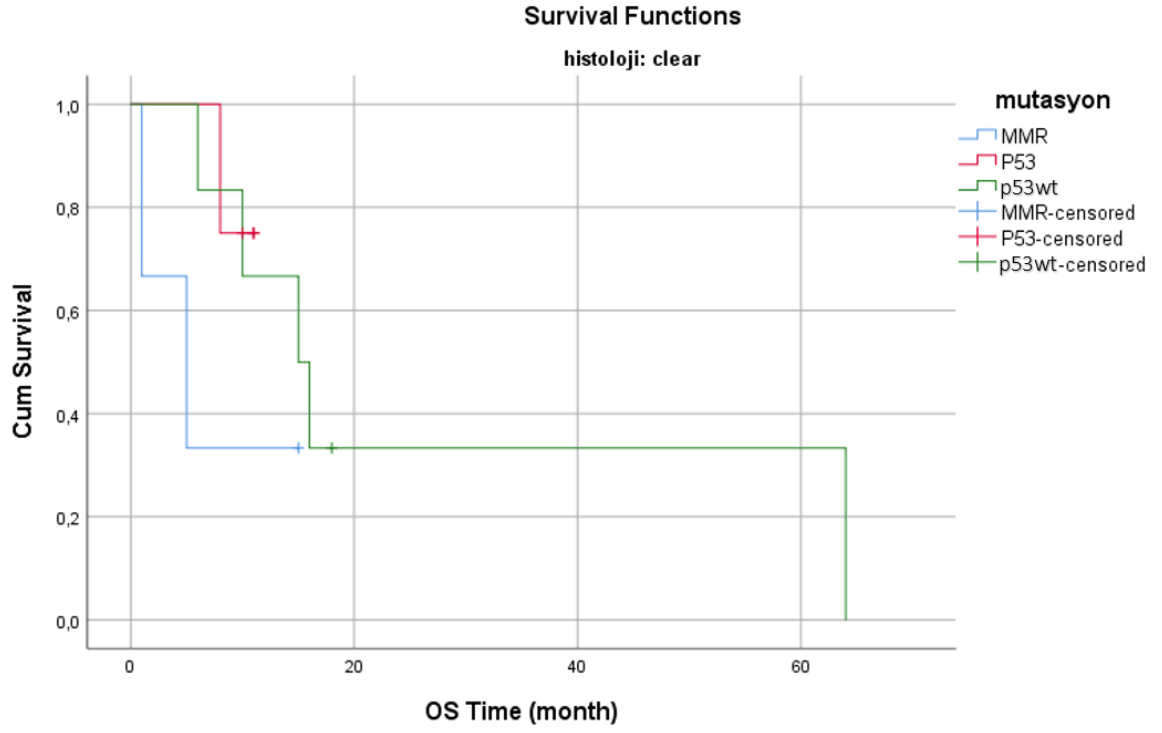


Şekil 4.4.6. Seröz EK olgularının DFS yaşama analizi grafiği.

Berrak hücreli EK grubunda olguların 3 tanesi MMRd grubunda (%23), 4 tanesi p53abn grubunda (%30), 6 tanesi de p53wt grubunda (%46) idi. Moleküler gruplar arasında OS açısından ($p=0,119$) (Çizelge 4.16 ve Şekil 4.10) anlamlı fark yoktu.

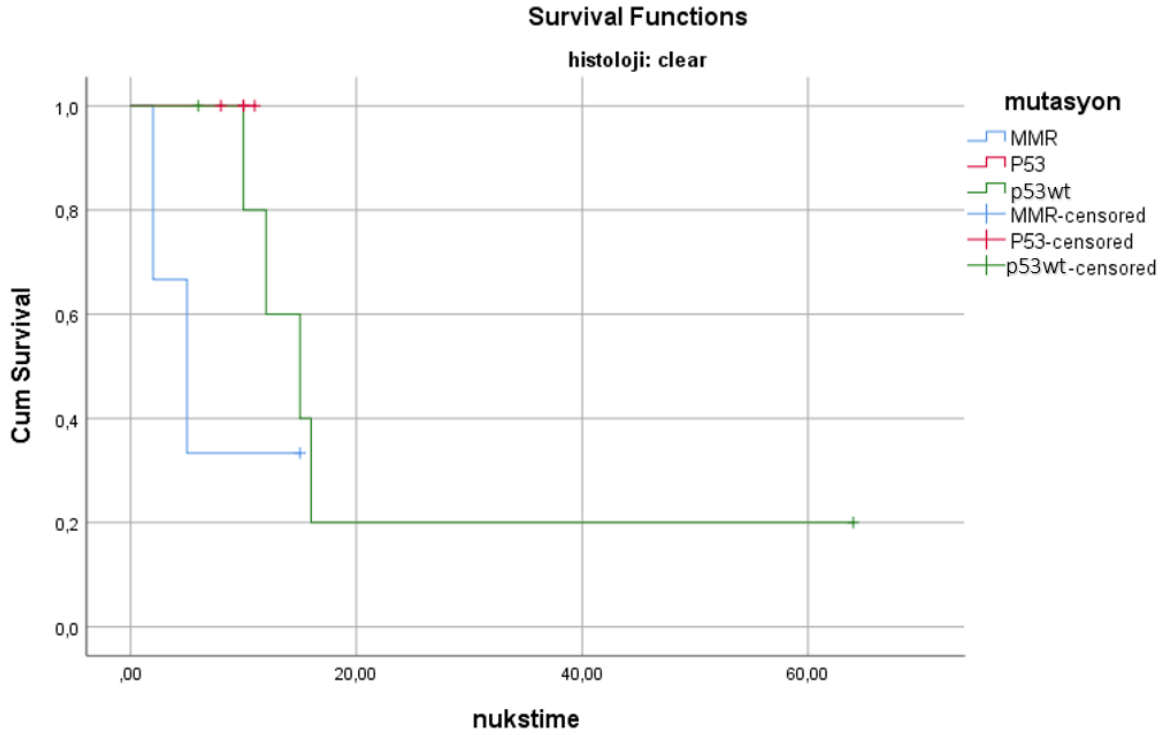
Çizelge 4.16. Berrak hücreli EK grubunda OS yaşam analizi

Moleküler grup	Ortalama				Ortanca				P
	Tahmin	SS	%95 GA		Tahmin	SS	%95 GA		
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır	
MMRd	7,0	3,4	0,3	13,7	5,0	3,3	0,0	11,4	0,199
p53	10,3	0,7	9,0	11,5	.	.	.	.	
p53wt	29,2	11,3	6,9	51,4	15,0	3,7	7,8	22,2	
Total	27,8	9,4	9,3	46,2	15,0	3,2	8,7	21,3	



Şekil 4.10. Berrak hücreli EK grubunda OS yaşam analizi grafiği.

Berrak hücreli EK grubunda DFS açısından da gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,525$), (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Berrak hücreli EK grubunda DFS yaşam analizi grafiği.

4.5. Yüksek riskli grupların birlikte değerlendirilmesi (nüks, grade 3 EK, tip 2 EK)

Grade 3 (n=33), Tip 2 EK (n=50) ve 33 nüks eden olgunun beraber değerlendirilmesinde (n=116) MMRd grubunda 29 hasta (%25), p53abn grupta 43 hasta (%37), p53wt grubunda ise 43 hasta (%37) bulunmaktaydı. Bir hastada hem MMRd hem de p53abn olması nedeni ile multiple classifier grupta idi. Grubun ortalama yaşı 62.0 ± 9.2 idi. p53abn grup da ise yaş ortalaması 65.6 ± 8.2 olup en yüksek yaş ortalamasına sahip olan gruptu. Moleküler gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,003$). MI açısından 13 olgu (%11) da MI yok iken, 30 olgu (%26) da MI <50 iken, 73 olgu (%63) MI ≥ 50 saptandı. Moleküler gruplar arasında MI açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,624$). LVAİ, olguların 80 (%69) da pozitif ve bu açıdan da gruplar arasında fark saptanmadı ($p=0,231$). LNM en fazla olan grup p53abn iken gruplar arasında bu açıdan da anlamlı fark yoktu ($p=0,623$). Olguların %46'sı Evre I iken, Evre II de 8 olgu (%7), Evre III 43 olgu (%37), Evre IV de ise 12 olgu (%10) vardı. Gruplar arasında evre açısından da anlamlı fark saptanmadı ($p=0,131$), (Çizelge 4.17).

Çizelge 4.17. Yüksek riskli hastaların moleküler gruplara göre prognostik özelliklerin karşılaştırılması

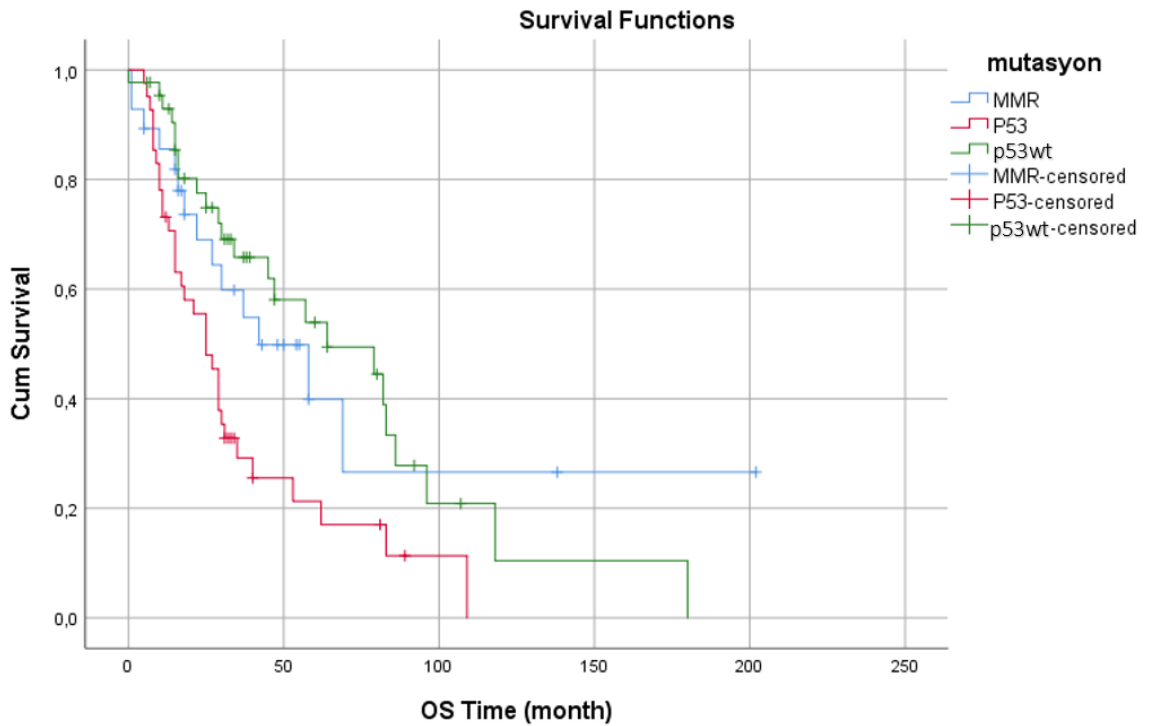
	MMRd (N=29)	P53abn (N=43)	p53wt (N=43)	Multiple classifier (N=1)	Total (N=116)	P
Yaş	$61,5 \pm 10,0$ (41-84)	$65,6 \pm 8,2$ (48-86)	$58,1 \pm 8,7$ (40-77)	60	$62,0 \pm 9,2$ (40-87)	0,003
MI						
Yok	1	6	6		13(%11)	0,624
<50	7	12	11		30(%26)	
≥ 50	21(%72)	25(%58)	26(%60)	1	73(%63)	
LVAİ (+)	21(%72)	29(%67)	29(%67)	1	80(%69)	0,231
LNM (+)	10(%34)	18(%42)	11(%26)	1	40(%34)	0,623
Evre						
I	15	13	25		53(%46)	0,131
II	2	5	1		8(%7)	
III	10	19	13	1	43(%37)	
IV	2	6	4		12(%10)	

OS açısından baktığımızda MMRd grubunda tahmini OS ortalama $78,8 \pm 20,9$ ay ve ortanca $42,0 \pm 14,8$ ay iken, p53abn grubunda ortalama $36,1 \pm 5,6$ ay ve ortanca $25,0 \pm 3,4$ ay; p53wt grubunda ise ortalama $70,9 \pm 10,4$ ay ve ortanca $64,2 \pm 21,7$ ay olarak belirlendi. OS açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,004$), (Çizelge 4.18.)

Çizelge 4.18. Yüksek riskli hastaların moleküler gruplara göre OS analizleri

Moleküler gruplar	Ortalama	SS	95% GA		Ortanca	SS	95% GA		P
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır	
MMRd	78,8	21,0	37,7	119,9	42,0	14,8	13,0	71,0	0,004
p53abn	36,1	5,6	25,1	47,2	25,0	3,6	18,0	32,0	
p53wt	70,9	10,5	50,4	91,5	64,3	21,8	21,3	106,7	
Total	59,6	7,0	45,9	73,3	37,0	6,7	23,9	50,1	

SH, standart hata; GA, güven aralığı.

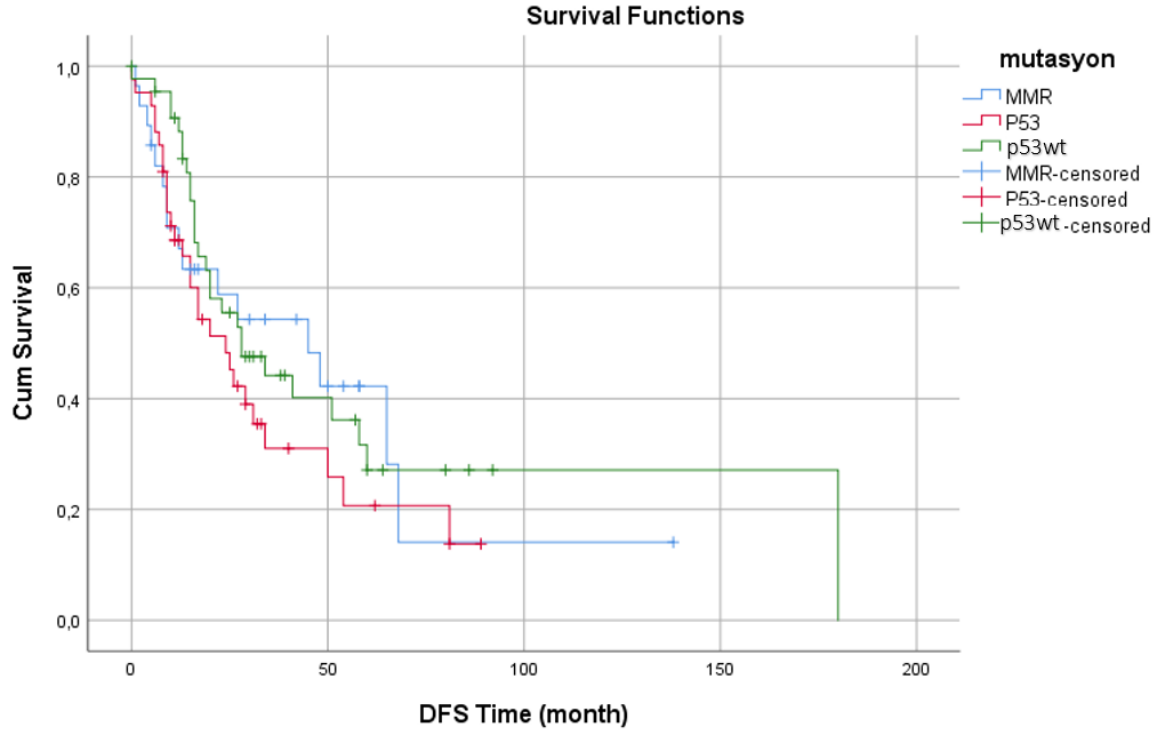


Şekil 4.12. Yüksek riskli gruplarda moleküler grupların OS açısından yaşam analiz grafiği.

Moleküler grupları DFS açısından değerlendirdiğimizde MMRd grupta ortalama 48.5 ± 11.2 , ortanca 45.0 ± 16.4 iken, p53abn grubunda ortalama 34.0 ± 5.2 ay, ortanca 24.0 ± 5.0 ; p53wt grubunda ise ortalama 67.5 ± 12.7 , ortanca 28 ± 7.7 ay bulundu. Gruplar arasında DFS açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.288$) (Çizelge 4.19).

Çizelge 4.19. Yüksek riskli hastaların moleküler gruplara göre DFS analiz sonuçları

Moleküler grup	Ortalama	SS	% 95 GA		Ortanca	SS	%95 GA		P
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır	
MMRd	48,5	11,2	26,5	70,6	45,0	16,4	12,8	77,2	0,288
p53abn	34,0	5,3	23,6	44,4	24,0	5,1	14,0	34,0	
p53wt	67,6	12,8	42,6	92,6	28,0	7,7	12,9	43,1	
Total	57,0	7,9	41,6	72,4	27,0	4,1	18,9	35,1	



Şekil 4.13. Yüksek riskli gruplarda moleküler grupların DFS açısından yaşam analiz grafiği.

Yüksek riskli hasta gruplarının beraber değerlendirilmesinde çok yönlü logistik regresyon analizinde MI'un %50 den fazla olması ölüm riskini 5,8 kat (HR:5,8, %95 GA: 1,1-30,0); LVAİ olmasının riski 4,2 kat (p=0,035 %95 GA:1,1-16,2), p53abn grubunda olmak riski HR: 5,9 kat (p=0,009, %95 GA: 1,5-22,9) arttırmaktadır. Nüks varlığı da riski 5,9 kat (p=0,001, %95 GA: 2,2-15,7) arttırmaktadır (Çizelge 4.20). Yaş, tek yönlü analizde anlamlı iken çok yönlü analizde bağımsız prognostik faktör olarak saptanmadı.

Çizelge 4.20. Yüksek riskli hastaların Cox regresyon analiz sonuçları

	p	HR	%95 GA	
			Alt sınır	Üst sınır
MI yok	0,079			
<%50	0,439	1,959	0,357	10,745
≥%50	0,035	5,849	1,137	30,098
LVAİ	0,035	4,241	1,105	16,285
MMRd	0,009			
p53abn	0,009	5,962	1,548	22,962
p53wt	0,987	,990	0,305	3,217
Nüks	0,001	5,947	2,246	15,749
Yaş	0,975	1,010	0,989	1,038

Cox regresyon analiz sonuçlarına göre yüksek riskli hasta grubunda $MI \geq \%50$ olması, LVAİ, nüksvarlığı ve moleküler sınıflamada p53abn varlığı bağımsız kötü prognostik faktörler olarak belirlendi.

4.6. Moleküler Sınıflamanın Prognostik Önemi

Moleküler sınıflandırmanın kullanılmaya başlanmasıyla endometriyal kanser yönetiminde büyük ilerleme kaydedilmiştir. Literatürde moleküler özelliklerin prognostik önemini ortaya koyan çok sayıda araştırma mevcuttur. Bu nedenle moleküler özellikler sadece risk sınıflamasına değil evrelemesine de dahil olmuştur (Berek ve ark 2023; Concin ve ark, 2021). EK'nin moleküler sınıflandırması, genomik verilerin nasıl pratik, erişilebilir, yorumlanabilir, bilgilendirici ve eyleme geçirilebilir olabileceğine dair ilgi çekici bir örnek sağlar (Jamieson ve ark, 2022a). Bununla birlikte, yeni yöntemlerin uygulanmasıyla birlikte, cerrahi evreleme ve belirli klinik-patolojik özellikler (örn. LVAİ) gibi kanıtlanmış geleneksel yöntemler de göz ardı edilmemelidir. Gelecek, geleneksel ve yeni klasifikasyon yöntemlerinin birleşiminde yatmaktadır (Kasius ve ark, 2021). TCGA verilerinin 2013 yılında yayınlanmasından bu yana moleküler testlerin rutin klinik histolojik tanısal değerlendirmeye dahil edilmesine yönelik yoğun çabalar sarf edilmiştir. Leiden/Trans PORTEC ve Vancouver/ProMisE adlı iki çalışma, pratik ve uygulanabilir moleküler sınıflandırma sistemleri oluşturmaya çalıştılar (Talhouk ve ark, 2017; Cosgrove ve ark, 2018). Devam eden çabalar, tek başına veya geleneksel morfoloji bazlı teşhislerle birlikte moleküler testlerin klinik faydasını ortaya koymayı ve hedefe yönelik tedavi için spesifik moleküler genetik değişikliklerin ortaya konulmasını amaçlamaktadır. Kişiselleştirilmiş tedavinin seçimine yön vermenin yanı sıra, bu testler prognostik araçlar olarak da faydalı olacaktır (Yen ve ark, 2020).

Endometriyal kanserli kadınların yaklaşık %15-20'si uzak metastaz ve hastalığa bağlı ölüm açısından yüksek risk altındadır ve bu nedenle yüksek riskli olarak sınıflandırılır. Bu, endometrioid tip Evre I de dahil olmak üzere heterojen bir histolojik tip (esas olarak seröz veya berrak hücreli,

grade 3 endometrioid) ve ileri evre grubunu içerir. Yüksek riskli hasta popülasyonunun heterojenliği nedeniyle adjuvan tedavi stratejileri değişkendir (van den Heerik ve ark, 2021). Literatürde FKY yapılacak düşük riskli hasta ve yüksek riskli hasta popülasyonunda moleküler özelliklerin ortaya konulmasında ve bunların prognostik faktörler ile ilişkilendirilmesinde açıklar vardır. Bu nedenle biz çalışmamızda; moleküler özelliklerin prognozu ve hasta seçimi kriterlerini oldukça önemli oranda etkileyecek olan FKY uygulanan olgular, yüksek riskli olabilecek grade 3 endometrioid EK ile seröz, berrak hücreli histopatolojiye sahip yüksek riskli olgular ve de nüks eden olgularda moleküler özellikleri belirlemek ve bu özelliklerin iyi bilinen klinik-patolojik prognostik faktörler ile olan ilişkilerini ortaya koymayı amaçladık.

Mevcut literatürde risk sınıflaması ve yeni evrelendirme sisteminde moleküler özelliklerin dikkate alınmasının dayanağı olan pek çok güncel çalışma dikkati çekmektedir. Endometrial karsinomu olan 604 hastayı içeren İsveç retrospektif kohort bir çalışmada ESGO-ESTRO-ESP 2021 klinik-patolojik risk grupları moleküler özelliklerine göre karşılaştırıldı. Moleküler özellikler, ProMisE ve Leiden klasifikasyonu kullanılarak değerlendirildi. Medyan takip süresi 81 ay olarak bildirilen bu çalışmada klinik-patolojik ve moleküler entegre risk grupları farklı prognozlarla ilişkiliydi ($p < 0,001$). Risk grubu değişimi, ProMisE ve Leiden tarafından sınıflandırılan hastaların sırasıyla %6,0'ında (36/604) ve %7,4'ünde (38/515) meydana geldi ($p = 0,341$). ProMisE kohortunda yer değiştiren 36 hastadan 27'sinde risk grubu yükseltildi ve 9'unda ise düşürüldü. Sonuç olarak ESGO-ESTRO-ESP 2021 klinik-patolojik ve moleküler entegre risk gruplarının farklı prognozlarla ilişkili olduğu gösterildi ve moleküler sınıflandırmanın en zahmetli bileşeni olan POLE analizinin hastaların %60'ında güvenle ihmal edilebileceği bildirildi (Imboden ve ark, 2021). Başka bir çalışma; 2016 klinik-patolojik ve 2021 moleküler risk sınıflandırmasının birçok ilginç yönünü ortaya koymaktadır. İlk olarak, yüksek riskli vakaların %8'i (12/145) POLEmut nedeniyle moleküler sınıflandırmanın ardından düşük riskli gruba geçmiştir. İkincisi, düşük riskli vakaların %5'i (12/235), P53abn nedeniyle moleküler sınıflandırma sonrasında yüksek riske doğru kaymıştır. Düşük riskli grubun en yaygın olan grup olduğu göz önüne alındığında, potansiyel olarak 20 düşük riskli vakadan 1'inin yanlış sınıflandırılabilirliğini ve daha sonra moleküler sınıflandırma olmadan yetersiz tedavi edilebileceği ifade edilmiştir (Loukovaara ve ark, 2022). Fransız Kohort çalışmasında ise; %70 NSMP ($n = 56$), %13 MSI ($n = 11$), %10 p53abn ($n = 8$) ve %6 POLEmut ($n = 5$) dahil olmak üzere seksen hasta analiz edildi. Dokuz hastanın (%11,3) 2021 risk sınıflandırmasına göre fazladan tedavi gördüğü belirlendi. Risk açısından uyum %73,7 olarak belirlendi. Yaklaşık 4 hastadan birinin yeniden sınıflandırıldığı vurgulandı (Benichou ve ark, 2022). Çok merkezli moleküler sınıflandırmanın yönetimdeki etkilerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise toplam 1336 hasta değerlendirildi. 2016'daki yönetimin mevcut 2021 ESGO/ESTRO/ESP kılavuzlarıyla karşılaştırılması yapıldı. Sırasıyla daha az veya daha fazla adjuvan tedaviye yönlendirilen 26 ve 95 hasta belirlendi (kohortun %10'u). Moleküler sınıflandırmanın; EK'leri nesnel olarak kategorize edebileceği, tedaviyi yönlendirebileceği ve uygulama değişkenliğini ve eşitsizliklerini azaltma

potansiyeline sahip olduğu bildirildi (Jamieson ve ark, 2022b). Portekiz kohortunda ise; 2021 risk sınıflamasına göre değerlendirilen 230 olgu moleküler olarak şu şekilde sınıflandırıldı: %37,8 NSMP, %31,7 p53 abn, %24,3 MMRd ve %6,1 POLEmut. Bu sonuçların geleneksel klinik-patolojik faktörlerle entegrasyonu risk grubunda değişikliğe yol açtı. Sekiz hasta daha yüksek risk grubuna, 7 hasta ise daha düşük risk grubuna geçti, 2 hasta ise aynı kaldı (Moreira ve ark, 2023).

Endometriyal kanser hastalarını doğru şekilde sınıflandırmak için İHK'nin geçerliliğini değerlendirmeyi amaçlayan İtalyan kohort çalışmasında ise 778 EK'li hasta değerlendirildi. Moleküler profil histolojik, klinik ve prognostik verilerle ilişkilendirildi. İHK değerlendirmesine dayanarak 3 EK popülasyonu tanımlandı: stabil MMR hastaları, stabil olmayan hastalar (MMRi) ve p53 mutasyonlu hastalar (p53+). Bu çalışma İHK sınıflandırmasının en önemli patolojik-klinik özelliklerle istatistiksel olarak ilişkili olduğunu gösterdi: FIGO evresi ($p < 0,001$), grade ($p < 0,001$), histolojik tip ($p < 0,001$), LVAİ varlığı ($p < 0,001$), miyometriyal invazyon ve tümör boyutu (her ikisi için de $p = 0,003$). Bu 3 İHK popülasyonu istatistiksel olarak EK risk sınıfı ESGO-ESMO-ESP sınıflandırması 2021'i yansıtıyordu ($p < 0,001$). Çok değişkenli analizler östrojen reseptörünün (ER) yokluğunun OS'yi ($p = 0,011$) ve >60 yaş ile ER durumunu DFS'yi ($p = 0,041$ ve $p = 0,004$) etkilediğini gösterdi (Perrone ve ark, 2022). Bu çalışmalar ve sonuçları endometrium kanseri 2023 evrelemesinin değişmesi ve moleküler özelliklerin dahil edilmesi sonucunu doğurmuştur (Berek ve ark 2023). İlk kez 265 olgu üzerinden, FIGO 2008 ve FIGO 2023'ün karşılaştırıldığı Japonya'dan bir çalışmada FIGO 2023'ün en iyi belirleyici sınıflama olduğu gösterildi. Bu çalışma; POLEmut ve p53abn'nin varlığı prognostik sonucu etkilediği ve evrelemeye moleküler alt tipin eklenmesi, özellikle Evre I ve II için prognoz öngörüsünü iyileştirebileceği sonucuna vardı (Kobayashi-Kato ve ark, 2023). Çalışmamızda, riskli hasta gruplarını (grade 3, tip 2 EK ve nükseden olgular) oluşturan 116 olgu değerlendirildiğimizde; MMRd grubunda 29 hasta (%25), p53abn grupta 43 hasta (%37), p53wt grubunda ise 43 hasta (%37) bulunmaktaydı. Bir olgu multiple calssifier grupta idi. MMRd olguların %25 gibi bir oran literatür ile uyumluydu. Literatürden farklı olarak olgularımızın %38'i p53abn grupta idi. Bu gruptaki yüksek oran çalışılan hasta popülasyonu ile açıklanabilir. Biz yüksek riskli olan ve nüks eden olguları değerlendirdik. Kötü prognostik atfedilen grubun daha yüksek p53abn oranına sahip olması bu nedenle açıklanabilir bir sonuçtur. Diğer çalışmalarda da gösterildiği gibi en yüksek hasta sayısı p53wt grubunda idi. Non-endometrioid grup tüm risk belirleme kılavuzlarında yüksek riskli olarak bulunduğu için ve zaten nüks eden hastaları çalıştığımız için risk gruplamaları arasında herhangi bir karşılaştırma yapamadık. Beklenileceği üzere p53abn grubunun yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek bulundu. Perrone ve ark., çalışmalarında bulduklarının aksine MI, LVAİ, LNM ve evre açısından moleküler gruplar arasında anlamlı bir fark bulamadık (Perrone ve ark, 2022). OS açısından baktığımızda MMRd grubunda tahmini OS ortalama $78,8 \pm 20,9$ ay, ortanca $42,0 \pm 14,8$ ay iken, p53abn grubunda ortalama $36,1 \pm 5,6$ ay, ortanca $25,0 \pm 3,4$ ay; p53wt grubunda ise ortalama $70,9 \pm 10,4$ ay, ortanca $64,2 \pm 21,7$ ay olarak belirlendi. OS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0,004$), p53abn grubunun prognozunun diğer

gruplara göre anlamlı şekilde kötü olduğu hatta bağımsız prognostik faktör olduğunu gösterdik. p53abn grubunda olmak ölüm riskini (HR:5,9; p=0.009, %95 GA: 1,5-22.9) artırmaktadır. Yine literatür ile uyumlu olarak MMRd ve p53wt grup OS açısından birbirlerine benzer sonuçlar göstermekteydi. LNM ise her ne kadar anlamlı düzeyde olmasa da en fazla p53abn grupta saptandı. Derin MI ise en fazla MMRd gruptaydı. Yüksek riskli olarak tarif edilen hastalarda ve nüks eden olgularda moleküler sınıflama sadece prognostik öneme sahip olmakla kalmaz tedavi yönetimini belirlemek açısından da son derece önemli rol oynayabilir.

4.7. Moleküler Grupların LNM, MI, LVAİ ilişkisi

İyi bilinen prognostik faktörler ile moleküler özelliklerin ilişkisini irdeleyen çalışmalara baktığımızda lenf nodu metastazı, derin miyometriyal invazyon ve LVAİ ile ilişkiyi sorgulayan az sayıda çalışma olduğunu söyleyebiliriz. Moleküler alt tip, LNM'nin varlığıyla önemli ölçüde ilişkili olabilir. Preoperatif tanı örneklerinden moleküler sınıflandırma elde edilebildiğinden, bu bilgi cerrahi tedavi planlamasına rehberlik etmek için kullanılabilir ve EK bakımında gereksiz lenf nodu evrelemesinin maliyetini ve morbiditesini azaltabilir. İHK biyobelirteçlerinin ESMO-ESGO-ESTRO risk sınıflandırmasına ve lenf nodu durumuna eklenen prognostik ilgisini araştırmayı amaçlayan bir çalışmada; yüksek ileri/metastatik risk grubu içinde, p53/L1CAM/ER/PR'nin anormal ekspresyonunun belirleyici faktör olduğu, İHK biyobelirteçleri, lenf nodu metastazı olan ve olmayan hastaların her ikisinde de önemli ek prognostik öneme sahip olduğu belirtildi (Vrede ve ark, 2021). EK' de moleküler sınıflamanın lenf nodu metastazı ile olan ilişkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmaya 172 hasta dahil edildi. Toplam kohortun moleküler sınıflandırması; 21 POLEmut (%12,2), 47 MMRd (%27,3), 74 NSMP (%43,1) ve 30 p53abn (%17,4) şeklinde idi. 172 hastanın 171'ine tam pelvik +/- para-aortik LND uygulandı ve 31/171'inde (%18,1) lenf nodu metastazı (LNM) mevcuttu. Buna makrometastazlar (19/31), mikrometastazlar (5/31) ve izole edilmiş tümör hücreleri (ITC'ler) (7/31) dahildi. LNM yalnızca %83,9'unda pelvik ve %16,1'inde pelvik artı para-aortikti. İzole para-aortik LNM yoktu. Moleküler alt tip LNM ile anlamlı düzeyde ilişkiliydi (p=0,004). LNM ile p53abn arasında güçlü bir ilişki vardı (vakaların %44,8'inde nodal tutulum), LNM, POLEmut'un %14,2'sinde, MMRd' nin %14,9' unda ve NSMP EK' in %10,8 'inde tespit edildi. Sonuç olarak moleküler alt tip, çok değişkenli analizde pre-operatif grade ve histolojik tipler karşılaştırıldığında LNM'nin daha güçlü bir belirleyicisiydi. p53abn hastaların neredeyse yarısında (%44,8) lenf nodu metastazı vardı. Yazarlar moleküler sınıflandırmanın pre-operatif biyopsilerden elde edilebileceği ve cerrahi karar verme sürecine rehberlik etmek için kullanılabileceğini bildirdiler (Jamieson ve ark, 2022c). Ülkemizden 100 EK olgusunun moleküler olarak değerlendirildiği bir çalışmada; 16 hastada (%16) p53 mutasyonu, 3 hastada (%3) POLEmut, 38 hasta (%38) MSI grubunda ve geri kalan 43 hasta (%43) p53wt profilinde yer alıyordu. Lenf nodu metastazı oranı p53abn grupta, diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti. Prognoz en iyi POLE grubu (72 ay) ve en düşük p53abn grubunda (36 ay) saptandı. Moleküler alt tipler açısından bakıldığında literatürle uyumlu olarak lenf nodu

metastazı riskinin p53abn grubunda en yüksek olduğu görüldü. MSI durumu lenf nodu metastazı riski açısından önemliydi ancak özellikle PMS2 ve MLH1 ekspresyonuna dikkat çekildi (Bilir ve ark, 2023). Çalışmamızda grade 3 EK grubunda 8 olgu (%24) LNM görüldü. Moleküler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ve her moleküler grupta yaklaşık ¼ olgu LNM gösteriyordu. Tip 2 EK grubunda ise olguların %34'ünün de LNM saptandı ve moleküler gruplar arasında bu açıdan anlamlı fark bulunmadı. Ancak MMRd ve p53abn grubunda sırası ile olguların %43 ve 41'inde LNM mevcuttu. Daha fazla sayı ile bu grupta anlamlı fark görmek mümkün olabilirdi. Nüks olan grupta ise toplamda 15 olguda LNM mevcuttu (%45). P53abn olguların %55 de LNM vardı ancak gruplar arasında anlamlı fark gösterilemedi ($p=0.668$). Yüksek riskli grubun tamamına baktığımızda ise ($n=116$); MMRd grubunda 10 (%34) olguda, p53abn grubunda 18 (%42) olguda, p53wt grubunda ise 12 (%27) olguda LNM saptandı. Totalde LNM 40 (%34) olguda mevcuttu. Bu açıdan diğer çalışmalardan farklı olarak moleküler gruplar arasında anlamlı fark gösteremedik (Jamieson ve ark, 2022c; Bilir ve ark, 2023). Anlamlı fark bulamasak da en yüksek oran %42 ile p53abn grubunda iken en düşük oran %27 ile p53wt grubunda idi. Bu durumun en önemli nedenini moleküler gruplarda bulunan hasta sayısının yeterli olmamasına bağlamaktayız.

Endometriyal karsinomun miyometriyal invazyonu ve TCGA gruplarının prognostik değerini değerlendirmeyi hedefleyen bir çalışmaya 2469 hastayı içeren bir sistematik inceleme ve 1549 hastayı içeren bir meta-analiz dahil edildi. Bu çalışmanın sonucu olarak; derin miyometriyal invazyon EK için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Derin MI prognostik değerinin TCGA moleküler gruplarından bağımsız olup olmadığı net olarak gösterilememiştir. Derin MI, EK hastalarında genel sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır (Raffone ve ark, 2021). Bu çalışmanın sonucundan farklı olarak çalışmamızda derin miyometriyal invazyon yüksek riskli hastalar için bağımsız prognostik faktör olarak bulundu. Çalışmamızda; grade 3 EK grupta 26 (%79) olgu derin MI sahipti, gruplar arasında MI açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.548$). Tip 2 EK grubunda ise 27 (%54) olgu derin MI sahipti ve gruplar arasında bu açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.386$). Nüks olan grupta ise 20 (%60) olguda derin MI vardı ve moleküler gruplar arasında bu açıdan anlamlı fark izlenmedi ($p=0.835$). FKY dışındaki yüksek riskli hastaların tamamını bu açıdan değerlendirdiğimizde tek yönlü analizlerde MI açısından MMRd grubunda 21 (%72) olguda, p53abn grupta 25 (%58) olguda, p53wt grubunda 27 (%61) olguda derin MI vardı. Totalde 13 olgu (%11) da MI yok iken, 30 olgu (%26) da $MI < \%50$ iken, 73 olgu (%63) $MI \geq \%50$ saptandı. Derin MI'nın en sık görüldüğü grup MMRd iken en az görüldüğü grup p53abn grubu idi. Ancak moleküler gruplar arasında MI açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.624$).

Çalışmamızı LVAİ açısından değerlendirdiğimizde yüksek riskli hasta grubunda; MMRd grubunda 21 (%72) olguda, p53abn grubunda 29 (%67) olguda, p53wt grubunda ise 30 (%68) olguda LVAİ pozitifliği. Totalde olguların 80 (%69)'ünde LVAİ saptandı. En yüksek LVAİ pozitifliği MMRd (%72) grubunda iken p53abn ve p53wt (%68) grubu benzer oranlara sahiptiler. Moleküler gruplar arasında LVAİ açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.231$). Ancak çok yönlü regresyon

analizinde LVAİ bağımsız kötü prognostik faktör olarak belirlendi. LVAİ olmasının HR: 4,2 olarak bulundu. Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde de moleküler gruplar ile LVAİ ve MI açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

4.8. FKY ve Moleküler Sınıflama

Tanı alan endometriyal kanser vakalarının %15'i genç, menopoz öncesi kadınlardır; bu oranın zamanla artması ön görülmektedir. Tedavinin mümkün olduğu durumlarda bile endometriyal malignite tanısı alan genç kadınlarda üreme potansiyelinin kaybı tedavinin yıkıcı bir sonucudur. FKY planlanan genç bir olgunun bu yaklaşım için uygun olup olmayacağı en kritik sorudur. Bu soruya yaklaşık 20 yıldır yanıt bulunmaya çalışılmaktadır. EK'da moleküler özelliklerin son derece prognostik olduğunun gösterilmesi ile bu özelliklerin ve sınıflamanın FKY olgularında da değerlendirilmesi kaçınılmaz olarak gündeme gelmiştir. Endometriyal kanserli genç kadınlarda hormonal tedavi yanıtı veya sonucunu gösteren güvenilir biyobelirteçler bulunmadığı göz önüne alındığında, hangi hastaların konservatif tedavi için en güvenli adaylar olduğunu tahmin etmede moleküler sınıflamanın faydasını değerlendirmek kritik olacaktır. Bununla birlikte, bugüne kadar konservatif tedavi uygulanan, ırksal açıdan çeşitli, genç endometriyal kanserli hasta popülasyonunda büyük prospektif çalışmalar yapılmamıştır. Bu konuda yapılan en geniş çalışmada; 257 genç histerektomize olguda PMS2, MSH6 ve p53 için immünohistokimya ve POLE ekzonları 9-14'ün dizilimi yapıldı. En sık tanımlanan ProMisE alt tipi p53wt (%64) olup bunu MMRd (%19), POLEmut (%13) ve p53abn (%4) takip etmişti (Wethington ve Fader, 2019).

Erken endometrium kanserinin hormonal tedavi endikasyonlarında, orta derecede diferansiye tümör derecesine sahip endometriyal kanser hastaları için hormonal tedavinin güvenli bir seçenek olup olamayacağına dair kanıt hala eksiktir. Özellikle endometriyal biyopsi numunesindeki MMR için proaktif moleküler testler FKY planlanan hastalarda şiddetle önerilmektedir (Lee ve ark, 2021). Çeşitli çalışmalarda progesteron tedavisine direnç ile ilişkili olabilecek yollar ortaya konulmaya çalışılmıştır. MAPK ve mTOR/AKT/PI3K yolağı potansiyel tedavi başarısızlığının önemli işareti olabilir. Ayrıca CTNNB1 somatik gen mutasyonu olan hastalarda erken başlangıçlı EK insidansının daha yüksek olduğunu ve CTNNB1 mutasyonu olan hastaların, mutasyon olmayanlara göre dokuz kat daha fazla nüks riskine sahip oldukları gösterildi (Cavaliere ve ark, 2021).

Yapılan bir çalışmada; hormon tedavisi öncesi alınan toplam 57 endometriyal biyopsi örneği değerlendirildi ve hastalar ProMisE alt tiplerine göre sınıflandırıldı. Birincil sonlanım hormon tedavisinden sonraki yanıt oranıydı. İkincil sonlanım noktası ise tam yanıt sonrası nüks oranı, tedavi başarısızlığından dolayı histerektomi oranı idi. 57 hastanın 9'unda (%15,8) MMRd, 2'sinde (%3,5) POLE mutasyonu, 45'inde (%78,9) p53 wild tip ve 1'inde (%1,8) anormal p53 saptandı. Genel olarak hormon tedavisinden sonra tam yanıt oranı %75,4 idi. MMRd olan hastalar genel yanıt açısından wild tip p53 hastalarına göre anlamlı derecede daha düşük bir tam yanıt veya kısmi yanıt oranına

sahipti (%44,4'e karşın %82,2; $p=0.018$) ve 6 ayda tam yanıt oranı (%11,1'e karşın %53,3; $p=0.010$) şeklinde idi. MMRd olan hastalardan 4'üne tedavi başarısızlığı nedeniyle acil histerektomi uygulandığı bildirildi. Endometriyal kanserli genç kadınlarda MMRd saptanmasının hormonal tedaviye zayıf yanıtı öngörebileceği bu nedenle ProMisE sınıflamasının, doğurganlığın korunmasını isteyen erken evre endometriyal kanserli hastalarda konservatif tedavinin başarısının değerlendirilmesinde prognostik öneme sahip olabileceği bildirildi (Chung ve ark, 2021). 25 hastanın (evre IA, grade 1-2 endometrioid EK) değerlendirildiği bir seride; yedi vakada (%46,7) MMRd, 3 vakada (%20) POLEmut ve 1 vakada (%6,6) p53abn, 10 (%40) NSMP bulundu. Üç hastada (%20) birden fazla moleküler özellik mevcuttu (Falcone ve ark, 2019). 106 FKY hastasının dahil edildiği daha geniş bir seride; 23'ü (%21,7) MMRd, 3'ü (%2,8) POLEmut, 3'ü (%2,8) p53abn ve 77'si (%72,6) NSMP olarak sınıflandırıldı. MMRd ve p53wt alt tipleri arasında tam yanıt oranı ($p = 0,152$) ve nüks oranı ($p = 0,174$) açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Ran ve ark, 2022). Çalışmamızda olguların tamamı p53wt grubunda idi. MMRd veya p53 abn olgumuz olmadığı için bu konuda yorum yapmamız mümkün olmadı. Olgularımızın ortalama yaşı $32,6 \pm 5,0$ (25-40) yıl, ortalama VKİ $32,2 \pm 6,9$ (22-46) olarak belirlendi. Bu açıdan literatürde sunulan seriler ile benzerlik göstermekteydi. 6 (%38) olgumuzda komplet remisyona gerçekleşirken, 10 (%62) olguda patolojinin sebat ettiği (stabil hastalık) görüldü. Komplet remisyona elde etme oranımızın yukarıda sunulan serilere göre daha düşük bulunmasının nedeninin bu olgulardaki yüksek klinik değiştirme ve takipsizlik oranına bağlayabiliriz. Bu çalışmanın yapıldığı süre içerisinde bu nedenle değerlendirilen 26 olgudan sadece 16'sı takiplerine kliniğimizde devam ettikleri için çalışmamıza dahil edilebilmiştir. Remisyona giren 6 olgudan toplamda 4 gebelik ve 3 canlı doğum elde edildi. Komplet remisyona üzerine etki eden faktörler değerlendirildiğinde yaş ($p=0,717$), VKİ ($p=0,513$), eşlik eden hastalıklar ($p=0,786$), PCOS ($p=0,569$), MRI da saptanan MI derecesi ($p=0,850$), tanı yöntemi ($p=0,691$), progesteron verilme yolu ($p=0,377$) arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanmadı. Skuamöz diferansiyasyon olan 6 olgudan sadece bir tanesinde CR saptanmasına rağmen bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,182$). Skuamöz diferansiyasyon progesteron tedavi başarısını etkileyen bir etmen olup olmadığının mutlaka daha geniş serilerde değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Mevcut olgu sayımız bu ilişkiyi göstermek için yeterli olmadı.

Düşük riskli grupta bulunan olguların çoğu NSMP grubunda olacaktır. Bu gruptaki hastalarda özellikle progesteron direnci ile ilişkili olabilecek diğer moleküler yolların ve CTNNB mutasyonu gibi olumsuz olabilecek mutasyonların çalışılması önerilebilir. Bu konuda yapılan bir derlemede düşük dereceli endometrioid karsinomları sınıflandırmak için L1CAM veya CTNNB1 mutasyonu gibi yeni biyobelirteçlerin yararlı olabileceği bildirilmektedir (Dellino ve ark, 2023). Bu konuda sonuç olarak başarı oranı %50-70 olarak bildirilen FKY yapılacak olan hastalarda mümkün ise MMR ve p53 bakılması önemli görünmektedir (Britton ve ark, 2019; Yang ve ark, 2019). Düşük olgu sayıları nedeni ile çok merkezli yapılacak prospektif çalışmalar bu grup hastalarda moleküler sınıflamanın önemini ortaya koymak için çok değerli olacaktır.

4.9. Yüksek Riskli Endometriyal Kanser

4.9.1. Grade 3 EK'da Moleküler Sınıflama

Endometriyal kanserde moleküler sınıflamanın çalışıldığı tüm makalelerde grade 3 endometrioid karsinomu olan hastaların çok farklı moleküler özelliklere sahip olabildikleri ve heterojen bir grup olmalarından dolayı farklı prognoza sahip oldukları belirtilmektedir. Moleküler belirteçlerin eklenmesi, potansiyel terapötik etkileri olan prognostik alt grupları tanımlamak açısından bu grup hastada önemli görünmektedir. Bu grup özelinde bakıldığında fazla sayıda olmayan makalelerde benzer sonuçlar vardır. Toplamda 381 tane, grade 3 hastada moleküler özelliklerin değerlendirildiği bir çalışmada; ortalanca yaş 66 (33-96 aralığı) idi. 49'u (%12,9) POLEmut, 79'u (%20,7) p53abn, 115'i (%30,2) NSMP ve 138'i (%36,2) MMRd tümörü vardı. NSMP hastaları ile karşılaştırıldığında, POLEmut grade 3 EK hastaları önemli ölçüde daha iyi bir prognoza sahipti; p53abn tümörlü hastaların RFS'si önemli ölçüde daha kötüydü. Yaş ve FIGO evresini içeren çok değişkenli bir Cox modelinde, POLE ve MMRd durumu daha iyi RFS için bağımsız prognostik faktörler olarak belirlendi. p53 durumu daha kötü RFS için bağımsız bir prognostik faktördü. Bu çalışma grade 3 EK'lerin moleküler sınıflandırması, bu tümörlerin homojen bir gruptan ziyade endometriyal karsinomun moleküler alt tiplerinin bir karışımı olduğunu ortaya koymaktadır (Bosse ve ark, 2018). Çalışmamızda yaş ortalaması 58.8±9.0 idi ve sunulan çalışmaya göre daha genç yaş ortalaması tespit edildi. Vakalarımızın analizinde 12 (%36) tanesi MMRd, 5 (%15) olgu p53abn, 16 (%48) olgu da p53wt grubunda idi. Moleküler özellikler açısından sunulan çalışmaya benzer dağılım saptandı. Moleküler gruplar arasında MI, LVSI, LNM ve evre açısından anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında OS açısından ve DFS açısından anlamlı fark bulunamadı (sırası ile, p=0,383, p=0,991).

Başka bir çalışmada, 11 genlik bir NGS paneli (TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, PIK3CA, CTNNB1, KRAS, PTEN ve POLE) kullanılarak 70 tane endometrioid EK vakası değerlendirildi. Dört moleküler alt grup tanımlandı: POLEmut (n = 20, %28,6), MSI-H (n=27, %38,6), NSMP (n=13, %18,6) ve p53abn (n=10, %14,3). NGS yöntemi, immünohistokimya (İHK) ile %98,6 (70 vakanın 69'u, kappa değeri %98) uyumluluk gösterdi. Yedi exitus vakanın dördü MSI-H, ikisi p53ab tümörleri ve biri de 14,7 aylık OS ile NSMP grubundandı. Çalışma, 11 gen panelinin grade 3 EK'lerde moleküler sınıflandırmaya ve prognoz ve tedavi kararlarına rehberlik etmeye uygun olduğunu ileri sürdü (Li ve ark, 2022). 95 Grade 3 EK vakasının değerlendirildiği başka bir çalışmada 10 olguda (%11) POLEmut, 35 (%37) MMRd, 18 (%19) p53abn ve 26 vakada (%27) NSMP olarak sınıflandırıldı. Altı ayrı vakada birden fazla anormallik mevcuttu ve bunların 5'inde POLEmut vardı. POLEmut grubu, multiple klassifier grup mükemmel klinik sonuçlar gösterdi, p53abn grubu en kötü prognoza sahip gruptu (Joehlin-Price ve ark, 2021). 367 yüksek grade EK vakasında moleküler sınıflamanın değerlendirildiği başka bir çalışmada beş yıllık nüks oranları, p53abn EK'li kadınlar için %36,7, POLEmut EK için %0,0, MMRd EK için %13,4 ve NSMP EK için %42,9 idi (p <0,001).

Evre IA-IB hastalarında da benzer sonuçlar gözlemlendi. Adjuvan tedavi almayan hastalar arasında (n = 264), POLEmut EK'li hastaların hiçbirinde (n = 26) nüks görülmedi. Moleküler endometriyal kanser sınıflandırması, yüksek gradeli EK'li kadınlar arasında bağımsız prognostik değere sahipti. Bu çalışma p53abn, lenfadenektomi ile evrelendirilen evre 1 olguların dahi prognozlarının kötü olduğunu gösterdi. POLEmut EK'li hastalar, adjuvan tedavi almasalar bile mükemmel bir klinik sonuca sahiptiler (Leon-Castillo ve ark, 2022). 53 tane grade 3 EK hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada POLEmut 8 hastada (%15) tanımlandı ve POLEmut hastalarda daha iyi prognoz gösterildi (Meng ve ark, 2014). Ülkemizde 97 grade 3 EK moleküler olarak değerlendirildiği bir çalışmada; 23 hasta (%23,7) MSI, 21'i (%21,6) POLEmut grubu, 40'ı (%41,2) p53abn grubu ve 13'ü (%13,4) NSMP olarak saptandı ve prognostik faktörler ile moleküler grup anlamlı olarak ilişkili bulundu (Bayramoglu ve ark, 2023).

Bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da grade 3 EK olguları değişken moleküler ve klinik-patolojik özelliklere sahip, heterojen bir tümör grubu idi. Moleküler sınıflamada OS açısından MMRd grubundaki olguların ortalama ömrü $81,9 \pm 2,1$ ay; p53abn grubunda ortalama $44,4 \pm 16,5$ ay; p53wt grubunda $79,3 \pm 23,5$ ay olarak belirlendi. Her ne kadar p53abn grubunda prognoz diğerlerine göre kötü görünse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,383$). Vaka sayımızın az olması nedeni ile aslında neredeyse yarı yarıya olan OS farkını ortaya koyamadığımızı düşünmekteyiz. Özellikle POLE mut olarak saptanan grade 3 olgularının prognozlarının adjuvan tedavi almasa da iyi gidebileceğini bilmek son derece önemli olacaktır. Moleküler sınıflandırma, grade 3 olguların değerlendirilmesinde adjuvan tedavi kararını belirleme potansiyeline sahip olduğu için önerilmektedir.

4.9.2. Tip 2 EK (Seröz+Berrak Hücreli) Moleküler Sınıflama

Berrak hücreli endometriyal kanser, endometrioid ve diğer endometrioid olmayan endometriyum kanserleri arasında farklı özelliklere sahip, nadir görülen bir tümördür. Berrak hücreli endometriyal karsinom vakalarında patolojik inceleme, multidisipliner yönetim ve genomik/moleküler analizler büyük önem taşımaktadır. Teorik olarak, POLE mutasyonunu barındıran ve uterusu sınırlı hastalığı olan hastalarda adjuvan tedavi ihmal edilebilirken, NSMP ve p53abn hastalarda adjuvan tedavi önerilmektedir. İmmünoterapi, MMRd ile karakterize edilen ilerlemiş veya tekrarlayan berrak hücreli endometriyal kanseri olan hastalar için daha umut verici bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir. 114 berrak hücreli endometriyal karsinom hastasını içeren yakın zamanda yapılan bir meta-analiz; POLE mut, MMRd, p53abn ve NSMP sırasıyla yaklaşık %4, %10, %44 ve %42'sinden sorumlu olduğunu göstermiştir (Travaglino ve ark, 2021). Bu moleküler sınıflandırmanın prognostik değeri de vardır. POLE mut, MMRd, NSMP ve p53abn alt grupları için 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %100, %91, %49 ve %35 idi. Benzer şekilde, PORTEC-3 çalışmasının moleküler analizi, MMRd hastalığı olan hastalara kemoterapi eklenmesinin hiçbir fayda sağlamadığını veya sınırlı bir fayda sağladığını ortaya koydu. Genel olarak berrak hücreli

endometriyal kanserli hastaların %30-50'si p53 anormallikleri ile karakterizedir. p53wt grubu berrak hücreli endometriyal karsinomun yaklaşık %45-50'sini oluşturur. Bu nedenle berrak hücreli endometriyal karsinomların çoğunluğu kötü prognozla karakterizedir ve adjuvan tedaviyle tedavi edilmesi daha uygundur (Bogani ve ark, 2022).

Berrak hücreli karsinom hastaları ile (n=37) moleküler ve immünohistokimyasal analiz yapılmış bir çalışmada %59 oranında p53abn, KRAS %13, PIK3CA %13 oranında mutant görülmüştür. POLE mutasyonu ve MMRd ise görülmemiştir (Baniak ve ark, 2019). Yine berrak hücreli EK'ları konu olan başka bir güncel çalışmada (n=52), %2 POLEmut, %10 MMRd, %54 p53wt ve %35 p53abn saptanmıştır. TILs'ler %75 oranında izlenmiştir. L1CAM overekspresyonu, p53abn ve p53wt gruplarında daha fazla izlenmiştir (Kim ve ark, 2020). Bu çalışmada da berrak hücreli EK'un da heterojen bir tümör olduğu ve p53wt grubunun diğer EK göre daha kötü prognoz gösterdiği belirtilmiştir. MMRd vakaları, genellikle berrak hücreli ve endometrioid bileşenlerle mikst morfoloji gösterir. Çalışmamızda 13 pür berrak hücreli olgunun 3 tanesi MMRd grubunda (%23), 4 tanesi p53abn grubunda (%30), 6 tanesi de p53wt grubunda (%46) idi. Moleküler gruplar arasında OS açısından (p=0,119) anlamlı fark yoktu. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememesinin en önemli nedeninin pür berrak hücreli olgu sayısının az olmasına bağlamaktayız. Uterin seröz tümörler moleküler olarak çoğunlukla p53abn girmekle birlikte bu gruba dair bilmediklerimiz de çoktur (Jamieson ve ark, 2021). 60 yaşın altındaki seröz ve mikst EK (n=37) olgusunu moleküler olarak değerlendiren bir çalışmada; %16 da MMRd saptandı ve bunların da %11'ine Lynch sendromu tanısı konuldu. %16'sında POLEmut saptandı. Klinik olarak, MMRd ve POLEmut hastalarda genel sağkalım, bu özelliklere sahip olmayan hastalara göre önemli ölçüde daha iyiydi (p=0,033). Araştırmacılar genç hastalardaki seröz EK'lerin, prognoz ve adjuvan tedavi açısından önemli olan çeşitli klinik, immünohistokimyasal, morfolojik ve moleküler özellikler gösteren heterojen bir tümör grubu içerdiği sonucuna vardılar (Conlon ve ark, 2020). Çalışmamızda 37 pür seröz EK olgudan; MMRd olan grupta 4 hasta (%11), p53abn grubunda 22 (%59) hasta, p53wt grubunda ise 11 (%30) hasta olduğu tespit edildi. Moleküler sınıflamada gruplar arasında OS ve DFS açısından anlamlı fark görülmedi.

Seröz (n=37) ve Berrak hücreli (n=13) patolojiye sahip 50 olgunun moleküler sınıflamasına göre 7 (%14) tanesi MMRd, 29 (%58) tanesi p53abn, 13 (%28) tanesi p53wt grubunda idi. Hastaların yaş ortalaması 67±10,1, ortancası ise 62 (59-87) idi. P53 abn grubunda diğer gruplara göre ≥65 yaş üstü olan hastaların beklenildiği gibi daha fazla olduğu görüldü (21/29 olgu; %72,4). Yaş ortalamasına göre moleküler grupların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (p=0,033). 6 hastada kanser öyküsü vardı (2 olgu meme kanseri, 2 olgu kolon kanseri, bir olgu tiroit, bir olguda ise beyin tümörü). Bu 6 olgunun 4'ü MMRd grubunda idi (7 MMRd olgudan 4'ü). Gruplar arasında ortalama yaşam süreleri açısından sınırda bir fark saptandı (p=0,048). MMRd olan grup OS açısından en kötü görünen grup idi. Ancak 4 hastanın başka bir kanser öyküsünün olmasının

bu sonuca neden olabileceği düşünöldü. Moleküler gruplar arasında MI, LVAİ, LNM ve evre açısından anlamlı fark saptanmadı.

Seröz ve Berrak hücreli EK'ları her ne kadar non-endometrioid EK veya Tip 2 EK'lar içerisinde beraber değerdendiriyor olsak da aslında moleküler özellikler açısından da farklı olan gruplar olduğunu görüyoruz. Bu grup tümörlerin moleküler özelliklerinin ortaya konulması sadece prognostik olarak değıl adjuvan tedavi kararını da belirlemek açısından son derece önemli olacaktır. Her olgu için farklı disiplinlerin biraraya geldiğı konseylerde moleküler özelliklerin de tartışılması ve yönetimlerine karar verilmesi önerilmektedir. Bizim olgu sayımız gruplar arasındaki prognostik farkları ve diğerd prognostik faktörler ile olan ilişkileri göstermek konusunda yeterli olmamıştır. Ancak çok merkezli çalışmalar ve daha yüksek sayılar ile ilişkiler daha net ortaya konulacaktır.

4.10. Nüks Olgularda Moleküler Sınıflama

Nüks eden olguların yönetimi endometriyal kanserde en sıkıntılı durumlardan biridir. Moleküler sınıflandırma, endometriyal kanser hastalarında nüks sonrası hayatta kalmanın önemli bir göstergesi olabilir ve nüks paternlerinin moleküler alt gruplara göre farklılık gösterip göstermediğı de cevap bekleyen bir sorudur. Bu açıdan nüks eden olgularda yapılan moleküler özellik ve sınıflandırma çalışmaları büyük önem taşır. Çok merkezli bir çalışma ilk kez nüks olgularda nüksün zamanı, yerleşim yeri ve prognoz ile moleküler özellikler arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladı. Bu çalışmada moleküler olarak sınıflandırılmış 594 endometriyal kanser hastasının 101'inde nüks göröldü; bunlar arasında 2 POLEmut, 33 MMRd, 30 p53abn ve 36 NSMP tümörü vardı. Nüksün ortalama yaşı 71 ve ortalama takip süresi 54 aydı. Genel olarak, ilk nükse kadar geçen ortalama süre 16 aydı (%95 GA 12-20). 13 ay ile (%95 GA 5-21) MMRd hastaları en kısa ortalama nüks süresine sahipti. Nüks paterni moleküler alt gruplar arasında farklıydı: MMRd tümörleri daha fazla bölgesel nüks yaşarken, p53abn vakaları daha fazla abdominal nüks gösterdi ($p = 0,042$). Nüks sonrası medyan sağkalım, NSMP ve p53abn vakaları için 39 ay ve 10 ay ile karşılaştırıldığında, MMRd vakaları için en uzun idi (43 ay). MMRd endometriyal kanser hastaları daha fazla lokal-bölgesel nüks yaşamış ve nüks sonrasında en iyi sağkalımı göstermişlerdi. p53abn endometriyal kanser hastaları nüks sonrasında en kötü hayatta kalma oranına sahipti. Bu çalışma endometriyal kanserde nüks paterninin moleküler alt gruplar arasında farklılık gösterdiğini ortaya çıkarmıştır (Siegenthaler ve ark, 2022). Kim ve ark. (Kim ve ark, 2021), MMR durumunun endometriyal kanser nüksü üzerindeki etkisini araştırdı ve tek değışkenli analizde, MMRd vakalarında daha kötü RFS gösterdi. Ayrıca yüksek riskli endometriyal kanser hastalarında ve endometrioid olmayan histolojilere sahip hastalarda ilk rekürrens süresinin daha kısa olduğuna dair kanıtlar vardı (Bendifallah ve ark, 2017). Benzer olarak MSI-H olan olgularda rekürrens daha fazla göröldüğünü belirten ve CTNNB1 veya b-catenin değerdendirilmesi ve L1CAM analizinin düşük grade'li EKLarda kötü prognozu belirlemek üzere çalışılmasını öneren yayınlar mevcuttur (Carlson ve McCluggage, 2019). Primer ve metastatik endometriyal kanserde mutasyon yükünün değerdendirildiğı bir

çalışmada, tümörün progresyonu süresince DNA tamir mekanizmasında değişiklikler olduğu ortaya konmuştur (Ashley ve ark, 2019). Çalışmamızda nüks eden 33 olgu değerlendirildiğinde MMRd grubunda 10 (%30), p53abn grup da 9 (%27), p53wt grubunda ise 14 olgu (%42) vardı. Moleküler gruplar arasında yaş, ko-morbidite, evre, LVAİ, LNM, MI açısından fark saptanmaz iken (sırasıyla, p=0,211; 0,101; 0,639; 0,544; 0,668 ve 0,835) histopatolojik alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,004). MMRd grubunda 10 olgunun tamamı grade 3 EK iken, p53abn 9 olgunun 4 ü seröz, 4 ü de mikst tipte idi. Moleküler gruplar arasında adjuvan tedavi ve nüks görülme yerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Gruplar arasında OS, DFS açısından anlamlı fark gözlenmez iken (p=0,631; 0,970; sırası ile) seröz olguların prognozu diğer 2 gruba göre daha kötü idi. Ortanca OS baktığımızda MMRd grubunda 69 ay, p53abn grupta 30 ay iken p53wt grubunda 82 ay olarak bulundu. Ancak bu prognostik fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,223).

Daha önce radyoterapi almamış hastalarda potansiyel olarak yüksek kür oranları bağlamında lokal-bölgesel nükslerin dikkate alınması gerekir. Öte yandan, p53abn endometriyal kanser hastaları, abdominal olarak daha sık nüks yaşarlar ve bu durum, bu hasta grubunda over kanseri tedavisine benzer şekilde adjuvan kemoterapi ile sistemik tedavinin mantığını destekler.

Sonuç olarak çalışmamızda gösteremsek de literatürde paylaşılan çalışmalarda endometriyal kanser moleküler alt grupları farklı nüks yerleri ve nüks sonrasında farklı sonuçlar gösteriyor gibi durmaktadır. Mevcut çalışmalar, MMRd endometriyal kanserlerin daha fazla lokal-bölgesel nüks gösterme ve nüks sonrasında en iyi hayatta kalma oranına sahip olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, p53abn grup da olan hastaların abdominal bölgede daha sık nüks ettikleri ve nüks sonrasında en kötü prognoza sahip oldukları gösterilmiştir. Bu sonuçlar moleküler alt gruplar arasındaki farklı intrinsik tümör biyolojilerini ve bunların nüks endometriyal kanserde bile prognostik önemini vurgulamaktadır. Nüks eden olgularda moleküler sınıflama sadece prognostik değeri açısından değil tedavi kararının yönlendirilmesinde de son derece önemli olacaktır. MMRd olguların RT hassasiyetleri ve immünoterapi seçeneği de bu grup hastaların yönetiminde önemlidir. Daha fazla çalışmalar ile bu ilişkilerin daha net ortaya konulması gerekir.

4.11. Tedavi ve Moleküler Sınıflama

Erken evre EK'nin mevcut yönetimi, adjuvan tedaviyle birlikte cerrahi tedaviyi içerir. Adjuvan tedavi, hastaların düşük riskli, düşük orta, yüksek orta ve yüksek riskli gruplara ayrılmasına yardımcı olan klinik ve patolojik faktörlere bağlıdır. İHK ve dizileme kullanılarak yapılan moleküler sınıflandırma ve ardından gelen ikame sınıflandırma şu anda nüks riskinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olmakta ve adjuvan tedaviye ilişkin karar vermede yardımcı olacak umut verici bir klinik aracı temsil etmektedir. Spesifik olarak, POLE mutasyonunun tekrarlama riski düşüktür ve erken aşamalarda muhtemelen hiçbir adjuvan tedaviye gerek kalmayacaktır. Diğer uçta, p53 mutant tümörlerin tekrarlama riski yüksektir ve hayatta kalma oranı düşüktür. PORTEC-4a, RAINBO, CANSTAMP ve TAPER gibi klinik araştırmalar, EK tedavilerini moleküler ve klinik-patolojik

kriterlere göre uyarlamak için önemli bilgiler sağlama potansiyeline sahiptir ve böylece daha optimize edilmiş ve kişiselleştirilmiş hasta bakımına katkı sunar (Mitric ve Bernardini, 2022). J Jamieson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; POLE mutasyonu olan hastaların ~%33'ünün kemoterapiyle birlikte veya kemoterapisiz adjuvan radyasyon olarak belirsiz bir klinik fayda ile aşırı tedavi edildiğini ve geriye dönük olarak p53abn EK'lere sahip olduğu bilinen hastaların %42'sinin ise mevcut kılavuzların önerdiğinden daha az tedavi aldığını bildirdi (Jamieson ve ark, 2022b). Başka bir çalışma da ise yine, 2020 ESGO/ ESTRO/ ESP risk değerlendirme sisteminin rolü ve PORTEC-4a çalışmasında benimsenen üç prognostik profil, erken evre endometrial kanserli hastalardan oluşan retrospektif bir çalışma kohortunda hastalıklı ve genel sağkalımı tahmin etmek üzere değerlendirildi. Çalışmaya 137 hasta dahil edildi. Moleküler özellikleri olmayan 2020 ESGO/ESTRO/ESP risk sınıfları arasında 5 yıllık hastalıklı veya genel sağkalım açısından hiçbir fark gözlenmedi (sırasıyla $p = 0,766$ ve $p = 0,176$). Moleküler özellikler bir kez entegre edildiğinde ise genel sağkalım önemli ölçüde farklı saptandı ($p = 0,011$). Nüks yaşayan hastaların %17,6'sında BRCA1/2, RAD50, BRIP1 ve XRCC2'de mutasyonlar görülürken, %22,5'inde PD-L1 pozitifliği. Sonuç olarak nüks olup yaşayan hastaların neredeyse yarısı, hedeflenebilir bir moleküler değişiklik göstermişti. Araştırmacılar moleküler özelliklerin dahil edilmesi ile erken evre endometrial kanserli hastalarda prognozunun daha iyi tanımlanabileceğini gösterdiler (Jamieson ve ark, 2022a; Nero ve ark, 2022).

Endometrial kanserin tedavisinde yakın zamanda bir paradigma değişikliği yaşandı. Pembrolizumab, dostarlimab ve bunların kombinasyonunun onaylanması, lenvatinib ve pembrolizumab tedavi seçeneklerini ve yanıtı büyük ölçüde özellikle MMRd tümörler için değiştirdi. Prognozu en kötü olan p53abn tümörleri için lenvatinib ve pembrolizumab, trastuzumab ve homolog rekombinasyon eksikliğinde PARP inhibitörlerinin gelecekteki rolü araştırılmaktadır. Trans PORTEC RAINBO Şemsiye Çalışması (NCT05255653), endometrial kanserde her moleküler alt grup için adjuvan tedaviyi ayrı bir deneme grubuyla değerlendiren bir faz II/III çalışmadır. p53abn-RED çalışması önemli LVAİ ile evre II veya evre III'ü içermektedir ve hastaları PORTEC-3 planına göre tek başına kemoradyasyona kıyasla adjuvan kemoradyasyon ve ardından idame olapariib tedavisine randomize etmektedir. MMRd-GREEN çalışması, önemli LVAİ ile evre II veya evre III'ü içermektedir ve tek başına EBRT'ye kıyasla hastaları 13 siklus boyunca 4 haftada bir durvalumab ile birlikte EBRT'ye ve ardından 4 haftada bir durvalumab'a randomize etmektedir. p53wt-ORANGE çalışması evre II-III tümörleri içermektedir ve hastaları PORTEC-3'e göre adjuvan kemoradyoterapiye kıyasla EBRT ve ardından 2 yıl boyunca oral progesteronlara randomize etmektedir. POLEmutBLUE çalışması, evre I-II hastalık için adjuvan tedavi verilmediğini ve evre III hastalık için adjuvan tedavi veya EBRT yapılmadığını değerlendiren tek kollu bir faz II çalışmadır. Birincil sonuç, p53abn-RED, MMRd-GREEN ve p53wt-ORANGE için RFS ve POLEmut-BLUE için pelvik RFS'dir. Bu ileriye dönük çalışmaların sonuçları, moleküler

sınıflandırmaya dayalı olarak optimal adjuvan tedavinin belirlenmesine yardımcı olacaktır (Swift ve Gien, 2022).

Tek merkezden (Vancouver) 2472 moleküler olarak sınıflandırılmış vakada adjuvan tedavi etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada; 184 (%7,4) POLEmut, 638 (%25,8) MMRd, 1223 (%49,5) p53wt ve 427 (%17,3) p53abn olgu değerlendirildi. Adjuvan kemoterapinin p53abn'li hastalar için daha olumlu sonuçlarla ilişkili olduğu (Evre I hastalık ve seröz olmayan histolojik tipler dahil) ancak MMRd EK'ler her evre için ilave fayda sağlamadığı gösterildi (PORTEC-3 analiziyle uyumlu olarak). Bu geniş çalışma, endometrial kanserde kemoterapi ve RT için adjuvan tedavi kararlarının verilmesinde daha fazla hassasiyet gerektiğini vurguladı. Adjuvan kemoterapi ve RT ile Evre I ve seröz olmayan EK'ler dahil olmak üzere p53abn EK'li hastalarda daha uzun DFS ile ilişkilendirildi. Kemoterapi, evre III hastalıkta bile MMRd EK hastalarında iyileşen sonuçlarla ilişkili değildi (Jamieson ve ark, 2023a).

PORTEC-3 çalışmasına dahil edilen yüksek riskli endometrial kanser hastalarının analizi, kombine adjuvan kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda, tek başına radyoterapi alanlara kıyasla daha iyi bir sağkalım elde edildiğini bildirdi. Bu arada, diğer hasta alt gruplarında (POLE, MMRd gösteren ve NSMP) kemoterapinin eklenmesi, tek başına radyoterapiye kıyasla sağkalımı iyileştirmede. Ancak bu çalışmanın bu nedenle tasarlanmadığını belirtmek gerekir. Yüksek orta riskli endometrial kanserli kadınlara yönelik moleküler profile dayalı adjuvan tedaviyi konu alan uluslararası randomize bir çalışmanın (PORTEC-4a) sonuçlarının yayınlanması heyecanla beklenmektedir (Parpex ve ark, 2022).

Çalışmamızın amacı tedavi olmamakla birlikte tüm gruplarda adjuvan tedavi modalitesi sorgulandığında moleküler gruplar arasında fark olmadığını, adjuvan tedavi kararlarının şimdiye kadar risk sınıflandırma önerileri ve kılavuzlar dikkate alınarak yapıldığını söyleyebiliriz. POLE mut bakamasak bile son 2 yıldır kliniğimizde İHK olarak tüm endometrial kanserli olgulara MMR ve p53 bakmaktayız. Özellikle yüksek riskli grup hastalarda ve nüks hastalarda yönetime karar vermekte moleküler sınıflama son derece önemlidir.

4.12. Moleküler Sınıflama Teknik

EK'lerin 4 moleküler alt gruptan birine doğru atanması için moleküler ve immünohistokimyasal verilerin doğru yorumlanması esastır. Şu anda POLE mutasyonu için yedek belirteçler mevcut değildir ve yaygın mutasyonlar için hedeflenen dizileme veya tam genom veya panel testi kullanılmalıdır. Morfolojik şüpheyi desteklemek ve/veya Lynch Sendrom ile ilişkili endometrial kanserleri saptamak amacıyla, önemli yönetim ve terapötik çıkarımlarla birlikte, MMR testi için evrensel bir tarama önerilmektedir (Zannoni ve ark, 2022).

Endometrium kanserinin POLE alt tipini teşhis etmek için genetik dizileme yapma ihtiyacı, moleküler sınıflamanın benimsenmesini engellemektedir. EK'ler için POLE moleküler testindeki mevcut boşluğu doldurmak amacıyla, klinik olarak ilgili patojenik POLE varyantlarını saptamak için

hassas, hızlı ve uygun maliyetli olan, ticari ve laboratuvarında geliştirilen tek gen POLE analizlerinin önümüzdeki yıllarda ortaya çıkması ve kullanılması muhtemeldir. POLEmut grubu CNL alt tipinden ayırmaya yönelik klinik-patolojik ve protein belirteçlerini araştıran bir çalışmada The Cancer Genome Atlas ek veri setinden 91 örnek (15 POLEmut, 76 CNL) değerlendirilmiştir. Siklin B1, kaspaz 8 ve XBP1'in ifadesi, POLEmut grubu CNL alt tipinden ayıran aday belirteçler olarak bildirilmiştir. Siklin B1 İHK, EK'nin moleküler sınıflandırmasında POLE dizilemesinin yerini alabileceği önerilmiştir (Kim ve ark, 2022b). Endometriyal kanserde POLE mutasyonlarını saptamak ve moleküler sınıflandırmasına rehberlik etmek için droplet dijital polimeraz zincir reaksiyonu (ddPCR) yönteminin 240 EK olguda değerlendirildiği bir çalışmada bilinen 5 hotspot (P286R, S297F, V411L, A456P ve S459F) POLE mutasyonları taranmıştır. ddPCR ile hastaların %10,8'inde POLE mutasyonlarını tanımlanmıştır. En yaygın mutasyon V411L (%61,54) olurken, bunu P286R (%23,07), S459F (%7,69), S297F (%3,85) ve A456P (%3,85) izlemiştir. Sonuç olarak hotspot POLE mutasyonları ddPCR testi kullanılarak tespit edilebileceği bildirilmiştir (Kim ve ark, 2022a).

Başka bir çalışmada; EK'lerin moleküler sınıflandırmasını gerçekleştirmek amacıyla POLE'un EDM'si içindeki önceden seçilmiş nükleotid pozisyonlarını sorgulamak için yeni bir POLE SNaPshot testi geliştirilmiş ve doğrulanmıştır. 310 EK moleküler olarak sınıflandırılmış; 15 (%5) POLEmut, 79 (%25) MMRd, 135 (%44) NSMP ve 81 (%26) p53abn saptanmıştır (Devereaux ve ark, 2022).

Daha önce ProMisE ile sınıflandırılan 164 EK'deki alt tip ProMisE NGS ile sınıflandırıldı. ProMisE NGS, tek testli DNA bazlı bir alternatif olarak mikro satellite instabilite testini ve TP53 ve POLE mutasyonları için NGS'yi kullandılar. 159/164 vaka uyumluydu (kappa 0,96) ve genel doğruluk 0,97 olarak belirlendi. ProMisE NGS, biyopsi ve histerektomi örnekleri arasında %100 uyumluydu. Araştırmacılar ProMisE NGS'nin standart uygulanabilir, orijinal ProMisE uyumlu ve prognostik olduğunu ve biyopsi materyalinden de tam uyum ile çalışılabileceğini bildirdiler. Endometriyal biyopside moleküler analize başlanması daha erken sonuç alınmasını sağlar. Yüksek-orta risk grubu ve NSMP grubu için moleküler analize öncelik verilmesi gerektiği ve ProMisE NGS'nin orijinal ProMisE sınıflaması ile son derece uyumlu olduğu bildirilmektedir (Jamieson ve ark, 2023b).

Sadece POLE mutasyonu saptamaya yönelik teknikler açısından değil başka moleküler belirteçlerin de eklenmesi yönünde çalışmalar da devam etmektedir. Moleküler belirteçler ile ER bakılmasının prognostik önemine dair yapılan bir 891 olgu (211 ER0\1+ ve 680 ER2+\3+) üzerinde yapılan bir çalışmada ER0\1+ fenotipi, olumsuz bir klinik-patolojik profile ilişkilendirildi. ER durumunun, risk sınıfı ve p53/MMR durumundan bağımsız olarak onkolojik sonuçlar üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğu gösterildi ve ER değerlendirmesinin öne çıkan EK risk sınıflandırma sistemine dahil edilmesi önerildi (Perrone ve ark, 2023).

162 EK'li moleküler sınıflaması yapılmış olgunun LCAM1, PD-L1 ve β katenin açısından değerlendirildiği bir çalışma da L1CAM pozitifliği EK'de kötü prognoz ile ilişkili bulundu ve p53

alt grubunda nüks riskini arttırdığı saptandı. β -katenin ve PD-L1 risk sınıflandırması için anlamlı bulunmadı. Sonuç olarak L1CAM, yüksek riskli NSMP hastalarını tanımlamak ve klinik karar verme sürecine rehberlik etmek için potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirildi (Kim ve ark, 2023).

Test maliyeti, moleküler klasifikasyonun yaygın olarak benimsenmesinin önündeki engellerden biridir. Bu nedenle Evre I ve II yüksek riskli EK'li hastalarda moleküler sınıflamanın maliyet etkinliğini belirlemeye çalıştıkları bir araştırmada test yapılmaması ile karşılaştırıldığında tümör moleküler sınıflandırmasının son derece uygun maliyetli bir strateji olduğu sonucuna varılmıştır (Orellana ve ark, 2022). Güncel çalışmalar endometrium kanserinde POLE geninde özellikle p.V411L ve p.P286R mutasyonlarının diğer mutasyonlara göre daha fazla (tüm POLE-EDM mutasyonlarının %70-80'ini oluşturmakta) tespit edildiği gösterilmiştir (Stasenko ve ark, 2020; Yu ve ark, 2022). Çalışmamızda POLEmut grubunu belirleyebilmek için en sık görülen 2 mutasyonun teknik olarak Devereaux ve ark. yaptıkları şekilde RT-PCR ile çalışılmasını planladık ancak bütçe nedeni ile bu analizi gerçekleştiremedik (Devereaux ve ark, 2022).

4.13. Moleküler Grupların Örtüştüğü Hastalar (Multiple-Classfier)

Küçük bir grup hastada birden fazla moleküler özellik bir arada görülebilir (%3–6 oranında). 3518 moleküler sınıflaması yapılmış hastanın 107 (%3) tanesinde p53-abn' ye ek olarak 64 hastada MMR-d (MMR-d + p53-abn), 31 hastada POLE-mt (POLE-mt + p53-abn) ve 12 tanesinde üçü birlikte (MMR-d + POLE-mut + p53-abn) olduğu bildirilmiştir (León-Castillo ve ark, 2020). İlginç olarak p53-abn' ye ek olarak POLE-mt veya MMR-d olan hastalarda rekürrensiz sağkalım, tek başına p53-mt olan gruba göre anlamlı olarak daha iyi bulundu. Bu çalışma; MMR-d + p53-abn'lerin tek başına MMR-d gibi, POLE-mt + p53-abn'lerin ise tek başına POLE-mt gibi düşünülmesi gerektiği sonucuna vardı. Çalışmamızda tip 2 EK grubunda bir olguda hem MMRd hem de p53abn saptandı. Bu olgu birden fazla moleküler grubun örtüştüğü tek olgu idi. 60 yaşında, seröz histopatolojiye sahip, MI %100 olarak değerlendirilen, LNM bulunan, Evre III, adjuvan tedavi olarak RT ve KT almış bir hasta idi. OS ve DFS süresi 5 ay olarak belirlenmişti. Diğer grup hastalarda moleküler grupların örtüştüğü hasta tespit edilmedi. Nispeten az görülen bu grubun özelliklerinin, kombinasyon sonuçlarının nasıl olduğu konusunda daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır.

4.14. Çalışmanın Değerlendirilmesi

Çalışmamızın güçlü yönleri nispeten nadir görülen hastaların olduğu grupları ve yüksek riskli grupları ele alan bir çalışma olmasıdır. Her grubu ayrı ayrı değerlendirdiğimizde anlamlı farklılıkları ortaya koymak için yeterli hasta sayısına ulaşamadı. Ancak sadece küçük olgu serileri yayınlanan ve moleküler sınıflama konusunda henüz çok yeterli bilgiye sahip olmadığımız hasta gruplarının araştırılmış olması önemliydi. Çalışmanın tek merkezde yürütülmüş olması yönetimin benzer olması ve takipleri de kliniğimizde devam eden hastaların seçilmiş olması yine çalışmanın

güçlü yönlenlerini temsil etmektedir. Nüks eden hastalar ve diğer yüksek riskli tipler beraber değerlendirildiğinde literatüre katkı sunabilecek sonuçlar elde ettik.

Çalışmamız retrospektif olarak yapılan tüm çalışmaların olası zayıf yönlerine sahiptir. 4 grup olarak çalışıldığı için hasta sayısının gruplarda az olması nedeni ile bazı anlamlı olabilecek ilişkileri, gruplar özelinde sayı azlığı nedeni ile gösteremedik. Bununla birlikte elde ettiğimiz sonuçlar FKY, nüks olgular, seröz-berrak hücreli EK ve grade 3 gibi özellikli gruplar için mevcut olgular diğer merkezlerin olguları ile birleştirilip kısıtlı bilgiye sahip olduğumuz bu alanda bilgilerimizi artırmak için kullanılabilir. Önemli bir eksiğimiz de planladığımız POLEmut analizini gerçekleştirememizdi.

Yüksek riskli hastalarda ve FKY planlı hastalarda moleküler sınıflama sadece prognostik açıdan değil tedaviyi yönlendirmek açısından da son derece önem taşımaktadır.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

FKY

1. Kliniğimizde tanı ve takipleri yapılan 16 FKY yapılan olgunun tamamı p53wt grubundaydı.
2. Olguların ortalama yaş $32,6 \pm 5,0$ (25-40), ortalama VKİ $32,2 \pm 6,9$ (22-46) olarak belirlendi.
3. 6 (%38) olguda komplet remisyona gerçekleşirken, 10 (%62) olguda patolojinin sebat ettiği (stabil hastalık) görüldü. Remisyona giren 6 olgudan toplamda 4 gebelik ve 3 canlı doğum elde edildi.
4. Remisyona giren hastaların toplamında 3 nüks izlendi. Doğum sonrası histerektomi yapılan bir olguda over metastazı gerçekleşmesi üzerine laparoskopik BSO uygulandı. Toplamda 12 olguya histerektomi yapıldı.
5. Komplet remisyona üzerinde etki eden faktörler değerlendirildiğinde yaş ($p=0,718$), VKİ ($p=0,513$), eşlik eden hastalıklar ($p=0,786$), PCOS ($p=0,569$), MRI da saptanan MI derecesi ($p=0,850$), tanı yöntemi ($p=0,691$), progesteron verilme yolu ($p=0,377$) arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanmadı.
6. Skuamöz diferansiyasyonu olan 6 olgudan sadece bir tanesinde CR saptanmasına rağmen bu oran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0,182$).

Öneriler

Düşük riskli grupta bulunan olguların çoğu p53wt grubunda olacaktır. Bu gruptaki hastalarda özellikle progesteron direnci ile ilişkili olabilecek diğer moleküler yolların ve CTNNB mutasyonu gibi olumsuz olabilecek mutasyonların çalışılması önerilir. Düşük olgu sayıları nedeni ile çok merkezli yapılacak prospektif çalışmalar bu grup hastalarda moleküler sınıflamanın önemini ortaya koymak açısından çok değerli olacaktır. Skuamöz diferansiyasyon sahip olguların progesteron tedavisine yanıtları üzerinde olumsuz bir prognostik faktör olup olmadığı konusunda daha fazla sayıda olgunun değerlendirilmesi gerekir.

Grade 3EK

1. Grade 3 EK olan 33 olgunun analizinde 12 (%36) tanesi MMRd, 5 (%15) olgu p53abn, 16 (%48) olgu da p53wt grubunda idi.
2. Olguların ortalama yaşı $58,8 \pm 9,0$ olarak saptandı.
3. Moleküler gruplar arasında Mİ, LVAİ, LNM ve evre açısından anlamlı fark saptanmadı.
4. Gruplar arasında total yaşam süreleri açısından anlamlı fark bulunamadı ($p=0,383$).
5. Moleküler gruplar arasında DFS yönünden istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,991$).

Öneriler

Literatür ile uyumlu olarak bu grup moleküler açıdan ve klinik prognoz açısından değişken, heterojen bir grubu yansıtmaktadır. Özellikle POLE mut olarak saptanan grade 3 olguların prognozlarının adjuvan tedavi alması da iyi gideceğini bilmek gerekir. Moleküler sınıflandırma bu grup için adjuvan tedavi kararını belirlemekte önemlidir.

Nüks Olgular

1. Nüks eden 33 olgu değerlendirildiğinde; MMRd grubunda 10 (%30), p53abn grup da 9 (%27), p53wt grubunda ise 14 olgu (%42) vardı.
2. Moleküler gruplar arasında yaş, komorbidite, evre, LVAİ, LNM, Mİ açısından fark saptanmadı (sırasıyla, p=0,211; 0,101; 0,639; 0,544; 0,668 ve 0,835)
3. Histopatolojik alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,004). MMRd grubunda 10 olgunun tamamı grade 3 EK iken, p53abn 9 olgunun 1 tanesi grade 3, 4' ü seröz, 4' ü de mikst tipte idi.
4. Moleküler gruplar arasında adjuvan tedavi ve nüks görülme yerleri açısından da anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, p=0,959 ve 0,492).
5. Gruplar arasında OS, DFS açısından anlamlı fark gözlenmez iken (sırasıyla, p=0,631 ve 0,970), seröz olguların prognozu diğer 2 gruba göre daha kötü idi. Ortanca yaşam sürelerine baktığımızda MMRd grubunda 69 ay, p53abn grupta 30 ay iken p53wt grubunda 82 ay olarak bulundu. Ancak bu prognostik fark istatistiksel olarak gösterilemedi (p=0,223).

Öneri

Nüks eden olgularda moleküler sınıflama sadece prognostik değeri açısından değil tedavi kararının yönlendirilmesinde de son derece önemli olacaktır. Her ne kadar çalışmamızda nüks yeri açısından gruplar arasında herhangi bir anlamlı fark tespit edilmese de MMRd grubunun daha fazla bölgesel, p53abn grubunun da daha fazla abdominal nüks yapması nedeni ile tedavi ve yönetimi belirlemekteki kıymeti açıktır. MMRd olguların RT hassasiyetleri ve immünoterapi seçeneği de bu grup hastaların yönetiminde önemlidir. Daha fazla çalışmalar ile bu ilişkilerin daha net ortaya konması gerekir.

Tip 2 Non-endometrioid EK (Seröz/ Berrak Hücreli EK)

1. Seröz (n=37) ve Berrak hücreli (n=13) patolojiye sahip 50 olgunun moleküler sınıflamasına göre 7 (%14) tanesi MMRd, 29 (%58) tanesi p53abn, 13 (%26) tanesi p53wt grubunda idi.
2. Bir olguda hem MMd hem de p53abn vardı.
3. Hastaların yaş ortalaması 67±10,1, ortancası ise 62 (59-87) idi. P53 abn grubunda diğer gruplara göre ≥65 yaş üstü olan hastaların daha fazla olduğu görüldü (21/29 olgu;

- %72,4). Yaş grupları açısından moleküler grupların karşılaştırılmasında bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,033$).
4. 6 hastanın özgeçmişinde başka bir kanser öyküsü vardı. Bu 6 olgunun 4 ü MMRd grubunda idi.
 5. Moleküler gruplar arasında Mİ, LVAİ, LNM ve evre açısından anlamlı fark saptanmadı.
 6. Gruplar arasında ortalama yaşam süreleri açısından sınırda bir fark saptanmıştır ($P=0,048$). MMRd olan grup OS açısından en kötü grup idi.
 7. Seröz ve berrak hücreli EK olgularının kendi içinde özelliklerini karşılaştırdığımızda bu iki grup, hasta yaş ortalamaları ve menopoz durumları açısından benzerdi (sırasıyla, $p=0,244$ ve $0,397$).
 8. Her iki grup Mİ, LVAİ, lenf nodu metastazı ve evre açısından da benzerdi (sırasıyla, $p=0,537$, $0,814$, $0,824$ ve $0,314$).
 9. Hastalar benzer KT ve RT alma oranına sahipti ($p=0,561$ ve $0,431$).
 10. Yaşam analizlerini OS açısından değerlendirdiğimizde; seröz ve berrak hücreli grupları arasında berrak hücreli aleyhinde fark olsa da bu istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadı ($p=0,101$).
 11. DFS yaşam analizinde ise yine gruplar arasında anlamlı fark olmadı ($p=0,285$).
 12. Seröz histoloji için olguların moleküler sınıflamasına baktığımızda MMRd olan grupta 4 hasta (%11), p53abn grubunda 22 hasta (%59), p53wt grubunda ise 11 hastamız (%30) vardı. Moleküler sınıflamada gruplar arasında OS ve DFS açısından anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla, $p=0,184$ ve $0,199$).
 13. Berrak hücreli EK grubunda olguların 3 tanesi MMRd grubunda (%23), 4 tanesi p53abn grubunda (%30), 6 tanesi de p53wt grubunda (%46) idi. Moleküler gruplar arasında OS açısından ($p=0,119$) anlamlı fark yoktu.
 14. Berrak hücreli EK grubunda DFS açısından da gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,525$).

Öneriler

Seröz ve Berrak hücreli EK' ları her ne kadar non-endometrioid EK veya Tip 2 EK' lar içerisinde beraber değerlendiriyor olsak da aslında moleküler özellikler açısından da farklı olan gruplar olduğunu görüyoruz. Bu grup tümörlerin moleküler özelliklerinin ortaya konulması sadece prognostik olarak değil adjuvan tedavi kararını da belirlemek açısından son derece önemli olacaktır. Bu vakaların da nispeten az görülüyor olmaları nedeni ile çok merkezli prospektif çalışmaların sonuçları yönetimlerini belirlemek açısından beklenilmektedir. Her olgu için farklı disiplinlerin bir araya geldiği konseylerde moleküler özelliklerinin de tartışılması ve yönetimlerine karar verilmesi önerilmektedir. Çalışmamızda olgu sayısı gruplar arasındaki prognostik farkları ve diğer prognostik

faktörler ile olan ilişkileri göstermek için yeterli olmamıştır. Ancak çok merkezli çalışmalar ve daha fazla sayıda hasta ile ilişkiler daha net ortaya konulacaktır.

Yüksek Riskli Grupların Birlikte Değerlendirilmesi (Nüks, Grade 3 EK, Tip 2 EK)

1. Grade 3 (n=33), tip 2 EK (n=50) ve 33 nüks eden olgunun beraber değerlendirilmesinde (n=116); MMRd grubunda 29 hasta (%25), p53abn grupta 43 hasta (%37), p53wt grubunda ise 43 hasta (%37) bulunmaktaydı. Birden fazla moleküler grubun örtüştüğü bir hasta vardı (hem MMRd hem de p53abn).
2. Ortalama yaş $62,0 \pm 9,2$ idi. p53abn grup da ise yaş ortalaması $65,6 \pm 8,2$ olup en yüksek yaş ortalamasına sahip olan gruptu. Moleküler gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,003$).
3. MI açısından; MMRd grubunda 21 (%72) olguda, p53abn grupta 25 (%58) olguda, p53wt grubunda 26 (%60) olguda derin MI vardı. Totalde 13 olgu (%11) da MI yok iken, 30 olgu (%26) da MI ≤ 50 iken, 73 olgu (%63) MI ≥ 50 saptandı. Moleküler gruplar arasında MI açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,624$).
4. LVAİ açısından yüksek riskli hasta grubunda; MMRd grubunda 21 (%72) olguda, p53abn grubunda 29 (%67) olguda, p53wt grubunda ise 29 (%67) olguda LVSİ pozitifiti. Totalde olguların 80 (%69) tanesinde LVAİ saptandı. Bu açıdan da gruplar arasında fark saptanmadı ($p=0,231$).
5. MMRd grubunda 10 (%34) olguda, p53abn grubunda 18 (%42) olguda, p53wt grubunda ise 11 (%26) olguda LNM saptandı. Totalde LNM 40 (%34) olguda mevcuttu. LNM en fazla olan grup p53abn iken gruplar arasında bu açıdan da anlamlı fark yoktu ($p=0,623$).
6. Olguların %46'sı evre I iken, Evre II de 8 olgu (%7), Evre III 43 olgu (%37), Evre IV de ise 12 olgu (%10) vardı. Gruplar arasında evre açısından da anlamlı fark saptanmadı ($p=0,131$).
7. OS açısından baktığımızda MMRd grubunda tahmini OS ortalama $78,8 \pm 20,9$, ortanca $42,0 \pm 14,8$ ay iken, p53abn grubunda ortalama $36,1 \pm 5,6$, ortanca $25,0 \pm 3,4$; p53wt grubunda ise ortalama $70,9 \pm 10,4$, ortanca $64,2 \pm 21,7$ olarak belirlendi. OS açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,004$).
8. Moleküler grupları DFS açısından değerlendirdiğimizde MMRd grupta ortalama $48,5 \pm 11,2$, ortanca $45,0 \pm 16,4$ iken, p53abn grubunda ortalama $34,0 \pm 5,2$ ay, ortanca $24,0 \pm 5,0$; p53wt grubunda ise ortalama $67,5 \pm 12,7$, ortanca $28 \pm 7,7$ ay bulundu. Gruplar arasında DFS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,288$).
9. Yüksek riskli hasta gruplarının beraber değerlendirilmesinde çok yönlü lojistik regresyon analizinde MI'un %50 den fazla olması ölüm riskini 5,8 kat (HR:5,8, %95

- GA: 1,1-30,0); LVAİ olmasının riski 4,2 kat ($p= 0,035$, %95 GA: 1,1-16,2), p53abn grubunda olmak riski HR: 5,9 kat ($p=0,009$, %95GA: 1,5-22,9) arttırmaktadır. Nüks varlığı da beklenildiği üzere 5,9 kat ($p=0,001$, %95 GA: 2,2-15,7) riski arttırmaktadır,
10. Cox regresyon analiz sonuçlarına göre yüksek riskli hasta grubunda $MI \geq \% 50$ olması, LVAİ, nüks varlığı ve moleküler sınıflamada p53abn olmak bağımsız kötü prognostik faktörler olarak belirlendi.
 11. Yaş, tek yönlü analizde anlamlı iken çok yönlü analizde bağımsız prognostik faktör olarak saptanmadı.

Öneriler

Yüksek riskli grupları beraber değerlendirdiğimizde olgu sayımızın artması nedeni ile $MI \geq \%50$ olması, LVAİ varlığı ve moleküler sınıflamada p53abn varlığı bağımsız kötü prognostik faktörler olarak belirlendi. p53abn grupta olmak beklenen yaşamı 5,9 kat azaltıyordu. LNM ise her ne kadar anlamlı düzeyde olmasa da en fazla p53abn grupta saptandı. Derin MI en fazla MMRd grubunda iken bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yüksek riskli olarak tarif edilen hastalarda ve nüks eden olgularda moleküler sınıflama sadece prognostik öneme sahip olmakla kalmaz yönetimi belirlemek açısından da son derece önemli rol oynar. Bu nedenle bu grup hastalarda moleküler sınıflama yapılması POLEmut bakılamasa da İHK ile p53 ve MMR durumuna bakılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- (2022). "National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines: uterine neoplasms.", from <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1473>.
- Abdulfatah, E., Wakeling, E., Sakr, S., Al-Obaidy, K., Bandyopadhyay, S., Morris, R., Feldman, G. and Ali-Fehmi, R., 2019. Molecular classification of endometrial carcinoma applied to endometrial biopsy specimens: Towards early personalized patient management. *Gynecologic Oncology*, 154(3), 467-474.
- Albright, B. B., Monuszko, K. A., Kaplan, S. J., Davidson, B. A., Moss, H. A., Huang, A. B., Melamed, A., Wright, J. D., Havrilesky, L. J. and Previs, R. A., 2021. Primary cytoreductive surgery for advanced stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 225(3), 237 e231-237 e224.
- Ashley, C. W., Paula, A. D., Kumar, R., Mandelker, D., Pei, X., Riaz, N., Reis-Filho, J. S. and Weigelt, B., 2019. Analysis of mutational signatures in primary and metastatic endometrial cancer reveals distinct patterns of DNA repair defects and shifts during tumor progression. *Gynecologic Oncology*, 152(1), 11-19.
- Backes, F. J., Felix, A. S., Plante, M., Gregoire, J., Sullivan, S. A., Rossi, E. C., Tanner, E. J., 3rd, Stewart, K. I., Soliman, P. T., Holloway, R. W., Abu-Rustum, N. R. and Leitao, M. M., Jr., 2021. Sentinel lymph node (SLN) isolated tumor cells (ITCs) in otherwise stage I/II endometrioid endometrial cancer: To treat or not to treat? *Gynecol Oncol*, 161(2), 347-352.
- Baniak, N., Fadare, O., Köbel, M., DeCoteau, J., Parkash, V., Hecht, J. L., Hanley, K. Z., Gwin, K., Zheng, W., Quick, C. M., Jarboe, E. A., Liang, S. X. and Kinloch, M., 2019. Targeted Molecular and Immunohistochemical Analyses of Endometrial Clear Cell Carcinoma Show that POLE Mutations and DNA Mismatch Repair Protein Deficiencies Are Uncommon. *Am J Surg Pathol*, 43(4), 531-537.
- Barra, F., Evangelisti, G., Ferro Desideri, L., Di Domenico, S., Ferraioli, D., Vellone, V. G., De Cian, F. and Ferrero, S., 2019. Investigational PI3K/AKT/mTOR inhibitors in development for endometrial cancer. *Expert Opin Investig Drugs*, 28(2), 131-142.
- Bayramoglu, D., Kerimoglu, Ö. S., Bayramoglu, Z., Çintesun, E., Sahin, G., Karabagli, P. and Çelik, Ç., 2023. Classification of high-grade endometrium carcinomas using molecular and immunohistochemical methods. *Ginekologia Polska*, 94(1), 3-11.
- Bendifallah, S., Ouldamer, L., Lavoue, V., Canlorbe, G., Raimond, E., Coutant, C., Graesslin, O., Touboul, C., Collinet, P., Daraï, E., Ballester, M. and FRANCOGYN, G. d. R., 2017. Patterns of recurrence and outcomes in surgically treated women with endometrial cancer according to ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference risk groups: Results from the FRANCOGYN study Group. *Gynecologic Oncology*, 144(1), 107-112.

- Benichou, J., Schwall, C., Sastre-Garau, X., Mereaux, J., Mialhe, G., Bendifallah, S., Haddad, B., Touboul, C., Mitri-Frangieh, R. and Dabi, Y., 2022. Impact of the new molecular classification of endometrial cancer: A French cohort study. *Gynecol Oncol*, 166(3), 515-521.
- Berek, J., Matias-Guiu, X., Creutzberg, C., Fotopoulou, C., Gaffney, D., Kehoe, S., Lindemann, K., Mutch, D. and Concin, N., 2023. Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee FIGO staging of endometrial cancer: 2023., 2023, 162. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>, 383-394.
- Bilir, F., Arioiz, D. T., Arıkan, S. E., Yalcin, G. S., Ozdemir, C., Demir, H., Chkhikvadze, M., Ozdemir, C. Y., Cicekli, N., Vatansever, N. and Yilmaz, S., 2023. Relationship between molecular markers and lymphadenectomy and lymphovascular space invasion in endometrial cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 308(3), 941-946.
- Billingsley, C. C., Cohn, D. E., Mutch, D. G., Hade, E. M. and Goodfellow, P. J., 2016. Prognostic Significance of POLE Exonuclease Domain Mutations in High-Grade Endometrioid Endometrial Cancer on Survival and Recurrence: A Subanalysis. *Int J Gynecol Cancer*, 26(5), 933-938.
- Board, W. C. o. T. E., 2020. Female Genital Tumours, International Agency for Research on Cancer.
- Bogani, G., Ray-Coquard, I., Concin, N., Ngoi, N. Y. L., Morice, P., Enomoto, T., Takehara, K., Denys, H., Lorusso, D., Coleman, R., Vaughan, M. M., Takano, M., Provencher, D., Sagae, S., Wimberger, P., Póka, R., Segev, Y., Kim, S. I., Kim, J. W., dos Reis, F. J. C., Mariani, A., Leitao, M. M., Makker, V., Abu Rustum, N., Vergote, I., Zannoni, G. F., Tan, D. S. P., McCormack, M., Bini, M., Lopez, S., Raspagliesi, F., Panici, P. B., di Donato, V., Muzii, L., Colombo, N., Scambia, G., Pignata, S. and Monk, B. J., 2022. Clear cell carcinoma of the endometrium. *Gynecologic Oncology*, 164(3), 658-666.
- Bokhman, J. V., 1983. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 15(1), 10-17.
- Bosse, T., Nout, R. A., McAlpine, J. N., McConechy, M. K., Britton, H., Hussein, Y. R., Gonzalez, C., Ganesan, R., Steele, J. C., Harrison, B. T., Oliva, E., Vidal, A., Matias-Guiu, X., Abu-Rustum, N. R., Levine, D. A., Gilks, C. B. and Soslow, R. A., 2018. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol*, 42(5), 561-568.
- Britton, H., Huang, L., Lum, A., Leung, S., Shum, K., Kale, M., Burleigh, A., Senz, J., Yang, W., McConechy, M., Kommoss, S., Brucker, S., Talhouk, A., Gilks, C. B. and McAlpine, J. N., 2019. Molecular classification defines outcomes and opportunities in young women with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 153(3), 487-495.
- Burn, J., Sheth, H., Elliott, F., Reed, L., Macrae, F., Mecklin, J. P., Moslein, G., McDonald, F. E., Bertario, L., Evans, D. G., Gerdes, A. M., Ho, J. W. C., Lindblom, A., Morrison, P. J.,

- Rashbass, J., Ramesar, R., Seppala, T., Thomas, H. J. W., Pylvanainen, K., Borthwick, G. M., Mathers, J. C., Bishop, D. T. and Investigators, C., 2020. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 395(10240), 1855-1863.
- Carlson, J. and McCluggage, W. G., 2019. Reclassifying endometrial carcinomas with a combined morphological and molecular approach. *Current Opinion in Oncology*, 31(5), 411-419.
- Cavaliere, A. F., Perelli, F., Zaami, S., D'Indinosante, M., Turrini, I., Giusti, M., Gullo, G., Vizzielli, G., Mattei, A., Scambia, G., Vidiri, A. and Signore, F., 2021. Fertility Sparing Treatments in Endometrial Cancer Patients: The Potential Role of the New Molecular Classification. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22).
- Chung, Y. S., Woo, H. Y., Lee, J. Y., Park, E., Nam, E. J., Kim, S., Kim, S. W. and Kim, Y. T., 2021. Mismatch repair status influences response to fertility-sparing treatment of endometrial cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 224(4).
- Clarke, M. A., Long, B. J., Del Mar Morillo, A., Arbyn, M., Bakkum-Gamez, J. N. and Wentzensen, N., 2018. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 178(9), 1210-1222.
- Colombo, N., Creutzberg, C., Amant, F., Bosse, T., Gonzalez-Martin, A., Ledermann, J., Marth, C., Nout, R., Querleu, D., Mirza, M. R., Sessa, C. and Group, E.-E.-E. E. C. C. W., 2016. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*, 26(1), 2-30.
- Concin, N., Matias-Guiu, X., Vergote, I., Cibula, D., Mirza, M. R., Marnitz, S., Ledermann, J., Bosse, T., Chargari, C., Fagotti, A., Fotopoulou, C., Gonzalez Martin, A., Lax, S., Lorusso, D., Marth, C., Morice, P., Nout, R. A., O'Donnell, D., Querleu, D., Raspollini, M. R., Sehouli, J., Sturdza, A., Taylor, A., Westermann, A., Wimberger, P., Colombo, N., Planchamp, F. and Creutzberg, C. L., 2021. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*, 31(1), 12-39.
- Conlon, N., Paula, A. D., Ashley, C. W., Segura, S., De Brot, L., da Silva, E. M., Soslow, R. A., Weigelt, B. and DeLair, D. F., 2020. Endometrial Carcinomas with a "Serous" Component in Young Women Are Enriched for DNA Mismatch Repair Deficiency, Lynch Syndrome, and Exonuclease Domain Mutations. *American Journal of Surgical Pathology*, 44(5), 641-648.
- Cosgrove, C. M., Trichter, D. L., Cohn, D. E., Mutch, D. G., Rush, C. M., Lankes, H. A., Creasman, W. T., Miller, D. S., Ramirez, N. C., Geller, M. A., Powell, M. A., Backes, F. J., Landrum, L. M., Timmers, C., Suarez, A. A., Zaino, R. J., Pearl, M. L., DiSilvestro, P. A., Lele, S. B. and Goodfellow, P. J., 2018. An NRG Oncology/GOG study of molecular classification for risk prediction in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 148(1), 174-180.

- Costigan, D. C., Dong, F., Nucci, M. R. and Howitt, B. E., 2020. Clinicopathologic and immunohistochemical correlates of CTNNB1 mutated endometrial endometrioid carcinoma. *International Journal of Gynecological Pathology*, 39(2), 119-127.
- de Boer, S. M., Powell, M. E., Mileschkin, L., Katsaros, D., Bessette, P., Haie-Meder, C., Ottevanger, P. B., Ledermann, J. A., Khaw, P., D'Amico, R., Fyles, A., Baron, M. H., Jurgentliemk-Schulz, I. M., Kitchener, H. C., Nijman, H. W., Wilson, G., Brooks, S., Gribaudo, S., Provencher, D., Hanzen, C., Kruitwagen, R. F., Smit, V., Singh, N., Do, V., Lissoni, A., Nout, R. A., Feeney, A., Verhoeven-Adema, K. W., Putter, H., Creutzberg, C. L. and Group, P. S., 2019. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 20(9), 1273-1285.
- de Jonge, M. M., Auguste, A., van Wijk, L. M., Schouten, P. C., Meijers, M., Ter Haar, N. T., Smit, V., Nout, R. A., Glaire, M. A., Church, D. N., Vrieling, H., Job, B., Boursin, Y., de Kroon, C. D., Rouleau, E., Leary, A., Vreeswijk, M. P. G. and Bosse, T., 2019. Frequent Homologous Recombination Deficiency in High-grade Endometrial Carcinomas. *Clin Cancer Res*, 25(3), 1087-1097.
- de Jonge, M. M., de Kroon, C. D., Jenner, D. J., Oosting, J., de Hullu, J. A., Mourits, M. J. E., Gomez Garcia, E. B., Ausems, M., Margriet Collee, J., van Engelen, K., van de Beek, I., Hebon, G., Smit, V., Rookus, M. A., de Bock, G. H., van Leeuwen, F. E., Bosse, T., Dekkers, O. M. and van Asperen, C. J., 2021. Endometrial Cancer Risk in Women With Germline BRCA1 or BRCA2 Mutations: Multicenter Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*, 113(9), 1203-1211.
- Dellino, M., Cerbone, M., Lagana, A. S., Vitagliano, A., Vimercati, A., Marinaccio, M., Baldini, G. M., Malvasi, A., Cicinelli, E., Damiani, G. R., Cazzato, G. and Cascardi, E., 2023. Upgrading Treatment and Molecular Diagnosis in Endometrial Cancer-Driving New Tools for Endometrial Preservation? *Int J Mol Sci*, 24(11).
- Derbyshire, A. E., Ryan, N. and Crosbie, E. J., 2017. Biomarkers needed to predict progestin response in endometrial cancer. *BJOG*, 124(10), 1584.
- Devereaux, K. A., Weiel, J. J., Pors, J., Steiner, D. F., Ho, C., Charu, V., Suarez, C. J., Renz, M., Diver, E., Karam, A., Litkouhi, B., Dorigo, O., Kidd, E. A., Yang, E. R., Folkins, A. K., Longacre, T. A. and Howitt, B. E., 2022. Prospective molecular classification of endometrial carcinomas: institutional implementation, practice, and clinical experience. *Modern Pathology*, 35(5), 688-696.
- Ethier, J. L., Desautels, D. N., Amir, E. and MacKay, H., 2017. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 147(1), 158-166.
- Fader, A. N., Roque, D. M., Siegel, E., Buza, N., Hui, P., Abdelghany, O., Chambers, S., Secord, A. A., Havrilesky, L., O'Malley, D. M., Backes, F. J., Nevadunsky, N., Edraki, B., Pikaart, D.,

- Lowery, W., ElSahwi, K., Celano, P., Bellone, S., Azodi, M., Litkouhi, B., Ratner, E., Silasi, D. A., Schwartz, P. E. and Santin, A. D., 2020. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. *Clin Cancer Res*, 26(15), 3928-3935.
- Fader, A. N., Roque, D. M., Siegel, E., Buza, N., Hui, P., Abdelghany, O., Chambers, S. K., Secord, A. A., Havrilesky, L., O'Malley, D. M., Backes, F., Nevadunsky, N., Edraki, B., Pikaart, D., Lowery, W., ElSahwi, K. S., Celano, P., Bellone, S., Azodi, M., Litkouhi, B., Ratner, E., Silasi, D. A., Schwartz, P. E. and Santin, A. D., 2018. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol*, 36(20), 2044-2051.
- Falcone, F., Normanno, N., Losito, N. S., Scognamiglio, G., Abate, R. E., Chicchinelli, N., Casella, G., Laurelli, G., Scaffa, C. and Greggi, S., 2019. Application of the Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE) to patients conservatively treated: Outcomes from an institutional series. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 240, 220-225.
- Fleming, G. F., Sill, M. W., Darcy, K. M., McMeekin, D. S., Thigpen, J. T., Adler, L. M., Berek, J. S., Chapman, J. A., DiSilvestro, P. A., Horowitz, I. R. and Fiorica, J. V., 2010. Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 116(1), 15-20.
- Frost, J. A., Webster, K. E., Bryant, A. and Morrison, J., 2017. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 10(10), CD007585.
- Funston, G., O'Flynn, H., Ryan, N. A. J., Hamilton, W. and Crosbie, E. J., 2018. Recognizing Gynecological Cancer in Primary Care: Risk Factors, Red Flags, and Referrals. *Adv Ther*, 35(4), 577-589.
- Galaal, K., Donkers, H., Bryant, A. and Lopes, A. D., 2018. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 10(10), CD006655.
- Gentry-Maharaj, A. and Karpinskyj, C., 2020. Current and future approaches to screening for endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 65, 79-97.
- Gu, B., Shang, X., Yan, M., Li, X., Wang, W., Wang, Q. and Zhang, C., 2021. Variations in incidence and mortality rates of endometrial cancer at the global, regional, and national levels, 1990-2019. *Gynecol Oncol*, 161(2), 573-580.
- Gultekin, M., Kucukyildiz, I., Karaca, M. Z., Dundar, S., Boztas, G., Turan, S. H., Hacikamiloglu, E. and Keskinilic, B., 2017. Trends of Gynecological Cancers in Turkey: Toward Europe or Asia? *Int J Gynecol Cancer*, 27(8S), S1-S9.

- Gunderson, C. C., Fader, A. N., Carson, K. A. and Bristow, R. E., 2012. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*, 125(2), 477-482.
- Güleç, Ü. K. and Vardar, M. A., 2020. Endometrium Kanseriinde Moleküler Sınıflama ve Klinik Önemi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 29(4), 227-236.
- Howitt, B. E., Shukla, S. A., Sholl, L. M., Ritterhouse, L. L., Watkins, J. C., Rodig, S., Stover, E., Strickland, K. C., D'Andrea, A. D., Wu, C. J., Matulonis, U. A. and Konstantinopoulos, P. A., 2015. Association of Polymerase e-Mutated and Microsatellite-Unstable Endometrial Cancers With Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol*, 1(9), 1319-1323.
- Imboden, S., Nastic, D., Ghaderi, M., Rydberg, F., Siegenthaler, F., Mueller, M. D., Rau, T. T., Epstein, E. and Carlson, J. W., 2021. Implementation of the 2021 molecular ESGO/ESTRO/ESP risk groups in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 162(2), 394-400.
- Jamieson, A., Barroilhet, L. M. and McAlpine, J. N., 2022a. Molecular classification in endometrial cancer: Opportunities for precision oncology in a changing landscape. *Cancer*, 128(15), 2853-2857.
- Jamieson, A., Huvila, J., Leung, S., Chiu, D., Thompson, E. F., Lum, A., Kinloch, M., Helpman, L., Salvador, S., Vicus, D., Kean, S., Samouelian, V., Grondin, K., Irving, J., Offman, S., Parra-Herran, C., Lau, S., Scott, S., Plante, M., McConechy, M. K., Huntsman, D. G., Talhouk, A., Kommoss, S., Gilks, C. B. and McAlpine, J. N., 2023a. Molecular subtype stratified outcomes according to adjuvant therapy in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 170, 282-289.
- Jamieson, A., Huvila, J., Thompson, E. F., Leung, S., Chiu, D., Lum, A., McConechy, M., Grondin, K., Aguirre-Hernandez, R., Salvador, S., Kean, S., Samouelian, V., Gougeon, F., Azordegan, N., Lytwyn, A., Parra-Herran, C., Offman, S., Gotlieb, W., Irving, J., Kinloch, M., Helpman, L., Scott, S. A., Vicus, D., Plante, M., Huntsman, D. G., Gilks, C. B., Talhouk, A. and McAlpine, J. N., 2022b. Variation in practice in endometrial cancer and potential for improved care and equity through molecular classification. *Gynecologic Oncology*, 165(2), 201-214.
- Jamieson, A., McConechy, M. K., Lum, A., Leung, S., Thompson, E. F., Senz, J., Talhouk, A., Huntsman, D. G., Bashashati, A., Gilks, C. B. and McAlpine, J. N., 2023b. Harmonized molecular classification; assessment of a single-test ProMisE NGS tool. *Gynecologic Oncology*, 175, 45-52.
- Jamieson, A., Thompson, E. F., Huvila, J., Gilks, C. B. and McAlpine, J. N., 2021. p53abn Endometrial Cancer: understanding the most aggressive endometrial cancers in the era of molecular classification. *International Journal of Gynecological Cancer*, 31(6), 907-913.

- Jamieson, A., Thompson, E. F., Huvila, J., Leung, S., Lum, A., Morin, C., Ennour-Idrissi, K., Sebastianelli, A., Renaud, M. C., Gregoire, J., Huntsman, D. G., Gilks, C. B., Plante, M., Grondin, K. and McAlpine, J. N., 2022c. Endometrial carcinoma molecular subtype correlates with the presence of lymph node metastases. *Gynecologic Oncology*, 165(2), 376-384.
- Joehlin-Price, A., Van Ziffle, J., Hills, N. K., Ladwig, N., Rabban, J. T. and Garg, K., 2021. Molecularly Classified Uterine FIGO Grade 3 Endometrioid Carcinomas Show Distinctive Clinical Outcomes But Overlapping Morphologic Features. *American Journal of Surgical Pathology*, 45(3), 421-429.
- Kandoth, C., Schultz, N., Cherniack, A. D., Akbani, R., Liu, Y., Shen, H., Robertson, A. G., Pashtan, I., Shen, R., Benz, C. C., Yau, C., Laird, P. W., Ding, L., Zhang, W., Mills, G. B., Kucherlapati, R., Mardis, E. R. and Levine, D. A., 2013. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*, 497(7447), 67-73.
- Kasius, J. C., Pijnenborg, J. M. A., Lindemann, K., Forse, D., van Zwol, J., Kristensen, G. B., Krakstad, C., Werner, H. M. J. and Amant, F., 2021. Risk Stratification of Endometrial Cancer Patients: FIGO Stage, Biomarkers and Molecular Classification. *Cancers (Basel)*, 13(22).
- Kim, G., Lee, S. K., Suh, D. H., Kim, K., No, J. H., Kim, Y. B. and Kim, H., 2022a. Clinical evaluation of a droplet digital PCR assay for detecting POLE mutations and molecular classification of endometrial cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*, 33(2).
- Kim, J., Kim, S. I., Kim, N. R., Kim, H., Kim, H. S., Chung, H. H., Kim, J. W., Lee, C. and Lee, M., 2023. Prognostic significance of L1CAM expression in addition to ProMisE in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 174, 231-238.
- Kim, K., Hwangbo, S., Kim, H., Kim, Y. B., No, J. H., Suh, D. H. and Park, T., 2022b. Clinicopathologic and protein markers distinguishing the "polymerase epsilon exonuclease" from the "copy number low" subtype of endometrial cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*, 33(3).
- Kim, S. R., Cloutier, B. T., Leung, S., Cochrane, D., Britton, H., Pina, A., Storness-Bliss, C., Farnell, D., Huang, L., Shum, K., Lum, A., Senz, J., Lee, C. H., Gilks, C. B., Hoang, L. and McAlpine, J. N., 2020. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: Opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecol Oncol*, 158(1), 3-11.
- Kim, S. R., Tone, A., Kim, R. H., Cesari, M., Clarke, B. A., Eiriksson, L., Hart, T., Aronson, M., Holter, S., Lytwyn, A., Lajkosz, K., Oldfield, L., Gallinger, S., Bernardini, M. Q., Oza, A. M., Djordjevic, B., Lerner-Ellis, J., Van de Laar, E., Vicus, D., Pugh, T., Pollett, A. and Ferguson, S. E., 2021. Understanding the clinical implication of mismatch repair deficiency in endometrioid endometrial cancer through a prospective study. *Gynecologic Oncology*, 161(1), 221-227.

- Kobayashi-Kato, M., Fujii, E., Asami, Y., Ahiko, Y., Hiranuma, K., Terao, Y., Matsumoto, K., Ishikawa, M., Kohno, T., Kato, T., Shiraishi, K. and Yoshida, H., 2023. Utility of the revised FIGO2023 staging with molecular classification in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 178, 36-43.
- Kommoss, S., McConechy, M. K., Kommoss, F., Leung, S., Bunz, A., Magrill, J., Britton, H., Kommoss, F., Grevenkamp, F., Karnezis, A., Yang, W., Lum, A., Kramer, B., Taran, F., Staebler, A., Lax, S., Brucker, S. Y., Huntsman, D. G., Gilks, C. B., McAlpine, J. N. and Talhouk, A., 2018. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol*, 29(5), 1180-1188.
- Lee, Y. Y., Choi, M. C., Park, J. Y., Suh, D. H. and Kim, J. W., 2021. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2020. *Journal of Gynecologic Oncology*, 32(4).
- Leon-Castillo, A., Britton, H., McConechy, M. K., McAlpine, J. N., Nout, R., Kommoss, S., Brucker, S. Y., Carlson, J. W., Epstein, E., Rau, T. T., Bosse, T., Church, D. N. and Gilks, C. B., 2020a. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol*, 250(3), 323-335.
- Leon-Castillo, A., de Boer, S. M., Powell, M. E., Mileschkin, L. R., Mackay, H. J., Leary, A., Nijman, H. W., Singh, N., Pollock, P. M., Bessette, P., Fyles, A., Haie-Meder, C., Smit, V., Edmondson, R. J., Putter, H., Kitchener, H. C., Crosbie, E. J., de Bruyn, M., Nout, R. A., Horeweg, N., Creutzberg, C. L., Bosse, T. and Trans, P. c., 2020b. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol*, 38(29), 3388-3397.
- León-Castillo, A., Gilvazquez, E., Nout, R., Smit, V. T. H. B. M., McAlpine, J. N., McConechy, M., Kommoss, S., Brucker, S. Y., Carlson, J. W., Epstein, E., Rau, T. T., Soslow, R. A., Ganesan, R., Matias-Guiu, X., Oliva, E., Harrison, B. T., Church, D. N., Gilks, C. B. and Bosse, T., 2020. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. *Journal of Pathology*, 250(3), 312-322.
- Leon-Castillo, A., Horeweg, N., Peters, E. E. M., Rutten, T., ter Haar, N., Smit, V. T. H. B. M., Kroon, C. D., Boennelycke, M., Hogdall, E., Hogdall, C., Nout, R. R. A., Creutzberg, C. L., Ortoft, G. and Bosse, T., 2022. Prognostic relevance of the molecular classification in high-grade endometrial cancer for patients staged by lymphadenectomy and without adjuvant treatment. *Gynecologic Oncology*, 164(3), 577-586.
- Leslie, K. K., Filiaci, V. L., Mallen, A. R., Thiel, K. W., Devor, E. J., Moxley, K., Richardson, D., Mutch, D., Secord, A. A., Tewari, K. S., McDonald, M. E., Mathews, C., Cosgrove, C., Dewdney, S., Casablanca, Y., Jackson, A., Rose, P. G., Zhou, X., McHale, M., Lankes, H., Levine, D. A. and Aghajanian, C., 2021. Mutated p53 portends improvement in outcomes when bevacizumab is combined with chemotherapy in advanced/recurrent endometrial cancer: An NRG Oncology study. *Gynecol Oncol*, 161(1), 113-121.

- Li, L., Chen, F., Liu, J., Zhu, W., Lin, L., Chen, L., Shi, Y., Lin, A. and Chen, G., 2022. Molecular classification grade 3 endometrial endometrioid carcinoma using a next-generation sequencing-based gene panel. *Front Oncol*, 12, 935694.
- Long, B., Clarke, M. A., Morillo, A. D. M., Wentzensen, N. and Bakkum-Gamez, J. N., 2020. Ultrasound detection of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: Systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 157(3), 624-633.
- Loukovaara, M., Pasanen, A. and Butzow, R., 2022. Clinicopathologic vs. Molecular Integrated Prognostication of Endometrial Carcinoma by European Guidelines. *Cancers (Basel)*, 14(3).
- Makker, V., Taylor, M. H., Aghajanian, C., Oaknin, A., Mier, J., Cohn, A. L., Romeo, M., Bratos, R., Brose, M. S., DiSimone, C., Messing, M., Stepan, D. E., Dutcus, C. E., Wu, J., Schmidt, E. V., Orlowski, R., Sachdev, P., Shumaker, R. and Casado Herraiez, A., 2020. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*, 38(26), 2981-2992.
- Marchocki, Z., Cusimano, M. C., Clarfield, L., Kim, S. R., Fazelzad, R., Espin-Garcia, O., Bouchard-Fortier, G., Rossi, E. C., Stewart, K. I., Soliman, P. T., How, J. A., Gotlieb, W. H., Holloway, R. W., Ianieri, M. M., Cabrera, S., Lim, Y. K. and Ferguson, S. E., 2021. Sentinel lymph node biopsy in high-grade endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of performance characteristics. *Am J Obstet Gynecol*, 225(4), 367 e361-367 e339.
- Matei, D., Filiaci, V., Randall, M. E., Mutch, D., Steinhoff, M. M., DiSilvestro, P. A., Moxley, K. M., Kim, Y. M., Powell, M. A., O'Malley, D. M., Spirtos, N. M., Small, W., Jr., Tewari, K. S., Richards, W. E., Nakayama, J., Matulonis, U. A., Huang, H. Q. and Miller, D. S., 2019. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*, 380(24), 2317-2326.
- McAlpine, J., 2021. Tailored Adjuvant Therapy in POLE-Mutated and p53-Wildtype Early Stage Endometrial Cancer (TAPER).
- McAlpine, J. N., Chiu, D. S., Nout, R. A., Church, D. N., Schmidt, P., Lam, S., Leung, S., Bellone, S., Wong, A., Brucker, S. Y., Lee, C. H., Clarke, B. A., Huntsman, D. G., Bernardini, M. Q., Ngeow, J., Santin, A. D., Goodfellow, P., Levine, D. A., Kobel, M., Kommoss, S., Bosse, T., Gilks, C. B. and Talhouk, A., 2021. Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations: An individual patient data meta-analysis. *Cancer*, 127(14), 2409-2422.
- McConechy, M. K., Talhouk, A., Li-Chang, H. H., Leung, S., Huntsman, D. G., Gilks, C. B. and McAlpine, J. N., 2015. Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. *Gynecologic Oncology*, 137(2), 306-310.
- McMeekin, D. S., Trichtler, D. L., Cohn, D. E., Mutch, D. G., Lankes, H. A., Geller, M. A., Powell, M. A., Backes, F. J., Landrum, L. M., Zaino, R., Broaddus, R. D., Ramirez, N., Gao, F., Ali,

- S., Darcy, K. M., Pearl, M. L., DiSilvestro, P. A., Lele, S. B. and Goodfellow, P. J., 2016. Clinicopathologic Significance of Mismatch Repair Defects in Endometrial Cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 34(25), 3062-+.
- Meng, B., Hoang, L. N., McIntyre, J. B., Duggan, M. A., Nelson, G. S., Lee, C. H. and Kobel, M., 2014. POLE exonuclease domain mutation predicts long progression-free survival in grade 3 endometrioid carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol*, 134(1), 15-19.
- Mitric, C. and Bernardini, M. Q., 2022. Endometrial Cancer: Transitioning from Histology to Genomics. *Current Oncology*, 29(2), 741-757.
- Moreira, I., Ferreira, M., Garcia, S., Novais, P., Gama, J., Ferro, B., Leite-Silva, P., Frutuoso, C., Pires, M., Barbosa, A., Pinto, C., Teixeira, M. R., Pereira, D. and Bartosch, C., 2023. Practical lessons learned from real-world implementation of the molecular classification for endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 176, 53-61.
- Moroney, M. R., Davies, K. D., Wilberger, A. C., Sheeder, J., Post, M. D., Berning, A. A., Fisher, C., Lefkowitz, C., Guntupalli, S. R., Behbakht, K. and Corr, B. R., 2019. Molecular markers in recurrent stage I, grade 1 endometrioid endometrial cancers. *Gynecologic Oncology*, 153(3), 517-520.
- Nero, C., Pasciuto, T., Cappuccio, S., Corrado, G., Pelligra, S., Zannoni, G. F., Santoro, A., Piermattei, A., Minucci, A., Lorusso, D., Fanfani, F. and Scambia, G., 2022. Further refining 2020 ESGO/ESTRO/ESP molecular risk classes in patients with early-stage endometrial cancer: A propensity score-matched analysis. *Cancer*, 128(15), 2898-2907.
- Oaknin, A., Tinker, A. V., Gilbert, L., Samouelian, V., Mathews, C., Brown, J., Barretina-Ginesta, M. P., Moreno, V., Gravina, A., Abdeddaim, C., Banerjee, S., Guo, W., Danaee, H., Im, E. and Sabatier, R., 2020. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 6(11), 1766-1772.
- Orellana, T. J., Kim, H., Beriwal, S., Bhargava, R., Berger, J., Buckanovich, R. J., Coffman, L. G., Courtney-Brooks, M., Mahdi, H., Olawaiye, A. B., Sukumvanich, P., Taylor, S. E., Smith, K. J. and Lesnock, J. L., 2022. Cost-effectiveness analysis of tumor molecular classification in high-risk early-stage endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 164(1), 129-135.
- Ott, P. A., Bang, Y. J., Berton-Rigaud, D., Elez, E., Pishvaian, M. J., Rugo, H. S., Puzanov, I., Mehnert, J. M., Aung, K. L., Lopez, J., Carrigan, M., Saraf, S., Chen, M. and Soria, J. C., 2017. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol*, 35(22), 2535-2541.

- Parpex, G., Lieng, C. and Koskas, M., 2022. Less is more in endometrial cancer (SLN, conservative treatment, radical hysterectomy, molecular classification). *Current Opinion in Oncology*, 34(5), 511-517.
- Pasanen, A., Loukovaara, M. and Butzow, R., 2020. Clinicopathological significance of deficient DNA mismatch repair and MLH1 promoter methylation in endometrioid endometrial carcinoma. *Mod Pathol*, 33(7), 1443-1452.
- Pennant, M. E., Mehta, R., Moody, P., Hackett, G., Prentice, A., Sharp, S. J. and Lakshman, R., 2017. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG*, 124(3), 404-411.
- Perrone, E., Capasso, I., De Felice, F., Giannarelli, D., Dinoi, G., Petrecca, A., Palmieri, L., Foresta, A., Nero, C., Arciuolo, D., Lorusso, D., Zannoni, G. F., Scambia, G. and Fanfani, F., 2023. Back to the future: The impact of oestrogen receptor profile in the era of molecular endometrial cancer classification. *European Journal of Cancer*, 186, 98-112.
- Perrone, E., De Felice, F., Capasso, I., Distefano, E., Lorusso, D., Nero, C., Arciuolo, D., Zannoni, G. F., Scambia, G. and Fanfani, F., 2022. The immunohistochemical molecular risk classification in endometrial cancer: A pragmatic and high-reproducibility method. *Gynecologic Oncology*, 165(3), 585-593.
- Prendergast, E. N., Holman, L. L., Liu, A. Y., Lai, T. S., Campos, M. P., Fahey, J. N., Wang, X. Y., Abdelaal, N., Rao, J. Y., Elvin, J. A., Moore, K. M., Konecny, G. E. and Cohen, J. G., 2019. Comprehensive genomic profiling of recurrent endometrial cancer: Implications for selection of systemic therapy. *Gynecologic Oncology*, 154(3), 461-466.
- Raffone, A., Travaglino, A., Mascolo, M., Carotenuto, C., Guida, M., Mollo, A., Insabato, L. and Zullo, F., 2020. Histopathological characterization of ProMisE molecular groups of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 157(1), 252-259.
- Raffone, A., Travaglino, A., Raimondo, D., Neola, D., Renzulli, F., Santoro, A., Insabato, L., Casadio, P., Zannoni, G. F., Zullo, F., Mollo, A. and Seracchioli, R., 2021. Prognostic value of myometrial invasion and TCGA groups of endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 162(2), 401-406.
- Ran, X. T., Hu, T. W. Y. and Li, Z. Y., 2022. Molecular Classification in Patients With Endometrial Cancer After Fertility-Preserving Treatment: Application of ProMisE Classifier and Combination of Prognostic Evidence. *Frontiers in Oncology*, 12.
- Randall, M. E., Filiaci, V., McMeekin, D. S., von Gruenigen, V., Huang, H., Yashar, C. M., Mannel, R. S., Kim, J. W., Salani, R., DiSilvestro, P. A., Burke, J. J., Rutherford, T., Spirtos, N. M., Terada, K., Anderson, P. R., Brewster, W. R., Small, W., Aghajanian, C. A. and Miller, D. S., 2019. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*, 37(21), 1810-1818.

- Reijnen, C., Küsters-Vandeveld, H. V. N., Prinsen, C. F., Massuger, L. F. A. G., Snijders, M. P. M. L., Kommoss, S., Brucker, S. Y., Kwon, J. S., McAlpine, J. N. and Pijnenborg, J. M. A., 2019. Mismatch repair deficiency as a predictive marker for response to adjuvant radiotherapy in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 154(1), 124-130.
- Rudd, M. L., Price, J. C., Fogoros, S., Godwin, A. K., Sgroi, D. C., Merino, M. J. and Bell, D. W., 2011. A Unique Spectrum of Somatic (p110 α) Mutations Within Primary Endometrial Carcinomas. *Clinical Cancer Research*, 17(6), 1331-1340.
- Russo, M., Broach, J., Sheldon, K., Houser, K. R., Liu, D. J., Kesterson, J., Phaeton, R., Hossler, C., Hempel, N., Baker, M., Newell, J. M., Zaino, R. and Warrick, J. I., 2017. Clonal evolution in paired endometrial intraepithelial neoplasia/atypical hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma. *Hum Pathol*, 67, 69-77.
- Ryan, N. A. J., Glaire, M. A., Blake, D., Cabrera-Dandy, M., Evans, D. G. and Crosbie, E. J., 2019. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med*, 21(10), 2167-2180.
- Siegenthaler, F., Lindemann, K., Epstein, E., Rau, T. T., Nastic, D., Ghaderi, M., Rydberg, F., Mueller, M. D., Carlson, J. and Imboden, S., 2022. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification. *Gynecologic Oncology*, 165(2), 230-238.
- Singh, N., Hirschowitz, L., Zaino, R., Alvarado-Cabrero, I., Duggan, M. A., Ali-Fehmi, R., Euscher, E., Hecht, J. L., Horn, L. C., Ioffe, O., Matias-Guiu, X., McCluggage, W. G., Mikami, Y., Ordi, J., Parkash, V., Quddus, M. R., Quick, C. M., Staebler, A., Zaloudek, C., Nucci, M., Malpica, A. and Oliva, E., 2019. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *Int J Gynecol Pathol*, 38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1), S93-S113.
- Singh, N., Wong, R., Tchakian, N., Allen, S., Clarke, B. and Gilks, B., 2020. BAGP Guidance Document: MMR Immunohistochemistry Interpretation and Terminology. Histopathology Department University Hospitals Derby and Burton NHS Trust.
- Slomovitz, B. M., Filiaci, V. L., Walker, J. L., Taub, M. C., Finkelstein, K. A., Moroney, J. W., Fleury, A. C., Muller, C. Y., Holman, L. L., Copeland, L. J., Miller, D. S. and Coleman, R. L., 2022. A randomized phase II trial of everolimus and letrozole or hormonal therapy in women with advanced, persistent or recurrent endometrial carcinoma: A GOG Foundation study. *Gynecol Oncol*, 164(3), 481-491.
- Soliman, P. T., Westin, S. N., Iglesias, D. A., Fellman, B. M., Yuan, Y., Zhang, Q., Yates, M. S., Broaddus, R. R., Slomovitz, B. M., Lu, K. H. and Coleman, R. L., 2020. Everolimus, Letrozole, and Metformin in Women with Advanced or Recurrent Endometrioid Endometrial Cancer: A Multi-Center, Single Arm, Phase II Study. *Clin Cancer Res*, 26(3), 581-587.

- Stasenکو, M., Tunnage, I., Ashley, C. W., Rubinstein, M. M., Latham, A. J., Da Cruz Paula, A., Mueller, J. J., Leitaو, M. M., Jr., Friedman, C. F., Makker, V., Soslow, R. A., DeLair, D. F., Hyman, D. M., Zamarin, D., Alektiar, K. M., Aghajanian, C. A., Abu-Rustum, N. R., Weigelt, B. and Cadوو, K. A., 2020. Clinical outcomes of patients with POLE mutated endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 156(1), 194-202.
- Stelloo, E., Jansen, A. M. L., Osse, E. M., Nout, R. A., Creutzberg, C. L., Ruano, D., Church, D. N., Morreau, H., Smit, V., van Wezel, T. and Bosse, T., 2017. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann Oncol*, 28(1), 96-102.
- Stelloo, E., Nout, R. A., Osse, E. M., Jurgenliemk-Schulz, I. J., Jobsen, J. J., Lutgens, L. C., van der Steen-Banasik, E. M., Nijman, H. W., Putter, H., Bosse, T., Creutzberg, C. L. and Smit, V. T., 2016. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res*, 22(16), 4215-4224.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F., 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71(3), 209-249.
- Swift, B. E. and Gien, L. T., 2022. Incorporating Molecular Diagnostics into Treatment Paradigms for Endometrial Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, 23(8), 1121-1134.
- Talhوuk, A., McConechy, M. K., Leung, S., Li-Chang, H. H., Kwon, J. S., Melnyk, N., Yang, W., Senz, J., Boyd, N., Karnezis, A. N., Huntsman, D. G., Gilks, C. B. and McAlpine, J. N., 2015. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*, 113(2), 299-310.
- Talhوuk, A., McConechy, M. K., Leung, S., Yang, W., Lum, A., Senz, J., Boyd, N., Pike, J., Anglesio, M., Kwon, J. S., Karnezis, A. N., Huntsman, D. G., Gilks, C. B. and McAlpine, J. N., 2017. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*, 123(5), 802-813.
- Travaglinو, A., Raffone, A., Mollo, A., Borrelli, G., Alfano, P., Zannoni, G. F., Insabato, L. and Zullo, F., 2020. TCGA molecular subgroups and FIGO grade in endometrial endometrioid carcinoma. *Arch Gynecol Obstet*, 301(5), 1117-1125.
- Travaglinو, A., Raffone, A., Santoro, A., Raimondo, D., Angelico, G., Valente, M., Arciuolo, D., Scaglione, G., D'alessandris, N., Casadio, P., Inzani, F., Mollo, A., Seracchioli, R. and Zannoni, G. F., 2021. Clear cell endometrial carcinomas with mismatch repair deficiency have a favorable prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, 162(3), 804-808.
- van den Heerik, A., Horeweg, N., de Boer, S. M., Bosse, T. and Creutzberg, C. L., 2021. Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy. *Int J Gynecol Cancer*, 31(4), 594-604.

- van den Heerik, A., Horeweg, N., Nout, R. A., Lutgens, L., van der Steen-Banasik, E. M., Westerveld, G. H., van den Berg, H. A., Slot, A., Koppe, F. L. A., Kommoss, S., Mens, J. W. M., Nowee, M. E., Bijmolt, S., Cibula, D., Stam, T. C., Jurgenliemk-Schulz, I. M., Snyers, A., Hamann, M., Zwanenburg, A. G., Coen, V., Vandecasteele, K., Gillham, C., Chargari, C., Verhoeven-Adema, K. W., Putter, H., van den Hout, W. B., Wortman, B. G., Nijman, H. W., Bosse, T. and Creutzberg, C. L., 2020. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 30(12), 2002-2007.
- Vermij, L., Léon-Castillo, A., Singh, N., Powell, M. E., Edmondson, R. J., Genestie, C., Khaw, P., Pyman, J., McLachlin, C. M., Ghatage, P., de Boer, S. M., Nijman, H. W., Smit, V., Crosbie, E. J., Leary, A., Creutzberg, C. L., Horeweg, N. and Bosse, T., 2022. p53 immunohistochemistry in endometrial cancer: clinical and molecular correlates in the PORTEC-3 trial. *Mod Pathol*, 35(10), 1475-1483.
- Vermij, L., Smit, V., Nout, R. and Bosse, T., 2020. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*, 76(1), 52-63.
- Vrede, S. W., van Weelden, W. J., Visser, N. C. M., Bulten, J., van der Putten, L. J. M., van de Vijver, K., Santacana, M., Colas, E., Gil-Moreno, A., Moiola, C. P., Mancebo, G., Krakstad, C., Trovik, J., Haldorsen, I. S., Huvila, J., Koskas, M., Weinberger, V., Bednarikova, M., Hausnerova, J., van der Wurff, A. A., Matias-Guiu, X., Amant, F., Snijders, M. P. L. M., Küsters-Vandeveld, H. V. N., Reijnen, C., Pijnenborg, J. M. A. and Consortium, E., 2021. Immunohistochemical biomarkers are prognostic relevant in addition to the ESMO-ESGO-ESTRO risk classification in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 161(3), 787-794.
- Wethington, S. L. and Fader, A. N., 2019. ProMisE on the horizon: molecular classification of endometrial cancer in young women. *Gynecologic Oncology*, 153(3), 465-466.
- Win, A. K., Reece, J. C. and Ryan, S., 2015. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 125(1), 89-98.
- Winterhoff, B., Thomaier, L., Mullany, S. and Powell, M. A., 2020. Molecular characterization of endometrial cancer and therapeutic implications. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 32(1), 76-83.
- Wise, M. R., Jordan, V., Lagas, A., Showell, M., Wong, N., Lensen, S. and Farquhar, C. M., 2016. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*, 214(6), 689 e681-689 e617.
- Yang, B., Xu, Y., Zhu, Q., Xie, L., Shan, W., Ning, C., Xie, B., Shi, Y., Luo, X., Zhang, H. and Chen, X., 2019. Treatment efficiency of comprehensive hysteroscopic evaluation and lesion resection combined with progestin therapy in young women with endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 153(1), 55-62.

- Yen, T. T., Wang, T. L., Fader, A. N., Shih, I. M. and Gaillard, S., 2020. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol*, 39(1), 26-35.
- Yu, S., Sun, Z., Zong, L., Yan, J., Yu, M., Chen, J. and Lu, Z., 2022. Clinicopathological and molecular characterization of high-grade endometrial carcinoma with POLE mutation: a single center study. *J Gynecol Oncol*, 33(3), e38.
- Zannoni, G. F., Bragantini, E., Castiglione, F., Fassan, M., Troncone, G., Inzani, F., Pesci, A., Santoro, A. and Fraggetta, F., 2022. Current Prognostic and Predictive Biomarkers for Endometrial Cancer in Clinical Practice: Recommendations/Proposal from the Italian Study Group. *Frontiers in Oncology*, 12.
- Zola, P., Ciccone, G., Piovano, E., Fuso, L., Peirano, E., Di Cuonzo, D., Perrone, A. M., Mandato, V. D., Zavallone, L. and Chiudinelli, F., 2021. Intensive versus minimalist follow-up in patients treated for endometrial cancer: A multicentric randomized controlled trial (The TOTEM study—NCT00916708), Wolters Kluwer Health.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : GÜLEÇ KÜÇÜKGÖZ Ümran

Eğitim

Derece	Kurum	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum	2005
Lisans	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi	1999
Ortaöğretim	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Meslek Lisesi	1993

Çalışma Tecrübesi

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Laboratuvar Teknisyeni	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi	1993-1999
Arş. Gör. Dr.	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum A.D.	2000 - 2005
Uzm. Dr.	Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü	2005 – 2007
Uzm. Dr.	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum A.D.	2007 – 2011
Yard. Doç. Dr.	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum A.D.	2011 - 2013
Doç. Dr.	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum A.D.	2013- 2019
Prof. Dr.	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum A.D	2019- Halen

Yayınlar

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler:

A1. U.K. Gulec, H.A. Parlakgumus, E.B. Kilicdag, F. Bolat, T. Bagis, "Osseous metaplasia of the endometrium".BMJ Case Rep, 1-5 pp, 2010 DOI:10.1136/bcr.04.2010.2931.

A2. S. Buyukkurt, G. Seydaoglu, C. Demir, F.T. Ozgunen , C. Evruke , A.B. Guzel , **U.K. Gulec** , O. Kadayifci., "Evaluation of the feasibility of a new method for performing chorion villus sampling.", Clin Exp Obstet Gynecol (ISI) , cilt 37(3), 190-2 pp., 2010

A3. D.Yerdelen, **UKucukgoz**, M. Karatas, "Acute motor axonal neuropathy and ophthalmoplegia association during pregnancy" J of Clin Neurosci (ISI) , cilt 18, 999-1000 pp.,2011 DOI:10.1016/j.jocn.2010.11.018

A4. U. Kucukgoz Gulec, S. Paydas, A.B. Guzel, S. Buyukkurt , G. Seydaoglu, M.A. Vardar, "Comparative analysis of CA 125, ferritin, beta-2 microglobulin, lactic dehydrogenase levels in serum and peritoneal fluid in patients with ovarian neoplasia" Med Onc (ISI), cilt 29(4), 2937-2943 pp., 2012 DOI:10.1007/s12032-012-0165-4

A5. I.F.Urunsak, **U.K.Gulec**, S. Paydas , G. Seydaoglu, A.B. Guzel, M.A. Vardar, " Adenosine deaminase activity in patients with ovarian neoplasms", Arch Gynecol Obstet (ISI), cilt 286, 155-9 pp., 2012 DOI 10.1007/s00404-012-2279-5

A6. U. Kucukgoz Gulec, F.T. Ozgunen, A.B. Guzel, S. Buyukkurt, G. Seydaoglu, I.F.Urunsak , I.C. Evruke, " An analysis of C-reactive protein, procalcitonin, and d-dimer in pre-eclamptic patients" ., Am J Reprod Immunol (ISI), cilt 68, 331-7 pp., 2012 DOI: 10.1111/j.1600-0897.2012.01171

A7. S. Buyukkurt, G. Seydaoglu, **U. Kucukgoz Gulec**, "Re: Retrospective review of diagnostic performance of intracranial translucency in detection of open spina bifida at the 11-13-week scan. " RR. Ultrasound Obstet Gynecol (ISI), cilt 39(1):115 pp; 2012 author reply 115-6. DOI: 10.1002/uog.10141.

A8. O.G. Ozturk, G. Sahin, E.D. Karacor, **U.Kucukgoz**, " Evaluation of KIR genes in recurrent miscarriage". J Assist Reprod Genet (ISI), cilt 29, 928-933 pp., 2012 DOI 10.1007/s10815-012-9811-1

A9. S. Buyukkurt, **U.K.Gulec**, " Re: Spina bifida in a 13-week fetus with a normal intracranial translucency", Prenat Diagn (ISI), cilt 32(2), 200 pp., 2012 author reply 202-3. DOI: 10.1002/pd.2918.

A10. S. Buyukkurt, F. Binokay, G. Seydaoglu, **U.Kucukgoz Gulec**, F.T. Ozgunen, C. Evruke, C. Demir, "Prenatal Determination of the Upper Lesion Level of Spina Bifida with Three-Dimensional Ultrasound". Fetal Diagn Ther (ISI), 2013, cilt:33(1), 36-40 pp. DOI: 10.1159/000341568

A11.U. Küçüköz-Güleç, R. Gümrall, A.B. Güzel, G. Khatib, M. Karakaş, M. Ilkit,"Asymptomatic groin dermatophyte carriage detected during routine gynaecologic examinations". *Mycoses (ISI)*, 2012, cilt 56(3), 250-5 pp. DOI: 10.1111/myc.12012.

A12. U. Kucukgoz Gulec , F.T. Ozgunen, A.B. Guzel, S. Buyukkurt, G. Seydaoglu, S.C. Demir, "Clinical course and complications of HELLP syndrome according to time of onset", *Clin Exp Obstet Gynecol (ISI)* , cilt 39(4):500-503 pp., 2012.

A13. A.B. Guzel, U.K. Gulec, S. Paydas, G. Khatib, D. Gumurdulu, M.A. Vardar, A. Altintas, "Preoperative evaluation, clinic characteristics, and prognostic factors of nongenital metastatic ovarian tumors: review of 48 patients" *Eur J Gynaecol Oncol (ISI)*, cilt 33(5), 493-497 pp., 2012

A14. S. Misirlioglu, A.B. Guzel, U.K. Gulec, D. Gumurdulu, M.A. Vardar, " Prognostic factors determining recurrence in early stage endometrial cancer" *Eur J Gynaecol Oncol (ISI)*, cilt 33(6):610-614 pp., 2012

A15. G. Khatib, A. B. Guzel, U. Kucukgoz, M. A. Vardar, A. Musaev, R. Melekoglu, "Mature cystic teratoma of the fallopian tube", *J Obstet Gynecol (ISI)*, 2013, cilt 33(2), 120-124 pp., 2013.DOI: 10.3109/01443615.2012.731452

A16. U. Kucukgoz Gulec, I.F. Urunsak, A.B. Guzel, F.T. Ozgunen, I.C. Evruke, S. Buyukkurt. Misoprostol for midtrimester termination of pregnancy in women with 1 or more ceserean deliveries. *Int J Gynecol Obstet (ISI)*. 2013 cilt;120(1):85-7pp. DOI: 10.1016/j.ijgo.2012.08.013.

A17. AB Guzel, U Kucukgoz Gulec, D Gumurdulu, S Buyukkurt, FT Ozgunen. Unusual adnexal mases in adolescents and young women: Massive Ovarian Oedema. *J Obstet Gynaecol.(ISI)* 2013. Cilt 33(6), 635-6. DOI: 10.3109/01443615.2012.731452.

A18. U. Kucukgoz Gulec, F.T. Ozgunen, S. Buyukkurt, A.B. Guzel, I.F. Urunsak, S.C. Demir, I.C. Evruke. Comparison of clinical and laboratory findings in early onset and late onset preeclampsia. *J Mat Fetal Neonatal Med (ISI)*. 2013. cilt 26(12):1228-33pp. DOI:10.3109/14767058.2013.776533

A19.Kucukgoz Gulec U, Khatib G, Guzel AB, Akil A, Urunsak IF, Ozgunen FT.The necessity of using tenaculum for endometrial sampling procedure with pipelle: a randomized controlled study. *Arch Gynecol Obstet (ISI)*. 2014; cilt 289(2):349-56 pp.

A20.Kucukgoz Gulec U, Gumurdulu D, Guzel AB, Paydas S, Seydaoglu G, Acikalin A, Khatib G, Zeren H, Vardar MA, Altintas A Prognostic importance of survivin, Ki-67, and topoisomerase II α in ovarian carcinoma. *Arch Gynecol Obstet (ISI)*. 2014; cilt 289(2):393-8 pp.

A21. Güzel AB, **Küçükgöz-Güleç U**, Aydın M, Gümral R, Kalkancı A, Ilkit M. Candida vaginitis during contraceptive use: the influence of methods, antifungal susceptibility and virulence patterns. *J Obstet Gynaecol (ISI)*. 2013; cilt 33(8):850-6. doi: 10.3109/01443615.2013.834306.

A22. Guzel AB, **Kucukgoz Gulec U**, Toksoz L, Cetin MT, Urunsak IF, Ozgunen FT. Unusual complication of 1st-trimester surgical abortion in patient with a septate uterus: Intrauterine fallopian tube herniation. *J Obstet Gynaecol (ISI)*. 2014;cilt 34(2):200 pp. doi: 10.3109/01443615.2013.843653

A23. **Gulec UK**, Paydas S, Guzel AB, Vardar MA, Urunsak IF, Cetin MT. The relationship between ovarian volume and serum CA-125 levels. *Eur J Gynaecol Oncol (ISI)*. 2014; cilt 35(3):280-3 pp.

A24. Açıklan A, Torun G, Bağır E, Bayram F, Zeren H, **Güleç U**, Güzel AB, Gümürdülü D. Intraoperative frozen section in ovarian neoplasms; a tertiary center experience. *Türk Patoloji Derg*. 2014;cilt 30(3):184-8 pp. doi: 10.5146/tjpath.2014.01270.

A25. Günaldı M, Erkisi M, Afşar CU, Erçolak V, Paydas S, Kara IO, Sahin B, **Gulec UK**, Secilmis A. Evaluation of Endometrial Thickness and Bone Mineral Density Based on CYP2D6 Polymorphisms in Turkish Breast Cancer Patients Receiving Tamoxifen Treatment. *Pharmacology (ISI)*. 2014;cilt 94(3-4):183-9 pp. doi: 10.1159/000363304.

A26. Dogan E, Demir SC, **Kucukgoz Gulec U**. Maternal soluble vascular cytoplasmic adhesion molecule- 1 and fibronectin levels in early and late onset preeclamptic pregnancies. *Clin Exp Obstet Gynecol (ISI)* 2014; cilt: 41(6): 681-684 pp.

A27. Açıklan A, Paydaş S, **Güleç ÜK**, Uğuz A, Gümürdülü D. A unique case of merkel cell carcinoma with ovarian metastasis. *Balkan Med J*. 2014 Dec;31(4):356-9. doi: 10.5152/balkanmedj.2014.14117.

A28. Khatib G, Guzel AB, **Gulec UK**, Gumurdulu D, Vardar MA, Altintas A Clinicopathological features and prognostic factors of the uterine sarcomas: 20 years of experience at Cukurova University. *Eur J Gynaecol Oncol (ISI)*. 2014;35(6):646-54

A29. Güneş S, Türktan M, **Güleç ÜK**, Hatipoğlu Z, Ünlügenç H, Işık G. The Comparison of Patient-Controlled Remifentanyl Administered by Two Different Protocols (Bolus and Bolus+Infusion) and Intramuscular Meperidine for Labor Analgesia. *Türk J Anaesthesiol Reanim*. 2014;42(5):264-9. doi: 10.5152/TJAR.2014.77045.

A30. **Kucukgoz Gulec U**, Paydas S, Guzel AB, Vardar MA, Khatib G, Gumurdulu D. The clinical characteristics and outcomes of cases with pure ovarian clear cell, mixed type and high-grade serous adenocarcinoma. *Arch Gynecol Obstet (ISI)*. 2015; 292(4):923-9. DOI: **10.1007/s00404-015-3699-9**

- A31.** Tuncay Özgüinen F, **Küçükgöz Güleç Ü**, Evruke İC, Demir SC, Büyükkurt S, Yapıcıoğlu H, İskit S. Fetal oropharyngeal and neck tumors: determination of the need for ex-utero intrapartum treatment procedure. *Balkan Med J* 2015;32:221-5.
- A32.** Musaev A, Guzel AB, Khatib G, **Gulec UK**, Vardar MA, Altintas A, Gumurdulu D. Assessment of primary radical hysterectomy and neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy in Stage IB2, IIA bulky cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol (ISI)*. 2015;36(5):579-84.
- A33.** Eskiörük İ, **Küçükgöz Güleç Ü**, Paydaş S, Güzel AB, Vardar MA, Bağır E. Primitive uterine neuroectodermal tumours: Two case reports. *Turk J Obstet Gynecol*. 2015;12(3):185-187. doi: 10.4274/tjod.58295.
- A34.** Mungan NÖ, Kör D, Büyükkurt S, Atmış A, **Güleç Ü**, Satar M. Propionic acidemia: a Turkish case report of a successful pregnancy, labor and lactation. *J Pediatr Endocrinol Metab (ISI)*. 2016 1;29(7):863-6. doi: 10.1515/jpem-2015-0451.
- A35.** Khatib G, **Küçükgöz Güleç Ü**, Barış Güzel A, Uygur B, Seydaoğlu G, Gümürdülü D, Vardar MA. A Single-Institution Radical Surgery Results in Stage IB2/IIA2 (Bulky) Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer (ISI)*. 2016;26(8):1480-4. doi: 10.1097/IGC.0000000000000786.
- A36.** Khatib G, Soysal C, Çetin C, **Güleç ÜK**, Güzel AB, Keskin N, Vardar MA, Gümürdülü D. Does preoperative neutrophil to lymphocyte or platelet to lymphocyte ratios have a role in predicting borderline ovarian tumors? *J Ovarian Res (ISI)*. 2016 ;8;9(1):78.
- A37.** Khatib G, Guzel AB, **Gulec UK**, Vardar MA. A novel technique: Carbon dioxide gas-assisted total peritonectomy, diaphragm and intestinal meso stripping in open surgery for advanced ovarian cancer (Çukurova technique). *Gynecol Oncol (ISI)*. 2017;146(3):674-675. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.07.132.
- A38.** **Kucukgoz Gulec U**, Sucu M, Ozgunen FT, Buyukkurt S, Guzel AB, Paydas S. Spot Urine Protein-to-Creatinine Ratio to Predict the Magnitude of 24-Hour Total Proteinuria in Preeclampsia of Varying Severity. *J Obstet Gynaecol Can (ISI)*. 2017;39(10):854-860. doi: 10.1016/j.jogc.2017.04.035.
- A39.** B. Kocak, **U.K. Gulec**, G. Khatib, A.B. Guzel, D. Gumurdulu, S. Paydas, M.A. Vardar. Clinicopathological features and prognostic factors of ovarian sex-cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol (ISI)*. - ISSN: 0392-2936 XXXVIII, n. 5, 2017. doi: 10.12892/ejgo3459.2017.
- A40.** Temur I, **Kucukgoz Gulec U**, Paydas S, Guzel AB, Sucu M, Vardar MA. Prognostic value of pre-operative neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte count, mean platelet volume, and platelet/lymphocyte ratio in endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol (ISI)*. 2018;226:25-29. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.05.028.

A41. Vardar MA, **Gulec UK**, Guzel AB, Gumurdulu D, Khatib G, Seydaoglu G. Laparoscopic surgery for low, intermediate and high-risk endometrial cancer. *J Gynecol Oncol (ISI)*. 2019;30(2):e24. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e24.

A42. Kucukgoz Gulec U, Kilic Bagir E, Paydas S, Guzel AB, Gumurdulu D, Vardar MA. Programmed death-1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expressions in type 2 endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet (ISI)*. 2019 May 10. doi: 10.1007/s00404-019-05180-2.

A43. Umran Kucukgoz Gulec, Semra Paydas, Derya Gumurdulu, Ahmet Baris Guzel, Emine Kilic Bagir, Mehmet Ali Vardar. Are Uterine Grade 3 Endometrioid Adenocarcinoma and Carcinosarcoma Really Clinically Similar? *Indian Journal of Gynecologic Oncology* 2019 17:48.

A44.Kucukgoz Gulec U, Kilic Bagir E, Paydas S, Guzel AB, Gumurdulu D, Vardar MA. Prognostic significance of programmed death-1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in uterine carcinosarcoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Jan;244:51-55. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.11.006.

A45.Güzel AB, Khatib G, **Küçükgöz Güleç Ü**, Gümürdülü D, Vardar MA. The impact of morbid obesity on survival of endometrial cancer. *Türk J Obstet Gynecol*. 2020 Sep;17(3):209-214. doi: 10.4274/tjod.galenos.2020.83773.

A46.Urunsak İF, Khatib G, Vardar MA, Guzel AB, **Kucukgoz-Gulec U**, Seyfettinoğlu S. Challenges on the morbidly obese endometrial cancer surgery: Laparotomy or laparoscopy, lymphadenectomy or no lymphadenectomy? *Ginekolo Pol*. 2020;91(8):453-459. doi: 10.5603/GP.2020.0077.

A47.Khatib G, **Gulec UK**, Guzel AB, Bagir E, Paydas S, Vardar MA. Prognosis Trend of Grade 2 Endometrioid Endometrial Carcinoma: Toward Grade 1 or 3? *Pathol Oncol Res*. 2020 Oct;26(4):2351-2356. doi: 10.1007/s12253-020-00836-w.

A48. Khatib G, Cicek Y, Guzel Y, **Kucukgoz Gulec U**, Güzel AB, Vardar MA. Vessel-preserving en bloc adventitial excision of a bulky tumor involving the iliac artery. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Dec;31(12):1608-1609. doi: 10.1136/ijgc-2021-002794.

A49.Akcabay C, Islek F, Arslan E, Kayapinar M, Demir C, Evruke C, Buyukkurt S, Sucu M, **Kucukgoz Gulec U**. Perinatal outcomes of the antenatally diagnosed omphalocele cases: a single tertiary center experience. *Ginekolo Pol*. 2021 Apr 29. doi: 10.5603/GP.a2021.0071.

A50. Sucu M, **Kucukgoz Gulec U**, Paydas S, Guzel AB, Kilic Bagir E, Vardar MA. Clinicopathologic characteristics and prognosis comparison of the uterine high grade endometrial carcinomas. *Ginekolo Pol*. 2021;92(4):278-283. doi: 10.5603/GP.2020.0184.

A51. Vardar MA, Guzel AB, Taskin S, Gungor M, Ozgul N, Salman C, **Kucukgoz-Gulec U**, Khatib G, Taskiran C, Dündar I, Ortac F, Yuce K, Terek C, Simsek T, Ozsaran A, Onan A, Coban G, Topuz S, Demirkiran

F, Takmaz O, Kose MF, Gocmen A, Seydaoglu G, Gumurdulu D, Ayhan A. Could the Long-Term Oncological Safety of Laparoscopic Surgery in Low-Risk Endometrial Cancer also Be Valid for the High-Intermediate- and High-Risk Patients? A Multi-Center Turkish Gynecologic Oncology Group Study Conducted with 2745 Endometrial Cancer Cases. (TRSGO-End-001). *Curr Oncol*. 2021 Oct 29;28(6):4328-4340. doi: 10.3390/curroncol28060368.

A52. Khatib G, Seyfettinoglu S, Guzel AB, **Gulec UK**, Unlugenc H, Vardar MA. Feasibility and rationale of a novel approach in advanced ovarian cancer surgery: Bat- shaped en-bloc total peritonectomy and total hysterectomy salpingo-oophorectomy with or without rectosigmoid resection (Sarta-Bat approach). *Gynecol Oncol*. 2021 Apr;161(1):97-103. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.11.011. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33234261.

A53. Eroglu EC, Tunug S, Geckil OF, Gulec UK, Vardar MA, Paydas S. Discovery of metabolomic biomarkers for discriminating platinum-sensitive and platinum-resistant ovarian cancer by using GC-MS. *Eur J Mass Spectrom (Chichester)*. 2021 Nov 22;14690667211057996. doi: 10.1177/14690667211057996.

A54. Gungorduk K, Muallem J, Aşıcıoğlu O, Gülseren V, **Güleç ÜK**, Meydanlı MM, Sehouli J, Özdemir A, Şahin H, Khatib G, Miranda A, Boran N, Şenol T, Yıldırım N, Turan T, Oge T, Taşkın S, Vardar MA, Ayhan A, Muallem MZ. Survival outcomes of women with grade 3 endometrioid endometrial cancer: the impact of adjuvant treatment strategies. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Aug 27. doi: 10.1007/s00404-021-06187-4. Epub ahead of print. PMID: 34448946.

A55. Ayhan A, Gungorduk K, Khatib G, Fırat Cüylan Z, Boran N, Gökçü M, Çelik H, Özgül N, Akbayir Ö, Şimşek T, Bakay A, Faruk Köse M, Tunç M, **Küçükgoz Güleç Ü**, Koç S, Kuşçu E, Vardar MA, Akilli H, Taskiran C, Mutlu Meydanlı M. Prognostic factors and survival outcomes of women with uterine leiomyosarcoma: A Turkish Uterine Sarcoma Group Study-003. *Curr Probl Cancer*. 2021 Oct;45(5):100712. doi: 10.1016/j.crrproblcancer.2021.100712.

A56. Khatib G., Seyfettinoglu S., Guzel A., **Gulec Ü.**, Unlugenc H., Vardar M., "Feasibility and rationale of a novel approach in advanced ovarian cancer surgery: Bat- shaped en-bloc total peritonectomy and total hysterectomy salpingo-oophorectomy with or without rectosigmoid resection (Sarta-Bat approach).", *Gynecologic oncology*, 2020.

A57. Khatib G, Köse S, Bağır E, **Küçükgoz Güleç Ü**, Güzel AB, Vardar MA. Cardiophrenic and costophrenic lymph node resection via subxiphoid approach only. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2022 Jun 1;23(2):124-125. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2022.2021-9-2.

A58. Akilli R, **Kucukgoz Gulec U**, Deniz A, Aikimbaev K, Akcabay C, Seydaoglu G. Uterine arcuate artery calcification as a potential marker of cardiovascular risk-a preliminary study. *Menopause*. 2022 Aug 1;29(8):905-910. doi: 10.1097/GME.0000000000001997.

A59. Eroglu EC, **Kucukgoz Gulec U**, Vardar MA, Paydas S. GC-MS based metabolite fingerprinting of serous ovarian carcinoma and benign ovarian tumor. *Eur J Mass Spectrom (Chichester)*. 2022 Feb;28(1-2):12-24. doi: 10.1177/14690667221098520. Epub 2022 May 3. PMID: 35503418.

A60. Khatib G, Vardar MA, Güzel AB, **Küçükgöz Güleç Ü**, Köse S, Seyfettinoğlu S, Sucu M, Gümürdülü D. Predictability of lymph node involvement in uterus-confined endometrioid endometrial cancer by tumour size, pattern and location measured with transvaginal ultrasonography: can we save time? *J Obstet Gynaecol*. 2022 Oct;42(7):3142-3148. doi: 10.1080/01443615.2022.2106831. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35934993.

A61. Khatib G, Misirlioglu M, Durgay Z, **Kucukgoz Gulec U**, Güzel AB, Vardar MA. Live surgical anatomy of the right upper quadrant after cytoreductive surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 Feb 6;33(2):310-311. doi: 10.1136/ijgc-2022-003894.

A62. Khatib G, Seyfettinoglu S, Kose S, **Kucukgoz Gulec U**, Avcı A, Güzel AB, Ünal İ, Paydas S, Vardar MA. The Cukurova score in the prediction of primary cytoreduction in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 Nov 9;ijgc-2023-004736. doi: 10.1136/ijgc-2023-004736. Epub ahead of print. PMID: 37945055.

A63. Khatib G, Misirlioglu M, Varli M, **Kucukgoz Gulec U**, Güzel AB, Vardar MA. Right diaphragmatic peritonectomy in extensive involvement of the coronary area: no touch principle. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 Nov 6;33(11):1821-1822. doi: 10.1136/ijgc-2023-004446.

A64. Vardar MA, Khatib G, Güzel AB, **Küçükgöz Güleç Ü**, Mısırlıoğlu M. Laparoscopic radical hysterectomy and total vaginectomy for vaginal malignant melanoma with cervical metastasis. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2023 Mar 15;24(1):84-85. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2022.2022-4-5. PMID: 36919709;

A65. Bayram E, Khatib G, **Kucukgoz-Gulec U**, Guzel AB, Vardar MA, Paydas S. Comparison of the effectiveness of liposomal doxorubicin and gemcitabine in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer receiving third-line chemotherapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Jul;27(14):6618-6626. doi: 10.26355/eurrev_202307_33132.

A.66. Seyfettinoglu S, Khatib G, **Güleç ÜK**, Güzel AB, Gümürdülü D, Vardar MA. Prognostic significance of omental disease and the role of omentectomy in non-endometrioid endometrial cancer. *Ginekol Pol*. 2023;94(10):823-830. doi: 10.5603/gpl.92225.

EKLER

EK1. FIGO 2023 Endometrium Kanseri Evrelemesi

EVRE I	UTERUSA SINIRLI HASTALIK & İYİ PROGNOZLU
IA	Endometriuma sınırlı hastalık, ya da agresif olmayan histolojik tiplerde LVAİ olmayan ya da fokal olan olgularda ^a yüzeysel (<%50) myometrial invazyon, ya da iyi prognozlu hastalık IA1 Endometrial polibe sınırlı hastalık, ya da endometriuma sınırlı hastalık IA2 Agresif olmayan histolojik tiplerde LVAİ olmayan ya da fokal olan olgularda <%50 myometrial invazyon IA3 Uterus ve overde sınırlı olan düşük dereceli endometrioid karsinomlar ^b
IB	Agresif olmayan histolojik tiplerde, LVAİ olmayan ya da fokal olan olgularda, ≥%50 myometrial invazyon
IC	Agresif histolojik tiplerde ^c polip veya endometriuma sınırlı tümör
EVRE II	EKSTRAUTERİN YAYILIM OLMADAN SERVİKAL STROMAL İNVAZYON YA DA AŞIKAR LVAİ, YA DA MYOMETRİAL İNVAZYONU OLAN AGRESİF HİSTOTİPLER
IIA	Servikal stromal invazyon
IIB	Aşikâr LVAİ
IIC	Agresif histolojik tipler ^c , herhangi bir myometrial invazyonda
EVRE III	LOKAL ve/veya REJYONEL TÜMÖR YAYILIMI (Herhangi bir histolojik tipte)
IIIA	Uterin seroza, adneks ya da her ikisinin tutulumu; direk invazyon ya da metastaz IIIA1 Over ya da fallop tüpü yayılımı (Evre IA3 dışında kalan olgular) IIIA2 Uterin subseroza tutulumu ya da uterin seroza aşımı
IIIB	Vajen ve/veya parametrial tutulum ya da metastaz, pelvik periton tutulumu IIIB1 Vajen ve/veya parametriumu direk invazyon ya da metastaz IIIB2 Pelvik periton tutulumu
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı IIIC1 Pelvik lenf nodu metastazı IIIC1i Mikrometastaz ^d IIIC1ii Makrometastaz IIIC2 Paraaortik lenf nodu metastazı ± Pelvik lenf nodu metastazı IIIC2i Mikrometastaz IIIC2ii Makrometastaz

EVRE IV	MESANE VE/VEYA BARSAK MUKOZASI TUTULUMU VE/VEYA UZAK METASTAZ
IVA	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu
IVB	Pelvis dışı abdominal peritoneal metastaz
IVC	Uzak metastaz: renal ven üzeri lenf nodu /inguinal lenf nodu, akciğer, karaciğer, kemik, beyin
	MOLEKÜLER SINIFLAMA BİLİNİRSE;
	Evre I ve II: Cerrahi, anatomik ve histolojik bulgular eşliğinde evre I ve II olan olgularda, moleküler sınıflama evreye alt karakter olarak “m” harfi eklenerek yazılmalıdır. FIGO Evre III: Moleküler klasifikasyona göre modifikasyon yapılmaz, ancak p53 anormallliği, Evre IIIm-p53abn şeklinde belirtilir. FIGO Evre IV: Moleküler klasifikasyona göre modifikasyon yapılmaz.
Evre IAm- POLEmut	POLEmut endometrium karsinomu, uterin korpusta sınırlı ya da servikal tutulum mevcut (LVAİ derecesi ve histolojik tipten bağımsız olmak üzere)
Evre IICm- p53abn	P53abn endometrium karsinomu, uterin korpusta sınırlı, herhangi bir myometrial invazyon, ± servikal invazyon (LVAİ derecesi ve histolojik tipten bağımsız olmak üzere)

a: Aşık/belirgin LVAİ tanımı WHO 2021: ≥ 5 damar invazyonu; **b:** Ovarian tümör tek taraflı, overe sınırlı olmalı, kapsül invazyonu / rüptür olmamalı; **c:** grade 3 endometrioid adenokarsinom, seröz adenokarsinomlar, berrak hücreli adenokarsinomlar, mezonefrik benzeri karsinomlar, gastrointestinal tip müsinöz endometriyal karsinom, de-differansiye karsinomlar ve karsinosarkomlar tanım gereği yüksek dereceli olarak kabul edilir; **d:** makrometastaz >2 mm, mikrometastaz 0.2–2 mm ve/veya >200 hücre.

EK2. Etik Kurul Onayı Belgesi

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı		Tarih
108		12 Şubat 2021

KARAR NO 27- Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Semra Paydaş yönetiminde, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Emine Bağır Kılıç ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. M. Bertan Yılmaz'ın katkılarıyla, Prof. Dr. Ümran Küçüköz Güleç tarafından yürütülmesi öngörülen "Yüksek Riskli Endometrium Kanseri Moleküler Sınıflama ve Klinik Önemi" başlıklı doktora tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.