



T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ENDOMETRİUM KANSERLİ OLGULARDA MSI(MİKROSATELLİT
İNSTABİLİTE) SIKLIĞI,KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE
İNFLAMASYON PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Alptekin KÜÇÜK

DANIŞMAN

Dr. Öğrt.Üyesi Hacer DEMİR

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ B.D.**

AFYONKARAHİSAR 2020

**ENDOMETRİUM KANSERLİ OLGULARDA MSI(MİKROSATELLİT
İNSTABİLİTE) SIKLIĞI,KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE
İNFLAMASYON PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Alptekin KÜÇÜK

DANIŞMAN

Dr. Öğrt.Üyesi Hacer DEMİR

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ B.D.**

AFYONKARAHİSAR 2020

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

**ENDOMETRİUM KANSERLİ OLGULARDA
MSI(MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE)
SIKLIĞI,KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE
İNFLAMASYON PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Alptekin KÜÇÜK

TEZ DANIŞMANI: Dr.Öğrt.Üyesi Hacer DEMİR

AFYONKARAHİSAR 2020

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : ENDOMETRİUM KANSERLİ OLGULARDA
MSI(MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE) SIKLIĞI, KLİNİKOPATOLOJİK
ÖZELLİKLERİ VE İNFLAMASYON PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ

Tezi Hazırlayan : Arş.Grv. Dr. Alptekin KÜÇÜK

Tez Savunma Tarihi : 21.12.2020

Tez Kabul Tarihi : 21.12.2020

Tez Danışmanı : Dr. Öğrt. Üyesi Hacer DEMİR

İş bu çalışma, jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA
UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Memnune Sena ULU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Nefroloji Bilim Dalı

Üye

Dr.Öğretim Üyesi:Hacer DEMİR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Üye

Doç.Dr. Muraz ARAZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

DEKAN

Prof. Dr. Necip Becit

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca desteğini esirgemeyen, sadece çalışma ortamında değil her zaman yanımda olduğunu hissettiğim hocam Prof.Dr. M.Sena ULU'ya, tezimin başlangıcından sonuna kadar bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, sabırla ve hoşgörüsüyle yardımcı olan tez danışman hocam Dr.Öğrt.Üyesi Hacer DEMİR'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana rehberlikte bulunan, klinik tecrübelerimin gelişmesinde katkısı olan değerli bölüm hocalarıma,

Hem asistanlık eğitimim hem de tezimin yazımı esnasında her türlü sorumda hoşgörü ile cevap aldığım Uzm.Dr. İsmail BEYPINAR ve Uzm.Dr. Sinan KAZAN'a,

Asistanlık serüvenine beraber başladığımız eşkıdemlilerim olan Alper, Ebru, Gökçe ve ilk çömezim Yusuf olmak üzere dahiliye asistanı arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve hastaların izleminde desteklerini gördüğüm hemşire ve tüm klinik personeline,

Tezimde patoloji verilerimin hazırlanmasında ve yorumlanmasında çok emeği olan Patoloji A.B.D.'da görevli Dr.Öğrt.Üyesi Çiğdem ÖZDEMİR'e, Mihrican AYDIN ÖZGÜR'e, Gözde başta olmak üzere tüm Patoloji asistanlarına,

Eşim İffet'e, benim bugünlere kadar gelmemde emeklerini ödeyemeyeceğim annem ve babama,

Tezimin hazırlanmasındaki desteğinden dolayı AFSÜ BAP Birimine,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Alptekin KÜÇÜK
AFYONKARAHİSAR 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
I.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 UTERUS ANATOMİSİ.....	3
2.2. ENDOMETRİUM HİSTOMORFOLOJİSİ	3
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.4. RİSK FAKTÖRLERİ	4
2.4.1. OBEZİTE.....	5
2.4.2 KARŞILANMAMIŞ ÖSTROJEN.....	5
2.4.3.KRONİK ANOVULASYON	5
2.4.4. DİYABET	5
2.4.5. REPRODUKTİF KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLER.....	6
2.4.6. YAŞ.....	6
2.4.7. TAMOXİFEN KULLANIMI	6
2.4.8. AİLE ÖYKÜSÜ	6
2.4.9. GENETİK YATKINLIK	6
2.4.10. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ.....	7
2.5 KORUYUCU FAKTÖRLER.....	8
2.5.1. FİZİKSEL AKTİVİTE.....	8

2.5.2. EMZİRME	8
2.5.3. SİGARA KULLANIMI	8
2.5.4. HORMONAL KONTRASEPSİYON.....	8
2.6. KLİNİK	8
2.7. TANI	10
2.7.1. ENDOMETRİAL BİYOPSİ	10
2.7.2. HİSTEROSKOPİ	10
2.7.3. ULTRASOUND	10
2.7.4 BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ.....	11
2.7.5 MANYETİK REZONANS	11
2.8 PATOGENEZ	11
2.8.1. TİP 1 ENDOMETRİOİD KARSİNOM.....	12
2.8.2 TİP 2 NON ENDOMETRİOİD TİP ENDOMETRİOİD KARSİNOM	12
2.8.3 MİKST TİP ADENOKARSİNOM.....	12
2.9 ENDOMETRİAL KARSİNOMLARIN HİSTOLOJİK TİPLERİ.....	12
2.9.1. ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM.....	13
2.9.2. MÜSİNÖZ KARSİNOM	14
2.9.3 SERÖZ ADENOKARSİNOM.....	14
2.9.4. BERRAK HÜCRELİ ADENOKARSİNOM.....	14
2.9.5. MİKST KARSİNOMLAR.....	14
2.9.6. YASSI HÜCRELİ KARSİNOM	14
2.9.7. UNDİFFERANSİYE KARSİNOM	15

2.9.8. KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM.....	15
2.9.9. TRANSİZYONEL HÜCRELİ KARSİNOM	15
2.10. EVRELEME.....	15
2.11. YAYILIM YOLLARI	17
2.12. PROGNOTİK FAKTÖRLER	17
2.12.1. YAŞ.....	18
2.12.2. HİSTOLOJİK TİP	18
2.12.3. HİSTOLOJİK GRADE	18
2.12.4. MYOMETRİAL İNVAZYON	18
2.12.5. LENFOVASKÜLER ALAN İNVAZYONU	18
2.12.6. İSTMUS-SERVİKS YAYILIMI	18
2.12.7. LENF NODU METASTAZI	19
2.12.8. TÜMÖR BÜYÜKLÜĞÜ.....	19
2.12.9. PERİTON SİTOLOJİSİ.....	19
2.12.10. HORMON RESEPTÖR YAPISI.....	19
2.12.11. DNA PLÖİDİ.....	19
2.12.12. GENETİK/MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER	20
2.13. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLER.....	21
2.13.1. ÖSTROJEN VE PROGESTERON RESEPTÖRÜ(ER,PR).....	21
2.13.2. P53	21
2.13.3. SİTOKERATİN 18 VE SİTOKERATİN 19	22
2.13.4. PAX 8.....	22

2.13.5. E-KADHERİN.....	22
2.13.6. BETA KATENİN	22
2.13.7. CDX2	23
2.13.8. DNA MİSTMATCH TAMİR GEN PROTEİNLERİ (MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2).....	23
2.13.9. P16	23
2.14. ENDOMETRİUM KANSERİNDE MOLEKÜLER YAKLAŞIM.....	24
2.14.1. FOSFATİDİLİNOSİTOL-3-KİNAZ (PI3K)/AKT YOLAĞI	25
2.14.2. RAS/RAF/MEK YOLAĞI.....	25
2.14.3. E-KADHERİN/B-KATENİN YOLAĞI.....	25
2.14.4. EGFR AİLESİ.....	26
2.14.5. POLİ (ADP-RİBOZ) POLİMERAZ (PARP) YOLAĞI.....	27
2.14.6. YANLIŞ EŞLEŞME TAMİR (MMR) SİSTEMİ	27
2.14.7. MİKROSATELLİT İNSTABİLİTESİ.....	30
2.15. TEDAVİ.....	31
2.15.1. PRİMER TEDAVİ.....	31
2.15.2. ADJUVAN TEDAVİ.....	32
2.15.3. REKÜRREN VEYA METASTATİK HASTALIKTA TEDAVİ.....	34
III. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	35
3.1. OLGULAR.....	35
3.2. YÖNTEM.....	35

3.3. İSTATİKSEL ANALİZ	40
IV. BULGULAR	41
V. TARTIŞMA	51
VI. SONUÇ.....	55
VII. ÖZET.....	56
VIII. ABSTRACT.....	58
IX. KAYNAKLAR.....	60

SİMGE ve KISALTMALAR

PKOS:POLİKİSTİK OVER SENDROMU

HNPCC:HEREDİTER NON POLİPOZİS KOLOREKTAL KARSİNOM

MSI:MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE

MSS:MİKROSATELLİT STABİLİTE

DNA:DEOKSİRİBO NÜKLEİK ASİT

MMR:YANLIŞ EŞLEŞME TAMİR

MLH-1:MUTL HOMOLOG 1

MSH-2:MUTS HOMOLOG 2

MSH-6:MUTS HOMOLOG 6

SHBG:SEKS HORMONU BAĞLAYAN GLOBULİN

DSÖ:DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ

D/C:DİLATASYON VE KÜRETAJ

NLR:NÖTROFİL LENFOSİT ORANI

SIİ2:SİSTEMİK İNFLAMASYON İNDEKSİ

TVUSG:TRANSVAJİNAL ULTRASONOGRAFİ

K-RAS:KİSTEN RAT SARKOMA

FIGO:ULUSLARARASI JİNEKOLOJİ VE OBSTETRİ FEDERASYONU

PTEN:FOSFOTAZ VE TENSİN HOMOLOGU

BRAF:B-RAF ADLI BİR PROTEİNİN KODLAYAN İNSAN GENİ

IMRT:YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ

Mİ:MYOMETRİAL İNVAZYON

HE:HEMATOKSİLEN EOZİN



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1:Dünya Sağlık Örgütü'nün Endometrial Hiperplazi Sınıflaması.....	7
Tablo 2:Postmenopozal Uterin Kanama Sebepleri.....	9
Tablo 3:Tip 1 ve Tip 2 EK'nin Özellikleri.....	11
Tablo 4:Endometrium Karsinomu Patolojik Alt Tipleri	13
Tablo 5:Endometrioid Adenokarsinomların Histolojik Derecelendirilmesi.....	13
Tablo 6:2009 FIGO Evreleme Sistemine Göre Endometrium Kanseri Evrelemesi	16
Tablo 7:Endometrium Kanseri Prognostik Faktörler	17
Tablo 8:Tip 1 ve Tip2 Endometrium Kanseri Görülen Genetik Değişiklikler ve Oranları	24
Tablo 9:DNA Hasar Onarım Mekanizmaları	28
Tablo 10:Olguların Klinikopatolojik Özelliklerine Göre Dağılımları	41
Tablo 11:MSI Saptanan Olguların Evre,Yaş ve Grade ile İlişkisi.....	43
Tablo 12:Olgularımızın Klinikopatolojik Özellikleri ile İnflamasyon Parametrelerinin MSI ve MSS Tümörlü Alt Gruplarıyla İlişkisi.....	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:Uterus Anatomisi.....	3
Şekil 2:2009 FIGO Evreleme Sistemine Göre Endometrium Kanseri Evrelemesi.....	15
Şekil 3:Endometrial Karsinogenezisin Alternatif Modelleri	20
Şekil 4:WNT Yolağı	26
Şekil 5:Endometrium Kanselerinde Aktifleşen Yolaklar,Tedavi Hedefleri	27
Şekil 6:Normal MMR Mekanizması Şeması	29
Şekil 7:Hücre Ölümü ile Sonuçlanan MMR Mekanizması Şeması.....	29
Şekil 8:Parafin Bloklarımızın İşlemlerinin Yapıldığı Cihaz.....	37
Şekil 9:Parafin Bloklardan Alınan Bazı Örneklerin Lama Yayılmış Fotoğrafı	37
Şekil 10:MLh-1 Tümör Hücrelerinde Total Kayıp,Lenfositler Kuvvetli Pozitif(x200)...	38
Şekil 11:PMS-2 immünohistokimyasal Çalışmasında Tümör Hücrelerinde Total Kayıp, Normal Endometrial Gland Nükleuslarında, Lenfositlerde Kuvvetli Pozitif Reaksiyon (x100).....	38
Şekil 12:PMS-2 İmmünohistokimyasal Çalışmasında Hem Tümör Hücre Nükleuslarında Hem de Stromal Elemanlar, Lenfositlerde Kuvvetli Nükleer Pozitif Reaksiyon (x200)	39
Şekil 13:Endometrioid Adenokarsinom, Kribriform Yapılar ve Villus Yapıları Oluşturan Adenoid Yapılardan Oluşan tümör (x100 HE).....	39
Şekil 14:Papiller Yapılar Yapan, Oldukça Pleomorfik Hücrelerden Oluşan Seröz Karsinom (x200 HE).....	40

Şekil 15:Tanı Evresi ve MSI Durumu İlişkisi.....	44
Şekil 16:MSI Durumuna Göre OS Grafiği.....	48
Şekil 17:mlh-1/pms-2 Ekspresyon Kaybının MSS'ye Göre OS Grafiği	49
Şekil 18:pms-2 Expresyon Kaybının MSS'ye Göre OS Grafiği	50



I.GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir(1). Tüm kadın kanserleri arasında meme, akciğer ve kolorektal kanserlerin ardından dördüncü sıradadır(2). Nulliparite, menopoza ileri yaşta girme, obezite, polikistik over sendromu (PKOS), östrojen salgılayan tümörler, tamoksifen kullanımı, diyabet ve Herediter Nonpolipozis Kolon Kanseri (HNPCC) endometrium karsinomu için bilinen risk faktörleri olarak sayılabilir.

Endometrium kanserinin iki klinikopatolojik alt grubu tanımlanmıştır: Östrojene bağımlı (Tip 1; endometrioid) ve östrojen bağımsız (Tip 2; nonendometrioid). Her alt tipte özgün genetik değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler endometrioid tiplerde mikrosatellit instabilitesi, *PTEN*, *PIK3CA*, *K-ras* ve *CTNBI* (β -catenin) mutasyonları şeklindeyken, nonendometrioid tiplerde (daha çok seröz ve berrak hücreli tip) *p53* mutasyonu ve kromozomal instabilite şeklindedir. Gelişmiş ülkelerde saptanan endometrium kanserlerinin yaklaşık %80'i endometrioid tiptedir(3).

Endometrium karsinomu hastalarının %90'ında asıl yakınma anormal uterin kanama olup en sık postmenopozal kanama olarak görülür. Perimenopozal ve anovulatuvar premenopozal hastalarda ise intermenstrüel kanama ya da uzun süreli yoğun kanamada şüphe duyulmalıdır. Endometrium karsinomuna bağlı meydana gelen ölümlerin nedenleri, tanı gecikmesinin yanında hastalığın prognozunun önceden öngörmede yetersizlik ve bundan dolayı tedavi başarısızlıkları, ileri evrelerde kemoterapiye ve hormonoterapiye verilen yanıtın az olması olarak kabul edilebilir(4).

Diğer solid tümörlerde olduğu gibi endometrium kanserlerinde de birçok moleküler genetik çalışma yapılmıştır. Endometrium kanserine yönelik yapılan moleküler çalışmalarda birçok sinyal ileti yolağının aktifleştiği ve bu yolaklarda görev alan birçok gen ve proteinde değişikliğin olduğu bilinmektedir. Bu konuyla ilgili mikrosatellit instabilitesi (MSI) üzerinde en sık durulan moleküler değişikliklerden biridir(5). Mikrosatellitler 2-4 nükleotidden oluşan ve ardışık olarak 3-100 kez

tekrarlanan dizilerdir. Tekrar sayısı arttıkça DNA replikasyonu sırasında insersiyon veya delesyon şeklinde hatalar oluşması olasılığı artar. Normal bir hücrede bu hatalar MMR genleri (*Mismatch repair genes*) aracılığı ile tanınır ve onarılır. MSI, yanlış eşleşme onarımında rol oynayan proteinleri kodlayan genlerden (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2, MLH3, EXO1) herhangi birinde mutasyon veya epigenetik değişiklik sonucunda ilgili proteinlerde işlev yetersizliğine neden olur(6).

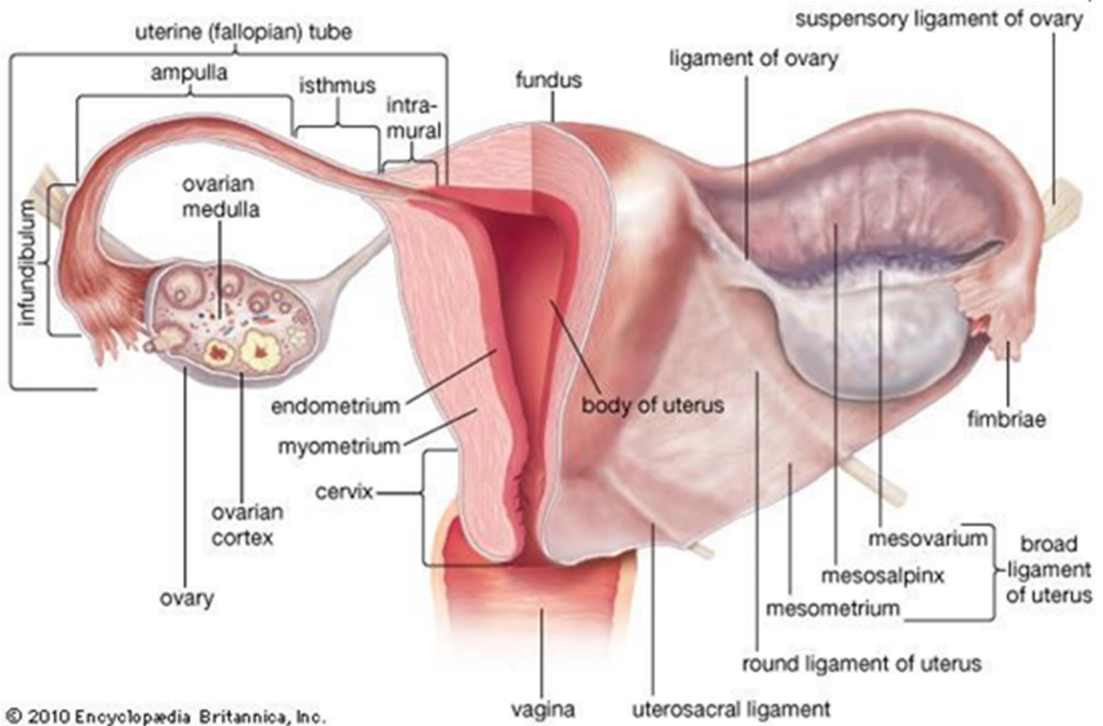
Ailesel polipsiz kolon kanseri ilişkili sendromların(LYNCH Sendromu) bir komponenti olan, ailesel kolorektal kanserlerin %90'ı ve endometrium kanserlerinin %75'inde MSI saptanır. Ayrıca sporadik kolorektal kanserlerin %12'sinde ve sporadik endometrium kanserlerinin %25-30'unda da MSI gözlenmektedir(7).

Biz de bizim polikliğimize başvuran hastalarımızın MSI(MikroSatellit İnstabilite) görülme sıklığını,prognoz ve klinikopatoloji ile ilişkisini araştırmayı planladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. UTERUS ANATOMİSİ

Uterus rektum ve mesane arasında yerleşmiş olup pelvik peritonla kaplıdır. Pozisyonu round ligament ve uteroovarian ligament tarafından desteklenmektedir. Uterin korpus, fundus ve isthmus olmak üzere üç bölüme ayrılmaktadır. Uterusu internal iliak arterden gelen uterin arter besler. Uterusun venleri plexus venosus uterinus denilen bir plexus oluşturur. Bu plexustan çıkan uterin venler, vena iliaca interna'ya açılırlar. Uterusun orta ve alt kısımlarının lenfleri, broad ligament aracılığıyla pelvik lenf nodlarına gider. Uterus fundusunun lenfatik drenajı broad ligament aracılığıyla eksternal iliak ve inguinal lenf nodlarına ulaşmaktadır. Fundus uteriden başlayan lenf damarları, ovaryumunkilerle birlikte lateral aortik ve paraaortik lenf düğümlerine gitmektedir(8).



ŞEKİL 1:Uterus Anatomisi

2.2. ENDOMETRİUM HİSTOMORFOLOJİSİ

Reproduktif dönemde normal endometrium overlerden salgılanan hormonların etkisi ile siklik değişiklikler gösterir. Bu dönemde endometrium, bazal (stratum basale) ve fonksiyonel superfisyal

(stratum spongium) olarak isimlendirilen iki ana tabakadan oluşur. Endometrium, uterusun bölgelerine göre de farklı morfolojik özelliklere sahiptir. Alt uterin segmentlerde endometrial mukoza daha incedir ve hormonal cevap daha düşüktür. Uterin kavitenin geri kalanında ise hormonal uyarılara tam cevap gözlenmektedir. Bazal tabaka endometriumun rezerv hücre katmanıdır. Menstruasyon sırasında ya da küretaj ile yüzeysel endometriumun kaybı sonrasında endometriumun yenilenmesi görevine sahiptir. Normal endometrium epitelyal ve mezenşimal elemanlar içerir. Epitelyal elemanlar, yüzeysel örtü ve gland epiteli; mezenşimal elemanlar, stromal hücreler, hematolenfoid hücreler, retikülin ağ ve vasküler yapılarıdır(9).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Gelişmiş ülkelerde en sık rastlanan jinekolojik malign tümör EK'dir. Gelişmekte olan ülkelerdeki sıralama ise serviks kanserinden sonra ikinci sırada EK gelmektedir (1). Tüm kadın kanserleri arasında meme, akciğer ve kolorektal kanserlerin ardından dördüncü sıradadır(2).

İnsidansının yüksek olmasına rağmen, ölüme neden olan kanserler arasında alt sıralarda yer almaktadır. Mortalite oranları 100.000 kadında 4,1 ve kansere bağlı ölümlerde ise %2,5'dur(10).

2.4. RİSK FAKTÖRLERİ

EK için bilinen risk faktörleri şunlardır:

- Obezite
- Karşılanmamış östrojen
- Kronik anovulasyon
- Diyabet
- Reprodüktif karakteristik özellikler (nulliparite, erken menarş, geç menopoz, infertilite)
- Yaş
- Tamoksifen kullanımı
- Aile öyküsü
- Genetik yatkınlık
- Endometrial hiperplazi

2.4.1. OBEZİTE

Obezitenin EK ile ilişkili olduğu birçok çalışma yapılmıştır.. Adipoz dokuda androstenedionun aromatisasyonuna bağlı olarak endojen östrojen düzeyi postmenopozal obez kadınlarda zayıf kadınlardan daha fazladır. Bunun yanı sıra serum SHBG (seks hormonu bağlayıcı globülin) düzeyleri obeziteye bağlı olarak düşük; biyoaktif östrojen miktarı ise yüksektir(11) Düşük SHBG düzeylerine paralel proteinden bağımsız östradiolün endojen yapımı artar. Östrojenin normalden çok miktarda olması ve progesteronla karşılanmaması karsinojenik olarak değerlendirilmektedir(12).

2.4.2. KARŞILANMAMIŞ ÖSTROJEN

Özellikle Tip 1 endometrium karsinomu için sıklıkla karşılanmamış östrojene maruziyet bir risk faktörüdür. EK görülme riski endojen östrojen seviyesi yüksek olan kadınlarda yüksektir. Granüloza hücreli over tümörleri olan kadınlarda endojen östrojen seviyesi yüksektir (13).

Bunun yanı sıra hormon replasmanı için verilen ekzojen östrojenin de etkisi mevcuttur. Bir sene boyunca verilen progestinsiz sistemik östrojen tedavisinde %20-50 oranında endometrial hiperplazi saptanmıştır. EK riski çoklu vaka kontrol ve prospektif çalışmalarında %1,1 ile %15 arasında artış görülmektedir (14).

2.4.3.KRONİK ANOVULASYON

Polikistik Over Sendromu, tiroid disfonksiyonu ve prolaktin fazlalığına sebep olan endokrin hastalıklar, karşılanmamış kronik östrojen üretimine sebep olarak kronik anovulasyon endometriumda proliferasyon meydana getirmektedir. Bu hal endometrial hiperplaziye ve kansere yol açabilir(4).

2.4.4. DİYABET

Diyabet varlığı endometriyum karsinomu riskini 1.3-2.8 kat arttırmaktadır. Diyabete eşlik eden obezitenin yanı sıra, diyabetin EK için bağımsız bir risk faktörü olduğu da bilinmektedir(15).

2.4.5. REPRODUKTİF KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLER

Prospektif çalışmalarda ortalama menopoz yaşının 50-52 olduğu saptanmıştır(16).Erken menarş ve geç menapoza girme uzamış östrojen stimulasyonuna neden olacağı için artmış endometrium karsinomu riski ile ilişkilidir(17).

Doğum sayısı arttıkça endometrium kanseri için rölatif risk azalmaktadır. Nulliparlarda risk artışının olmasının muhtemel nedeni daha çok anovulasyonun olmasıdır. Gebelik esnasında progesteronun yüksek düzeyde seyretmesi östrojeni dengeler ve endometriumu proliferatif etkiden uzak tutar. Eğer infertiliteye bağlı olarak gebelik olmamış ve medikal tedavi de uygulanmamış ise risk 8 kat artmaktadır(18).

2.4.6. YAŞ

Endometrium kanserinin insidansı 45 yaşından sonra artar, 60 yaşa doğru maksimum düzeye ulaşır ve sonra hafifçe düşer. Ortalama yaş 61'dir(19).

2.4.7. TAMOKSİFEN KULLANIMI

Tamoksifen endometrium kanseri için risk faktörüdür. Premenopozal kadınlarda antiöstrojenik iken postmenopozal kadınlarda zayıf östrojeniktir. Bunun sebebi östrojen reseptörlerindeki up-regülasyondur. Bu yüzden 50 yaş ve üzeri kadınlarda risk daha fazladır(4).

2.4.8. AİLE ÖYKÜSÜ

Heredit ve aile öyküsünün rolü EK'de net olmamakla beraber birinci derece akrabada EK olması durumunda EK'ne yakalanma riski normal populasyonla göre daha fazladır(20).

2.4.9. GENETİK YATKINLIK

Endometrium kanseri olgularının çoğu sporadik olmasına rağmen birinci derece akrabalarda hastalık öyküsü olması kanser gelişme riskini arttırmaktadır. Özellikle akraba öyküsü olan ve akrabaları erken yaşta hasta olan kişilerde endometrium kanseri herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromunun bir parçası olarak gözlenebilir. Günümüzde daha çok Lynch Sendromu olarak

isimlendirilen bu durumun toplumdaki yaygınlığı %0,3 - %5,8 arasında değişir. DNA tamir mekanizmalarında kalıtılabilir bir bozukluğa neden olan MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 genlerinde görülen mutasyonlarla ilişkilidir(21).

2.4.10. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ

Endometrial hiperplazi, endometrial glandların proliferasyonu sonucu gland/stroma oranının artması ile karakterizedir. Endometrial hiperplazi hemen her zaman karşılanmamış östrojen maruziyeti sonucu gelişmektedir. Endometrium kanserine ilerleyebileceği için dikkat edilmesi gereken bir bulgudur(22). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yenilenen iki basamaklı sınıflandırma sistemini tavsiye etmektedir(23). Aşağıdaki tabloda DSÖ'nün endometrial hiperplazi sınıflandırması belirtilmiştir.

TABLO 1: Dünya Sağlık Örgütü'nün Endometrial Hiperplazi Sınıflandırması(23).

Yeni Terim	Genetik değişiklikler	Eşlik eden invaziv EK	İnvaziv EK'ne ilerleme oranı
Atipisiz Hiperplazi	Dağılmış glandlarda düşük derece somatik mutasyonlar, hemotoksin ve eozin boyamada morfolojide değişiklik yok	<1%	RR: 1.01–1.03
Atipili hiperplazi ve Endometrioid intraepitelyal neoplazi	Endometrioid EK için tipik olan genetik değişikliklerin çoğu mevcuttur, mikrosatellit instabilite, PAX2 inaktivasyonu, PTEN, KRAS ve CTNNB1 mutasyonu	25-33 % 59 %	RR: 14-45

2.5. KORUYUCU FAKTÖRLER

2.5.1. FİZİKSEL AKTİVİTE

Fiziksel aktivite sayesinde obezite ve santral yağlanmanın azalacağından, hormon düzeylerinin olumlu etkilenmesi görülmektedir(24).

2.5.2. EMZİRME

En az 3 ay emzirmenin endometrial kanser riskini azalttığına dair veriler mevcuttur(25).

2.5.3. SİGARA KULLANIMI

Sigara içen kadınların östrojenin hepatik metabolizmasını uyararak endometrial neoplazi oluşumunu engel olduğuna dair bulgular vardır(26).

2.5.4. HORMONAL KONTRASEPSİYON

Östrojen ve progesteron içeren oral kontraseptifler endometrial kanser riskini en az %30 oranında azaltır(27).

Hormonal kontraseptiflerin bu yararı içerdikleri progestinden kaynaklanır ve endometrial proliferasyonu baskılar. Sadece progestin içeren depot medroksiprogesteron asetat , progesteron içeren intrauterin araçlar, cilt altı implantlar , endometrial neoplazi gelişimini engeller ve endometriyumu korur(28).

2.6. KLİNİK

Asemptomatik hastalarda endometrium karsinomu için önerilen bir tarama testi olmamakla birlikte ultrasonografide anormal endometrial kalınlık artışı, endometrial düzensizlik, endometriumun kistik dejenerasyonu olan hastalarda endometrial biopsi tanıda yardımcı olmaktadır. Endometrium kanseri tanısı alan hastaların %75-90'ında anormal uterin kanama mevcuttur(29). Aile öyküsünde HNPCC mevcut olan kadınlara 35 yaşından sonra yıllık

endometrial biyopsi ile tarama önerilir(30).

Tanı alanların yaklaşık %90'ında vajinal kanama en belirgin semptomdur. Premenapozal kadınlarda ilk geliş şikayeti genellikle kanamanın menometroraji şeklinde olmasıdır. Postmenopozal kanamalarda en ufak lekelenme bile kuşku uyandırmalıdır. Kanama dışında bazı kadınlarda görülen semptomlar pelvik ağrı, hassasiyet, pelviste kitle hissi, geçmeyen pürülan akıntıdır. Hastaların %5'i ise başka nedenlerden dolayı yapılmış histerektomi sonucu, başka nedenlerden dolayı çekilen radyolojik görüntüleme ya da alınan smear sonucunun şüpheli gelmesi ile ileri inceleme yapıp tanı alan asemptomatik hastalardır. Ayırıcı tanıda yer alan postmenopozal dönemdeki uterin kanama nedenleri tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2: Postmenopozal Uterin Kanama Sebepleri(29).

Sebe	Sıklık
Ekzojen östrojenler	%30
Atrofik endometrit /vajinit	%30
Endometrium Karsinomu	%15
Endometrial veya servikal polipler	%10
Endometrial hiperplazi	%5
Diğerleri (servikal kanser, uterin sarkom, üretral karinkül, travma vb.)	%10

2.7. TANI

Endometrial hiperplazi ya da kanser açısından kuşkuda bırakan bulgular ile başvuran kadınlarda ilk aşamada pelvik muayene yapılması gerekmektedir. Ardından gelen ilk basamak ise endometrial biyopsi yapılmasıdır. Endometrial örnekleme sonucunda yetersiz materyal gelmesi durumunda endometrium kalınlığı 4 mm ve altındaysa ileri işlem yapılması şart değildir. Endometrial biyopsi dilatasyon küretaj (D&C) veya histeroskopiyle eş zamanlı D&C endoetrial biyopsi de uygulanabilir. İlk basamak olarak tercih edilen yöntem pipelle ile aspirasyon biyopsisi yapmaktır. Bu yöntem ile EK %99,6 ve endometrial hiperplaziyi % 98 oranında tespit edilebilir(31).

2.7.1. ENDOMETRİAL BİYOPSİ

Endometrial patolojiden şüphelenilen veya anormal uterin kanaması olan hastanın değerlendirilmesinde pipelle biyopsi ilk tercih edilen yöntemdir. Biyopsi sonucu negatif olmasına rağmen semptomlar devam ediyorsa ya da pipelle yeterli materyal elde edilememişse klasik dilatasyon&küretaj (D&C) tanıyı kesinleştirmek için gereklidir.

2.7.2. HİSTEROSKOPI

D&C ile tanı konulamayan ve semptomları devam eden hastalarda histeroskopi ile endoserviks ve endometrial kavite doğrudan görüntülenerek şüpheli bölgelerden biyopsi alınması sağlanır.

2.7.3. ULTRASOUND

Anormal uterin kanama öyküsü olan kadınlarda transvajinal ultrasonografi (TVUSG) basit, hızlı, ucuz ve radyasyon etkisi olmadığı için öncelikle tercih edilen noninvaziv görüntüleme yöntemidir. Endometrium kanserli hastaların TVUSG değerlendirmesinde endometriumun kalınlaştığı, anterior-posterior mesafesinin arttığı görülür. Postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlığın 5mm'den büyük olduğu

durumlarda TVUSG'nin endometrium kanseri tanısında duyarlılığı %96, özgüllüğü ise %61'dir(32).

2.7.4 BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

Kontrastlı bilgisayarlı tomografide endometrium kanseri endometrial kavitede hipodens ve kontrast tutmayan kitle gibi görülür. Fakat bu görüntü spesifik olmayıp, submukozal myom, endometrial polip gibi diğer hipodens endometrial kitlelerden ayırıcı tanısı zordur. BT'nin myometrial invazyonun ve servikal tutulumun gösterilmesinde duyarlılığı ve özgüllüğü manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'ye göre daha düşüktür(33).

2.7.5 MANYETİK REZONANS

MRG yumuşak dokuyu çok net gösterdiğinden dolayı endometrium kanseri olgularında tedavi öncesi evrelemede oldukça başarılıdır. Myometrial invazyon derinliği önemli bir prognostik faktördür. MRG ile myometrial invazyon derinliği T2-ağırlıklı sekanslarda oldukça başarılı bir şekilde görülmektedir(34).

2.8 PATOGENEZ

EK patogenezi açısından tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki ana başlık altında sınıflandırılır. Tablo 3'de tip 1 ve tip 2 EK'nin karşılaştırılması verilmiştir(35).

TABLO 3:Tip 1 ve Tip 2 EK'nin özellikleri (35).

	TİP 1	TİP 2
Yaş	45-55	55 ve üzeri
Obezite	+	-
Östrojenik uyarı	+	-
Menopozal durum	Pre ve perimenopozal	Postmenopozal
Prognoz	İyi	Kötü
Öncü Lezyon	Endometrial hiperplazi	Endometrial intraepitelyal karsinom
Tümör grade	İyi farklılaşmış	Az farklılaşmış
Myometrial invazyon	Minimal, yüzeysel	Derin
Histolojik tip	Endometrioid, müsinöz	Seröz, şeffaf hücreli
ER/PR	+	-
Ki-67 proliferasyon indeksi	Düşük	Yüksek
Moleküler genetik	PTEN, K-ras, β -katenin ve Mikrosatellit instabilite	p53 over ekspresyonu

2.8.1. TİP 1 ENDOMETRİOİD KARSİNOM

Tip 1 endometrial karsinom artmış östrojen seviyesi ve endometrial hiperplazi ile ilişkilendirilmiş, düşük dereceli, yavaş progresyon gösteren daha iyi prognozlu kanserdir(36). Progesteronla karşılanmayan endojen veya eksojen uzun süreli östrojen maruziyetidir. Bu endometriyumun proliferasyonunun devam etmesine neden olarak endometriyal hiperplazi ve sonra adenokarsinoma yol açar.

Endometrioid endometrial kanserler, en yaygın olarak postmenopozal kadınlarda görülür. Bu tip neoplazm, kronik anovulasyon, polikistik over sendromu (PCOS) veya obez genç (premenopozal) kadınlarda da görülmektedir.

Hem EK'da hem de endometrial hiperplazide en sık tanımlanan genetik anomaliler K-ras(Kirsten Rat Sarcoma), β -katenin (Beta-katenin), PTEN(Phosphatase and Tensin homologue) mutasyonları, mikrosatelit instabilitesi ve özellikle MSH-6 (mutS homolog 6) başta olmak üzere DNA(Deoksiribo Nükleik Asit) mismatch repair genlerindeki defektlerdir(37).

2.8.2. TİP 2 NON ENDOMETRİOİD TİP ENDOMETRİOİD KARSİNOM

Seröz ve berrak hücreli karsinomları ve karsinosarkomları içerir. Östrojen ya da progesteron reseptörü eksprese etmezler, östrojen stimülasyonu ile ilişkisizdir. Tipik olarak yaşlı postmenapozal kadınlarda atrofik endometrium veya endometrial polip zemininde çıkarlar ve obezite ile ilişkili değildirler(35). Kötü prognozlu tümörlerdir. Prekürsör lezyon nadiren belirlenir(38).

2.8.3 MİKST TİP ADENOKARSİNOM

Endometrial tip 1 (endometrioid karsinom, onun varyantları ya da müsinöz karsinom) ve tip 2 karsinomun (seröz ya da şeffaf hücreli) birleşiminden oluşur. Bir komponent tümörün en az % 10'unu oluşturuyor ise mikst tip tanısı alabilir(39).

2.9 ENDOMETRİAL KARSİNOMLARIN HİSTOLOJİK TİPLERİ

Endometrium karsinomu tanısında patoloji çok önemli yer tutmaktadır. Makroskopik ve mikroskopik inceleme dikkat ve özen ile yapılmalıdır. Tümörün boyutu, yerleşim yeri, myometrial invazyonun(Mİ) derinliği, komşu organ tutulumu mutlaka inceleme esnasında değerlendirilmelidir(40).

Histolojik sınıflama DSÖ tarafından 2003 yılında yapılmıştır, tablo 4’de bu veriler sunulmuştur(40).

Tablo 4: Endometrium karsinomu patolojik alt tipleri

Histolojik tip	Yüzdesi (%)
Endometrioid Adenokarsinom	75-80
Silialı Adenokarsinom Sekratar Adenokarsinom Villoglandüler Adenokarsinom Skuamoz Diferansiyasyonlu Adenokarsinom	
Seröz Adenokarsinom	10’dan küçük
Müsinöz Adenokarsinom	10’dan küçük
Berrak Hücreli Adenokarsinom	4
Skuamoz Hücreli Karsinom	1’den küçük
Mikst Adenokarsinom	1’den küçük
Transizyonel Hücreli Karsinom	1’den küçük
Küçük Hücreli Karsinom	1’den küçük
Undiferansiye Karsinom	1’den küçük

2.9.1. ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM

Endometrium kanseri olgularının yaklaşık % 80’i endometrioid tip olup histopatolojik değerlendirmede değişen derecelerde differansiyasyon gösteren endometrial glandlardan oluşur(41).

Endometrioid adenokarsinomların histolojik değerlendirilmesi Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu’nun (International Federation of Gynecology and Obstetrics-FİGO) üç grade’li sistemidir(Tablo 5).

Tablo 5:Endometrioid adenokarsinomların histolojik derecelendirilmesi

Grade 1	İyi differansiye	Tümörde % 5’in altında solid büyüme alanının varlığı
Grade 2	Orta differansiye	Tümörde % 5-50 arasında solid büyüme alanının varlığı
Grade 3	Kötü differansiye	Tümörde % 50’den fazla solid büyüme alanının varlığı

2.9.2. MÜSİNÖZ KARSİNOM

Endometrial karsinomların yaklaşık %5'ini oluşturur. Tümör hücrelerinin %50'den fazlasının sitoplazmalarında müsün bulunur. Bu tümörler genellikle iyi diferansiye glandüler yapıya sahiptir. Prognoz diğer nonendometrioid alt tiplerle karşılaştırıldığında çok iyidir. Vimentin (ökaryotik hücrelerde mikrotübüller ve aktin mikrofilamanları ile beraber hücre iskeletini oluşturur) perinükleer pozitif boyanmanın olması endometrial orijini düşündürür(42).

2.9.3 SERÖZ ADENOKARSİNOM

Endometrial karsinomların yaklaşık %5-10'luk kısmını oluşturan seröz adenokarsinomlar tip 2 endometrial karsinomların prototipi olup genellikle ileri evre tümörler şeklindedir ve endometrial karsinoma bağlı ölümlerin %40'ından sorumludur(43).

2.9.4. BERRAK HÜCRELİ ADENOKARSİNOM

Endometrial karsinomların %5'ini oluşturur. Tip 2 endometrial karsinomlardandır. Papiller, tübülökistik ve solid paternlerin bir arada izlendiği yapıyla karakterizedir. Endometrial şeffaf hücreli adenokarsinom, over, vajina ve serviksten kaynaklı şeffaf hücreli karsinomlara benzer. Şeffaf hücreli adenokarsinom derin myometrial invazyon ve lenf nodu tutulumuyla seyreden agresif paterne sahiptir(44).

2.9.5. MİKST KARSİNOMLAR

Tip 1 ve tip 2 endometrial adenokarsinomların birlikte olması ile oluşur ve her bir bileşenden en az %10 oranında bulunmalıdır. Bu türün prognozu bileşene katılanlardan en agresif olanın tipi ve oranına bağlıdır(44)

2.9.6. YASSI HÜCRELİ KARSİNOM

EK'ların %0,1-0,5'i bu grupta yer alır. Nadir görülen bir tiptir ve prognozu kötüdür. Endometrial kaynaklı olduğunun anlaşılması için servikal skuamoz epitelle bağlantısının olmaması gerekmektedir(44).

2.9.7. UNDIFFERANSIYE KARSİNOM

Tüm histolojik incelemelere rağmen hiçbir yönde differansiyasyon göstermeyen türdür. Büyük hücreleri belirgin nükleer atipi göstermektedir ve oldukça kötü prognozludur(44).

2.9.8. KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM

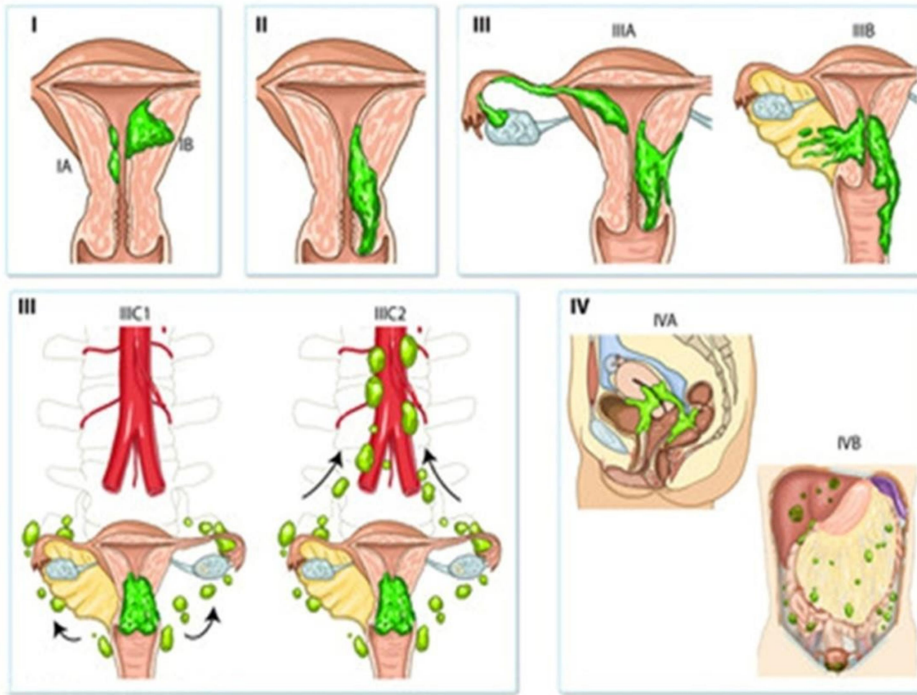
Akciğerin küçük hücreli karsinomuna benzemektedir ve çok nadir görülür(44).

2.9.9. TRANSİZYONEL HÜCRELİ KARSİNOM

Üriner traktın transizyonel hücreli karsinomuna benzemekte olup çok nadir görülür.

2.10. EVRELEME

Endometrium kanseri 2009 FIGO evreleme sistemine göre cerrahi olarak evrelendirilir.



Şekil 2: 2009 FIGO Evreleme Sistemine Göre Endometrium Kanseri Evrelemesi(45).

Tablo 6: 2009 FIGO evreleme sistemine göre endometrium kanseri evrelemesi(45).

EVRE I*	Tümör uterus korpusuna sınırlı
IA*	Tümör uterusu sınırlı, < ½ myometrial invazyon
IB*	Tümör uterusu sınırlı, > ½ myometrial invazyon
EVRE II*	Tümör uterusu sınırlı, servikal stromal invazyon var**
EVRE III*	Lokal ve/veya bölgesel yayılım var
IIIA*	Tümör seroza veya adnekslere yayılmış***
IIIB*	Vajinal ve/veya parametrial tutulum var***
IIIC*	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı var***
IIIC ₁ *	Pelvik lenf nodu tutulumu
IIIC ₂ *	Paraaortik lenf nodu tutulumu, pelvik lenf nodu tutulumu olan veya olmayan
EVRE IV*	Tümör mesane ve/veya barsak mukozasına invaze ve/veya uzak metastaz
IVA*	Mesane mukozası ve/veya barsak mukozasının tutulumu
IVB*	Uzak metastaz. Karın metastazı ve/veya inguinal lenf nodları da dahil olmak üzere

*G1,G2,G3

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

***Pozitif sitoloji evreyi değiştirmeksizin ayrıca rapor edilmelidir.

Cerrahi evreleme için total ekstrasfyal histerektomi, bilateral salpingooforektomi, bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu örnekleme standart yöntem olarak tanımlanmıştır(45). Yapılan çalışmalarda Evre IA; tüm grade'ler ve Evre IB; grade 1 ve 2' de histerektomiye ek olarak lenf nodu örneklemesinin faydasının olmadığı görülürken (şüpheli pelvik ve paraaortik lenf nodları patolojik inceleme için çıkarılmalıdır), ileri evre hastalarda lenf nodu örneklemesinin sağ kalım üzerine belirgin etkisi olduğu gösterilmiştir(46).

2.11. YAYILIM YOLLARI

Tüm endometrium kanserlerinin yaklaşık % 50'si endometriumda sınırlıdır. % 26'sı yüzeysel ve % 12'si derin myometrial invazyon gösterir. Uterus dışına yayılım oranı ise % 12'dir(47) Hastalığın uterusu sınırlı olması iyi bir prognostik faktördür. Endometrium kanseri lokal, hematojen, lenfatik ve peritoneal olmak üzere 4 yolla yayılabilir. 915 hastanın 12 yıl süresince takip edildiği bir çalışmada yayılım yolları vajinal % 5, lenfatik % 9, hematojen % 6 ve peritoneal % 4 olarak bildirilmiştir(48).

2.12. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

EK prognozunda en önemli faktör hastalığın evresidir. Bunun yanında prognozu etkileyen başka faktörler de vardır. Aşağıdaki tabloda prognostik faktörler belirtilmiştir(49). Endometrium kanserinde tümörün cerrahi evresi en önemli prognostik faktördür. 5 yıllık sağkalım oranları tümörün evresine göre; Evre I'de %80, Evre II'de %60, Evre III'te%30, Evre IV'te %5 olarak saptanmıştır.

Tablo 7:Endometrium kanserinde prognostik faktörler(49).

Cerrahi evre
Yaş
Histolojik tip
Histolojik grade
Myometrial invazyon
Lenfovasküler alan invazyonu
İstmus-serviks yayılımı
Lenf nodu metastazı
Tümör büyüklüğü
Periton sitolojisi
Hormon reseptör yapısı
DNA ploidi
Genetik / moleküler değişiklikler

2.12.1. YAŞ

İleri yaş sağkalım ve prognozu olumsuz etkileyen bir faktördür. Genellikle kötü differansiye tümörlü hastalar ileri yaşadadır(50).

2.12.2. HİSTOLOJİK TİP

Endometrial karsinomların farklı histolojik tipleri prognozu belirgin olarak etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda 5 yıllık sağkalım oranı endometrioid tip adenokarsinomda %74 iken seröz papiller adenokarsinomda %42, şeffaf hücreli adenokarsinomda %27 olduğu görülmüştür(50).

2.12.3. HİSTOLOJİK GRADE

Endometrium kanserinde oldukça önemli bir prognostik faktördür. Grade 3'te rekürrens riski grade 1 ve 2'ye göre dört kat artmıştır. Grade 1-2'de 5 yıllık sağkalım oranı %92 ve %86 olarak bildirilirken grade 3'te %64'e kadar düşmektedir(51).

2.12.4. MYOMETRİAL İNVAZYON

Prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biri de myometrial invazyondur. Myometrial invazyon arttıkça pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu ve ekstrauterin tutulum artmaktadır(52).

2.12.5. LENFOVASKÜLER ALAN İNVAZYONU

Lenfovasküler alan invazyonu, rekürrens ve tümöre bağlı ölüm açısından bütün histolojik tiplerde geçerli olmak üzere bağımsız bir risk faktörüdür(52).

2.12.6. İSTMUS-SERVİKS YAYILIMI

İstmus ve servikal tutulum hastalığın uterus dışı yayılımı, lenf nodu yayılımı ve rekürrens riski ile koreledir. Yalnız fundustaki tümörde rekürrens oranı %13 iken, alt

uterin segment veya servikste tümör varlığında rekürrens oranı %44 olarak bulunmuştur(53).

2.12.7. LENF NODU METASTAZI

Lenf nodu metastazı önemli bir prognostik faktördür. Lenf nodu tutulumu olan hastalarda lenf nodu tutulumu olmayan hastalara göre rekürrens riski 6 kat fazladır. Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %90 iken lenf nodu tutulumu olanlarda bu oran %54'tür(54).

2.12.8. TÜMÖR BÜYÜKLÜĞÜ

Tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve yaşam süresini öngörmede önemli bir prognostik faktördür. Tümör boyutu < 2 cm olan hastalarda, tümör boyutu > 2 cm olan hastalara kıyasla lenf nodu tutulumu daha az, 5 yıllık sağkalım oranı daha yüksektir(55).

2.12.9. PERİTON SİTOLOJİSİ

Grade 3 tümör, derin myometrial invazyon, adneksiyal metastaz, pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu ile pozitif peritoneal sitoloji arasında çoğunlukla doğru orantılı ilişki mevcuttur(54).

2.12.10. HORMON RESEPTÖR YAPISI

Bağımsız birer prognostik faktör olan östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği hastaliksız sağ kalımı arttırdıkları vurgulanmıştır(56).

2.12.11. DNA PLÖİDİ

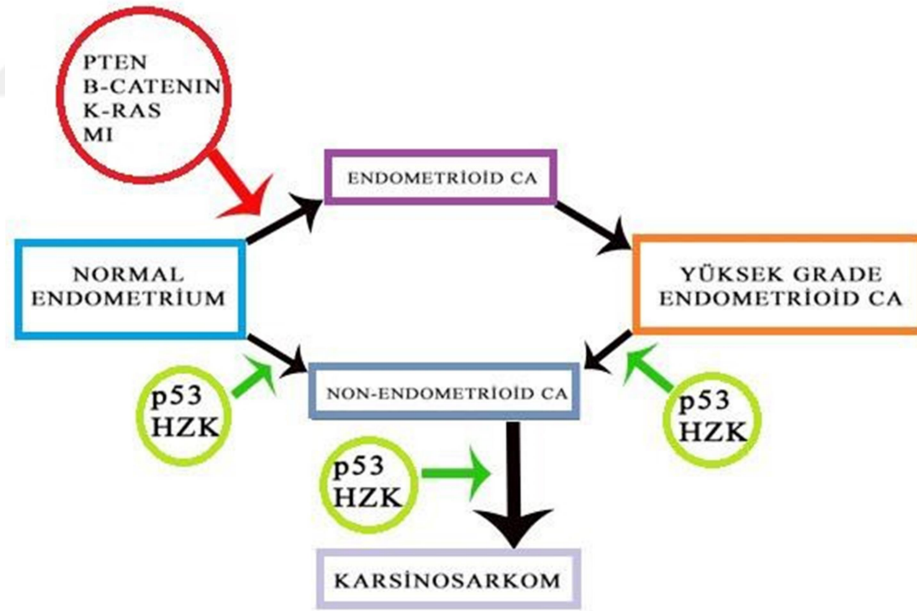
DNA ploidi ile EK'nin prognozu arasında bir korelasyon mevcuttur. Aneuploidi arttıkça prognozda kötüleşme izlenmektedir. Vakaların %20-30'unda aneuploidi vardır(57).

2.12.12. GENETİK/MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

Normal endometrial hücrede genler düzeyinde meydana gelen multipl mutasyonlar sonucunda karsinom gelişir. Bu genler üç kategoriye ayrılır; proto-onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir genleri.

Endometrium kanserinin iki tipi için moleküler anormallikler farklıdır. Tip 1 Endometrial karsinomda görülen değişiklikler; mikrosatellit instabilite (%20- 30), PTEN genindeki değişiklikler (%30-60), K-RAS gen mutasyonu (%10-30), B-catenin gen mutasyonu (%28-35) ve PIK3CA gen mutasyonu (%25)'dur(58).

Tip 2 Endometrial karsinomda görülen değişiklikler; p53 gen mutasyonu, p16 geninin inaktivasyonu, HER-2/neu geninde ekspresyon artışı, hücre membranında E-cadherin azalması ve hücresel heterozigositenin kaybıdır(58).



Şekil 3: Endometrial karsinogenezisin alternatif modelleri(58).

2.13. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLER

Tanı için genellikle histolojik özellikler yeterlidir. Ancak yüksek dereceli karsinomlarda ve morfolojik olarak mikst görünüme sahip olgularda immünohistokimyadan yararlanılmaktadır. Bunun dışında genotipik ve histolojik alt tipi belirlemede destekleyici olarak kullanılabilir. Endometrioid karsinomlar pansitokeratin ekspresyonu göstermektedirler. EMA, Ca125, B72.3, Ber-EP 4, vimentin ve CK7 ile pozitif boyanmaktadırlar. CK20 genellikle negatiftir(59).

2.13.1. ÖSTROJEN VE PROGESTERON RESEPTÖRÜ(ER,PR)

ER ve PR ile grade 1 endometrioid karsinomların hemen hepsinde , grade 3 endometrioid, seröz karsinom ve diğer endometrial karsinom tiplerinde de değişen oranlarda boyanma olmaktadır. CAP (Amerikan Patolojistler Koleji)'e göre $\geq 1\%$ boyanma pozitif olarak kabul edilmektedir ve hormon reseptör durumunun belirlenmesini endokrin tedavi seçeneği açısından gerekli görmektedir. Çalışmalarda ER ve PR kaybının kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur(60).

2.13.2. P53

Hücrede p53 ün görevi hücre siklusunun duraklaması, anjiyogenez inhibisyonudur. Aynı zamanda apoptozdan sorumlu transkripsiyon faktörlerini kodlayan bir tümör baskılayıcı gendir. P53, seröz karsinom tanısında yardımcı olsa da yapılan çalışmalar endometrioid tip endometrial karsinomun patogenezinde de önemli yere sahip olduğunu göstermiştir; yüksek grade ve agresif seyir ile ilişkilendirilmiştir(61).

Bu gendeki mutasyonlar p53 immünohistokimyasal boyanmasına farklı şekillerde yansımaktadır. Yanlış anlamlı (missense) mutasyonlarda p53 boyanmasında aşırı artma şeklinde gözlenirken, stop kodonu ile sonlanan baz değişimi (truncating) ve çerçeve kayması (frameshift) mutasyonları p53 immünohistokimyasında negatiflik şeklinde izlenmektedir. Son dönem çalışmalarda p53 mutasyonunu endometrial karsinomun moleküler sınıflandırılmasında yer alan yüksek kopya numaralı grup ile eşleştirilse de diğer gruplarda ve düşük gradeli tümörlerde de p53 anormal boyanmaları saptanabilmektedir(62).

2.13.3. SİTOKERATİN 18 VE SİTOKERATİN 19

Soluble DNA fragmanlarında saptanabilen, selektif östrojen reseptör modulatörü olan ve apoptozla ilişkili olarak sirküle olan CK19 ve CK18 epitelyal hücrelerde sıklıkla eksprese edilen intermediate filament ailesinin düşük molekül ağırlıklı üyeleridir(63).

Ovaryan mezotelyum, endoserviks ve endometrium epitel hücreleri CK18 ve CK19 polipeptidlerini içermektedirler. Ovaryan karsinomlarda ve endometrial adenokarsinomlarda köken aldıkları hücrelerin boyanma şeklini kısmen devam ettirerek bu polipeptidleri eksprese ederler. Endometrial karsinomlarda eksprese edilen CK19'un yaygınlığı farklılık göstermektedir. Buna ek olarak mikrokistik, elonge ve fragmante (MELF) paternindeki invazyonu ve lenfovasküler invazyonu (LVİ) göstermekte yardımcı olduğu öne sürülmektedir(64).

2.13.4. PAX 8

Bu gen ailesi embriyonik gelişim sırasında doku ve organların şekillenmesinde rol oynamaktadır. 2. kromozomda lokalize (2q13) bir transkripsiyon faktörü olan PAX-8 ise santral sinir sistemi, göz, böbrek, tiroid bezi, müllerian duktusla ilişkili mezonefrik duktustan derive organların gelişimini kontrol etmektedir. PAX-8 birçok normal ya da neoplastik dokuda eksprese edilebilmektedir. Matür endoserviks ve endometriumda kuvvetli diffüz pozitiflik izlenmektedir. PAX-8'in endometrioid endometrial karsinom tümörögenезisinde rolü tam olarak bilinmese de PAX-8 pozitifliğini kötü klinik gidişle ilişkilendiren çalışmalar vardır(65).

2.13.5. E-KADHERİN

Hücre iskeleti ile ilişkili aktin filamentleri olan α ve β kateninlere bağlanır. E-Kadherin kalsiyum bağımlı transmembranöz epitelyal adezyon molekülüdür. E-kadherin ekspresyonundaki değişiklikler diğer karsinomlarda olduğu gibi endometrial karsinomda da hücreler arası bağlantının azaldığının ve metastatik potansiyelin arttığına göstergesidir. Ayrıca endometrial karsinomda E-kadherin boyanmasının azalması derin myometrial invazyon ve yüksek histolojik derece ile ilişkilendirilmiştir(66).

2.13.6. BETA KATENİN

β -katenin, E-kadherin'in normal intersellüler fonksiyonlarını devam ettirmesinde rol

oynamaktadır. Bununla birlikte β -katenin, hücre içi sinyal iletim sistemi ile ilişkilidir ve gen ekspresyonunu, hücre şeklini ve polariteyi kontrol eden hücre içi Wnt sinyal yolunda görevlidir. β -katenin sitoplazmada bozunmaktadır, bu nedenle β -katenin'in sitoplazmik seviyeleri normalde düşüktür. Ancak, Wnt sinyal yolundaki bir anormallik nedeniyle bozunma işlemi değişirse β -katenin'in sitoplazmik seviyelerini artırır. Sitoplazmada β -katenin aşırı ekspresyonu, nükleustaki aşırı ekspresyon ile de ilişkilidir. Bu durumda aşırı ekspresyon c-myc gibi onkogenlerin ekspresyonunda artışa ya da kanser ilişkili genlerde mutasyona yol açabilmektedir. Endometrial karsinomda hücre membranında β -katenin ekspresyonunda azalmanın prognostik öneme sahip olabileceği düşünülmektedir. β -katenin nükleer pozitifliği tip 1 endometrial karsinomların %20-50'sinde gözlenmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda seröz karsinomda pozitiflik saptanmamıştır. Ayrıca, nükleer β -katenin pozitifliği grade 1 ve 2 tümörlerde skuamöz diferansiasyonla ilişkilendirilmiştir(67).

2.13.7. CDX2

CDX2 gelişme sırasında intestinal diferansiasyonda rol oynayan nükleer transkripsiyon faktörlerini kodlamaktadır. CDX2 ekspresyonu nükleer β -katenin'in transkripsiyonel kontrolü altındadır. Endometrial karsinom hücrelerinin skuamöz diferansiasyonunda CDX2 ve β -katenin ekspresyonları saptanmıştır(68).

2.13.8. DNA MİSTMATCH TAMİR GEN PROTEİNLERİ (MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2)

Endometrial karsinom Herediter Nonpolipozis Koli sendromlu kadınlarda gözlenebilmekte olup daha erken yaşlarda prezente olabilmektedir. DNA mismatch tamir genleri bu sendromdan ana olarak sorumludur ve bu genlerdeki değişiklikler mikrosatellit instabilite (MSI) olarak isimlendirilmektedir. MSI'nın immünohistokimyasal olarak MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 belirteçleri ile gösterilmesi sensitif ve spesifik metotlardan biridir. Bu belirteçlerin hangi yaş grubuna ya da hangi risk grubu kategorisinde olan olgulara uygulanacağı net değildir(69).

2.13.9. P16

P16 hücre siklusunun negatif düzenleyicilerindendir. Bu protein 9. kromozomda

(9p21) lokalizedir ve siklin bağımlı kinaz 4 (CDK 4) ve siklin bağımlı kinaz 6 (CDK 6) aktivasyonunu inhibe etmektedir. P16 ekspresyon artışı retinoblastom (RB) geninde fonksiyon kaybı ile ilişkilidir. Bu durum aynı zamanda prognozla da ilişkilendirilmiş ve invazivlik potansiyelinde artma olarak değerlendirilmektedir. Endometrial karsinomda artmış p16 ekspresyonu neoplastik transformasyonla ilişkilendirilmektedir(70).

2.14. ENDOMETRİUM KANSERİNDE MOLEKÜLER YAKLAŞIM

Endometrium kanserinin genel fizyopatolojisi karşılanmamış östrojen maruziyeti olarak açıklansa da son yapılan çalışmalar endometrium kanserlerinin oluşmasında birçok genetik neden ve aktifleşmiş hücre proliferasyon yollarının varlığını göstermektedir(71). Bu değişiklikler tablo-8’de gösterilmiştir.

Tablo-8: Tip I ve Tip II Endometrium kanserlerinde görülen genetik değişiklikler ve oranları (72).

Gen	Fonksiyon	Değişiklik	Tip I (%)	Tip 2(%)
PTEN	Tümör süpresör	Delesyon, Mutasyon, Metilasyon	57-83	0-11
PIK3CA	Onkogen	Mutasyon	30-40	20
KRAS	Onkogen	Mutasyon	10-30	0-10
PIK3R1	Onkogen	Mutasyon	43	12
AKT	Onkogen	Mutasyon	2-3	0
TP53	Tümör süpresör	Mutasyon	5-20	80-90
MMR genleri	DNA onarımı	Metilasyon, Mutasyon	15-25	0-10
E-Kaderin	Onkogen	Mutasyon, Delesyon	5-50	60-90
β-Katenin	Onkogen	Mutasyon, Delesyon	15-50	0-5
ErbB2	Onkogen	Amplifikasyon	0-2	18-80
BRAF	Onkogen	Mutasyon	0-3	0-2
Stathmin	Onkoprotein	Overekspresyon	15	14
CDKN2A	Tümör süpresör	Mutasyon, Metilasyon	10	10-40
IGFIR	Reseptör	Overekspresyon	78	0
FGFR2	Reseptör	Mutasyon	12-16	1
EGFR	Reseptör	Overekspresyon	38-46	35-56
EGFR	Reseptör	Mutasyon	0	0
HER-2	Reseptör	Overekspresyon	3-10	32
HER-2	Reseptör	Amplifikasyon	1	17

2.14.1. FOSFATİDİLİNOSİTOL-3-KİNAZ (PI3K)/AKT YOLAĞI

PI3K/AKT yolağının hücre farklılaşması, büyümesi ve birçok farklı kanser türünde apoptozu engellemede önemli rolü vardır. PI3K/AKT yolağının RAS/RAF/MEK yolakları gibi anahtar survey yolakları ile yakın bağlantısı, tedavi hedefi araştırmaları açısından önemlidir(73). Endometrium kanserlerindeki PI3K/AKT aktivasyonu genellikle PTEN tümör baskılayıcı gen aktivitesinin kaybolması veya PI3K'nın α katalitik alt ünitesini kodlayan PIK3CA'nın fonksiyon kazanan mutasyonlar sonucu olmaktadır. Ayrıca AKT'deki fonksiyon kazanan mutasyonlar ve bu yolağı uyaran tirozin kinaz reseptörlerinin aşırı ifadesi, PI3K/AKT disregülasyonunda önemli rol oynar(74). Bir serin/tirozin kinaz olan mTOR proteini PI3K/AKT yolağında kritik bir hedefdir(75).

İleri evre ve rekürren endometrium kanserlerinde şimdiye kadar yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu mTORC1'i inhibe etmeye yöneliktir. mTORC2'yi veya her iki kompleksi hedef alan ajanlar daha iyi aktivite gösteriyor gibi görünse de bu konu ile ilgili henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır(76).

2.14.2. RAS/RAF/MEK YOLAĞI

RAS/RAF/MEK yolağının anjiogenez, hücre döngüsünün düzenlenmesi, proliferasyon ve surviyin de dahil olduğu önemli tümörojenik fonksiyonu vardır(77). Tablo-8'de de gösterildiği gibi özellikle endometrioid karsinomlarda yüksek prevalansta KRAS mutasyonu saptanmaktadır. Bu durum tedavi hedefi olarak kullanılmasında etkili olmuştur. MEK inhibitörleri BRAF mutasyonu olan malign melanom ve papiller tiroid karsinomlarında da kullanılmakta ve iyi sonuçlar vermektedir(78).

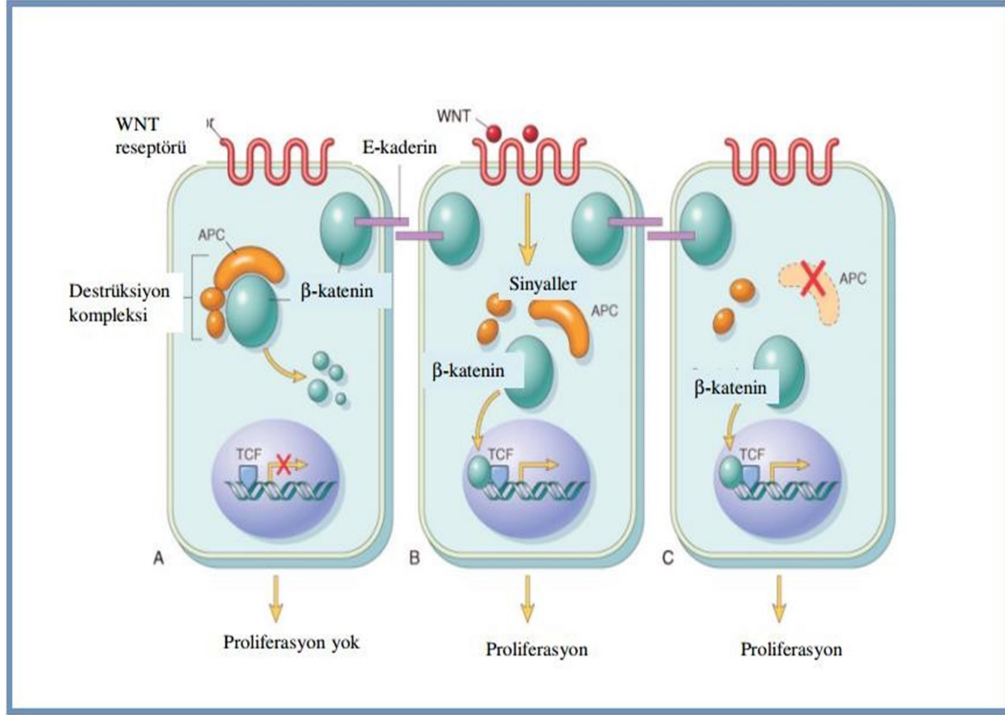
Endometrium kanserlerinde ilginç olarak BRAF mutasyonları çok az görülmekle birlikte BRAF mutasyonu olan endometrium kanserlerinin MEK inhibitörlerine duyarlı olduğu varsayılmaktadır(79).

2.14.3. E-KADERİN/B-KATENİN YOLAĞI

E-kaderin ve β -katenin epitelyal hücre adezyon molekülleridir. E-kaderin ve β -katenin aynı zamanda embriyogenez ve karsinogenezde rolü olan WNT sinyal yolağının da elemanıdır. E-kaderin kaybı ve β -kateninin translokasyonu, epitelden mezenkimal geçişle (EMT) ilişkilidir ve bu sayede hücrelerde artmış motilite, invazyon ve metastaz gibi

mezenkimal özellikler oluşur(66).

Endometrium kanserlerinde β -katenin kodlayan gen olan CTNNB1'de oluşan mutasyonlara sekonder olarak β -katenin çekirdekte birikir ve E-kaderin ekspresyonu kaybı sık görülür. Bu gendeki mutasyonlar endometrium kanserlerinde agresif seyir ve daha hızlı metastaz ile ilişki gösterir. Ancak bu yolağı inhibe edecek herhangi bir ajan bulunmamaktadır(80).



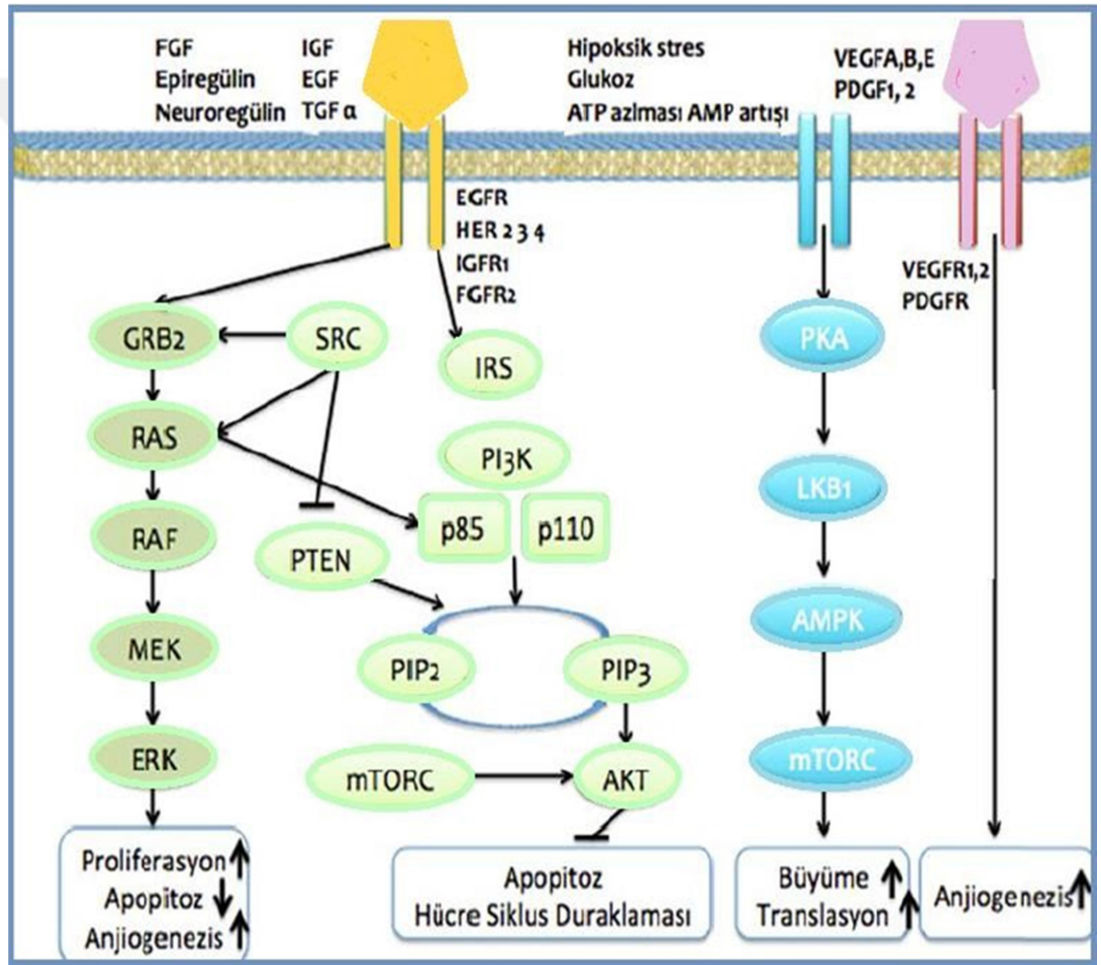
ŞEKİL 4: WNT YOLAĞI(81).

2.14.4. EGFR AİLESİ

EGFR ailesi PI3K/AKT ve RAS/RAF/MEK gibi önemli alt yolları aktive eder. EGFR aktivasyonu apoptozu baskımlarken kanser hücre invazyonunu uyarmaktadır(82). EGFR endometrium kanserlerinin büyük bir kısmında histolojik tipten bağımsız olarak *overekspresyon* göstermektedir. Fakat EGFR'yi hedef alan çalışmalarda endometrium kanser tedavisinde başarı oranı düşüktür. EGFR hedefli tedaviye cevabın diğer bir değiştiricisi KRAS mutasyonudur. KRAS mutasyonun varlığı kolorektal kanser hastalarında cevabı olumsuz yönde etkilemektedir(83).

2.14.5. POLİ (ADP-RİBOZ) POLİMERAZ (PARP) YOLAĞI

PARP, tek zincir DNA kırığı onarımında baz eksizyon yolağı aracılığı ile çalışır. PARP inhibisyonu tek zincir DNA kırığının hüresel olarak onarılmamasıyla sonuçlanır. Bu durum, çift zincir DNA kırıklarının oluşmasına da zemin hazırlar. Homolog rekombinasyon, çift zincir DNA kırığının onarımında yer alan bir mekanizmadır. Homolog rekombinasyon yolağı bozuk olan hastalarda PARP inhibisyonu, hücrede DNA'yı etkili bir şekilde onarılmaz kılmaktadır. Bu da genetik instabilite ve hücre ölümüne neden olmaktadır(84).



Şekil-5: Endometrium kanserlerinde aktifleşen yolaklar, tedavi hedefleri(85).

2.14.6. YANLIŞ EŞLEŞME TAMİR (MMR) SİSTEMİ

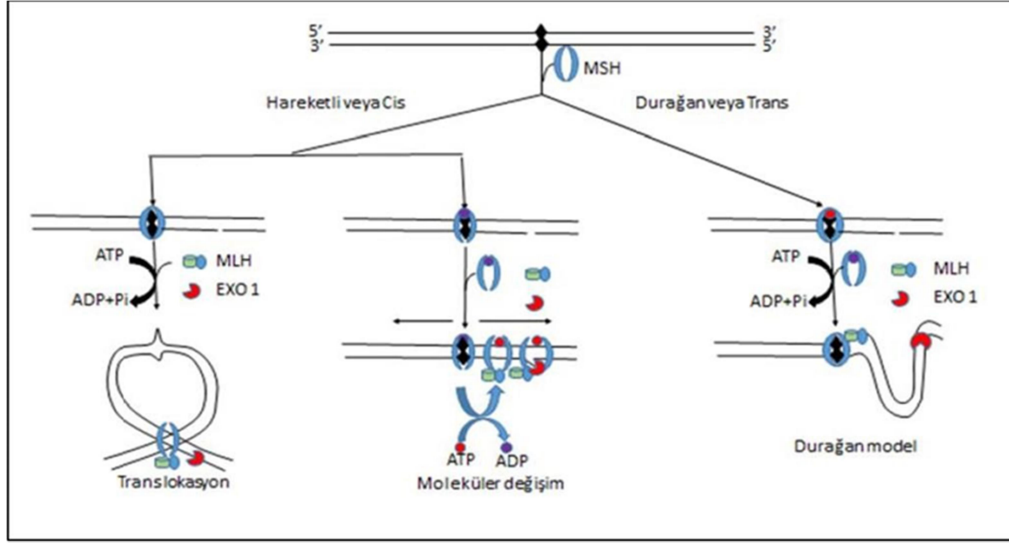
DNA sentezi sırasında spesifik DNA polimerazın da dahil olduğu bir çok faktöre bağlı olarak farklı oranlarda DNA baz-baz yanlış eşleşmesi şeklinde nükleotid birleşme

hataları görülebilir. Genellikle replikatif DNA polimerazlar kısmen yüksek hatasızlık oranına sahiptir. DNA hasarı bölgesini atlayan translyon DNA polimerazları ile replikasyon hatası oluşumu daha sıktır. DNA hasar onarımı başarısız olduğunda somatik veya germ hücrelerde klonal veya yapısal mutasyonlar oluşur, bu da hücresel fenotipi etkiler. Bu etkileri engellemek ve genomun bütünlüğünü korumak için hücrelerde DNA hasarını onaran bir takım mekanizmalar mevcuttur ve bu mekanizmalar tablo-9'da gösterilmiştir.

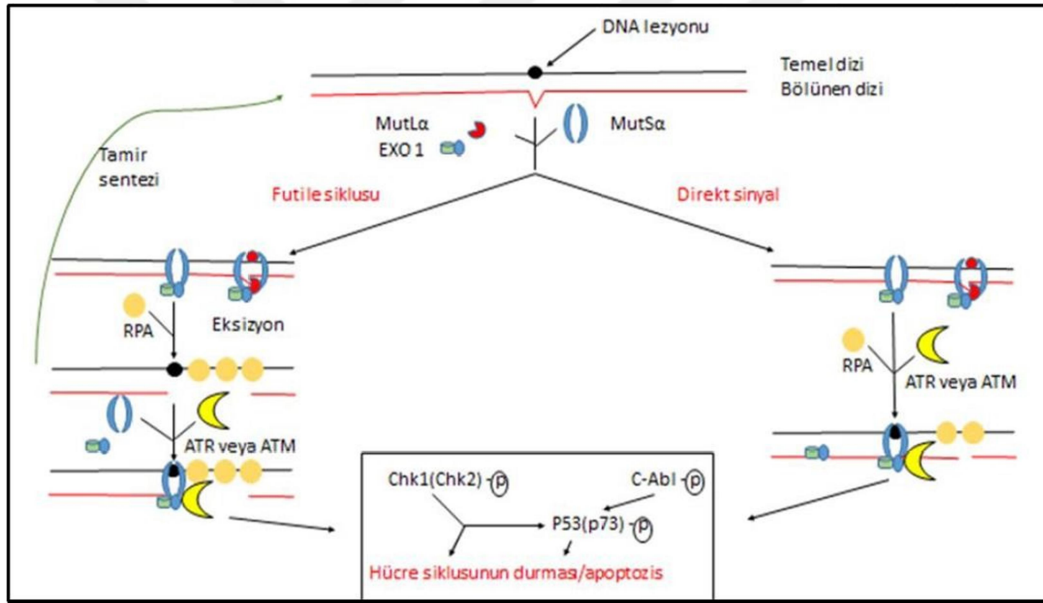
Tablo-9: DNA hasar onarım mekanizmaları(86).

Doğrudan Onarım Mekanizmaları	Fotoreaktivasyon
	O(6)-Metilguanin onarımı
	Basit tek zincir kırıklarının ligasyonu
Kesme-Çıkarma Onarım Mekanizmaları (Eksizyon)	Baz eksizyon onarımı
	Nükleotid eksizyon onarımı
	Yanlış eşleşme eksizyon onarımı
Rekombinasyon Onarımı	
SOS Onarımı	
Çift Zincir Kırıklarının Onarımı	

MMR replikasyon sırasında oluşan DNA yanlış eşleşmelerini düzelterek hücrelerde mutasyonların kalıcı hale gelmesini engeller. MMR sistemi bazı DNA hasarlarında hücre siklusunun durdurulması ve/veya programlı hücre ölümünün (apoptoz) gerçekleşmesi için de gereklidir. Bu sayede kısa dönemde mutagenез, uzun dönemde tümörogenез engellenmiş olmaktadır. MMR mekanizması şekil-6 ve şekil-7'de gösterilmiştir. İnsan hücrelerinde MMR'ın inaktivasyonu herediter ve sporadik kanserle ilişki göstermektedir.



Şekil-6: Normal MMR mekanizması şeması(86).



Şekil-7: Hücre ölümü ile sonuçlanan MMR mekanizması şeması (86).

HNPCC, MMR genlerindeki (MSH-1, MSH-2) germline mutasyondan kaynaklanan ve otozomal dominant kalıtım gösteren bir sendromdur. MMR proteinleri normalde, çoğunlukla ikili üçlü nükleotid tekrar (mikrosatellit) dizilerinin bulunduğu genom bölgelerinde yanlış eşleşen nükleotidlerin replikasyonu sırasında meydana gelen insersiyon delesyon bölgelerinin tanınması ve onarılmasından sorumludur. HNPCC ile ilişkili olarak tanımlanmış 7 gen bulunmaktadır, bunlar MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PMS1, MLH3 ve EXO1'dir (128,129). Bu genlerde oluşan mutasyonlar fenotipe MSI olarak yansımaktadır(6).

Lynch sendromu olarak da bilinen HNPCC ilk defa 1913'te polipsiz kolon, mide ve üriner sistem kanserleri olan geniş bir ailede Warthin tarafından tanımlanmıştır. 1966'da Lynch ve arkadaşları tarafından bu aileyle benzer kanserlere sahip olan geniş iki aile tespit edilmiş ve olgular literatüre Lynch sendromu olarak geçmiştir. 1984 yılında başka yazarlar ve 1985 yılında Lynch tarafından bu sendrom HNPCC olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Sendromun klinik tanısını koymak için 'modifiye Amsterdam kriterleri' ve 'Bethesda ölçütleri' kullanılır(87).

HNPCC'de erken başlangıçlı kolorektal kanser ve endometrium kanserleri izole ya da bir arada sık görülmektedir. Bu sendromda mide, ince barsak, safra yolları, üriner toplayıcı sistem ve overleri içeren ekstra-kolonik kanserler için artmış risk bulunmaktadır(88). HNPCC ilişkili ikinci en sık rastlanan kanser endometrium kanserleri olup, risk yaklaşık olarak %40-60 olarak bildirilmiştir(6). HNPCC hastası kadınlarda yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski %21-71, genel popülasyonda %3'tür. Bu kadınlarda endometrium kanseri görülme yaşı ortalama 46-54 arasındadır(89).

2.14.7. MİKROSATELLİT İNSTABİLİTESİ

Mikrosatellitler 2-4 nükleotidden oluşan ve ardışık olarak 3-100 kez tekrarlanan dizilerdir. Tekrar sayısı arttıkça DNA replikasyonu sırasında insersiyon veya delesyon şeklinde hatalar çıkma olasılığı artar(5). Normal hücrede bu hatalar MMR sistemi tarafından tanınarak, hücre onarım veya apoptoza yönlendirilir(86) MSI MMR genlerinde (MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 ve PMS2) mutasyon varlığında ilgili proteinlerde işlev kaybı sonucu ortaya çıkan bir hücresel fenotiptir. İnstabilite hücrede oluşan mutasyon birikimine yol açabilecek bir DNA onarım hatasının belirteçidir(90).

MSI ilk kez 1993 yılında sporadik ve ailesel kolon kanserinde saptanmıştır(90). HNPCC'de kolorektal kanserlerin %90'ında ve endometrial kanserlerin % 75'inde MSI gözlenir(7). Sporadik kolorektal kanserlerin %12'sinde ve sporadik endometrium kanserlerinin %25-30'unda da MSI gözlenmektedir(91).

Ulusal Kanser Enstitüsü 1997 yılında MSI'nin saptanması için 5 farklı mikrosatellit lokusunun incelenmesini önermiştir. 2 mononükleotid (BAT25, BAT26) ve 3 dinükleotid (D5S346, D2S123, D17S250) tekrarlarından oluşan bu lokuslar "Bethesda paneli" olarak bilinir. 2002 yılında daha etkin instabilite saptama potansiyeli olduğu ileri sürülen 5 mononükleotid (NR-21, BAT 25, BAT 26, NR-24, MONO-27) ve 2 penta nükleotid'li (Penta C ve Penta D) yeni bir panel önerilmiştir. Doku DNA'sında yapılan incelemede

yalnızca 1 bölgede instabilite saptanması MSI-L (low degree of MSI); ikiden fazla bölgede instabilite saptanması ise MSI-H (high degree of MSI) fenotip olarak değerlendirilir. Sadece MSI-H fenotipin tümör ilişkili olduğu düşünülmektedir(92).

Kolon kanserinde MSI gösteren veya göstermeyen olguların tedaviye yanıtları karşılaştırıldığında MSI-H olan tümörlerin prognozlarının daha iyi olduğu ayrıca MSI saptanan tümörlerin 5-florourasile kötü, irinotekana iyi yanıt verdiği gözlenmiştir(93).

2.15. TEDAVİ

2.15.1. PRİMER TEDAVİ

UTERUSA SINIRLI HASTALIK

Endometrium kanserli hastalarda rutin uygulanması gereken cerrahi işlem abdominal histerektomi-bilateral salpingooferektomi(TAH-BSO)'dur(94). Lenfadenektomi yapılması kontrendike olmayan hastalarda gerek görülürse cerrahi evrelemenin daha iyi yapılabilmesi için lenfadenektomi yapılmalıdır. Ameliyat esnasında abdominal yapılar dikkatlice değerlendirilmeli ve şüpheli alanlardan biyopsi alınmalıdır. FİGO peritoneal sitolojinin alınmasını önermektedir. Şüpheli veya büyümüş olan lenf nodları metastatik hastalığı saptamak veya dışlamak amacıyla çıkarılmalıdır. Metastaz kuşkusu çok az olan veya uterusu sınırlı hastalığı olan vakalarda lenfadenektomi öncesi sentinel lenf nodu örnekleme yapılabilir(95).

PRİMER CERRAHİYE UYGUN OLMAYAN HASTALAR

Uterusa sınırlı hastalığı olanlarda vajen kaf radyoterapisi ile kaf rekürrensünün %15'ten %1-2'ye düştüğü saptanmıştır(96). Başlangıçta kemoterapi de düşünülebilir. Hormonal tedavi östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olan endometrioid histolojiye sahip hastalarda düşünülebilir. Operasyona uygun hale geldiklerinde cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır(97).

EKSTRAUTERİN YAYILIM DÜŞÜNÜLEN HASTALAR

Ekstrauterin yayılımdan şüphelenilen durumlarda görüntüleme yapılmalıdır. Cerrahi tedavinin asıl amacı rezidü hastalık bırakmamak olduğu için gerektiğinde debulking cerrahi yapılabilir(94) Unrezektabl ekstrauterin hastalığı olanlar RT veya brakiterapi ile tedavi edilmelidir. Sonra cerrahi için tekrar değerlendirilmelidir(98).

2.15.2. ADJUVAN TEDAVİ

UTERUSA SINIRLI HASTALIK

Kusursuz bir cerrahi evreleme adjuvan tedavi kararında yol gösterici olmaktadır. Evre 1 endometrial kanser olanlar risk faktörlerine göre sınıflandırılır(99).

Önerilen temel yaklaşım, risk süreklilik arz ettiği için kötü servikal veya myometrial invazyonu ve yüksek grade olan hastalarda olabildiğince agresif tedavi vermektir(100). Uterusa sınırlı evre 1 endometrium kanserli hastalarda adjuvan kemoterapinin ne denli gerekli olduğu önemli tartışma konusudur. Geniş çaplı bir prospektif çalışmada, GOG başka risk faktörü olmayan evre 1 endometrium kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalım oranının % 92,7 olduğunu bildirmiştir(101). Cerrahi evrelemenin kullanımı ile birlikte evre 1 endometriumda adjuvan kemoterapi kullanımı azalmıştır. Evre 2 endometrial kanserlerde adjuvan kemoterapi önerilir. Ameliyattan sonra cerrahi sınır negatif saptanırsa, servikal invazyon yoksa veya ekstrauterin yayılım yoksa adjuvan kemoterapi verilmeyebilir(102).

ADJUVAN RT

En sık kullanılan adjuvan tedavi modalitesi radyoterapi (RT) olup, amaç cerrahi sırasında saptanamayan mikroskopik bölgesel hastalığın eradike edilmesidir. Düşük riskli hasta grubunda RT'nin fayda sağlayacağını gösteren bir kanıt yoktur(103). Lokorejyonel tekrarlama açısından sonuçlar istatistiksel olarak RT kolunda daha iyi bulunmuştur(104).

Erken evre endometrium kanserinde adjuvan radyoterapinin rolü beş büyük prospektif faz III çalışmada değerlendirilmiştir. 2009 yılında yayınlanan bu beş çalışmanın meta-analiz sonucu, adjuvan ERT (eksternal radyoterapi) kullanımının sağ kalım üzerine olumlu etkisi olmadığını ve izole lokal rekürrenslerin önlenmesinde yarattığı toksisite ile birlikte faydasının az olduğunu göstermektedir(99) Yoğunluk ayarlı radyoterapinin (IMRT) jinekolojik tümörlerde kullanımı gelişmektedir. Konvansiyonel yöntemlere göre IMRT üç boyutlu olarak hedef dokuyu daha iyi sarmakta ve normal dokuların korunmasına daha iyi

sağlamaktadır. Sınırlı sayıda tecrübe akut ve kronik toksisitenin az olduğunu göstermektedir(105).

ADJUVAN KEMOTERAPİ

Derin invaziv, grade 3, uterusu sınırlı tümörler (FIGO evre 1b) kötü prognoza sahiptir. Adjuvan kemoterapi ile birlikte radyoterapiye rağmen hastalar anlamlı sayılabilecek düzeyde uzak metastaz açısından risk altındadır(106). Bu yüzden bazı klinisyenler adjuvan RT'ye kemoterapi eklenmesinin terapötik faydaya katkı sağladığını düşünmektedir(100).

İLERİ EVRE HASTALIK

Ekstrauterin hastalığı olanlar rekürrens açısından yüksek risk altında oldukları için adjuvan terapiye gereksinim duyarlar(107). Uterus dışı hastalık olup sadece lenf nodu ve adnekslere sınırlı hastalıkta sadece RT verilebilir(108). Ancak ekstrauterin hastalığı olanlarda kemoterapi adjuvan tedavinin temelini oluşturmaktadır.

GOG 122 çalışması uterus dışı hastalıkta küratif amaçlı multiajan kemoterapinin rolünü kanıtladı. Evre 3 ve 4 hastalıkta kemoterapi adjuvan tedavinin temelini oluşturmaktadır. Tek başına tüm abdomen RT ise artık önerilmemektedir(109). GOG 184 çalışmasına göre 3 yıllık takipler sonucunda 3 ilaçlı kemoterapi rejimlerinin (cisplatin+doksorubicin+paklitaksel) 2 ilaçlı kemoterapilerle karşılaştırıldığında sağkalımı iyileştirmediğini göstermiştir. Bununla birlikte çok ilaçlı kemoterapilerin daha fazla toksisiteye neden olduğu saptanmıştır(108). Optimal rezeke edilen evre 3 endometrium kanserli 265 hasta, çok merkezli retrospektif bir çalışmada adjuvan terapi seçenekleri açısından karşılaştırılmış. Adjuvan RT veya adjuvan RT + kemoterapi alan hastalara göre adjuvan KT alan hastaların 2,2 kat artmış rekürrens riski ve 4 kat artmış ölüm riskine sahip olduğu tespit edilmiş(110).

2.15.3. REKÜRREN VEYA METASTATİK HASTALIKTA TEDAVİ

LOKALİZE HASTALIK

Lokal nüks olan hastalar ileri tedavi almalıdır. Vajinaya veya pelvise sınırlı rekürrenste second-line tedaviler etkili olabilir. Daha önce RT almamış veya brakiterapi almış nüks hastalarda brakiterapi ile birlikte RT veya cerrahi önerilmektedir. RT ile tedavi edilen izole vajinal rekürrensler iyi lokal kontrole sahiptirler ve 5 yıllık sağ kalım oranları %50-70'tir (111). RT'den sonra pelvise sınırlı rekürrens nadir görülür. Bu tip hastaların tedavisi tartışmalıdır. Daha önce EBRT alan hastalarda rekürrens olduğu zaman sırasıyla 1-cerrahi (intraoperatif RT ile birlikte veya RT olmadan), 2-hormonal tedavi, 3-kemoterapi önerilir. Radikal cerrahi yapılan bazı hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık % 20'dir(112).

SİSTEMİK HASTALIK

Düşük grade, asemptomatik, hormon reseptör pozitif, dissemine metastazlı ve kemoterapiden sonra progresyon olan hastalarda hormonoterapi verilebilir. Semptomatik, yüksek grade, yaygın metastazlı hastalar kemoterapi ile tedavi edilebilir (RT'li veya RT'siz). Persistan progresif yaygın hastalıkta destekleyici bakım önerilmektedir(112).

HORMONAL TEDAVİ

Rekürrens veya metastatik hastalıktaki hormonal tedavinin rolü sadece endometrioid histolojideki tümörlerde çalışılmıştır. Hormonal tedavi sadece düşük grade endometrioid histolojilerde, düşük tümör yüklü, yavaş yayılan tümörlerde kullanılmalıdır. Metastatik hastalıkta kullanılan hormonal tedavi ajanları megestrol, tek başına progestasyonel ajanlar, aromataz inhibitörleri veya tek başına tamoksifendir(113). Belirli ilaç ve dozların birbirine üstünlüğü yoktur. Metastatik tümörlerde yanıtı belirleyen ana belirteçler iyi diferansiye tümörler, ER/PR ekspresyonu, uzun hastaliksız sağkalım, lokasyon ve ekstrapelvik metastaz olmasıdır. Özellikle ER/PR pozitif olan düşük grade ve metastatik hastalarda progestasyonel ajanlarla verilen tedavilerde iyi yanıt sağlanmıştır(114).

KEMOTERAPİ

Endometrium kanserinde kemoterapi yaygın olarak çalışılmıştır. Hasta tolere ettiği müddetçe, rekürren, metastatik veya yüksek riskli hastalarda çoklu ajan kemoterapileri tercih edilmelidir(115).

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. OLGULAR

Bu çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında 12.12.2019-12.12.2020 tarihleri arasında yapıldı. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine 01.01.2008-01.10.2020 tarihleri arasında başvurmuş endometrium karsinomu olan 18 yaş üstü hastalar incelendi. Toplamda başvuran 150 hastadan 65'inin patolojisi mikst ve sarkom olması nedeni çalışmaya dahil edilmedi. 5 hastanın dosyası bulunmadı. 6 hastanın ise patoloji preparatları bulunamaması nedeni çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma 74 hasta ile yapıldı.

Hastaların Tıbbi Onkoloji Poliklinik arşivindeki dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların dosyalarından tanı tarihi, tanı yaşı, tanı evresi, aile öyküsü, sigara kullanımı, histolojik alt tip, grade, myometrial invazyon, CA 15-3, CA 125, operasyon durumu, nötrofil, lenfosit, albümin, platelet, hemogloblin, crp, adjuvan brakiterapi alma durumu, adjuvan radyoterapi alma durumu, adjuvan kemoterapi alma durumu, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, nüks durumu, nüks tarihi, nüks yeri, palyatif kemoterapi alma durumu incelendi ve veri tabanına kaydedildi.

Çalışmaya seçilen hastaların aile öyküsü, sigara kullanımı, myometrial invazyon, operasyon olma durumu, adjuvan brakiterapi alma durumu, adjuvan radyoterapi alma durumu, adjuvan kemoterapi alma durumu, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, nüks, palyatif kemoterapi alma durumu veri tabanına var ve yok olarak kaydedildi. Diğer parametreler için sayısal değerler kullanıldı.

3.2. YÖNTEM

Mı analiz için çalışmaya alınan hastaların tümör dokusuna ait parafin blokları Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden çıkarıldı. Çalışmaya dahil edilen parafin bloklardan adezivli lamlara 1-1,5 mm kalınlığında mikrotom bıçağı ile parafin kesitler alındı. 30 dakika boyunca 60 santigrat derecede deparafinasyon işlemi uygulandı. 72 santigrat derecede dewax solüsyonu uygulandı. Alkol ile yıkama işlemi yapıldı. 12 dakika boyunca ER-2 solüsyonu uygulandı. Bond Wash yıkama solüsyonu 35 santigrat derecede uygulandı. Distile su uygulandı. 5 dakika hematoksilen uygulandı. Distile su ve yıkama suyu uygulandı.

Olgularımıza tümörlü parafin bloklarına uygulanacak boyalar AFSÜ BAP'ın desteği ile elde edilmiştir.

Yapılan tüm immünohistokimyasal boyamaların değerlendirilmesi literatüre uygun bir şekilde Gark ve arkadaşlarının yaptığı yöntem ile yapılmıştır(116). Buna göre iç pozitif kontrol olarak normal endometrium glandüler yapıları, stromal hücreler ve lenfositler kullanıldı. Hiperplazi alanları değerlendirme dışında bırakıldı. Tümör hücre nükleuslarında boyanmanın varlığı ya da yokluğu tespit edildi. Herhangi bir nükleer boyanma varlığı pozitif olarak değerlendirildi, veri tabanına pozitif olarak kaydedildi ve mikrosatellit stabilite (MSS) olarak değerlendirildi. Tümör hücre nükleuslarında total boyanma kaybı ise negatif olarak değerlendirildi, veri tabanına negatif olarak kaydedildi ve mikrosatellit instabilite(MSI) olarak değerlendirildi.

Antikorlar	Klon	Dilüsyon	Antijen açığa çıkarma	Firma
PMS-2	EP 51	Kullanıma hazır	ER2/30 dakika	DAKO
MLH-1	4C9C7	Kullanıma hazır	ER2/40 dakika	THERMO
MSH-2	7GH11	1:80	ER2/40 dakika	NOVOCASTRA
MSH-6	PU29	1:80	ER2/30 dakika	NOVOCASTRA

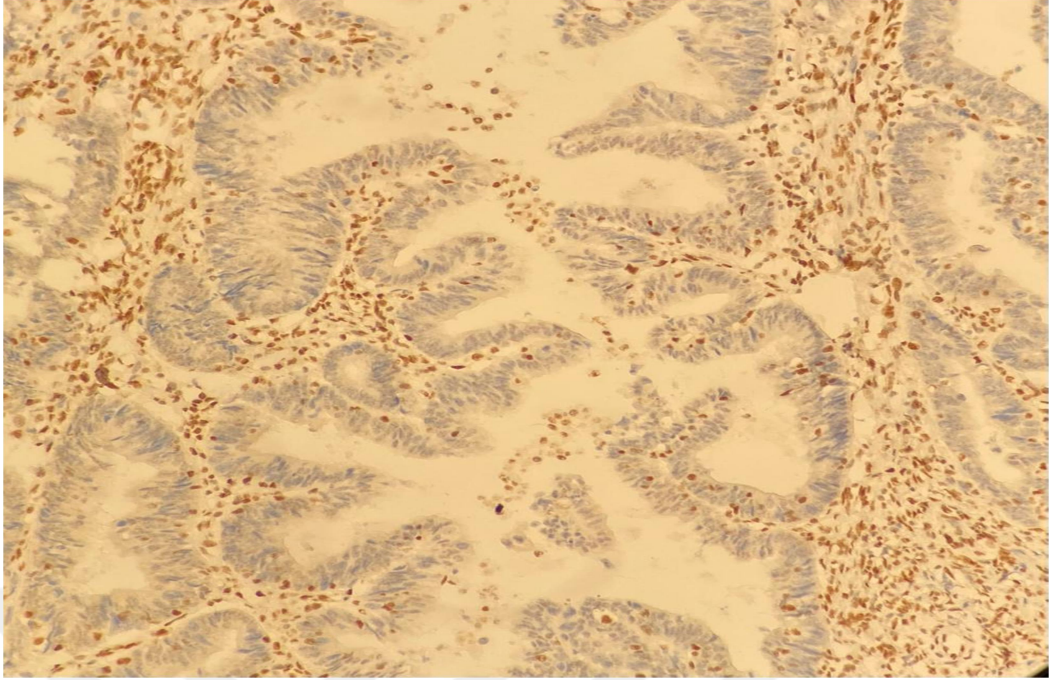


Şekil-8 :Parafin bloklarımızın işlemlerinin yapıldığı cihaz

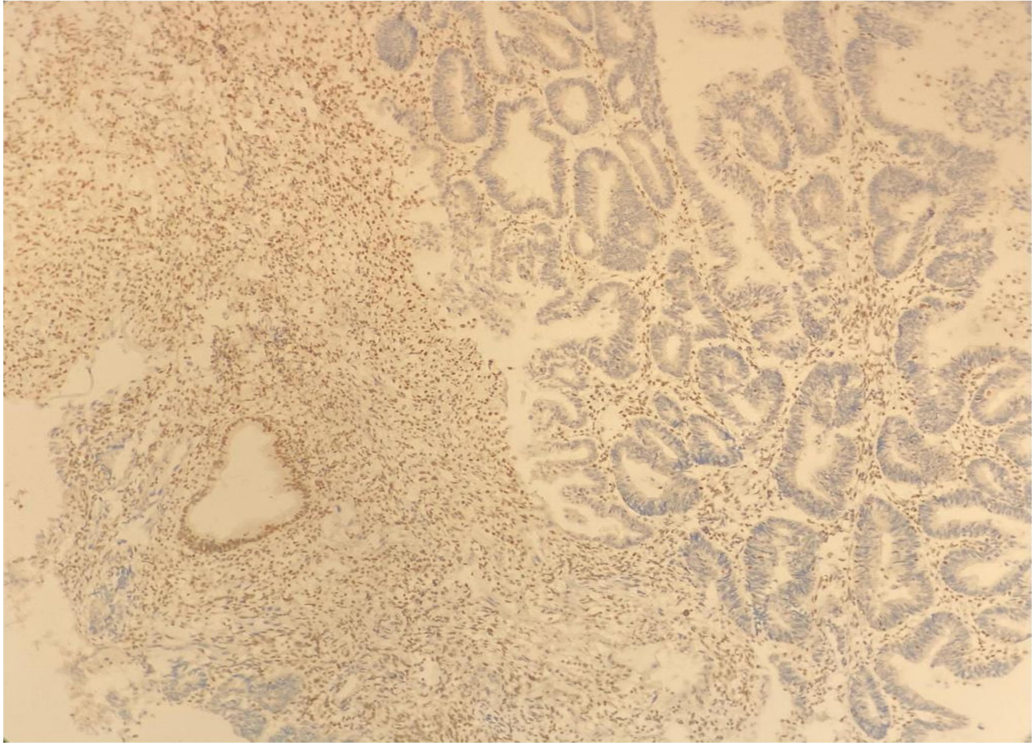


Şekil 9: Parafin bloklardan alınan bazı örneklerin lama yayılmış fotoğrafı

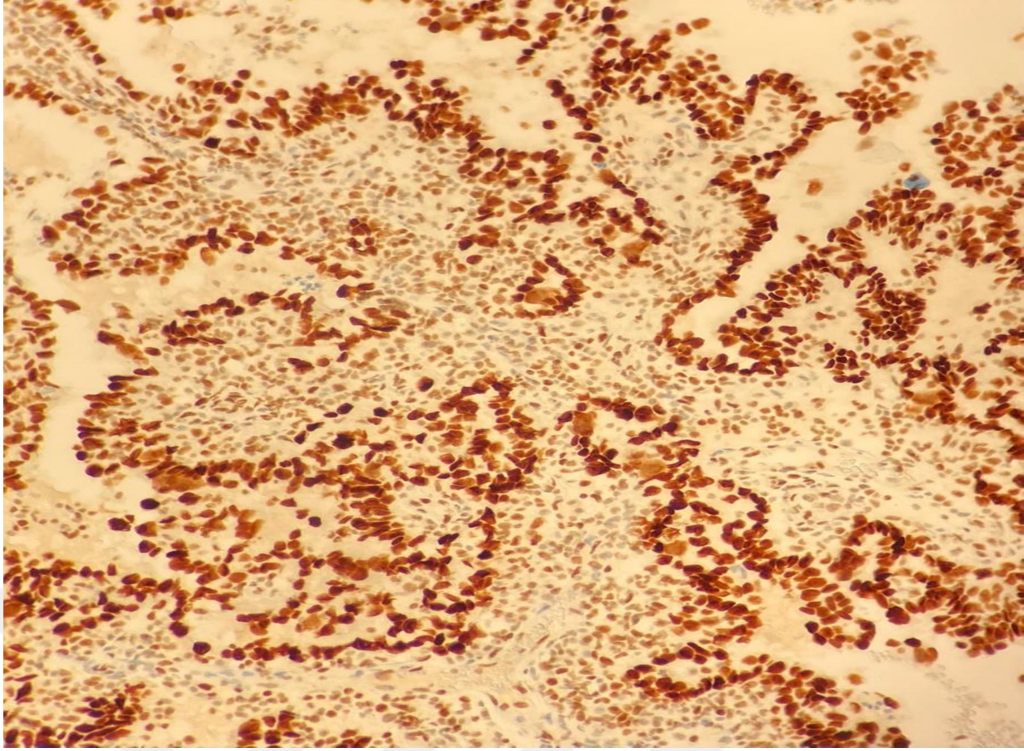
İleri sayfalardaki şekillerde olgularımızın bazı mikroskop bulguları gösterilmiştir.



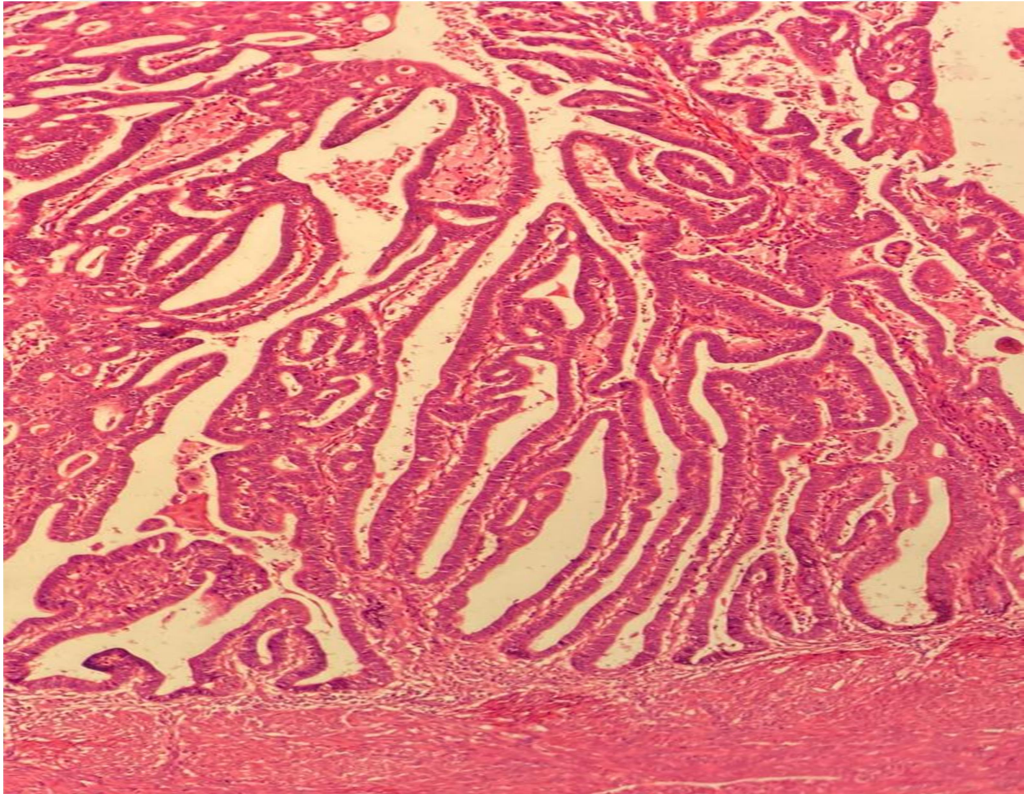
Şekil 10: Mlh-1 tümör hücrelerinde total kayıp, lenfositler kuvvetli pozitif(x200)



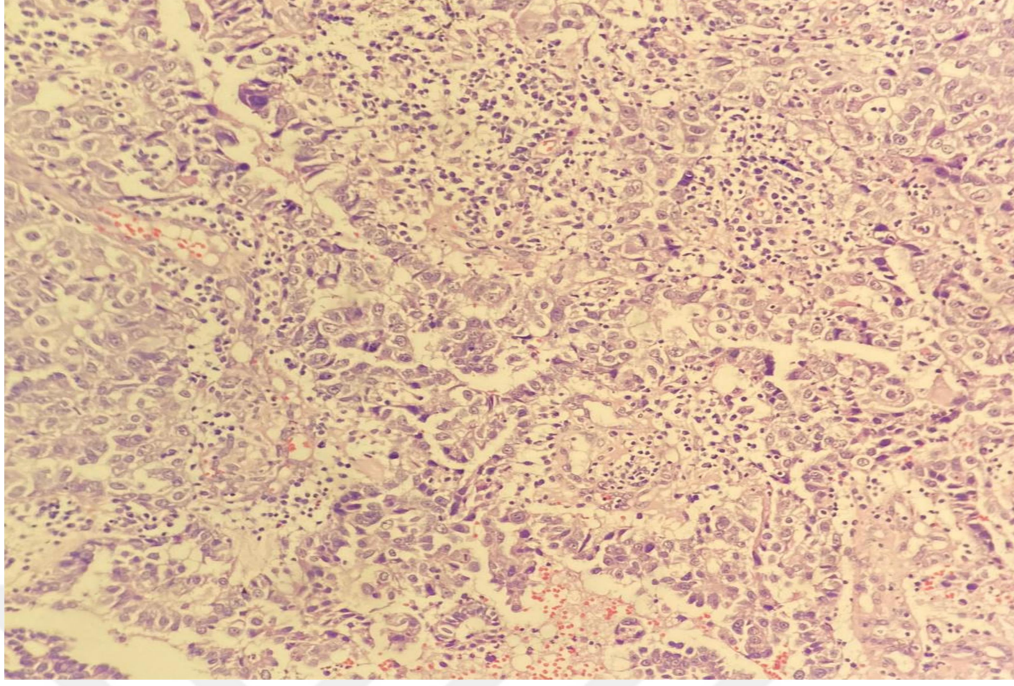
Şekil 11: PMS-2 immünohistokimyasal çalışmasında tümör hücrelerinde total kayıp, normal endometrial gland nükleuslarında, lenfositlerde kuvvetli pozitif reaksiyon (x100)



Şekil 12: PMS-2 immünohistokimyasal çalışmasında hem tümör hücre nükleuslarında hem de stromal elemanlar, lenfositlerde kuvvetli nükleer pozitif reaksiyon (x200)



Şekil 13: Endometrioid adenokarsinom, kribriform yapılar ve villus yapıları oluşturan adenoid yapılardan oluşan tümör (x100 HE)



Şekil 14: Papiller yapılar yapan, oldukça pleomorfik hücrelerden oluşan seröz Karsinom (x200 HE)

Bu çalışmaya, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03.01.2020 tarihli 2020/1 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Normal dağılıma uygunluk gösteren sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermeyenler için ise medyan(minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde değerleriyle verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma uygunluk gösteren veriler için bağımsız örneklem t testi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi, sağ kalım süreleri ve sağ kalım süresini etkileyen faktörler Kaplan-Meier yöntemi ile belirlenmiştir. Sağ kalım süresi gruplar arası karşılaştırılırken long rank testi kullanıldı.

Analizde IBM SPSS 22.0 kullanılmıştır, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

IV. BULGULAR

Olgulardan 30'u(%40,5) evre 1, 21'i(%28,4) evre 2, 14'ü(%18,9) evre 3, 9'u(%12,2) evre 4 idi. Hastalarımızın median tanı yaşı 61(en düşük tanı yaşı 37,en yüksek tanı yaşı 85) olarak hesaplandı. Olgularımızın 61'inde(%82,4) adenokanser, 8'inde(%10,8) seröz karsinom, 2'sinde(%2,7) endometrioid tip, 3'ünde(%4,3) ise diğer alt tiplerde karsinom görüldü. Olgularımızın 16'sının(%21,6) grade 1, 35'inin(%47,3) grade 2, 23'ünün(%31,1) grade 3 olduğu görüldü.

Olgularımızın 66(%89,2)'sı opere olmuşken, 8(%10,2)'i olmamıştı. 59(%79,7)'u adjuvan brakiterapi almışken, 15(%20,3)'i ise almamıştı. Pelvik metastaz nedenli palyatif radyoterapi(adjuvan radyoterapi) alan olgu sayımız 27(%36,2) iken, 47(%63,8) olgunun almadığı görüldü. Elli(%67,6) olgumuzun adjuvan kemoterapi aldığı ,24(%32,4) olgumuzun ise almamış olduğu saptandı. Olgularımızın 39'unda(%52,7)lenf nodu metastazı mevcutken, 35'inde(%47,3) ise lenf nodu metastazı saptanmadı. Olgulardan 18'inde(%24) uzak metastaz saptanırken,56(%76) olgumuzda ise uzak metastaz saptanmadı. Myometrial invazyon 59(%79,7) olguda saptanırken,15(%20,3) olguda ise tespit edilmedi. Olguların klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımları tablo 10 da gösterilmiştir.

Tablo 10:Olguların Klinikopatolojik Özelliklerine Göre Dağılımları

Özellik	Sayı	Yüzde(%)	Özellik	Sayı	Yüzde(%)
Yaş			Grade		
<61	40	54,1	1	16	21,6
>61	34	45,9	2	35	47,3
			3	23	31,1
Evre			Myometrial		
1	30	40,5	İnvazyon		
2	21	28,4	Var	59	79,7
3	14	18,9	yok	15	20,3
4	9	12,2			
Adjuvan brakiterapi			Operasyon		
Almış	15	20,3	Olmuş	66	89,2
Almamış	59	79,7	Olmamış	8	10,8
Adjuvan radyoterapi			Adjuvan Kemoterapi		
Almış	27	36,2	Almış	50	67,6
Almamış	47	63,8	Almamış	24	32,4
Lenf nodu metastazı			Uzak Metastaz		
var	39	52,7	Var	56	76
yok	35	47,3	Yok	18	24

Analiz esnasında olguların 15'i(%20,2) ölmüşken, 59'u(%79,8) yaşıyordu. Sadece 2 olguda(%2,7) nüks saptanmıştı.

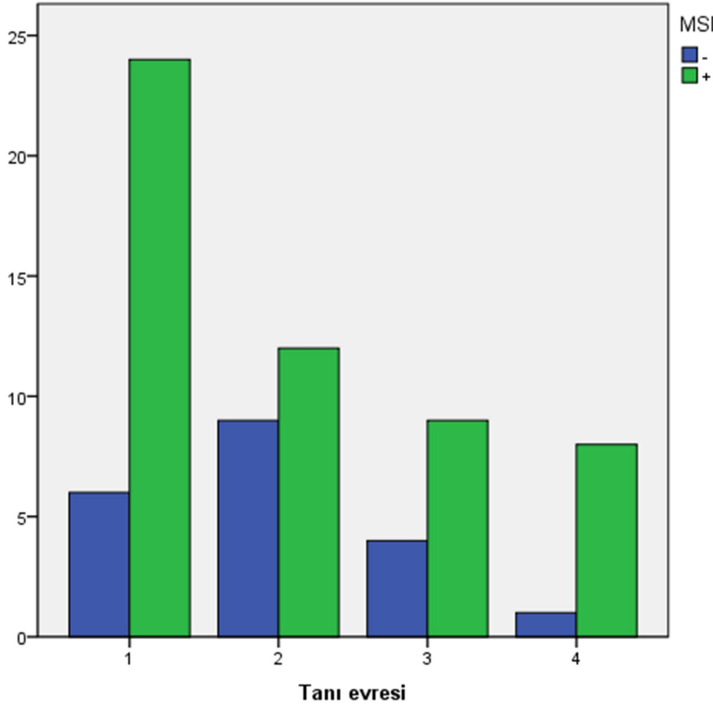
Çalışmaya dahil edilen toplam 74 hastanın 21(%28,3)'inde mikrosatellin instabilite saptandı. Bu hastalarımızın 14'ünde mlh-1/pms-2(%18,9), 3'ünde pms-2(%4,03), 2'sinde msh-2(%2,7), 1' inde msh-6/pms-2(%1,3), 1'inde msh-2/pms-2(%1,3) ekspresyon kaybı gözlemlendi. Elli üç hastamızda ise herhangi bir MSI markerında ekspresyon kaybı gözlenmedi ve bunlar MSS olarak kabul edildi. Bu olguların evre,yaş ve grade ile ilişkisini tablo 11 göstermektedir.

Tablo 11: MSI saptanan olguların evre, yaş ve grade ile ilişkisi

OLGU	EVRE	YAŞ	GRADE	OLGU	EVRE	YAŞ	GRADE
2. olgu	3	57	2	42. olgu	1	61	2
6. olgu	2	85	3	43. olgu	3	52	2
9. olgu	2	59	1	51. olgu	1	63	2
17. olgu	1	72	3	53. olgu	1	56	1
21. olgu	1	57	2	59. olgu	2	64	2
24. olgu	2	75	2	65. olgu	2	64	2
26. olgu	2	50	3	67. olgu	3	53	2
27. olgu	2	65	2	68. olgu	2	65	2
28. olgu	1	60	3	72. olgu	4	72	1
36. olgu	2	42	2	73. olgu	3	46	1
38. olgu	3	47	3				

Olgularımızın tanı evreleri gruplarında mikrosatellit instabilite ve mikrosatellit stabilite alt tip dağılımları benzer bulundu($p=0,202$). MSI tümörlü olgularımızın 6'sı(%8,2) evre 1, 9'u(%12,3) evre 2, 4'ü(%5,5) evre 3, 1'i(%1,4) evre 4 idi. Olgularımızın tanı evrelerine göre MSI durumu şekil 15'de gösterilmiştir.

Şekil 15: Tanı evresi ve MSI durumu ilişkisi



Olgularımızın lenf nodu metastazı ile MSI ve MSS alt tip dağılımları benzer bulundu($p=0,190$). MSI tümörlü hastalarımızın 13'ünde(%17,8) lenf nodu metastazı saptanırken, 7'sinde(%9,6) lenf nodu metastazı yoktu.

Olgularımızın mikrosatellit instabilitesi olan gruplarında myometrial invazyon oranları birbirinden farklı bulundu($p=0,008$) ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Myometrial invazyonu olan 20(%27,4) olgumuzda MSI saptanırken, myometrial invazyonu olmayan hiçbir olgumuzda MSI saptanmadı.

Olgularımızın mikrosatellit instabilitesi olan gruplarında grade ile ilişkileri birbirine benzer bulundu($p=0,230$). Msı tümörlü olgularımızın 2'sinin(%2,7) grade 1, 12'sinin(%16,4) grade 2, 6'sının(%8,2) grade 3 olduğu saptandı.

Olgularımızın MSI olan gruplarında histolojik alt tip dağılımları birbirine benzer bulundu ($p=0,120$). MSI tümörlü olgularımızın 19'unda(%26,4) adenokarsinom saptanırken, seröz, endometrioid ve diğer alt tiplerde MSI saptanmadı.

Olgularımızın mikrosatellit instabilitesi olan grubunda uzak metastazla ilişkisi benzer bulundu($p=1,000$). MSI tümörlü olgularımızın 5'inde(%6,9) uzak metastaz saptanırken, 15'inde(%20,8) ise uzak metastaz saptanmadı.

Olgularımızın median yaşının 61 olduğu belirtilmişti. MSI tümörlü olgularımızın 11'i(%15,1) 61 yaş altında iken, 9'u(%12,3) 61 yaş üzerinde idi. MSI tümörlü olgularımızın 61 yaş altı ve üstü gruplarında dağılımları benzer bulundu($p=1,000$).

Olgularımızın inflamasyon parametreleri ile ilişkisi analiz edildi. İnflamasyon parametreleri için NLR(nötrofil lenfosit oranı), SII2(sistemik immün inflamasyon indexi) parametreleri kullanıldı. MSS tümörü olan grupta NLR'nin median değeri 2,88(en düşük 0,84-en yüksek 31,5), SII2'nin median değeri 867,2(en düşük 72,3-en yüksek 20088,2) olarak hesaplandı. MSI tümörü olan grupta ise NLR'nin median değeri 2,94(en düşük 1,11-en yüksek 26), SII2'nin median değeri 807,9(en düşük 290,5-en yüksek 6319,4) olarak hesaplandı. NLR ve SII2 değerlerinin MSI ve MSS alt gruplarında dağılımı benzer bulundu(sırasıyla $p=1,000$ ve $p=0,600$).

Olgularımızın klinikopatolojik özellikleri ile inflamasyon parametrelerinin MSS ve MSI tümör durumuna göre ilişkileri tablo 12'de belirtilmiştir.

Tablo 12: Olgularımızın klinikopatolojik özellikleri ile inflamasyon parametrelerinin MSI ve MSS tümörlü alt gruplarıyla ilişkisi

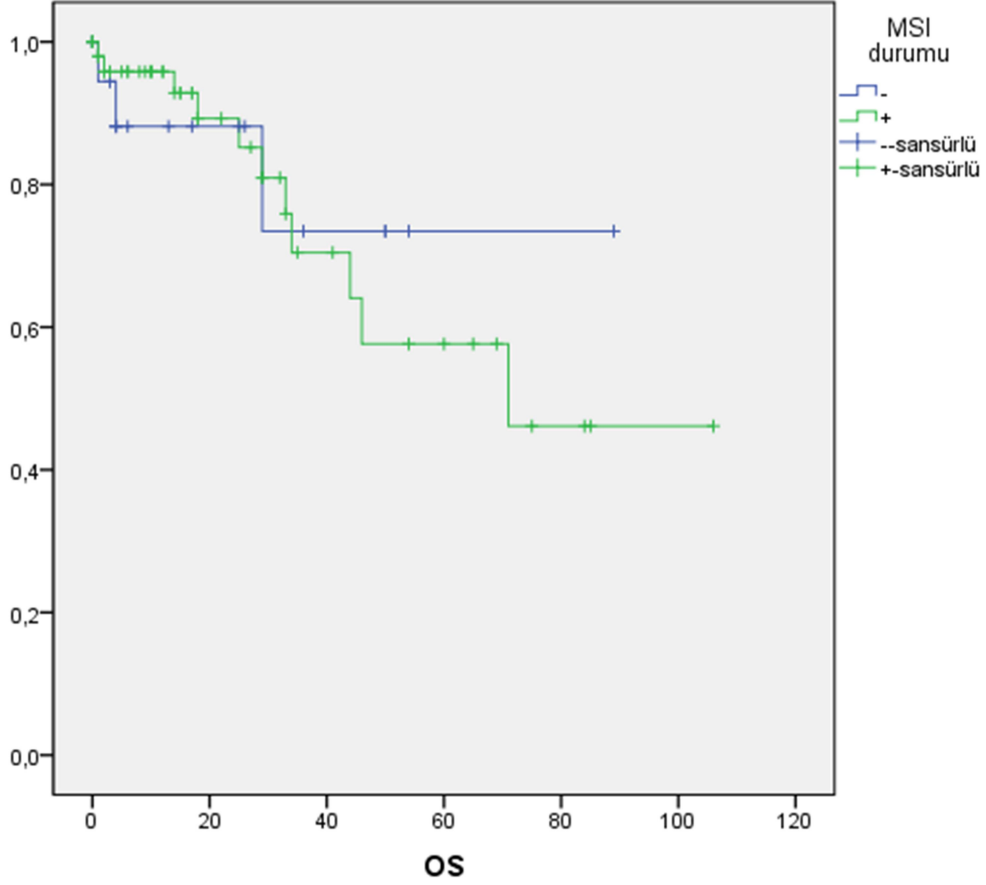
Özellik		MSI	MSS	P DEĞERİ
Tanı evresi	Evre1	6(%8,2)	24(%32,9)	p=0,202
	Evre 2	9(%12,3)	12(%16,4)	
	Evre 3	4(%5,5)	9(%12,3)	
	Evre 4	1(%1,4)	8(%11)	
Histolojik tip	Adeno karsinom	19(%26,4)	40(%51,2)	p =0,120
	Seröz karsinom	0(%0)	8(%11,8)	
	Endometriod tip	0(%0)	2(%4,2)	
	Diğer	0(%0)	3(%6,4)	
Lenfnodu metastazı	Var	13(%17,8)	25(%38,4)	p =0,190
	yok	7(%9,6)	28(%34,2)	
Uzak metastaz	Var	5(%6,9)	12(%16,7)	p =1,000
	Yok	15(%20,8)	40(%55,6)	
Myometrial invazyon	Var	20(%27,4)	39(%53,4)	p =0,008
	Yok	0(%0)	14(19,2)	
Grade	1	2(%2,7)	14(%19,2)	p =0,230
	2	12(%16,4)	22(%30,1)	
	3	6(%8,2)	17(%23,3)	
Yaş	<61	11(%15,1)	28(%38,4)	p =1,000
	>61	9(%12,3)	25(%34,2)	
İnflamasyon	SII2	21(%28,3)	53(%71,7)	p =0,600
Parametreleri	NLR	21(%28,3)	53(%71,7)	p =1,000

Olgularımızın NLR'nin mediana göre düşük olduğu MSS tümörlü alt grubunda 5 yıllık ortalama sağ kalım %57 ve median sağ kalıma ulaşamamışken, NLR'nin mediana göre yüksek olan MSS tümörlü alt grubunda 5 yıllık ortalama sağ kalım 71 ay ve %56 olarak hesaplandı. NLR'nin mediana göre düşük olduğu MSI tümörlü alt grubunda 5 yıllık ortalama sağ kalım %83, NLR'nin mediana göre yüksek olduğu MSI tümörlü alt grubunda ise ortalama sağ kalım %54 olarak hesaplandı ve bu alt gruplarda median ortalama sağ kalıma hastaların yarısından çoğunun yaşıyor olması nedeni ulaşamadı. NLR'nin MSS ve MSI tümörlü alt gruplarında ortalama sağ kalım ile ilişkisi istatistiksel olarak benzer bulundu($p=0,260$).

Olgularımızın SII2'nin mediana göre düşük olduğu MSS tümörlü alt grubunda 5 yıllık ortalama sağ kalım %56 ve median sağ kalıma ulaşamamışken, SII2'nin mediana göre yüksek olan MSS tümörlü alt grubunda 5 yıllık ortalama sağ kalım 71 ay ve %55 olarak hesaplandı. SII2'nin mediana göre düşük olduğu MSI tümörlü alt grubunda 5 yıllık ortalama sağ kalım %87 ve median sağ kalıma ulaşamamış iken, SII2'nin mediana göre yüksek olduğu alt grubunda ortalama sağ kalım %29 ve 29 ay olarak hesaplandı. SII2'nin MSS ve MSI tümörlü alt gruplarında ortalama sağ kalım ile ilişkisi benzer bulundu($p=0,160$).

Olgularımızın medyan genel sağ kalım medyan(os) 17 ay olarak saptandı. Medyan hastaliksız sağ kalımı 18,5 ay olarak hesaplandı.

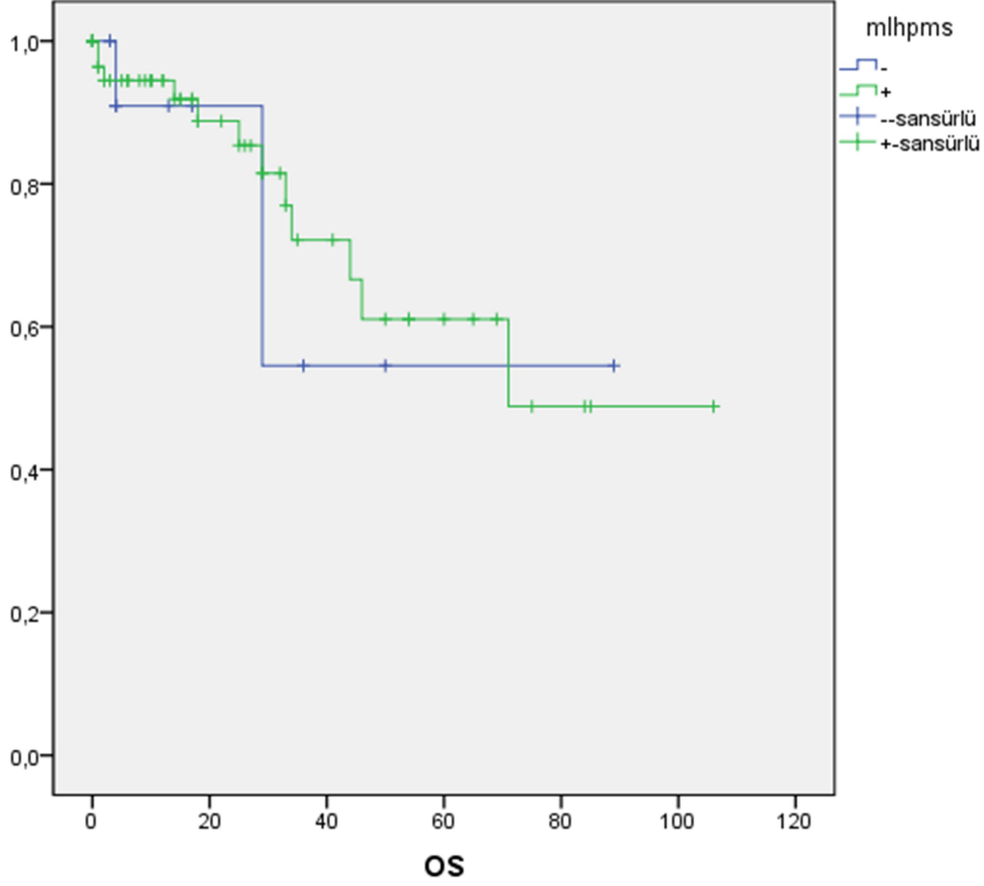
MSS olan grupta 5 yıllık ortalama sağ kalım %73 ken, MSI olan grupta bu oranın %46 olduğu saptandı. İki grup arasında ortalama sağ kalım analizleri benzerdi ($p=0,760$). Bunu gösteren grafik Şekil 16 da gsterilmiŐtir.



ŞEKİL 16: MSI durumuna göre OS grafiği

Not: Őekilde – olarak gźüken çizgi MSI, + olarak gźüken çizgi MSS olan grubu ifade etmektedir.

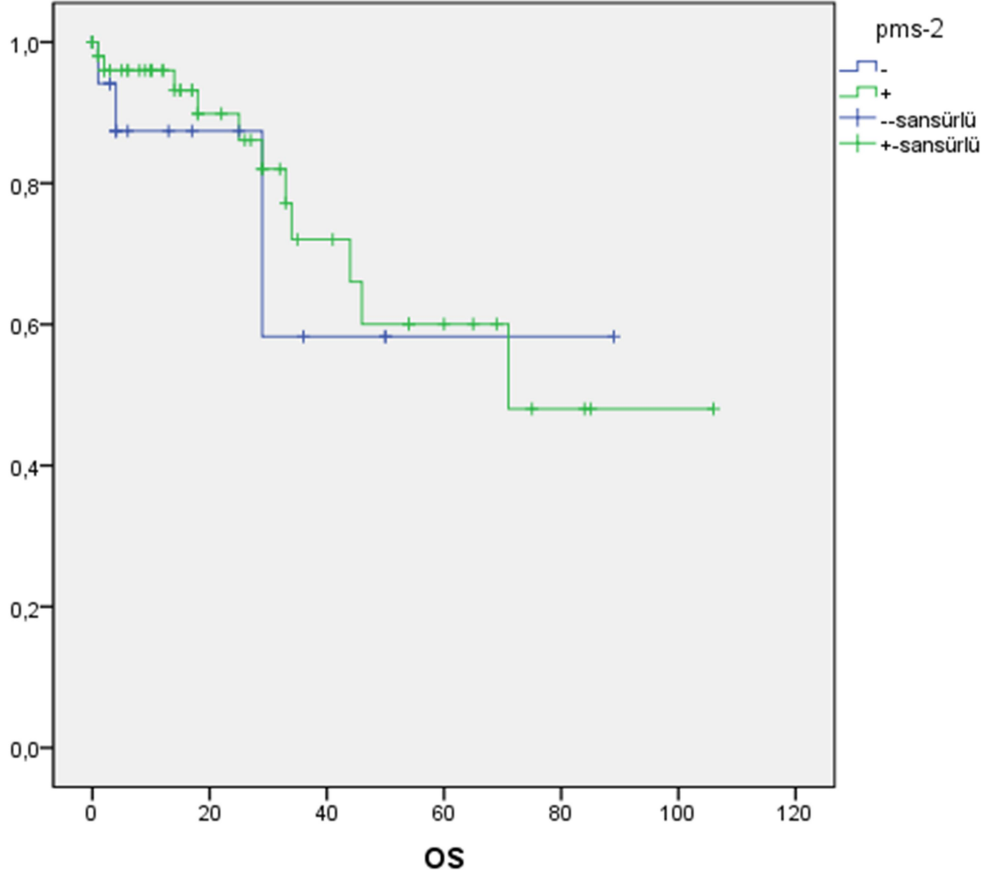
Olgularımızın mlh-1/pms-2 ekspresyon kaybı olanların da genel sağ kalımlarına bakıldı. Mlh-1/pms-2 ekspresyon kaybı olan grupta 5 yıllık OS %54 ,MSS olan grupta ise 5 yıllık OS %61 olarak görüldü. İki grup arası sonuçlar benzerdi($p=0,730$). Bunu gösteren grafik şekil 17 de gösterilmiştir.



Şekil 17: mlh-1/pms-2 ekspresyon kaybının MSS'ye göre OS grafiği

Not: şekilde – ile gösterilen mlh-1/pms-2 ekspresyon kaybını,+ ile gösterilen ise MSS'yi ifade etmektedir.

Olgularımızda pms-2 ekspresyon kaybının da genel sağ kalım analizlerine bakıldı. Pms-2 ekspresyon kaybı olan grupta 5 yıllık OS %58 iken, MSS olan grupta %60 olduğu görüldü. İki grup arası sonuçlar benzerdi($p=0,630$).Bu ilişkiyi gösteren grafik şekil 18 de gösterilmiştir.



Şekil 18:pms-2 ekspresyon kaybının MSS'ye göre OS grafiği

Not: şekilde - ile gösterilen pms-2 ekspresyon kaybını, + ile gösterilen MSS'yi ifade etmektedir.

V. TARTIŞMA

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir(1). Tüm kadın kanserleri arasında meme, akciğer ve kolorektal kanserlerin ardından dördüncü sıradadır(2). Endometrium kanserinde prognozu etkileyebilen klinikopatolojik faktörler bugüne kadar pek çok kez tartışılmıştır(69,117). Kötü histolojik diferansiasyon, derin myometrial invazyon, nonendometrioid histoloji, lenfovasküler alan invazyonu, ileri yaş, lenf nodu tutulumu, alt uterin segment tutulumu ve moleküler belirteçler rekürrens gelişimini öngörmeye dikkat çeken başlıca prognostik faktörlerdir.

Mikrosatellitler 2-4 nükleotidden oluşan ve ardışık olarak 3-100 kez tekrarlanan dizilerdir. Tekrar sayısı arttıkça DNA replikasyonu sırasında insersiyon veya delesyon şeklinde hatalar çıkma olasılığı artar(5) Normal hücrede bu hatalar MMR sistemi tarafından tanınarak, hücre onarımı veya apoptoza yönlendirilir(86). MSI MMR genlerinde (MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 ve PMS2) mutasyon varlığında ilgili proteinlerde işlev kaybı sonucu ortaya çıkan bir hücresel fenotiptir. İnstabilite hücrede oluşan hücrede mutasyon birikimine yol açabilecek bir DNA onarım hatasının belirteçidir(90).

Lynch sendromu olarak da bilinen HNPCC ilk defa 1913'te polipsiz kolon, mide ve üriner sistem kanserleri olan geniş bir ailede Warthin tarafından tanımlanmıştır. 1966'da Lynch ve arkadaşları tarafından bu aileyle benzer kanserlere sahip olan geniş iki aile tespit edilmiş ve olgular literatüre Lynch sendromu olarak geçmiştir(87). HNPCC'de erken başlangıçlı kolorektal kanser ve endometrium kanserleri izole ya da bir arada sık görülmektedir. Bu sendromda mide, ince barsak, safra yolları, üriner toplayıcı sistem ve overleri içeren ekstra-kolonik kanserler için artmış risk bulunmaktadır(88).

Kolorektal kanserlerde MSI varlığının prognostik etkisi olduğunun keşfedilmesi jinekolojik malignitelerde de araştırılmasının önünü açmıştır. HNPCC ilişkili kanser sendromlarında kolorektal kanserlerin %90-95'inde ve endometrium kanserlerinin %65-75'inde MSI gözlenmektedir(118). Sporadik olgularda ise bu oran kolorektal kanserlerde %12 ve endometrium kanserinde %25-30 olarak gözlenmektedir(91). Bizim çalışmamızda MSI oranı %28,3 olarak bulundu. Dünyada bu konuyla ilgili çalışmalara bakıldığında MSI oranının çok değişken olduğu görülmektedir. Amerika da yapılan bir çalışmada sporadik endometrial kanserlerde MSI oranı %20 olarak bulunmuştur(119). Yine Amerika'da yapılan bir çalışmada %45 oranında bulunmuştur(116). Pakistan'da yapılan bir çalışmada %44 olarak saptanmıştır(120). Hindistan'da yapılan bir araştırma, endometriyal kanserlerdeki MSI

sıklığının % 30 olduğunu ortaya çıkardı(121). Farklı sonuçların çıkmasının sebepleri kantitatif olarak küçük çalışma grupları, retrospektif analiz, MSI tespiti için farklı marker panelleri, histolojik tipin etkisinin hesaba katılmaması ve ırksal özellikler ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda MSI olan olgularda en fazla mlh-1/pms-2 ekspresyon kaybı(%66) gözlenmiştir. Hashmi ve ark. 2019'da yaptığı çalışmada da en fazla mlh1/ekspresyon kaybı(%60) gözlenmiş olup çalışmamızdaki verilerle uyumludur(120). Karsinosarkomlarda MSI varlığına %5'ten az rastlanmaktadır(122). Bu durum göz önünde bulundurularak patoloji alt tipi sarkom olan olguları çalışma dışı bıraktık.

Bir onkoloji / jinekoloji grubu çalışması, geniş bir vaka serisinde, 1.024 vakayı dört MMR sınıfına ayırdı ve MMR kusurlarının daha ileri evre ($p=0,001$), miyometriyal invazyon($<0,001$) gibi kötü prognostik faktörlerle bağlantılı olduğunu buldu(117). Şahintürk ve ark. yaptığı çalışmada MSI olguların %26,3'ü evre I, %31,6'sı evre II, %42,1'i evre III idi ve bu ilişki ($p = 0.014$) istatistiksel olarak anlamlıydı(123). Bizim çalışmamızda ise myometriyal invazyon ile MSI olma durumu istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına karşın ($p=0,008$), evreye bağlı MSI olma durumu istatistiksel olarak benzer bulundu($p=0,202$). Arabi ve ark. çalışmasında vasküler invazyon varlığı ve MSI arasındaki ilişkide $p=0,190$ olup sonuç benzer bulundu (124). Aradaki fark olgu sayısı ırksal durumu ve değişik her çalışmadaki hastaların evrelerinin farkından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Benzer şekilde başka bir çalışmada MSI oranı %15,6 olarak tespit edildi ve MSI ve MSS tümürlü hastalar arasında çok değişkenli analizinde evre($p=0,300$), histoloji($p=0,800$) ve tümör derecesi($p=0,050$) ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilmişti(125).

Şahintürk ve ark. 2016 da yaptığı çalışmada MSI durumu için hastalarda lenf nodu tutulumu varlığı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,012$). MSI grubunda lenf nodu tutulum oranı % 36.8 iken MSS grubunda sadece % 10,4 idi (123). Bizim çalışmamızda ise MSI olan grupta lenf nodu tutulumu varlığı %17,8 iken MSS olan grupta lenf nodu tutulumu oranının %38,4 olduğu görüldü. İstatistiksel olarak benzerdi($p=0,190$). Bu durumun Şahintürk ve ark. yaptığı çalışma ile bizim çalışmamızdaki olguların farklı evrelerde olmaları ve sadece Tip 1 endometrium kanserleri almasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Arabi H ve ark. 2009 da yaptığı çalışmada MSI tümürlü hastalar ile MSS tümürlü hastalar arasında sağ kalımda($p=0,700$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (124).

Amerika’da Kanopiene ve ark. 2009’da yaptığı bir çalışmada daha iyi sağ kalım, erken kanser evresi, daha yüksek düzeyde tümör farklılaşması ve endometrioid histoloji ile ilişkiliydi. Kaplan-Meier sağ kalım analizi, MSI-yüksek ve MSI stabil tümörlü hastalar ($p=0,400$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi. Şahintürk ve ark. tarafından 2016 da yapılan çalışmada MSS ve MSI hastaları arasında OS’da ($p=0,404$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (123). Bizim çalışmamızda da MSI tümörlü olgular ve MSS tümörlü olgular arasındaki genel sağ kalım analizinde(OS) istatistiksel olarak fark saptanmadı($p=0,760$) ve literatür ile uyumlu bulundu.

Lin ve ark. 2012’de Tayvan’da 709 kolon kanseri olan olguda yaptıkları bir çalışmada MSI-H ve kadın cinsiyeti genel sağ kalım için olumlu faktörlerdi(sırasıyla $p=0,005$ ve $p=0,001$). Ek olarak MSI-H daha iyi hastaliksız sağ kalım eğilimi gösterdi fakat istatistiksel önemi yoktu(sırasıyla $p=0,450$ ve $p=0,440$). MSI-H ayrıca genel sağ kalım için ($p=0,017$) önemli bir bağımsız prognostik faktördü(126). Endometrium kanserinde MSI’nın klinikopatolojik önemi konusunda literatürde birbiriyle çelişen sonuçlar mevcut olsa da MSI’nın erken evre endometrioid endometrium kanserinde prognostik etkisi pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalardan farklı sonuçların çıkmış olması kohort farklılıkları, istatistiksel güç eksikliği, teknik sınırlamalar, farklı histopatolojik alt tiplerin bir arada değerlendirilmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür(127).

Sistemik inflamasyonun kanser gelişimi üzerindeki etkisi son yıllarda büyük ilgi çekmiştir. Hematolojik inflamatuvar göstergelerin analizi ve bunların olası prognostik faktörler olarak hizmet etme yetenekleri çeşitli malign tümörlerde araştırılmıştır. Holub ve ark. 2019’da yaptığı bir çalışmada cerrahi olarak I-III FIGO olarak evrelendirilen ve adjuvan EBRT(post operatif external radyoterapi) ile tedavi edilen yüksek riskli EK hastalarında tedavi öncesi inflamatuvar göstergeler ($NLR \geq 2.2$, $SII \geq 1100$) daha kötü sağkalım sonuçları ile ilişkili bulunmuş(128). Biz de çalışmamızda MSI nın inflamasyon parametleri ile ilişkisine baktık. NLR ve SII2 değerlerinin MSI ve MSS alt gruplarında dağılımı benzer bulundu(sırasıyla $p=1,000$ ve $p=0,600$).

Endometrium kanserinde MSI varlığının bir diğer önemli husus da HNPCC sendromuyla ilişkili endometrium kanserleri açısından tarama testi olarak kullanılabilme olasılığıdır. Bu durum iki taraflı da düşünülebilir, yani hem Lynch sendromu tanısı almış kadınlarda endometrium kanseri taramasında hem de endometrium kanseri tanısı almış kadınlarda Lynch sendromu taramasında fayda sağlayabilir. Lynch sendromlu kolon kanseri hastalarında diğer kolon kanserli hastalara göre daha iyi olduğu kabul edilmektedir(129).

Lynch sendromlu kolon kanseri olan hastaların neden daha iyi sağkalıma sahip olmasının olası sebepleri Lynch kolon kanserlerinin diploid olması, tümörlerin Thücre infiltrasyonunu artırması,yüksek mutasyon yükü ve genetik kararsızlığı nedeniyle tümör hücrelerinin canlılığını azaltmaları olarak açıklanabilir(130). Snowsill ve ark. kolorektal kanser olgularında HNPCC sendomu tanısındaki stratejilerin maliyet-yarar sonuçlarını modele dayalı bir çalışma ile incelemişler ve en büyük net yararın MSI testi olduğu sonucuna ulaşmışlardır(131). Japonya'da Yoshihito ve ark. Tarafından 2002'de yapılan bir çalışmada MMR protein ekspresyon kaybının eşlik ettiği atipisiz endometrial hiperplazi saptanmış bir olguda yedi ay sonra endometrial kanser geliştiği bildirilmiştir(132). MSI saptanan endometrium kanserli olgularda aynı zamanda HNPCC sendromu açısından dikkatli olmak gerekmektedir.

MSI testinin bir başka klinik önemi, MSI ile ilişkili endometrial kanserlerdeki anti-PDL tedavisinin terapötik faydasıdır. PDL1 eksprese eden birçok insan kanserinde immün terapinin rolü artmaktadır. MSI ile ilişkili endometriyal kanserlerin, mikrosatellit stabil endometriyal kanserlerle karşılaştırıldığında anti-PDL tedavisine daha iyi yanıt verdiği öne sürülmüştür(133). PD-1/PD-L1 vücudun bağışıklık hücrelerinde ve bazı kanser hücrelerinde bulunan proteinlerin hücrese yolunu engelleyerek çalışır. Bu yolu engelleyerek, vücudun bağışıklık sisteminin kanser hücreleriyle savaşmasına yardımcı olabilir. Bir PD-1,PD-L1 olan pembrolizumab 29 Haziran 2020'de FDA'dan(Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) MSI-H kolorektal kanserin birinci basamak tedavisi için onay aldı. Bu onayı getiren çalışma KEYNOTE-177'dir. Pembrolizumab MSI olan endometrium karsinomu için de 2019 da FDA'dan(Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onay almasına karşın şuan ilk sıra olarak kullanılmamaktadır. Fakat bu bilgiler doğrultusunda endometrium karsinomu saptanılan olgularda MSI çalışılması hastaların tedavi seçenekleri açısından umut vericidir.

MSI varlığı endometrium kanserinde prognozu öngörmede katkı sağlayacak görünmektedir. Bizim çalışmamızda MSI varlığının tüm evrelerdeki prognostik etkisi görülememiştir. Özellikle myometrial invazyon varlığı ile MSI tümörlü olgularımız için istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,008$). Aynı zamanda literatür ile uyumlu olarak MSI varlığının OS ile ilişkisi de benzer olarak bulundu. İstatistiksel olarak fark saptanmadı. Çalışmamızın dezavantajları olgu sayımızın düşük olması , çalışmanın retrospektif olması, Tip 1 ve Tip 2 endometrium kanserli olguların beraber çalışmaya dahil edilmesi olarak belirtilebilir.

VI. SONUÇ

Endometrium karsinomunun kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser türü olması nedeni ile bu konudaki çalışmalar önem arz etmektedir. Son yıllarda birçok sayıda araştırmaya konu olan MSI olan endometrium karsinomu ile ilgili ülkemizde çok fazla çalışma yoktur. Biz de bizim polikliniğimize başvuran endometrial kanserli hastalarımızın MSI görülme sıklığını, klinikopatolojik özelliklerini ve inflamasyon parametreleri ile ilişkisini göstermeyi amaçladık. Bizim çalışmamızda MSI oranı %28,3 olarak bulundu. Bu oran farklı ülkelerde %15-%45 arasında değişmektedir. Operasyon sonrası veya küretaj biyopside endometrium karsinomu saptanan olgularda MSI bakılmasının olası klinik yararları şunlardır:

1. MSI endometrial kanserli olgularımızda prognostik bir gösterge olarak kullanılması
2. MSI saptanan endometrial kanserli olgularımızda HNPCC sendromu açısından değerlendirilmesi
3. MSI endometrial kanserli olguların muhtemel immunoterapi adayı olmaları ve bu sayede nükslerin ve rekürrenslerin azaltılması, hastalıksız sağkalımda artış

Endometrium kanserli olgular için MSI durumu ve klinikopatolojik özelliklerini inceleyen daha çok olgu sayısının olduğu, çok merkezli prospektif analiz yapılan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

VII. ÖZET

Giriş ve Amaç: Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir. Kolorektal kanserlerde MSI varlığının prognostik etkisi olduğunun keşfedilmesi jinekolojik malignitelerde de araştırılmasının önünü açmıştır. MSI hatalı eşleşme tamir genlerinde mutasyon varlığında ilgili proteinlerde işlev kaybı sonucu ortaya çıkar. İnstabilite hücrede mutasyon birikimine yol açarak DNA onarımını engeller. Biz de bizim polikliniğimize başvuran endometrium kanserli olgularda MSI sıklığı ,klinikopatolojik özellikleri ve inflamasyon parametreleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında 12.12.2019-12.12.2020 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma kriterlerine uygun olan 74 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların bilgilerine arşivde mevcut olan dosyalarından ulaşıldı. Hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. MSI analizi için çalışmaya alınan hastaların tümör dokusuna ait parafin blokları Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden çıkarıldı. Tümörlü parafin dokular literatüre uygun olarak çeşitli boyama işlemlerine tabi tutuldu. Herhangi bir nükleer boyanma varlığı pozitif ve MSS olarak değerlendirildi. Tümör hücre nükleuslarında total boyanma kaybı ise negatif ve MSI olarak değerlendirildi. Analizde IBM SPSS 22.0 kullanılmıştır, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Hastalarımızın median tanı yaşı 61 olarak hesaplandı. Olgulardan 30'u(%40,5) evre 1, 21'i(%28,4) evre 2, 14'ü(%18,9) evre 3, 9'u(%12,2) evre 4 idi. Çalışmaya dahil edilen toplam 74 hastanın 21(%28,3)'ünde mikrosatellin instabilite saptandı. Bu hastalarımızın 14'ünde mlh-1/pms-2(%18,9), 3'ünde pms-2(%4,03), 2'sinde msh-2(%2,7), 1' inde msh-6/pms-2(%1,3), 1'inde msh-2/pms-2(%1,3) ekspresyon kaybı gözlemlendi. Olgularımızın mikrosatellit instabilitesi olan gruplarında myometrial invazyon oranları birbirinden farklı bulundu($p=0,008$). Myometrial invazyonu olan 20(%27,4) olgumuzda MSI saptanırken, myometrial invazyonu olmayan hiçbir olgumuzda MSI saptanmadı. İnflamasyon parametreleri için NLR(nötrofil lenfosit oranı), SII2(sistemik immün inflamasyon indexi) parametreleri kullanıldı. NLR ve SII2 değerlerinin MSI ve MSS alt gruplarında dağılımı benzer bulundu(sırasıyla $p=1,000$ ve $p=0,600$). Olgularımızın medyan genel sağ kalım medyan(os) 17 ay olarak saptandı. Medyan hastaliksız sağ kalımı 18,5 ay olarak hesaplandı. MSS olan grupta 5 yıllık ortalama sağ kalım %73 ken, MSI olan grupta bu oranın %46 olduğu saptandı. İki grup arasında ortalama sağ kalım analizleri benzerdi($p=0,760$).

Sonuç: Endometrium kanserli olgularda MSI görülme sıklığını ,klinikopatolojik özellikleri ve inflamasyon parametreleri ile ilişkisini göstermeyi amaçladık. MSI tümörlü olguların özellikle myometrial invazyon ile ilişkisi olduğunu saptadık. MSI endometrial kanserli olguların muhtemel immunoterapi adayıdır.Bu sebeple patolojik olarak endometrium karsinomu tanısı almış vakalarda MSI çalışılması hastalar açısından oldukça önemlidir.

Endometrium kanserli olgular için MSI durumu ve klinikopatolojik özelliklerini inceleyen daha çok olgu sayısının olduğu, çok merkezli prospektif analiz yapılan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Mikrosatellit Stabilite(MSS), Mikrosatellit İnstabilite(MSI), İnflamasyon Parametreleri(NLR, SII2)

VIII. ABSTRACT

Introduction: Endometrial cancer is the most common gynecological malignancy in developed countries. The discovery that the presence of MSI has a prognostic effect in colorectal cancers has paved the way for its investigation in gynecological malignancies. MSI mismatch occurs as a result of loss of function in related proteins in the presence of mutations in repair genes. Instability causes the accumulation of mutations in the cell, preventing DNA repair. We aimed to investigate the frequency of MSI, clinicopathological features and its relation with inflammation parameters in patients with endometrial cancer who applied to our clinic.

Materials and Methods: This study was conducted in Afyonkarahisar Health Sciences University Medical Faculty Hospital, Medical Oncology Department between 12.12.2019-12.12.2020. 74 cases meeting the study criteria were included in the study. The information of the patients was obtained from the files available in the archive. The data of the patients were analyzed retrospectively. Paraffin blocks belonging to the tumor tissue of the patients included in the study for MSI analysis were removed from the archives of the Medical Pathology Department. Tumor paraffin tissues were subjected to various staining processes in accordance with the literature. Any nuclear staining presence was evaluated as positive and MSS. Total loss of staining in tumor cell nuclei was evaluated as negative and MSI. IBM SPSS 22.0 was used in the analysis, $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The median age of diagnosis of our patients was calculated as 61 years. Thirty (40.5%) of the cases were stage 1, 21 (28.4%) stage 2, 14 (18.9%) stage 3, and 9 (12.2%) stage 4. Microsatellite instability was detected in 21 (28.3%) of the 74 patients included in the study. Of these patients, 14 patients had mlh-1 / pms-2 (18.9%), 3 had pms-2 (4.03%), 2 had msh-2 (2.7%), 1 had msh- Expression loss of 6 / pms-2 (1.3%), 1 of them msh-2 / pms-2 (1.3%) was observed. The rates of myometrial invasion were found to be different in the groups of our patients with microsatellite instability ($p = 0.008$). MSI was detected in 20 (27.4%) patients with myometrial invasion, whereas MSI was not detected in any of our patients without myometrial invasion. NLR (neutrophil lymphocyte ratio), SII2 (systemic immune inflammation index) parameters were used for inflammation parameters. The distribution of NLR and SII2 values in MSI and MSS subgroups was found to be similar ($p = 1,000$ and $p = 0,600$). The median overall survival of our cases was found to be 17

months. Median disease-free survival was calculated as 18.5 months. The mean 5-year survival was 73% in the CNS group and 46% in the MSI group. Average survival analyzes were similar between the two groups ($p = 0,760$).

Conclusion: We aimed to show the incidence of MSI in patients with endometrial cancer, its clinicopathological features and its relationship with inflammation parameters. We found that cases with MSI tumors were particularly associated with myometrial invasion. MSI is a possible immunotherapy candidate in cases with endometrial cancer. Therefore, it is very important to study MSI in cases with pathological diagnosis of endometrial carcinoma.

For cases with endometrial cancer, more studies with multicenter prospective analysis are needed, with more cases examining MSI status and clinicopathological features.

Key Words: Microsatellite Stability (MSS), Microsatellite Instability (MSI), Inflammation Parameters (NLR, SII2)

IX. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics.[Erratum appears in CA Cancer J Clin. 2011 ;61(2):134]. CA Cancer J Clin. 2011;61:69–90.
2. Strom BL, Schinnar R, Weber AL, Bunin G, Berlin JA, Baumgarten M, et al. Case-control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer. Am J Epidemiol. 2006;164(8):775–86.
3. J. P, A. G, M. C, L. C. Endometrial carcinoma: Pathology and genetics [Internet]. Vol. 39, Pathology. 2007. p. 72–87.
4. Purdie DM, Green AC. Epidemiology of endometrial cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2001;15(3):341–54.
5. Stewart CJR, Amanuel B, Grieu F, Carrello A, Iacopetta B. KRAS mutation and microsatellite instability in endometrial adenocarcinomas showing MELF-type myometrial invasion. J Clin Pathol. 2010;63(7):604–8.
6. Bouquier J, Blons H, Narjoz C, Lécuru F, Laurent-Puig P, Bats AS. Microsatellite instability analysis in uterine cavity washings as a screening tool for endometrial cancer in Lynch syndrome. Fam Cancer. 2011;10(4):655–7.
7. Matias-Guiu X, Prat J. Molecular pathology of endometrial carcinoma. Vol. 62, Histopathology. 2013. p. 111–23.
8. Morton DA, Peterson KD, Albertine KH. Osteology of the Abdomen, Pelvis, and Perineum. In: Gray's Dissection Guide for Human Anatomy. 2007. p. 117–28.

9. Mills SE. Histology for Pathologists: Fourth Edition. Histology for Pathologists: Fourth Edition. 2012. 1–1328 .
10. Horner MJ RL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, Altekruse SF, Feuer EJ, Huang L, Mariotto A, Miller BA, Lewis DR, Eisner MP, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. In.: National Cancer Institute; 2008.
11. Mignotte H, Lasset C, Bonadona V, Lesur a, Luporsi E, Rodier JF, et al. Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large French case-control study. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). *Int J Cancer*. 1998;76(3):325–30.
12. Lukanova A, Lundin E, Micheli A, Arslan A, Ferrari P, Rinaldi S, et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer*. 2004;108(3):425–32.
13. Evans A, Gaffey T, Malkasian Jr G, Annegers J. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980; 55(2): 231-8.
14. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170(5 Pt 1):1213-23.
15. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer*. 2006; 106(11):2376-8.
16. Onsrud M, Kolstad P, Normann T. Postoperative external pelvic irradiation in carcinoma of the corpus stage I: A controlled clinical trial. *Gynecol Oncol*. 1976; 4:222.

17. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Lannom L, Hoover RN. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1317-25.
18. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, Bostick RM, Folsom AR. Reproductive factors and risk of endometrial cancer: The Iowa Women's Health study. *Am J Epidemiol*. 1996; 143:1195-202.
19. Creasman, W., et al., Carcinoma of the corpus uteri. *Journal of epidemiology and biostatistics*, 2001. 6(1): p. 45-86.
20. Kelsey JL, Livolsi VA, Holford TR, Fischer DB, Mostow ED, Schwartz PE et al. A case-control study of cancer of the endometrium. *Am J Epidemiol*. 1982;1162:333-42.
21. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and lynch syndrome: Clinical and pathologic considerations. *Cancer Control*. 2009;16(1):14–22.
22. Kurman RJ, Norris HJ. Endometrial Hyperplasia and Related Cellular Changes. In: *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 1994.
23. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015; 75(2):135-6.
24. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical Activity and Cancer Prevention: Etiologic Evidence and Biological Mechanisms. *J Nutr*. 2002; 132:3456.
25. Jordan SJ, Na R, Johnatty SE, Wise LA, Adami HO, Brinton LA, et al. Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis from the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Obstet Gynecol*. 2017; 129:1059.
26. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, et al. Cigarette Smoking and the Risk

- of Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *Am J Med.* 2008; 121:501.
27. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer.* 2006;95:385.
 28. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol.* 2014; 124:192.
 29. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, Hefler-Frischmuth K, Leipold H, Concin N, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: A retrospective multi-center study. *BMC Cancer.* 2009; 91:460.
 30. Balmaña J, Stockwell DH, Steyerberg EW, Stoffel EM, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al. Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in lynch syndrome. *J Am Med Assoc.* 2006; 296:1469-1478.
 31. Dijkhuizen FPHLJ, Mol BWJ, Brölmann HAM, Heintz APM. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia. *Cancer.* 2000; 89(8):1765-72.
 32. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *Journal of the American Medical Association.* 1998; 280:1510-1517.
 33. Hardesty LA, Sumkin JH, Hakim C, Johns C, Nath M. The ability of helical CT to preoperatively stage endometrial carcinoma. *Am J Roentgenol.* 2001; 176:603-606.
 34. Beddy P, A.C. O'Neill, A.K. Yamamoto, H.C. Addley, C. Reinhold, and E. Sala, FIGO staging system for endometrial cancer: added benefits of MR imaging. *Radiographics.* 2011;321:241-254.

35. Brinton L, Felix A, Sherman M, Zaino R, McMeekin D, Creasman W, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: Evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol.* 2013; 129(2):277-84.
36. Bell DJ, Pannu HK. *Radiological Assessment of Gynecologic Malignancies.* Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. 2011.
37. Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *Journal of Clinical Oncology.* 2006.
38. Acharya S, Hensley ML, Montag AC, Fleming GF. Rare uterine cancers. *Lancet Oncology.* 2005.
39. Tavassoli FA, Devilee P (Eds). *World Health Organisation Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Cancer. Tumors of the Breast and Female Genital Organs.* IARC Press. 2003.
40. Chang SJ, Wang TY, Tsai CY, Hu TF, Chang MD, Wang HW. Increased epithelial stem cell traits in advanced endometrial endometrioid carcinoma. *BMC Genomics.* 2009; 10:613.
41. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. In: *Lancet.* 2005.
42. Melhem MF, Tobon H. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: A clinicopathological review of 18 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1987; 6(4):347-55.
43. Havrilesky LJ, Alvarez Secord A, Bae-Jump V, Ayeni T, Calingaert B, Clarke-Pearson DL, et al. Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007; 105(3):677-82.
44. Brown L. *Pathology of Uterine Malignancies.* *Clin Oncol.* 2008; 206:433-47.

45. Pecorelli S. International Journal of Gynecology and Obstetrics Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva , cervix , and endometrium. *Int J Gynecol Obs.* 2009; 1052:103-4.
46. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: A study of 12,333 patients. *Cancer.* 2006; 1078:1823-30.
47. Creasman WT, Boronow RC, Morrow CP, DiSaia PJ, Blessing J. Adenocarcinoma of the endometrium: Its metastatic lymph node potential. A preliminary report. *Gynecol Oncol.* 1976; 4:239.
48. Loubeyre P, Undurraga M, Bodmer A, Petignat P. Non-invasive modalities for predicting lymph node spread in early stage endometrial cancer? *Surg Oncol.* 2011 Jun;20(2):e102-8.
49. Di Saia PJ, Creasman WT, Mannel RS, McMeekin DS, Mutch DG. *Clinical Gynecologic Oncology.* Clinical Gynecologic Oncology. 2017.
50. Abeler VM, Kjørstad KE. Endometrial adenocarcinoma in Norway. A study of a total population. *Cancer.* 1991; 6712:3093-103.
51. Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol.* 2000; 249:1201-1208.
52. Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC. Carcinoma of the endometrium V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage I disease. *Cancer.* 1983; 519:1705-1709.

53. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 1518:1009-15.
54. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: The importance of the distinction between surgical stage and clinical stage - A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* [published erratum appears in *Cancer* 1997 Jan 15,79(2):422]. *Cancer*, 77:1115-1121.
55. Schink JC, Miller DS, Lurain JR, Rademaker AW. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer.* 1991; 6711:2791-2794.
56. Palmer DC, Muir IM, Alexander AI, Cauchi M, Bennett RC, Quinn MA. The prognostic importance of steroid receptors in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1988; 7 2(3 Pt 1):388-93.
57. Hetzel DJ, Wilson TO, Keeney GL, Roche PC, Cha SS, Podratz KC. HER-2/neu expression: A major prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1992; 472:179-185.
58. Matias-guiu X, Catusus L, Bussaglia E, Lagarda H, Garcia A, Pons C, et al. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Hum Pathol.* 2001; ; 326:569-77.
59. Chiang S, Soslow RA. Updates in diagnostic immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Semin Diagn Pathol.* 2014; 497: 67.
60. Guan J, Xie L, Luo X, Yang B, Zhang H, Zhu Q, et al. The prognostic significance of estrogen and progesterone receptors in grade I and II endometrioid endometrial adenocarcinoma: Hormone receptors in risk stratification. *J Gynecol Oncol.* 2019; 376:554-7.

61. Yano M, Ito K, Yabuno A, Ogane N, Katoh T, Miyazawa M, et al. Impact of TP53 immunohistochemistry on the histological grading system for endometrial endometrioid carcinoma. *Mod Pathol.* 2019; 154:295-9.
62. Schultheis AM, Martelotto LG, De Filippo MR, Piscuglio S, Ng CKY, Hussein YR, et al. TP53 mutational spectrum in endometrioid and serous endometrial cancers. *Int J Gynecol Pathol.* 2016; 35(4):289.
63. Kabukcuoglu S, Ozalp SS, Yalcin OT, Colak E, Abubakar AA. Comparison of histopathologic classification and surgical stage by cytokeratin 8 and cytokeratin 18 in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010; 31(6):641-4.
64. Stewart CJR, Crook ML, Lacey J, Louwen K. Cytokeratin 19 expression in normal endometrium and in low-grade endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol.* 2011; 30(5):484-91.
65. Mhaweche-Fauceglia P, Wang D, Samrao D, Godoy H, Pejovic T, Liu S, et al. Pair-Box (PAX8) protein-positive expression is associated with poor disease outcome in women with endometrial cancer. *Br J Cancer.* 2012; 107(2):370-4.
66. Schlosshauer PW, Ellenson LH, Soslow RA. β -catenin and E-cadherin expression patterns in high-grade endometrial carcinoma are associated with histological subtype. *Mod Pathol.* 2002; 12(14 Pt 1):4147-53.
67. Saegusa M, Hashimura M, Kuwata T, Hamano M, Wani Y, Okayasu I. A functional role of Cdx2 in β -catenin signaling during transdifferentiation in endometrial carcinomas. *Carcinogenesis.* 2007; 28(9):1885-92.
68. Houghton O, Connolly LE, McCluggage WG. Morules in endometrioid proliferations of the uterus and ovary consistently express the intestinal transcription factor CDX2.

- Histopathology. 2008; 53(2):156-65.
69. Garg K, Soslow RA. Endometrial carcinoma in women aged 40 years and younger. Arch Pathol Lab Med. 2014; 138(3):335-42.
 70. Witkiewicz AK, Knudsen KE, Dicker AP, Knudsen ES. The meaning of p16ink4a expression in tumors: Functional significance, clinical associations and future developments. Cell Cycle. 2011.
 71. Hee SK, Yong SS. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging system revised: What should be considered critically for gynecologic cancer? Journal of Gynecologic Oncology. 2009.
 72. Weigelt B, Banerjee S. Molecular targets and targeted therapeutics in endometrial cancer. Current Opinion in Oncology. 2012.
 73. Elizur SE, Beiner ME, Korach J, Weiser A, Ben-Baruch G, Dor J. Outcome of in vitro fertilization treatment in infertile women conservatively treated for endometrial adenocarcinoma. Fertil Steril 2007;88(6):1562-7.
 74. Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy. Journal of Clinical Oncology. 2009.
 75. Hayes MP, Wang H, Espinal-Witter R, Douglas W, Solomon GJ, Baker SJ, et al. PIK3CA and PTEN mutations in uterine endometrioid carcinoma and complex atypical hyperplasia. Clin Cancer Res. 2006; 12(20 Pt 1):5932-5.
 76. Di Nicolantonio F, Arena S, Tabernero J, Grosso S, Molinari F, Macarulla T, et al. Deregulation of the PI3K and KRAS signaling pathways in human cancer cells determines their response to everolimus. J Clin Invest. 2010; 120(8):2858-66.
 77. Watanabe R, Wei L, Huang J. MTOR signaling, function, novel inhibitors, and

- therapeutic targets. *J Nucl Med.* 2011; 52(4):497-500.
78. Felix JC, Tsao JL, Shibata DK. Early Mutational Activation of the c-Ki-ras Oncogene in Endometrial Carcinoma. *Cancer Res.* 1994; 54(6):1604-7.
79. Roberts PJ, Der CJ. Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. *Oncogene.* 2007.
80. Buck E, Eyzaguirre A, Barr S, Thompson S, Sennello R, Young D, et al. Loss of homotypic cell adhesion by epithelial-mesenchymal transition or mutation limits sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibition. *Mol Cancer Ther.* 2007; 6(2):532-41.
81. Moreno-Bueno G, Hardisson D, Sánchez C, Sarrió D, Cassia R, García-Rostán G, et al. Abnormalities of the APC/ β -catenin pathway in endometrial cancer. *Oncogene.* 2002; 21(52):7981-90.
82. Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene.* 2000.
83. De Luca A, Carotenuto A, Rachiglio A, Gallo M, Maiello MR, Aldinucci D, et al. The role of the EGFR signaling in tumor microenvironment. *Journal of Cellular Physiology.* 2008.
84. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF, et al. American society of clinical oncology provisional clinical opinion: Testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2009.
85. Westin SN, Broaddus RR. Personalized therapy in endometrial cancer: Challenges and

- opportunities. *Cancer Biology and Therapy*. 2012.
86. Li GM. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Research*. 2008.
 87. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the Lynch syndrome: History, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clinical Genetics*. 2009.
 88. da Silva FCC, Valentin MD, Ferreira F de O, Carraro DM, Rossi BM. Mismatch repair genes in Lynch syndrome: A review. *Sao Paulo Medical Journal*. 2009.
 89. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *The Lancet Oncology*. 2009.
 90. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature*. 1993; 363(6429):558-61.
 91. Boland CR, Goel A. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2010; 138(6):2073–87.
 92. Bacher JW, Flanagan LA, Smalley RL, Nassif NA, Burgart LJ, Halberg RB, et al. Development of a fluorescent multiplex assay for detection of MSI-high tumors. In: *Disease Markers*. 2004.
 93. Buecher B, Cacheux W, Rouleau E, Dieumegard B, Mitry E, Lièvre A. Role of microsatellite instability in the management of colorectal cancers. *Digestive and Liver Disease*. 2013.
 94. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005:

- management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005; 106:413-425.
95. Manfredi R, Mirk P, Maresca G et al. Local-Regional Staging of Endometrial Carcinoma: Role of MR Imaging in Surgical Planning. *Radiology.* 2004; 231:372-378.
96. Elliott P, Green D, Coates A, Krieger M, Russell P, Coppleson M, et al. The efficacy of postoperative vaginal irradiation in preventing vaginal recurrence in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 1994; 4:84-93.
97. Niazi TM, Souhami L, Portelance L, Bahoric B, Gilbert L, Stanimir G. Long-term results of high-dose-rate brachytherapy in the primary treatment of medically inoperable stage I-II endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63:1108-1113.
98. Milliez J, Cayol V. Palliative radiation therapy for gynaecological malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001; 15:265-278.
99. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet.* 2009; 373:137-46.
100. Creutzberg CL, Nout RA. The role of radiotherapy in endometrial cancer: Current evidence and trends. *Curr Oncol Rep.* 2011; 13:472-478.
101. Morrow C, Bundy B, Kurman R, Creasman W, Heller P, Homesley H, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group study. *Int J Gynecol Obstet.* 1991; 401:55-65.
102. Elshaikh MA, Al-Wahab Z, Mahdi H, Albuquerque K, Mahan M, Kehoe SM, et al. Recurrence patterns and survival endpoints in women with stage II uterine

- endometrioid carcinoma: A multi-institution study. *Gynecol Oncol.* 2015; 136:235-239.
103. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer: Clinical-Pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol.* 1984; 63(6):825-32.
 104. Creutzberg CL, Van Putten WLJ, Koper PCM, Lybeert MLM, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: Multicentre randomised trial. *Lancet.* 2000; 355(9213):1404-11.
 105. Beriwal S, Jain SK, Heron DE, Kim H, Gerszten K, Edwards RP, et al. Clinical outcome with adjuvant treatment of endometrial carcinoma using intensity-modulated radiation therapy. *Gynecol Oncol.* 2006; 102(2):195-9.
 106. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirto NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004; 92(3):744-51.
 107. Hogberg T. Adjuvant Chemotherapy in Endometrial Carcinoma: Overview of Randomised Trials. *Clin Oncol.* 2008; 20(6):463-69.
 108. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, Long HJ, Cella D, Spirto NM, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2009; 119(3):538-42.
 109. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirto NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized

- phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2006; 24:36-44.
110. Secord AA, Geller MA, Broadwater G, Holloway R, Shuler K, Dao NY, et al. A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage III endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013; 128:65-70.
111. Lin LL, Grigsby PW, Powell MA, Mutch DG. Definitive radiotherapy in the management of isolated vaginal recurrences of endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63:500-504.
112. Fleisch MC, Pantke P, Beckmann MW, Schnuerch HC, Ackermann R, Grimm MO, et al. Predictors for long-term survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancers. *J Surg Oncol*. 2007; 95:476-484.
113. Altman AD, Thompson J, Nelson G, Chu P, Nation J, Ghatage P. Use of Aromatase Inhibitors as First-and Second-Line Medical Therapy in Patients With Endometrial Adenocarcinoma: A Retrospective Study. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2012; 34:664-672.
114. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: A systematic review. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2007.
115. Ray M, Fleming G. Management of advanced-stage and recurrent endometrial cancer. *Semin Oncol* 2009;36:145-154.
116. Garg K, Leitao MM, Kauff ND, Hansen J, Kosarin K, Shia J, et al. Selection of endometrial carcinomas for DNA mismatch repair protein immunohistochemistry using patient age and tumor morphology enhances detection of mismatch repair

- abnormalities. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(6):925-33.
117. McMeekin DS, Trichtler DL, Cohn DE, Mutch DG, Lankes HA, Geller MA, et al. Clinicopathologic significance of mismatch repair defects in endometrial cancer: An NRG oncology/gynecologic oncology group study. In: *Journal of Clinical Oncology.* 2016.
118. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science (80-).* 1993; 260(5109):816-9.
119. Black D, Soslow RA, Levine DA, Tornos C, Chen SC, Hummer AJ, et al. Clinicopathologic significance of defective DNA mismatch repair in endometrial carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006; 202(3):278.e1-6.
120. Hashmi AA, Mudassir G, Hashmi RN, Irfan M, Asif H, Khan EY, et al. Microsatellite Instability in Endometrial Carcinoma by Immunohistochemistry, Association with Clinical and Histopathologic Parameters. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2019;20(9):2601–6.
121. Kunitomi H, Banno K, Yanokura M, Takeda T, Iijima M, Nakamura K, et al. New use of microsatellite instability analysis in endometrial cancer (Review). *Oncology Letters.* 2017.
122. Amant F, Dorfling CM, Dreyer L, Vergote I, Lindeque BG, Van Rensburg EJ. Microsatellite instability in uterine sarcomas. *Int J Gynecol Cancer.* 2001; 11(3):218-23.
123. Kadriye S, Candan Demiroz A, Serdar S, Sebnem Ozemri S, Fatma A, Fatma E C, et al. Research of Prognostic Role of MSI in Endometrioid Adenocarcinoma Cases That Received Postoperative Radiotherapy. *Int J Cancer Clin Res.* 2019; 6(6).

124. Arabi H, Guan H, Kumar S, Cote M, Bandyopadhyay S, Bryant C, et al. Impact of microsatellite instability (MSI) on survival in high grade endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2009; 113(2):153-8.
125. Kanopiene D, Smailyte G, Vidugiriene J, Bacher J. Impact of microsatellite instability on survival of endometrial cancer patients. *Med.* 2014; 50:216-21.
126. Lin CC, Lai YL, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Yang SH, et al. Clinicopathologic features and prognostic analysis of MSI-high colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2012; 27(3) 277-286.
127. Zigelboim I, Goodfellow PJ, Gao F, Gibb RK, Powell MA, Rader JS, et al. Microsatellite instability and epigenetic inactivation of MLH1 and outcome of patients with endometrial carcinomas of the endometrioid type. *J Clin Oncol.* 2007; 25(15):2042-8.
128. Holub K, Biete A. Impact of systemic inflammation biomarkers on the survival outcomes of cervical cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2019; 397-402.
129. Drescher KM, Sharma P, Lynch HT. Current hypotheses on how microsatellite instability leads to enhanced survival of lynch syndrome patients. *Clinical and Developmental Immunology.* 2010.
130. Dolcetti R, Viel A, Doglioni C et al. High prevalence of activated intraepithelial cytotoxic T lymphocytes and increased neoplastic cell apoptosis in colorectal carcinomas with microsatellite instability. *Am J Pathol.* 1999; 154(6)1805-1813.
131. Snowsill T, Huxley N, Hoyle M et al. A model-based assessment of the cost-utility of strategies to identify Lynch syndrome in early-onset colorectal cancer patients. *BMC Cancer.* 2015; 15(1).

132. Ichikawa Y, Tsunoda H, Takano K, Oki A, Yoshikawa H. Microsatellite instability and immunohistochemical analysis of MLH1 and MSH2 in normal endometrium, endometrial hyperplasia and endometrial cancer from a hereditary nonpolyposis colorectal cancer patient. *Jpn J Clin Oncol.* 2002; 32:110-2.
133. Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, Ritterhouse LL, Watkins JC, Rodig S, et al. Association of polymerase e-mutated and microsatellite-instable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol.* 2015 Dec 1;1(9):1319–23.

