

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ**

**ENDOMETRİOİD ENDOMETRİAL KARSİNOMLARDA
L1 HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLÜ (L1CAM)
EKSPRESYONU, PROGNOSTİK ÖNEMİ VE
SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. SULTAN DENİZ ALTINDAĞ**

**TEZ DANIŞMANI:
Doç. Dr. SEYRAN YİĞİT**

**İZMİR
ARALIK – 2019**

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ**

**ENDOMETRİOİD ENDOMETRİAL KARSİNOMLARDA
L1 HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLÜ (L1CAM)
EKSPRESYONU, PROGNOSTİK ÖNEMİ VE
SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. SULTAN DENİZ ALTINDAĞ**

**TEZ DANIŞMANI:
Doç. Dr. SEYRAN YİĞİT**

Bu tez İzmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel Araştırmaları Teşvik Derneği tarafından desteklenmiştir.

**İZMİR
ARALIK – 2019**

KABUL VE ONAY SAYFASI



T.C.
Sağlık Bakanlığı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji
Anabilim Dalı / Kliniği



TEZ SINAV TUTANAĞI

I-UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı Soyadı : Sultan Deniz ALTINDAĞ	Tarih : 13.12.2019
Anabilim / Bilim Dalı : Tıbbi Patoloji	
Tez Danışmanı : Doç.Dr. Seyran YİĞİT	

II-TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: "Endometrioid endometrial karsinomlarda L1 hücre adezyon molekülü (L1CAM) ekspresyonu, prognostik önemi ve sağkalım ile ilişkisi"
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
1- Sayfa Sayısı : 78
2- Tablo Sayısı : 14
3- Şekil Sayısı : 11
4- İstatistik Sayısı : 8
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu : 175
6- Yazı Tertibi : Oluştu
7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet : Oluştu
8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu : Oluştu
9- Orijinal Olup Olmadığı : Orijinal

III-KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne
<input type="checkbox"/> Reddine
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV-AÇIKLAMALAR

Lütfen tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gereçli açıklamalarınızı buraya yazınız
--

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Jüri Başkanı	Jüri Üyesi	Jüri Üyesi
 Prof.Dr. Fulya ÇAKALAĞAOĞLU	 Doç.Dr. Seyran YİĞİT	 Doç.Dr. Sevil SAYHAN
İzmir Katip Çelebi Üniv. Atatürk E.A.H. Tıbbi Patoloji Kliniği Program Yöneticisi	İzmir Katip Çelebi Üniv. Atatürk E.A.H. Tıbbi Patoloji Kliniği Başasistan	SBÜ Tepecik E.A.H. Tıbbi Patoloji Kliniği Eğitim Görevlisi

ONAY
13/12/2019

Prof.Dr. Barış Önder PAZARCI
Tıp Fakültesi Dekan



TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın hazırlanmasındaki her aşamada bana yol gösterici ve destek olan, hiçbir sorumu yanıtızsız bırakmayan ve mesai dışı saatlerinden bile fedakarlık eden sevgili danışman hocam Doç. Dr. Seyran YİĞİT'e,

Uzmanlık eğitimim süresince dört yıl boyunca kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile yol gösteren, kendime her zaman örnek alacağım başta değerli hocalarım Prof. Dr. Fulya ÇAKALAĞAOĞLU, Prof. Dr. Fatma Hüsnüye DİLEK olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

İlk günden son güne kadar birlikte keyifle çalıştığım ve onlardan çok şey öğrendiğim, kötü günde ve iyi günde kol kola olduğum bütün asistan arkadaşlarıma,

Tezimin teknik hazırlama aşamasında yardımcı olan Patoloji Teknikeri Kurtuluş AYDOĞAN başta olmak üzere, çalışma hayatında yanyana olduğum, birlikte çalışmaktan ve günlük hayatta onları tanımaktan mutluluk duyduğum eski ve yeni tüm laboratuvar ekibimize,

Tezimin klinik bilgilerinin temininde ve yorumlanmasında bana destek olan Op. Dr. Serhat ŞEN'e,

Tezimin istatistiksel analiz kısmının hazırlanması ve yorumlanmasındaki katkılarından dolayı hayattaki en büyük şansım olduğunu, akademik yaşantımda da elimden tutarak ispat eden, benden sabrını, sevgisini ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Uzm. Dr. Burak ALTINDAĞ'a,

Okula başladığım ilk yaşımdan bu ana kadar en büyük destekçilerim olan, asla beni yalnız ve sevgisiz bırakmayan Altın ailem, annem, babam ve kardeşim Özgür'e,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Aralık, 2019

Dr. Sultan Deniz ALTINDAĞ

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
1. ENDOMETRİAL KARSİNOM.....	3
1.1. Genel ve Klinik Özellikler	3
1.2. Patolojik Özellikler	6
1.2.1. İmmünohistokimyasal Özellikler.....	11
1.2.2. Moleküler Subtleme.....	12
1.2.3. Prognostik Özellikler	14
1.2.4. Prognoz ve Tedavi	16
2. L1 HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLÜ.....	17
GEREÇ VE YÖNTEM	20
1. Olgu Seçimi	20
2. İmmünohistokimyasal Analiz	22
3. Boyanın Değerlendirilmesi	22
4. İstatistiksel Analiz	23
BULGULAR	25
1. Lamların Yeniden Değerlendirilmesi.....	25

2. Demografik, Klinik ve Histopatolojik Özellikler	25
3. İmmünohistokimya	32
4. L1CAM Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Özellikler	35
5. Sağkalım ve Çok Değişkenli Analiz Sonuçları	39
TARTIŞMA	44
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	53
ÖZET.....	55
ABSTRACT	57
KAYNAKLAR	59
EKLER.....	77
Ek 1: Etik Kurul Onayı	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

DAB: Diaminobenzidin

EİK: Endometrial intraepitelyal karsinom

EİN: Endometrial intraepitelyal neoplazi

EMT: Epitelyal-mezenkimal geçiş

ER: Östrojen reseptörü

ESGO: European Society of Gynaecological Oncology

ESMO: European Society for Medical Oncology

ESTRO: European Society for Radiotherapy & Oncology

FIGO: International Federation of Gynaecology and Obstetrics

GLUT-1: Glikoz transporter-1

H&E: Hematoksilen ve eosin

KT: Kemoterapi

LVİ: Lenfovasküler invazyon

MELF: Mikrokistik, elonge ve fragmante

MMR: Mismatch repair (yanlış eşleşme tamiri)

MSI: Mikrosatellit instabil

NFkB: Nükleer faktör kappa B

PR: Projesteron reseptörü

PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu

RT: Radyoterapi

TGF-β: Transforme büyüme faktörü β

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Endometrial karsinomun başlıca özellikleri	4
Tablo 2: FIGO 2009 histolojik derecelendirme sistemi	7
Tablo 3: Endometrial karsinom FIGO sistemi	15
Tablo 4: ESMO-ESGO-ESTRO konsensusuna göre risk sınıflandırması	21
Tablo 5: Tüm olguların demografik ve klinikopatolojik özellikleri	31
Tablo 6: L1CAM ekspresyonunun yaş ile ilişkisi.....	35
Tablo 7: L1CAM ekspresyonunun derece ve evre ile ilişkisi	36
Tablo 8: L1CAM ekspresyonunun myometrial invazyon ve invazyon paternleri ile ilişkisi	37
Tablo 9: L1CAM ekspresyonunun lenfovasküler invazyon, servikal stromal invazyon, lenf nodu tutulumu ve periton yıkama sıvısı örneği ile ilişkisi.....	38
Tablo 10: L1CAM ekspresyonunun nüks varlığı ve lokalizasyonu ile ilişkisi	38
Tablo 11: L1CAM ekspresyonunun ESMO-ESGO-ESTRO konsensusuna göre yapılan risk sınıflandırması ile ilişkisi	39
Tablo 12: L1CAM ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi.....	40
Tablo 13: Genel sağkalıma etki eden parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları.....	42
Tablo 14: Hastalısız sağkalıma etki eden parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Progresyon modeline göre endometrial karsinom patogenezi.....	5
Şekil 2: TCGA araştırma grubu tarafından tanımlanan endometrial karsinomun dört genomik alt grubu	12
Şekil 3: L1 hücre adezyon molekülünün yapısal özellikleri.	18
Şekil 4: Boya uygulanacak olguların seçim adımları.....	21
Şekil 5: Myometrial invazyon gösteren olgularda baskın invazyon paterni dağılımı	27
Şekil 6: Tüm olguların FIGO Evre dağılımı	30
Şekil 7: L1CAM pozitif ve negatif olguların dağılımı.....	32
Şekil 8: L1CAM ekspresyonunun yüzde olarak dağılımı	33
Şekil 9: L1CAM pozitif ve negatif olguların derece dağılımı karşılaştırılması.....	35
Şekil 10: Kaplan-Meier sağkalım analizinde L1CAM ekspresyonu ve genel sağkalım ilişkisi	40
Şekil 11: Kaplan-Meier sağkalım analizinde L1CAM ekspresyonu ve hastalıksız sağkalım ilişkisi.....	41

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: İç kontrol olarak derin myometriyumda bulunan periferik sinirin L1CAM pozitifliği (x10)	23
Resim 2: Dış kontrol olarak kullanılan over seröz karsinomunda L1CAM pozitifliği (x20)	23
Resim 3: Derece 1 endometrioid endometrial karsinom (H&E, x10)	25
Resim 4: Derece 2 endometrioid endometrial karsinom (H&E, x10)	26
Resim 5: Derece 3 endometrioid endometrial karsinom (H&E, x10)	26
Resim 6: İnfiltratif patern (H&E, x4).....	27
Resim 7: İtici patern (H&E, x4).....	28
Resim 8: Adenomyoz benzeri patern (H&E, x10).....	28
Resim 9: MELF paterni (H&E, x10).....	28
Resim 10: Lenfovasküler invazyon varlığı (H&E, x20)	29
Resim 11: Servikal stromal invazyon varlığı (H&E, x2).....	29
Resim 12: İmmünohistokimyasal olarak L1CAM pozitif tümör (x10)	32
Resim 13: İmmünohistokimyasal olarak %5 L1CAM ekspresyonu görülen negatif olgu (x4, x10).....	33
Resim 14: İmmünohistokimyasal olarak boyanma yoğunluğu +1 izlenen olgu (x40)	33
Resim 15: İmmünohistokimyasal olarak boyanma yoğunluğu +2 izlenen olgu (x40)	34
Resim 16: İmmünohistokimyasal olarak boyanma yoğunluğu +3 izlenen olgu (x20)	34

GİRİŞ

Endometrium kanseri, GLOBOCAN 2018 verilerine göre kadınlarda en sık görülen altıncı kanser ve genel olarak en sık görülen 15. kanserdir, 2018'de 380.000'den fazla yeni vaka vardır (1). Ülkemizde ise Türkiye Kanser İstatistikleri 2015 yılı verilerine göre kadınlarda görülen kanser türleri arasında meme, tiroid, kolon kanserlerinden sonra 4. sırada yer almaktadır (2).

Endometrial karsinomlar Bokhman tarafından patogenetik özelliklerine göre tip 1 ve tip 2 olmak üzere ikiye ayrılmıştır (3). Tip 1 karsinom, endometrial karsinomların %80'ini oluşturur ve çoğunluğu histolojik olarak düşük dereceli endometrioid tiptedir. Sıklıkla östrojen ile ilişkili olup, endometrial hiperplazi zemininde gelişir. Tip 2 endometrial karsinom ise östrojen stimülasyonu veya endometrial hiperplazi ile ilişkisiz, kötü prognozlu ve sıklıkla non-endometrioid seröz ve berrak hücreli histolojiye sahip olan daha yüksek dereceli gruptur (4–6). Tip 1 endometrial karsinomlar genelde iyi gidişata sahiptir ve 5 yıllık sağkalımları %85 olarak bildirilmekle birlikte bir grup hastada nüks ve hastalık sebepli ölüm izlenir.

L1 hücre adezyon molekülü (L1CAM; CD171), hastalık öngörü potansiyeli olan ve kötü klinik gidişata sahip endometrium kanserlerinin tanımlanmasına yardımcı olabilecek biyolojik bir belirteçtir (7,8). L1CAM immünglobulin süperailisinden, 200-220 kDa membran glikoproteinidir, ilk olarak sinir sisteminde tanımlanmıştır ve nörogenezde yer almaktadır (9–13). Over ve endometrium kanseri dahil olmak üzere birçok tümörde eksprese olur. Kanser hücrelerinde hücre proliferasyonu, migrasyonu, invazyonu ve metastazı destekler ve çalışmalarda hastalığın ilerlemesi ve kötü klinik gidiş ile ilişkili olduğu bulunmuştur (7,14–26). Endometrium kanserindeki L1CAM ekspresyonunun agresif histolojik alt tipler, ileri evre, uzak rekürrens, daha kötü prognoz ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7,8,15–17). Bir çalışmada kötü prognoz ile ilişkisi NFkB yolunu aktive ederek tümör hücrelerini göçe ve invazyona sürükleyerek metastaz oluşumunu destekleme yeteneğine bağlanmıştır (18). Bu gözlemler ve immünohistokimyasal değerlendirme, L1CAM'i kanser ilerlemesi için önemli bir belirteç haline getirir. Ayrıca, hücre yüzeyi lokalizasyonu, L1CAM'i tedavide kullanımı için çekici bir hedef haline getirir (19).

Bu çalışmanın amacı, endometrium kanserinin en sık görülen histolojik alt tipi olan endometrioid endometrial karsinom tanısı almış olgulardaki L1CAM ekspresyonunun, klinikopatolojik parametreler ile ilişkisini (yaş, histolojik derece, FIGO evresi, myometrium invazyon varlığı/derinliği, myometrium invazyon paterni, lenfovasküler invazyon, servikal stromal invazyon varlığı, lenf nodu metastazı durumu ve periton yıkama sıvısı sitolojik örnekleri), prognostik önemini, nüks durumunu ve sağkalım ile ilişkisini analiz etmektir.



GENEL BİLGİLER

1. Endometrial karsinom

1.1. Genel ve Klinik Özellikler

Endometrial karsinom, kadınlarda genital tümörler arasında en sık görülen tümördür ve mortalite sıralamasında over kanserinden sonra 2. sıklıkta görülmektedir (1). Ülkemizde 2015 yılı verilerine göre kadınlarda görülen kanser türleri arasında 4. sırada yer almaktadır (2).

Endometrial karsinomu olan hastaların yaşları ikinci ile sekizinci dekat arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 59'dur (20). Çoğu kadın postmenopozaldır, hastalık genç kadınlarda nispeten nadir görülür. Endometrial karsinomların sadece %1-8'i 40 yaşın altındaki kadınlarda görülür (21,22). Genç kadınlarda, tümör genellikle düşük dereceli ve minimal invazivdir. Genellikle anormal vajinal kanama ile kendini gösterir, asemptomatik olgular da bildirilmiştir. Gebelerde de görülür ve klinik gidişatı genelde iyi seyirlidir.

Endometrium kanseri etiyolojisinde, östrojen replasman tedavisi (23,24), artmış endojen östrojen (25), tamoksifen kullanımı (26,27), obezite (28–32),diabet ve hipertansiyon (32,33) yanısıra polikistik over sendromu, erken menarş, geç menapoz (34,35) ve nulliparite bulunmaktadır (36,37). İki yıl ya da daha uzun süre östrojen kullananlarda, endometrial kanser riski kullanmayanlara göre 2-3 kat yüksektir. Süre ve doz arttıkça kanser riski de artmaktadır (23,38). Östrojen tedavisine progesteron eklendiğinde endometrial kansere karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (36). Kombine oral kontraseptif kullanımı, endometrium kanseri riskini azaltır (23,38). Obezite, östrojen replasman tedavisi gibi iyi tanımlanmış risk faktörlerindedir. Periferik yağ dokusunda androjenin östrojene dönüşmesiyle periferik östrojenin artması ve düşük seks-hormon bağlayıcı globül düzeyleri nedeniyle aktif hormon miktarının artması endometriumun östrojene maruziyetini artırır (28,39). Endometrial karsinomdan ölüm riski, vücut kitle indeksiyle doğru orantılı olarak artar ve kilo alımının engellenmesiyle bu riskin azaltılması mümkündür (40). Diabetik hastalarda endometrium kanseri sıklığı diabetik olmayanlara göre 2 kat fazladır (23,33).

Bokhman endometrial karsinomu patogenezinine dayanarak iki tipe ayırmıştır; tip 1 ve tip 2 (3). Tip 1, östrojen ile ilişkili olup endometrial hiperplazi zemininde gelişir. Tip 2 ise östrojen stimülasyonu veya endometrial hiperplazi ile ilişkisizdir, genelde yaşlılarda görülür. Tip 1 endometrial karsinomların prototipi düşük dereceli endometrioid endometrial karsinomdur, tip 2 endometrial karsinomların prototipi seröz karsinomdur.

Tip 1 endometrial karsinom hastaları için obezite, nulliparite, artmış endojen veya eksojen östrojen maruziyeti, diyabet, hipertansiyon, polikistik over sendromu, erken menarş ve geç menopoz yüksek risk faktörleridir (41–43). Tip II endometrial karsinom hastaları için iyi tanımlanmış risk faktörleri yoktur. Tip II karsinomlu hastaların prognozu tip I karsinomlu hastalara göre daha kötüdür. Endometrial karsinomların başlıca özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir (44,45).

Tablo 1: Endometrial karsinomun başlıca özellikleri.

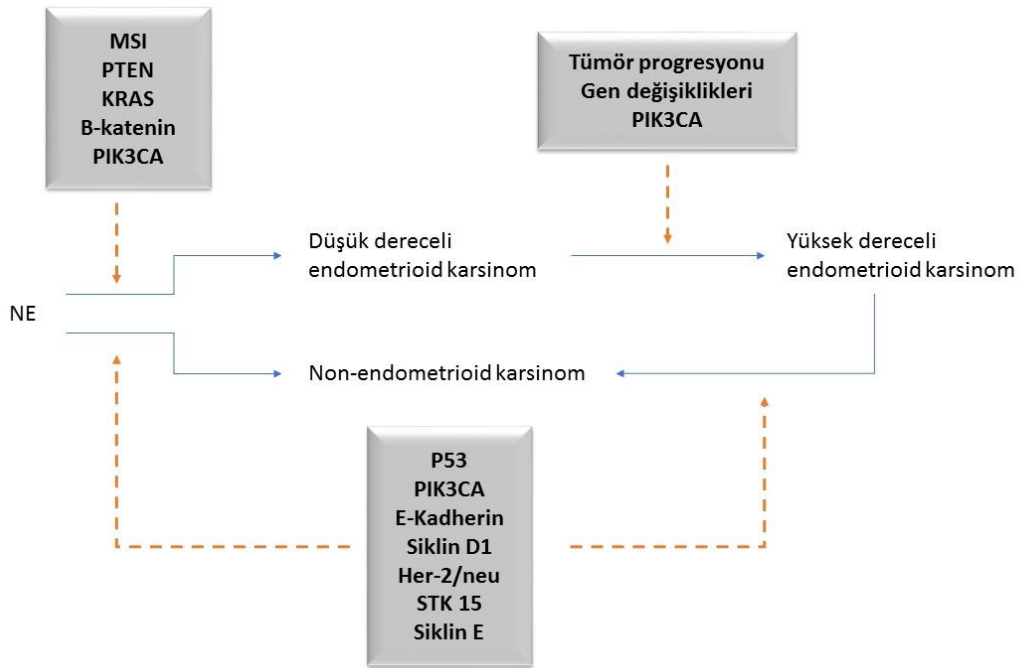
Özellikler	Tip1	Tip2
Menopoz durumu	Pre- veya peri-menopozal	Postmenopozal
Östrojen ilişkisi	+	-
Östrojen veya progesteron reseptörü	+	-
Komşu endometrium	Hiperplastik	Atrofik/ kistik polip
Prekürsör lezyon	Atipik Hiperplazi, EİN	EİK
Obezite	+	-
Parite	Nullipar	Multipar
Derece	Düşük	Yüksek
Myometrial invazyon	Değişken, sıklıkla minimal	Değişken, sıklıkla derin
Histolojik subtip	Endometrioid	Seröz karsinom, Berrak hücreli karsinom
Yayılım	Lenf nodu	Periton
Klinik seyir	Yavaş	Agresif
Genetik değişiklikler	PTEN mutasyonu Mikrosatellit instabilitesi B-Katenin mutasyonu K-RAS mutasyonu	P53 mutasyonu

Endometrioid karsinomlarda “mikrosatellit instabilite” olarak isimlendirilen replikasyon hataları ile PTEN, K-RAS, PIK3CA, ARID1A ve CTNNB1 (β -katenin) gibi onkogenler ve tümör supresör genlerde biriken mutasyonlar sonucu normal

endometrial hücrelerden endometrioid karsinom gelişir (46,47). Tip 1 karsinomlarda 5 majör moleküler değişiklik tanımlanmıştır: PTEN mutasyonları (%30-60), PIK3CA mutasyonları (%26-39); mikrosatellit instabilite (%25-30); ARID1A mutasyonu (%29-39); K-RAS mutasyonları (%10-30) ve CTNNB1 (β -katenin) mutasyonları (%25-38) (47–49). Bu moleküler değişiklikler her vakada değişkendir, farklı kombinasyonlarda veya tek bir mutasyon şeklinde izlenebilirler.

Tip 2 karsinomlarda en sık gözlenen moleküler değişiklikler p53 mutasyonu, Her-2/neu amplifikasyonu, p16 inaktivasyonu, azalmış E-kadherin gen (CDH1) ekspresyonu, Siklin D1 (CCND1) ile Siklin E (CCNE) amplifikasyonları ve kromozomal instabiliteyi indükleyen STK 15 aşırı ekspresyonudur (47,48). Progresyon modeli olarak adlandırılan ve hiperplaziden karsinom gelişimine kadar meydana gelen genetik değişiklikler Şekil 1’de gösterilmiştir (48).

Şekil 1: Progresyon modeline göre endometrial karsinom patogenezi. NE: normal endometrium



1.2. Patolojik Özellikler

Makroskopik olarak, endometrium karsinomu geniş tabanlı polipoid kitle oluşturabilir ya da diffüz olarak myometriuma ilerleyici görülebilir. Genel olarak, yaygın myometrial invazyona klinik olarak saptanabilen uterus genişlemesi ile kendini gösterir. Bazen derin myometrial genişlemeye normal boyutlu uterus eşlik eder. Endometrial karsinom, mukozanın herhangi bir anatomik bölgesinden gelişebilir. Genç kadınlarda gelişen tümörler alt uterin segmenti (isthmus) tutma eğilimindedir (50). Küçük boyutlu karsinomlar biyopsi ve kürtaj ile tamamen örneklendiğinde makroskopik bakıda tümör bulunamayabilir.

Endometrial karsinomların morfolojik tipleri:

Endometrial karsinomlar 2014 DSÖ'ye göre şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

1. Endometrioid karsinom
 - i. Skuamöz diferansiyasyon gösteren varyant
 - ii. Villoglandüler varyant
 - iii. Sekretuar varyant
2. Müsinöz karsinom
3. Seröz endometrial intraepitelyal karsinom
4. Seröz karsinom
5. Berrak hücreli karsinom
6. Nöroendokrin tümörler
 - i. Düşük dereceli nöroendokrin tümör
 1. Karsinoid tümör
 - ii. Yüksek dereceli nöroendokrin karsinom
 1. Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
 2. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
7. Mikst hücreli adenokarsinom
8. İndiferansiye karsinom
9. Dediferansiye karsinom

Mikroskopik olarak endometrial malign epitelyal tümörlerin yaklaşık %80'i, iyi (derece 1), orta (derece 2) ve kötü diferansiye (derece 3) tümörler olan

konvansiyonel adenokarsinomlardır. Endometrioid karsinomlar FIGO'nun üçlü derecelendirme sistemi glandüler ve solid alanların oranına bakılarak öncelikle büyüme paternine dayanmaktadır; derece 1 %5 veya daha az, derece 2 %6-50 arası, derece 3 %50'den fazla solid alana sahiptir. Solid alanlar değerlendirilirden skuamöz diferansiyasyon alanları değerlendirme dışı bırakılır. Arşitektürel özelliklere dayalı derecelendirmenin yanısıra nükleer derecelendirme de vardır (51,52). Nükleer derece nükleer şekil, boyut, kromatin dağılımı ve nükleol boyutu ile belirlenir; nükleuslar oval, hafif irileşmiş ve düzenli dağılmış kromatine sahipse derece 1, belirgin irileşme, pleomorfizm, düzensiz ve kaba kromatin ile belirgin eozinofilik nükleollere sahipse derece 3 olarak derecelendirilir (Tablo 2).

Tablo 2: FIGO 2009 histolojik derecelendirme sistemi.

Nükleer Derece	Arşitektürel Derece
Derece 1	Derece 1
Oval ve hafifçe genişlemiş nükleuslar Düzenli kromatin dağılımı Düşük mitotik aktivite	Solid alanlar tümörün %5 veya daha az
Derece 2	Derece 2
Grade 2 ve 3 arası nükleer özellikler	Solid alanlar tümörün %6-50'si
Derece 3	Derece 3
Belirgin irileşme (normalin 1.5-2 katı) Pleomorfizm (x100 objektifte seçilebilir) Düzensiz ve kaba kromatin Belirgin eozinofilik nükleol Anormal mitozlar	Solid alanlar tümörün %50'sinden daha fazla

İyi diferansiye tümörler ışık ve elektron mikroskopunda incelendiğinde non-neoplastik endometriuma benzedikleri için isimlendirmede “endometrioid” terimi kullanılır (53,54). Endometrioid karsinom, endometrial karsinomun en yaygın şeklidir ve tüm vakaların dörtte üçünden fazlasını oluşturur. Bu tümörler endometrioid olarak adlandırılır çünkü histolojik olarak proliferatif faz endometriumuna benzerler. Endometrial karsinomun stroması, muhtemel tümör nekrozunun bir sonucu olarak köpüklü histiyosit toplulukları içerebilir (55). Bu hücreler ayrıca hiperplazide ve proliferatif epitelyal değişikliklerin yokluğunda da görülebilir. İmmünofenotipleri endometrial stromal hücrelerden ziyade histiyositlere karşılık gelir (56). Endometrial karsinoma komşu non-neoplastik endometrium genelde hiperplastik özelliktedir, nadiren olağan sekresyon fazında görülür (57).

Myometrial invazyonun sıklığı ve yayılımı tümörün mikroskopik derecesi ile ilişkilidir (58). Yüksek dereceli tümörler servikal tutulum ve lenfovasküler invazyon ile anlamlı şekilde ilişkilidir (59). Endometrial karsinomun servikse yayılması, vakaların %10'undan fazlasında genellikle doğrudan invazyonla meydana gelir (60,61); ancak tümörden ayrı da görülebilir (muhtemelen mukozal "damla" implantasyonu veya lenfatik yayılım yoluyla). Bu yayılma makroskopik seçilebileceği gibi sadece mikroskopik incelemede de görülebilir. Doğru evreleme için yüzey/mukoza tutulumu ile stroma invazyonu iyi incelenmelidir; yüzey/mukoza tutulumu evreyi etkilemezken, servikal stromal invazyon tümörün evre II olmasına neden olur (52,61).

Derecelendirme arşitektürel büyüme paternine göre ve nükleer atipiye göre değerlendirilir (bkz. Tablo 2). Tümör derecelendirmesi hastalığın gidişatı ve klinik kararda önemli bir role sahiptir.

Myometrial invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu ve genel sağkalım açısından tümörün diferansiyasyon derecesinden bağımsız bir prognostik prediktör olduğu için 20 yılı aşkın bir süredir FIGO evreleme sisteminin vazgeçilmez bir komponentidir (62). Myometrial invazyon görülmeyen vakalarda rekürrens oranları da oldukça düşüktür. Derin myometrial invazyon varlığı, kötü prognoz ile ilişkilidir (63). Myometrial invazyonu değerlendirirken tümörün en derin olduğu yerin endometrium-myometrium bileşkesine olan uzaklığı ölçülmelidir. Ancak bu ölçüm, endometrium-myometrium interfazının düzensiz yapısı nedeniyle her zaman kolay değildir. Literatürde, myometrial invazyon derinliğinin ölçümünde %30'a varan oranlarda uyumsuzluk bildirilmiştir (64).

Endometrioid karsinom farklı myometrium invazyon paternleri gösterir, sırasıyla; diffüz infiltratif, itici (ekspansil), adenomyoz benzeri, mikrokistik-elonge-fragmente glandlar (MELF) ve adenoma malignum (65). Ayrıca, yeni bir invazyon paterni olan nodüler fasiit benzeri stroma ve büyük kistik büyüme paterni tanımlanmıştır (66). Sıklıkla birden fazla patern bir arada bulunur.

Diffüz infiltratif myometrial invazyon paterni:

Diffüz infiltratif ya da tek gland paterni en sık görülen invazyon paternidir, çalışmalarda görülme sıklığı %49-89 arası belirtilmiştir (64,67,68). Düzensiz kontürlere sahip olan, tek tek veya küçük gruplar halinde (üçten az) düzenlenmiş, myometriyum içinde dağılmış neoplastik bezler olarak tanımlanır, desmoplastik stromal yanıtın eşlik etmesi tanısal olarak zorunlu değildir (68). İnfiltratif patern, kötü prognoz göstergesidir, çünkü yüksek FIGO derecesi, lenfovasküler invazyon ve tümör nüksü ile ilişkilidir (68,69).

İtici (ekspansil) myometrial invazyon paterni:

İtici patern çalışmalarda değişken sıklıklarda rapor edilmiştir. Bazı serilerde %21 oranı ile diffüz infiltratif paternden sonra ikinci sıklıkta görülmekte iken (68), bazı serilerde %2.8 ile %9.6 arasında değişen düşük bir insidansla tespit edilmiştir (64,67,70). Histolojik olarak, altta yatan myometriyumu bastırmış gibi görünen, iyi sınıra sahip geniş bir neoplastik bez kitlesi olarak tanımlanmaktadır, desmoplastik stromal yanıtın eşlik etmesi tanısal olarak zorunlu değildir (68). Diffüz infiltratif paterninin aksine, iyi prognoz ile ilişkilidir. İtici patern ile yüksek FIGO derecesi, yüksek histolojik derece, lenfovasküler invazyon veya tümör nüksü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (67).

Mikrokistik, elonge ve fragmente glandlar (MELF):

İlk olarak Murray ve ark tarafından 2003 yılında tanımlanan MELF invazyon paterni, çalışmalarda %7 ile %48 arası değişen bir aralıkta izlenmektedir (62,64,67,71–77). Histolojik görüntüsü düzleşmiş, endotel benzeri epitel veya skuamoid tümör hücreleri ile kaplı, eozinofilik sitoplazmaya sahip, kistik/dilate ya da yarık benzeri glandlar veya parçalanmış, küçük gruplar veya izole tümör hücreleri ile karakterizedir. Glandlar lümenleri içerisinde yoğun nötrofilik infiltrata sahiptir ve çevrelerinde eşlik eden fibromiksoid stroma görülür. Genelde invazyonun en derin bölgesinde yer alan MELF glandları desmoplastik stromal yanıt ve nötrofilik infiltrat sayesinde tanınır (65,71). MELF invazyon paterni ile lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı arasındaki ilişki bazı çalışmalar ile kanıtlanmıştır (67,68,72,74–76,78).

Adenomyoz benzeri myometrial invazyon paterni:

Adenomyoz myometrium içinde endometrial glandlar ve stroma varlığı olarak tanımlanır (79). Adenomyoz benzeri invazyon paterni myometriumu istila eden en az üç malign glanddan oluşan gruplarla karakterizedir (68). Geniş serilerde %7 ile %26.3 arası değişken sıklıkta görülmüştür (67,68). Olumlu histoloji, yüzeysel myometrial invazyon, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ile az görülme sıklığı ile ilişkisi bulunduğu için iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (67). Bu paternin tanınmasındaki zorluk, kanser içeren adenomyoz odağından ayırt edilmesidir. Böyle bir durum olduğunda bu odak invazyon derinliği hesaplanmasına katılmaz (65). Adenomyoz lehine olan histolojik bulgular rezidüel endometrial stroma varlığı ve düzgün, iyi sınırlı, normal endometrial glandlardır. Adenomyoz benzeri patern ise desmoplastik stroma, ödem, inflamasyon ile karakterizedir, küçük büyütmeye düzensiz şekilli glandları göze çarpar (65).

Adenoma malignum tipi myometrial invazyon paterni:

Adenoma malignum veya minimal deviasyon adenokarsinomu tipik olarak serviksin gastrik tip adenokarsinomunun iyi diferansiye varyantına benzerliği ile tarif edilir. Histolojik olarak, bol miktarda berrak, eozinofilik sitoplazmalı, pleomorfik nükleus ve mitotik figürlere sahip hücreleri olan, müsinoz epitelli glandlardan oluşur. Desmoplastik stroma içine yerleşmiş glandlar düzensiz kontüre sahiptir, dilate, kaynaşmış veya kribriform yapıdadır (80). Görülme sıklığı oldukça nadir olup çalışmalarda %1 ve %1.33 civarındadır (64,68). Bir çalışma bu paterne sahip tümörlerin, konvansiyonel paternlere sahip tümörlerden daha kötü gidişata sahip olmadığını, iki kategorideki tümörlerin de benzer sıklıkta nüks ve sağkalım oranlarında sahip olduğunu bildirmiştir (81).

Nodüler fasiit benzeri stroma ve büyük kistik büyüme tipi myometrial invazyon paterni:

Histolojik olarak stroma fibromiksoid değişikliğe sahip, değişken hücresellikte, nükleer atipi, pleomorfizm veya mitoz izlenmeyen, belirsiz nodüler görüntüde, nodüler fasiite benzerdir. Neoplastik glandlar elonge, yarı benzeri, geniş ya da kistik, düzleşmiş hücreler ile kaplı, değişken derecede skuamöz diferansiyasyona sahiptir. Büyük stromal nodüller ve yanındaki glandlar sayesinde görüntü memenin

fillodes tümörüne benzerdir (66). Bu patern MELF'e benzese de fibromiksoid değişiklikler fokaldır. MELF paterninin aksine, bu paternde glandlar birbiriyle bağlantılıdır, fragmantasyon ya da tek hücreler izlenmez. Ek olarak literatürde bildirilen tek olguda vasküler invazyon izlenmemiştir (66).

1.2.1. İmmünohistokimyasal Özellikler

Endometrial karsinomlar keratin (özellikle keratin 7, 8, 18 ve 19), vimentin, Pax8, CA-125, EMA, Ber-EP4, B72.3 pozitifdir (82). Yaklaşık olarak tüm endometrioid karsinomlar CK 7 pozitifken, CK 20 negatiftir (83). Genellikle müsinöz diferansiasyon gösteren varyantları CDX2 ve CEA ekspresyonu gösterirler (82).

Çoğu olguda östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR); tümörün evresi, FIGO derecesi ve nükleer derecesi ile korele olarak pozitif bulunur. FIGO derece 1 ve 2 endometrioid adenokarsinomlar ER ve PR ekspresyonu gösterirken; seröz, berrak hücreli ya da andiferansiye olmayan FIGO derece 3'ün yaklaşık yarısında ER ve PR negatiftir (84). Derece 3 tümörlerin yaklaşık %50'sinde p53 mutasyonları mevcutken, derece 1 ve derece 2 endometrioid karsinomlarda çok daha az gözlenir (85). Endometrial seröz karsinomların ise yaklaşık %75'inde p53 pozitifdir, bazen tamamen negatif olabilir, diffüz p16 pozitifliği izlenirken, ER ve PR ekspresyonu gözlenmez (86,87).

Schlosshauer ve ark.nın çalışmasında B-katenin ve E-cadherin gibi hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunun histolojik tip ile ilişkili olduğu ve her ikisinin de endometrioid karsinomda bulunma eğilimi gösterirken, seröz karsinomda bulunmadığını belirtmiştir (88). Glikoz transporter-1 (GLUT-1) çoğu atipili hiperplazi ve adenokarsinomlarda eksprese edilirken, normal endometriumda veya atipisiz hiperplazilerde bulunmadığı rapor edilmiştir (89).

1.2.2. Moleküler Subtleme

Kanser Genom Atlası (TCGA) araştırma grubu 2013 yılında 373 endometrial karsinom olgusu üzerinde yaptıkları araştırma sayesinde endometrial karsinomların moleküler subtlemesinde yeni bir pencere açmıştır (52).

Tip 1 ve tip 2 tümörler sırasıyla somatik kopya sayısı düşük/p53 ekspresyonu wild-tip patern ve somatik kopya sayısı yüksek/anormal p53 ekspresyonu olarak tanımlanmış ve mutasyon profillerine dayanarak ek olarak iki moleküler subtip tanımlanmıştır: hipermutasyonlu endometrial karsinom ve ultramutasyonlu endometrial karsinom (Şekil 2). Son tanımlanan iki tip endometrial karsinomların üçte birini oluşturur. Bu alt tiplerin klinik önemi hala tartışılmaktadır (90–97).

Şekil 2: TCGA araştırma grubu tarafından tanımlanan endometrial karsinomun dört genomik alt grubu.

	<i>POLE ultramutasyonlu</i>	<i>MSI hipermutasyonlu</i>	<i>Kopya sayısı düşük</i>	<i>Kopya sayısı yüksek, seröz benzeri</i>
Mutasyon yükü				
Somatik kopya sayısı değişiklikleri				
Histoloji	Endometrioid	Endometrioid	Endometrioid	Seröz ve endometrioid
Grade				
PI3K değişiklikleri				
KRAS mutasyonu				
TP53 mutasyonu	35%	5%	1%	>90%
Prognoz	Mükemmel	Orta	Orta	Kötü

Kopya sayısı düşük/mikrosatellit stabil subtip:

DNA uyumsuzluğu onarımındaki (MMR) anormalliklerden ve önemli kopya numarası değişikliklerinden yoksundur. Bu subtipde CTNNB1 mutasyonlarının sıklığı

daha yüksek olmasına rağmen, mikrosatellit instabilite (MSI) alt tipine benzer PTEN, PIK3CA, PIK3R1, ARID1A ve CTNNB1'de (β -katenin) mutasyonlara sahiptir. MSI subtipi gibi, bu grup da tamamen endometrioid tümörlerden oluşur.

Kopya sayısı yüksek/seröz benzeri subtip:

Bu subtipin temel özelliklerinden biri de yüksek kopya sayısı anormallikleri seviyesinin ötesinde, TP53 mutasyonlarının aşırı sık görülmesidir. Bu mutasyon bu subtipteki tümörlerin %90'ında görülür. Beklendiği gibi, başta seröz tümörler olmak üzere derece 3 endometrioid karsinomlar yanı sıra bazı şeffaf hücreli karsinomları ve karsinosarkomları da içerir.

Hipermutasyonlu/mikrosatellit instabil subtip:

Bu tümör grubu ultramutasyonlu subtipteki kadar yüksek olmasa da yüksek bir mutasyon oranı ile karakterizedir. İlk olarak, mikrosatellit DNA sekanslarının uzunluğundaki değişiklikler sebebiyle tespit edildi. Alta yatan moleküler anormallik, nükleotid tekrar alanlarındaki iplik kayması nedeniyle çoğunlukla eşleşmeyen baz çiftlerini tamir eden bir post-replikasyon sonrası onarım mekanizması olan DNA uyumsuzluğu onarımının (MMR) kaybıdır. Bu onarım mekanizmasının kaybı, baz çifti değişimlerine ve DNA MMR kaybının özelliği olan küçük insersiyon ve delesyonlara neden olur. Yüksek verimli DNA dizi analizinin ortaya çıkmasıyla, endometrial karsinomdaki karakteristik mutasyonların bir sonucu olarak birçok hedef gen keşfedilmiştir. Bu subtip endometrioid karsinomlardan oluşur ve sporadik vakaların yaklaşık %20-25'inde bulunur. Ek olarak, Lynch Sendromu'nda ortaya çıkan tümörlerde bulunan moleküler bir fenotiptir.

Ultramutasyonlu subtip:

Bu subtip, tipik olarak 10.000'den fazla mutasyon gösteren son derece yüksek bir mutasyon oranı ile tanımlanmaktadır. Yüksek mutasyon oranına, DNA POLimeraz Epsilonun merkezi katalitik alt birimini kodlayan POLE geninin eksonükleaz bölgesindeki mutasyonlar neden olur. Mutasyonlar replikasyon sırasında DNA onarımının eksikliğine yol açan disfonksiyonel bir holoenzime yol açar. POLE'deki mutasyonlar endometrial karsinomların yaklaşık %5.6-6.5'inde tanımlanmıştır (52,98). Her ne kadar POLE mutasyonları gösteren endometrial karsinomların çoğu

endometrioid histolojiyi gösterse de mutasyonlar andiferansiye ve dediferansiye karsinomlarda ve belirsiz histolojiye sahip tümörlerde bulundu (99–101). Bu moleküler alt tipin klinik önemi, iyileştirilmiş sağkalım ile bir ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışmadan kaynaklanmaktadır (52,102). Bununla birlikte, çalışmaların çoğu istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiş ve bir çalışma iyi gidişat ile ilişki göstermemiştir (98). POLE mutasyonunun tanımlanması moleküler analiz gerektirir ve hasta yönetimini değiştirmek için büyük çapta çalışmalara ihtiyaç vardır.

1.2.3. Prognostik Özellikler

i. Histolojik tip: Yüksek dereceli tümörler için (derece 3 endometrioid, seröz ve berrak hücreli) bazı çalışmalar histolojik tipin prognostik öneme sahip olduğunu gösterirken bazı çalışmalar bunu desteklemez. Bu durumun muhtemel açıklaması şöyle yapılabilir, derece 3 endometrioid karsinomlar heterojen bir gruptur, dört moleküler subgrubu da içerir ve bu subgruplar farklı prognozlara sahiptir (102).

ii. Tümör derecesi: FIGO'nun tanımladığı mikroskopik diferansiyasyon derecesidir (103–105). Başlangıçta bu sistem temel olarak yüksek dereceli tümörleri tanımlayan (seröz ve berrak hücreli tipler hariç), nükleer özelliklerden ziyade arşitektürel patern üzerine kurulmuştu (106). FIGO sistemine nükleer parametrenin eklenmesi prognostik önemini arttırmıştır (107). Yüksek dereceli tümörler, histolojik alt tiplerinden bağımsız olarak daha kötü bir prognoza sahiptir.

iii. Yaş: İleri yaş kötü gidişatla ilişkilidir; ancak bu ilişki son zamanlarda irdelenmektedir, Haley ve ark. geniş bir seride, erken evre endometrial karsinomlu hastalarda yaşın prognostik bir faktör olarak önemi olmadığını göstermiştir (108).

iv. Tümör evresi: FIGO sistemine göre derecelendirme yapılmaktadır (109) (Tablo 3). Sık görülen epitelyal malignitelerin çoğu için, evre en güçlü prognostik göstergedir ve tüm biyobelirteçler evreden bağımsız olarak önem açısından değerlendirilmelidir. Tanı anında hastaların çoğu (%75-80) evre I'de bulunur ve bu hastaların 5 yıllık yaşam oranları sırasıyla derece 1 tümörlerde %92.1, derece 2 tümörlerde %87.5, derece 3 tümörlerde %74.5'tir. Beş yıllık yaşam oranı evre II

hastalarda %50-60 olup, evre III'te bu oran %15-25'e düşerken, evre IV'te daha da düşüktür (110).

Tablo 3: Endometrial karsinom FIGO sistemi.

Tümör yerleşimi	Yaygınlık	FIGO evresi
Tümör uterusu sınırlı	İn situ karsinom (preinvaziv karsinom)	IA
	Tümör endometriuma sınırlı veya myometrial invazyon <%50	IA
	Myometrial invazyon ≥%50	IB
Tümör servikal stromaya invaze fakat uterusu sınırlı	Tümör uterusu ve servikal stromaya invaze	II
Uzak metastaz olmaksızın uterusu dışına uzanım	Serozal veya adneksiyel tutulum (direkt uzanım veya metastaz)	IIIA
	Vajinal ve/veya parametrial tutulum	IIIB
Lenf nodu metastazı	Pelvik lenf nodu tutulumu	IIIC1
	Paraaortik lenf nodu tutulumu ± pelvik lenf nodu tutulumu	IIIC2
Mesane ve/veya bağırsak mukozası tutulumu veya uzak organ tutulumu	Mesane mukozası ve/veya bağırsak mukozası tutulumu	IVA
	Abdominal metastazın da dahil olduğu uzak organ tutulumu ve/veya inguinal lenf nodu tutulumu	IVB

v. Myometrium invazyon derecesi: Myometrial duvarın invazyonu ve derecesi FIGO evrelemesine dahildir (88). Myometriumun yarısından fazlası invaze tümörler, yarıdan az invaze tümörlerden daha kötüdür (103,105,111,112).

vi. Servikal stromal invazyon: Uterusa sınırlı fakat servikal stromaya uzanım gösteren tümörler evre II olarak sınıflandırılır. 2009 yılından beri servikal yüzey epiteli veya endoservikal gland tutulumu gösteren tümörler, evre I tümörler ile benzer seyir gösterdiklerinin kanıtlanması üzerine FIGO tarafından evre II olarak değerlendirilmez (62).

vii. Lenf nodu metastazı: Nodal tutulum tüm kanserlerde en güçlü prognostik belirleyicilerden biridir ve düşük riskli endometrial karsinomlardada uzak nüksü öngörür (113).

viii. Lenfovasküler invazyon: Lenf damarı tutulumu, özellikle de yaygınsa, kötü prognoz göstergesidir (114–116).

ix. Uterin serozal tutulum: Uterin serosal tutulumun varlığı endometrial karsinomu evre IIIA'ya artırdığı için raporlarda kaydedilmelidir. Uterin serozal tutulum, myometriyumun tüm kalınlığı boyunca sızan ve fibrokonektif doku veya mezotelyuma ulaşan tümör olarak tanımlanmalıdır. Not olarak, seroza içindeki lenfovasküler boşluk tutulumunun varlığı, gerçek serozal tutulum veya evre IIIA olarak kabul edilmemelidir.

x. Adneksiyel tutulum: Adneksiyel tutulumun varlığı endometrial karsinomu evre IIIA'ya artırdığı için raporlarda kaydedilmelidir. Bu hastaların sağkalımı %75 civarındadır (62). Bu tutulumun over ve tuba kaynaklı senkron tümörlerden ayrılması gerekir.

xi. Parametrial tutulum: Parametria, serviksin supravajinal kısmını saran ve ön kısmını mesaneden, arkadan rektumdan ayıran fibrokonektif dokudan oluşur. Parametrial tutulumun varlığı endometrial karsinomu evre IIIB'ye arttırır.

xii. Vajinal tutulum: Vajinal tutulum, tümöral kitleye doğrudan iletişim olmadan tümör tutulumu olarak tanımlanan ve muhtemelen cerrahi müdahale sonucu tümörün tohumlanmasından kaynaklandığına inanılan doğrudan yayılma veya “damla metastaz” şeklinde olabilir. Evreyi IIIB'ye arttırır. Boyutu ve lokalizasyon evreyi ve hasta sağkalımını etkilemez (62).

Periton yıkama sıvısı örneği: Pozitif periton sitolojisi artık endometrial karsinomun evrelemesinde yer almamaktadır; ancak cerrahi işlemin bir parçası olarak önerilmektedir (117).

1.2.4. Prognoz ve Tedavi

FIGO evre I, evre II, evre III ve evre IV endometrial karsinomlar için 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %85, %75, %45 ve %25 olarak bildirilmiştir (39,110,118–

120). Ancak bu oranlar, yaş, histolojik alt tip, derece ve evreye bağlı olarak büyük değişiklikler gösterebilir. Bu heterojen patoloji sebebiyle evre I hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları %92 ile %42, evre III ve IV hastalarda ise %68 ile %17 arasında değişkenlik gösterebilir (121,122).

Çoğu endometriod karsinom olgusu erken evrede tanı almasına rağmen hasta özellikleri ve tümörün histopatolojik özelliklerindeki farklılıklar nedeniyle prognoz ve önerilen tedavi yaklaşımları değişkenlik gösterir (121).

Derece 1 endometrioid karsinomlarda esas tedavi cerrahidir. Endometriuma sınırlı ya da yüzeysel invaziv, derece 1 veya 2 tümöre sahip hastalar düşük riskli olarak sınıflandırılır. Bu olgularda lenf nodu tutulum riski düşük olduğundan, lenf nodu disseksiyonu yapılmaksızın tek başına histerektomi önerilir. Ancak fertilitenin korunması istenen derece 1 hastalara veya cerrahi için uygun olmayan hastalara sadece hormonal tedavi verilebilir (98,99).

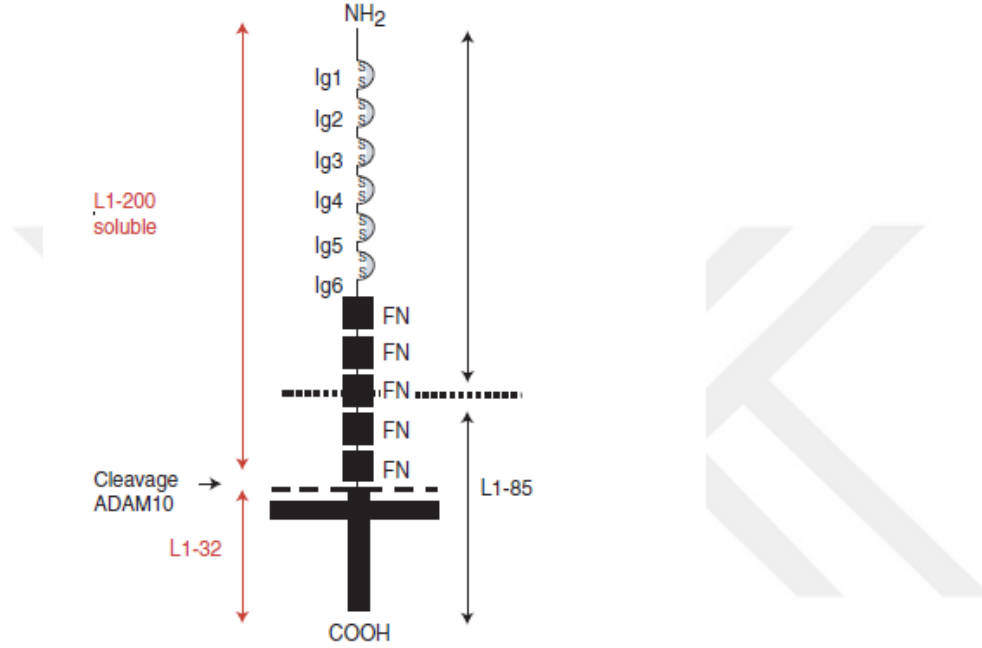
Adjuvan tedavi tipini belirlemede; tümörün derecesi, FIGO evresi, LVİ ve myometrial invazyon derinliği esas alınır. LVİ izlenmeyen, myometriumun yarısından azına invaze, derece 1 veya 2, evre 1 endometrioid karsinomlarda adjuvan tedavi önerilmez. Yaş, LVİ ve myometrial invazyon derinliğine göre değerlendirilen derece 2 veya 3 endometrioid karsinomlar ile seröz, berrak hücreli ve nöroendokrin karsinomlar ile karsinosarkomlarda adjuvan radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanır (98,99). Geç evre endometrioid ile seröz ve berrak hücreli karsinomlarda ise adjuvan KT ve/veya RT önerilir (121,123). Cerrahi ve RT uygulamasına rağmen, evre 3 tümörlerin %50'si rekürrens gösterir ve bu hastaların yaklaşık yarısı uzak organ metastazları nedeniyle kaybedilir.

2. L1 Hücre Adezyon Molekülü

L1 hücre adezyon molekülü (L1CAM) sinir sisteminin gelişiminde önemli bir role sahiptir. Ayrıca insanlarda tümör progresyonu için de oldukça önemlidir (124). L1CAM immünglobulin (Ig) süper ailesinin 200-220 kDa transmembran glikoproteinidir, altı Ig benzeri alan ve beş fibronektin tip III tekrarından ve bunu

izleyen transmembran bölgesi ve yüksek oranda korunmuş bir sitoplazmik kuyruktan oluşur (12) (Şekil 3). Sinir sisteminde bir hücre adezyon molekülü olarak keşfedilmiştir (13). İşlevi hakkındaki bilginin büyük bir kısmı nörobiyoloji alanındaki çalışmalardan gelir. Beyin gelişimi sırasında, nöron büyümesi ve fasikülasyon, yapışma ve göç ile ilişkilidir (125–128).

Şekil 3: L1 hücre adezyon molekülünün yapısal özellikleri.



Tümör biyolojisindeki çalışmalar, L1CAM'in insan hastalıklarındaki önemi hakkındaki bilgileri önemli ölçüde genişletmiştir. L1CAM, over ve endometrial karsinom, pankreas duktal adenokarsinom, melanom ve glioblastom gibi birçok insan kanserinde aşırı eksprese edilir (18). Sinir hücrelerinin aksine, tümör ortamındaki L1CAM tümör hücrelerini bir arada tutan statik hücre-hücre yapışmasını nadiren teşvik eder; agresif tümör büyümesini, metastazı ve kemoterapi direncini destekleyen hareketli ve invaziv fenotipi indükler (11). Hem epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) regülatörlerinin (Slug) hem de Wnt sinyal regülatörlerinin (β -katenin) L1CAM transkripsiyonunu düzenlediği (129) ve proanjyogenik bir faktör olarak hareket ettiği gösterilmiştir (130,131).

Son veriler L1CAM'in endometrial karsinomda hem EMT hem de Wnt sinyal yolağında değişikliklere katkıda bulunduğu göstermektedir (132–135). alışmalar, endometrioid endometrial karsinomlarda L1CAM ekspresyonunu kötü prognozu ön görmede bağımsız bir faktör olarak belirtmekte ve ayrıca L1CAM ekspresyonu ile non-endometrioid histoloji, vasküler invazyon ve yüksek dereceli tümörler gibi yüksek risk faktörleri arasında korelasyonlar kurmuştur (8,15–17,133,136,137). Düşük dereceli, erken evre endometrial endometrioid karsinomlarda L1CAM ekspresyonuna bakıldığında, immünhistokimya ile artan L1CAM ekspresyonu, 5 yıllık sağkalımda anlamlı bir düşüş ile ilişkilidir ve bu durum hastalarda L1CAM'in yönetim algoritmalarında potansiyel bir rol olduğunu düşündürmüştür (133).



GEREÇ VE YÖNTEM

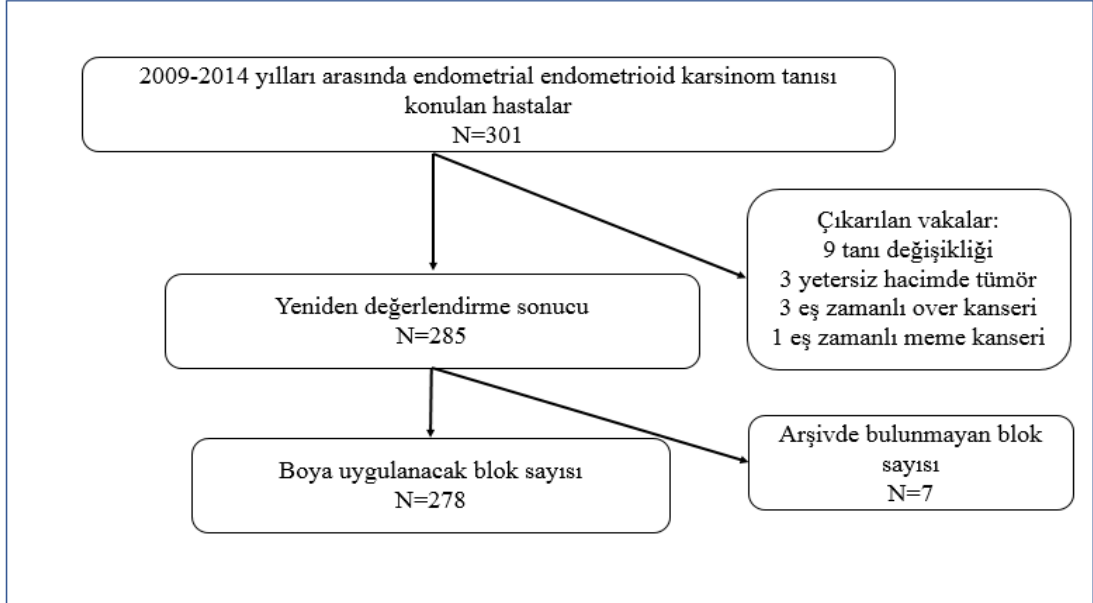
1. Olgu Seçimi

Çalışmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.02.2019 tarihli 97 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Ocak 2009 ile 31 Aralık 2014 yılları arasında evreleme cerrahisi (Tip 1 veya Tip 2 histerektomi ve/veya bilateral/unilateral salfingooferektomi, +/-pelvik +/-paraaortik lenf disseksiyonu, peritoneal yıkama sıvısı, omentum örnekleme) uygulanmış, patolojik incelemesi sonucu endometrioid endometrial karsinom tanısı almış olgular ve Tıbbi Patoloji Kliniği'ne konsültasyon olarak gönderilen parafin blok ve preparatlarda endometrioid endometrial karsinom tanısı almış olgular dahil edildi. Olgulara ait yaş, hastalığın evresi, lenf nodu metastazı durumu, peritoneal sitoloji durumu, operasyon tarihi, nüks tarihi, ölüm tarihi verileri hastane veritabanından (Probel Hastane Bilgi Yönetim Sistemi) elde edildi. Hastalığın evresi 2009 International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) evreleme sistemine göre belirlendi. Genel sağkalım ve takip süresi hastalığın tanı konduğu tarihten itibaren son kontrol veya ölüm tarihine kadar geçen süre, hastaliksız sağkalım ise tanı konduğu tarihten itibaren nüks tarihine kadar olan süreye göre hesaplandı. Nüks tipleri pelvik (lokal, vajinal ve/veya pelvik lenf nodları) intraabdominal ve ekstraabdominal olarak tanımlandı.

Her olgu için tümör kesitlerine ait 2-15 arası hematoksilin ve eosin (H&E) boyalı lamalar Tıbbi Patoloji Kliniği lam arşivinden çıkartıldı, Dr. SDA ve Dr. SY tarafından histolojik tanı, histolojik derece, myometrium invazyon varlığı/derinliği, myometrial invazyon paterni, lenfovasküler invazyon ve servikal stromal invazyon varlığı yeniden değerlendirildi. Endometrioid endometrial karsinom dışı tanı alan ve seröz veya berrak hücreli komponent içeren endometrioid endometrial karsinom olguları ile tanı anında eş zamanlı ikinci bir kanser tanısı olan olgular dahil edilmedi. Preparatlar arasından tümör hacmi en uygun olan, fiksasyon ve takip kalitesi en yüksek lamaların parafin blokları seçildi. Ameliyat materyalinden oluşturulan parafin bloklarda yeterli tümör hacmi bulunmayan olguların, ameliyat öncesi probe küretaj ile

endometrioid endometrial karsinom tanısı alan blokları seçildi. Boyama işlemi için parafin bloğuna arşivde ulaşılamayan ya da tümör dokusu değerlendirme için yetersiz hacimde olan veya otolik olan olgular dahil edilmedi. Olgu seçimi adımları Şekil 4'te gösterildi. Risk sınıflandırması ESMO-ESGO-ESTRO konsensusuna göre yapıldı, tanımları Tablo 4'te açıklandı (121).

Şekil 4: Boya uygulanacak olguların seçim adımları.



Tablo 4: ESMO-ESGO-ESTRO konsensusuna göre risk sınıflandırması.

Risk grupları	Tanım
Düşük	Evre I endometrioid, derece 1–2, <%50 myometrial invazyon, LVİ negatif
Orta	Evre I endometrioid, derece 1–2, ≥%50 myometrial invazyon, LVİ negatif
Orta-yüksek	Evre I endometrioid, derece 3, <50% myometrial invazyon, LVİ durumundan bağımsız olarak Evre I endometrioid, derece 1–2, LVİ kesin olarak pozitif, invazyon derinliğinden bağımsız olarak
Yüksek	Evre I endometrioid, derece 3, ≥%50 myometrial invazyon, LVİ durumundan bağımsız olarak Evre II-III-IV endometrioid

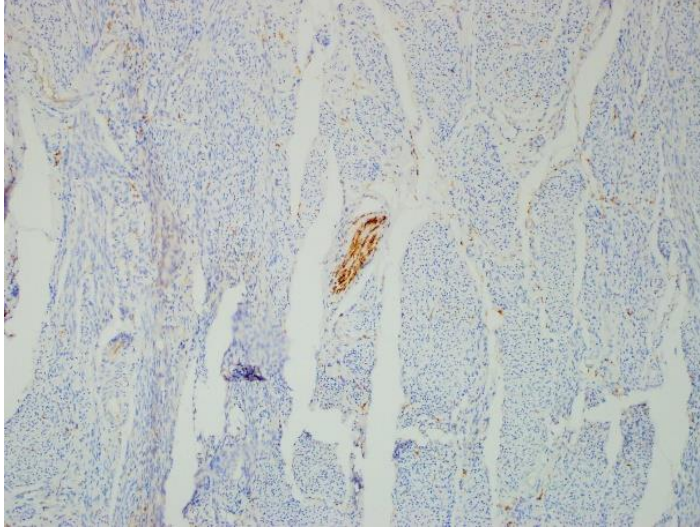
2. İmmünohistokimyasal analiz

Formalinle fikse parafine gömülü bloklardan 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler 70 derece ısıda etüv içerisinde 45 dk- 1 saat arası bekletildi. Monoklonal antikor L1 (CD171, Covance katalog #SIG-3911, klon 14.10, dilüsyon 1:40) Leica Bond III tam otomatik immünboya cihazının protokolü ile uygulandı. Kromojen olarak diaminobenzidin (DAB) uygulandı. Boyama sonrası 20 dk alkol ile dehidratasyon, 10 dk kuruma ve 20 dk ksilen ile şeffaflandırma sonrası lamalar kapatıldı.

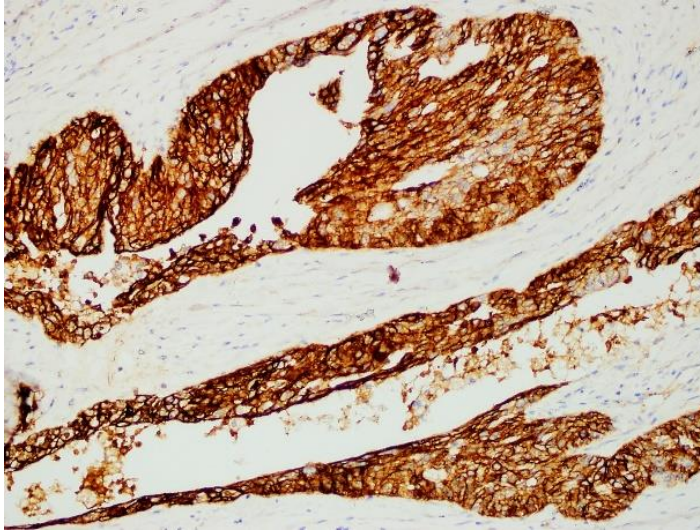
3. Boyanın değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal inceleme, çok başlı mikroskopta hastaların bilgilerine bakılmadan kör değerlendirme ile ortak görüş belirtilerek yapıldı. Tümör hücrelerinin L1CAM ile boyanması, dokudaki yoğunluğuna ve dağılımına göre yarı kantitatif olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Tümör içindeki pozitif membranöz L1CAM boyanma yüzdesi %0, <%10, %10-49, ≥%50 olarak skorlandı. Önceki çalışmalar baz alınarak tümörde görülen %10'un üzerindeki membranöz boyanma pozitif kabul edildi (8,17). Tümör hücrelerindeki boyanma yoğunluğu 0 (boyanma yok), 1+: zayıf boyanma, 2+: orta şiddette boyanma ve 3+: güçlü boyanma olarak derecelendirildi. Ayrıca boyanma yüzdeleri sırasıyla %0: 0, <%10: 1, %10-49: 2 ve ≥%50: 3 olarak skorlandı. Yoğunluk ve yüzde birlikte değerlendirildiğinde olgular şu şekilde skorlandı; Skor 1 (2 puan), Skor 2 (3-4 puan), Skor 3 (5-6 puan). Boyanma olmayan olgular Skor 0 olarak puanlandı ve değerlendirmeye alınmadı. Skor 1 ve 2 düşük ekspresyon, Skor 3 yüksek ekspresyon olarak iki grupta değerlendirildi. Yapılan istatistiksel analizde düşük ve yüksek ekspresyon gösteren iki grup karşılaştırıldığında, tüm parametreler ile anlamlı ilişki saptanmadığı için bu skorlama çalışma değerlendirmesine dahil edilmedi.

Derin myometriyumda bulunan periferik sinirler iç pozitif kontrol olarak belirlendi. L1CAM antikoruna ile pozitif boyanması ispatlanmış over seröz karsinomu olgusu, her 60 lamda bir antikorun çalışırılığını ispatlamak için dış kontrol olarak kullanıldı (Resim 1-2).



Resim 1: İç kontrol olarak derin myometriumda bulunan periferik sinirin L1CAM pozitifliği (x10)



Resim 2: Dış kontrol olarak kullanılan over seröz karsinomunda L1CAM pozitifliği (x20)

4. İstatistiksel analiz

Çalışmada kullanılması planlanan veriler excel dosyasına kaydedildi. Verilerin analizleri “IBM SPSS Statistics Subscription Trial” paket programı ile yapıldı. Veriler sayı (n), yüzde (%), aritmetik ortalama \pm standart sapma ($\bar{x} \pm SS$), ortanca (M), en küçük değer (ekd) ve en büyük değer (ebd) olarak sunuldu. Hastaların klinikopatolojik özellikleri tanımlayıcı istatistikler kullanılarak özetlendi. Gruplar arasındaki niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fisher’s exact testi kullanıldı ve göreceli

olasılıklar oranı (odds ratio, OR) hesaplandı. Verilerin normal dağılım uygunlukları analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri) değerlendirildi. Parametrik koşulları taşıyan iki gruptaki karşılaştırmalar student t testi ile yapıldı. Parametrik koşulları taşımayan iki gruptaki karşılaştırmalar Mann Withney-U testi ile yapıldı. Genel sağkalım ve hastalısız sağkalım Kaplan-Meier metodu ile hesaplandı ve log-rank testi ile değerlendirildi. Çeşitli değişkenlerin sağkalıma etkileri log-rank testi ile değerlendirildi. Sağkalıma etkili faktörlerin çok değişkenli analizi, Cox regresyon analizi ile yapıldı, oransal hazard varsayımı (hazard ratio, HR) hesaplandı. Çalışma %95 güven düzeyinde yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi (p) 0,05 olarak belirlendi.



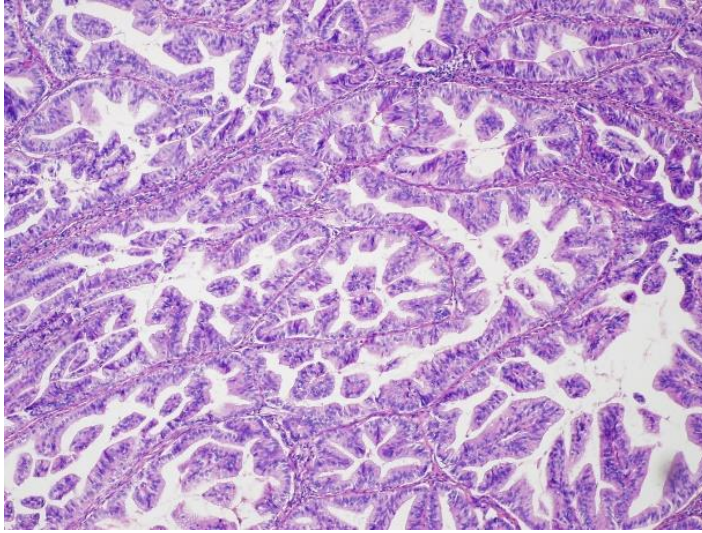
BULGULAR

1. Lamların yeniden değerlendirilmesi

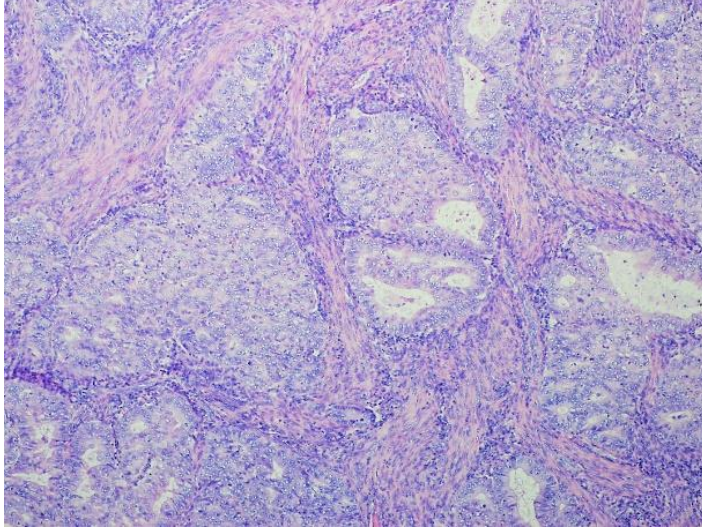
Arşivden çıkarılan toplam 301 olgunun içerisinde yeniden değerlendirme sonucu 9'u tanı değişikliği, 3'ü tümör hacmi yetersizliği, 3'ü eş zamanlı over kanseri ve 1'i eş zamanlı meme kanseri sebebiyle çalışmadan çıkarıldı (bkz. Şekil 1). Yeniden değerlendirme sonucu tanı değişikliğine giden 9 olgunun 3'ü seröz karsinom, 2'si dediferansiye adenokarsinom, 1'i müsinöz karsinom, 1'i karsinosarkom, 1'i atipik endometrial hiperplazi tanısı almış olup 1 olguda seröz komponent izlenmiştir. Yedi blok arşivde bulunamadığı için toplam 278 bloğa boya uygulanmıştır. Boyama işlemi sonrası 14 olgu suboptimal teknik kalite sebebiyle değerlendirme dışı bırakılmıştır. Boya için değerlendirilen toplam olgu sayısı 264'tür.

2. Demografik, Klinik ve Histopatolojik Özellikler

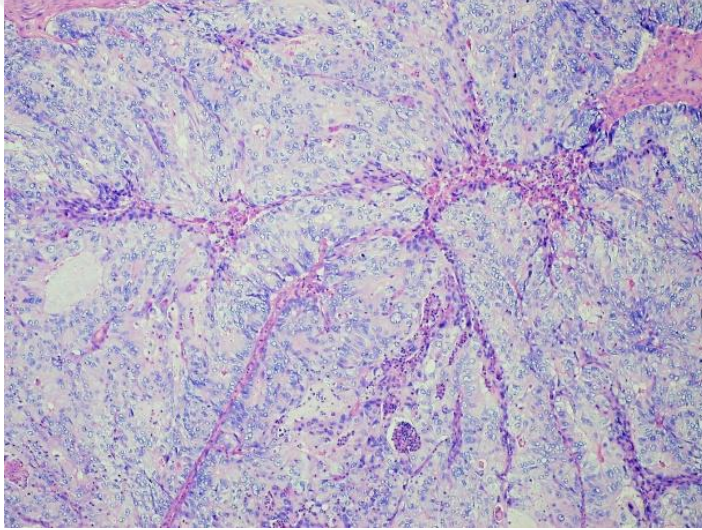
Çalışmaya alınan 264 olgunun ortalama yaşı 59.68 (SS±9.329), yaş aralığı 33 ve 83 arasındadır. Olguların 175'i (%66.3) derece 1, 73'ü (%27.7) derece 2, 16'sı (%6.1) derece 3'tür (Resim 3-4-5).



Resim 3: Derece 1 endometrioid endometrial karsinom (H&E, x10)



Resim 4: Derece 2 endometrioid endometrial karsinom (H&E, x10)

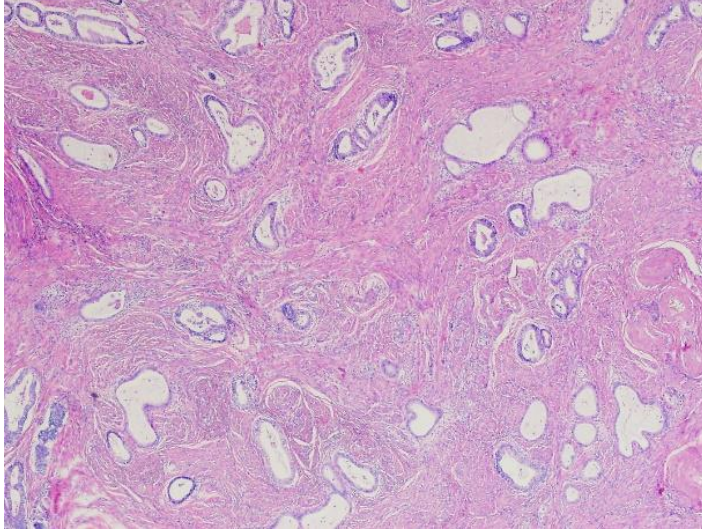
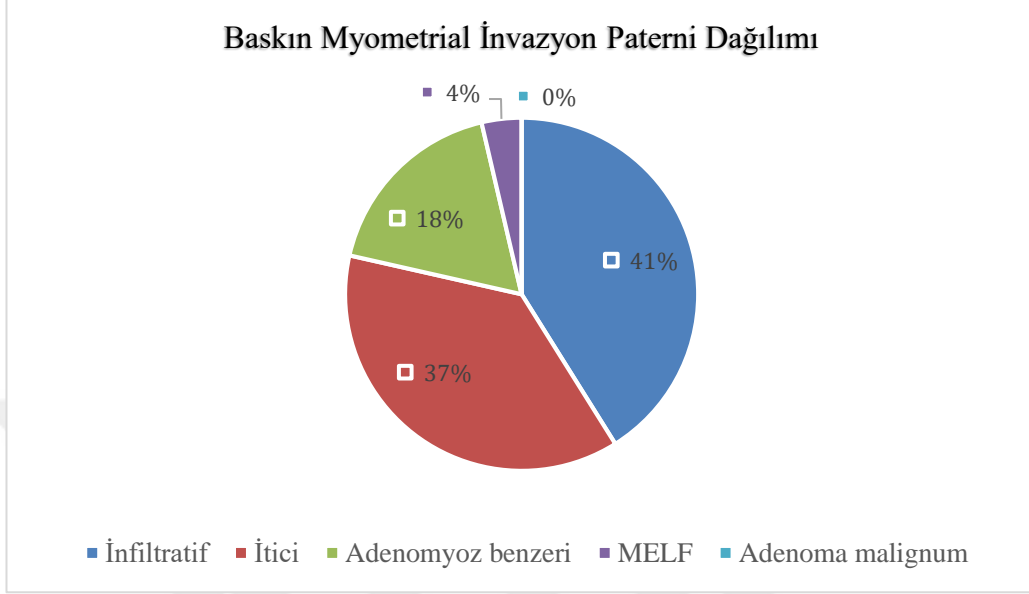


Resim 5: Derece 3 endometrioid endometrial karsinom (H&E, x10)

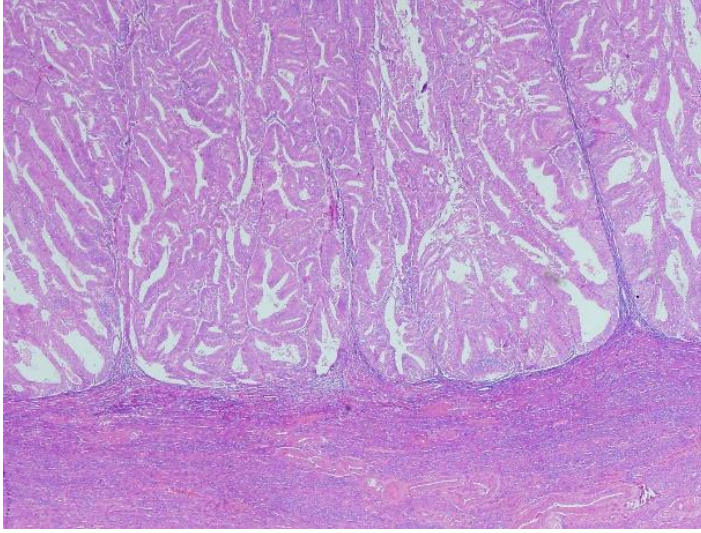
Myometrial invazyon 45 (%17) olguda izlenmezken, 130 (%49.2) olguda myometrium derinliğinin yarısından az, 89 (%33.7) olguda yarısına eşit veya fazla bulunmuştur. Myometrial invazyon gösteren 219 olgunun invazyon paternleri incelendiğinde baskın paterni olarak 90 (%41.1) olgu ile en sık infiltratif patern, sırasıyla 82 (%37.4) itici patern, 39 (%17.8) adenomyoz benzeri patern, 8 (%3.7) MELF paterni izlenmiştir (Şekil 5). Adenoma malignum paterni baskın invazyon paterni olarak izlenmemiş, yalnız 4 olguda ikincil patern olarak görülmüştür. Myometrial invazyon gösteren 219 olguda infiltratif, itici ve MELF invazyon paternlerinin var-yok olarak değerlendirilmesi sonucu olguların 98'inde (%44.7)

infiltratif patern, 84'ünde (%38.4) itici patern ve 48'inde (%21.9) MELF paterni izlenmiştir (Resim 6-7-8-9).

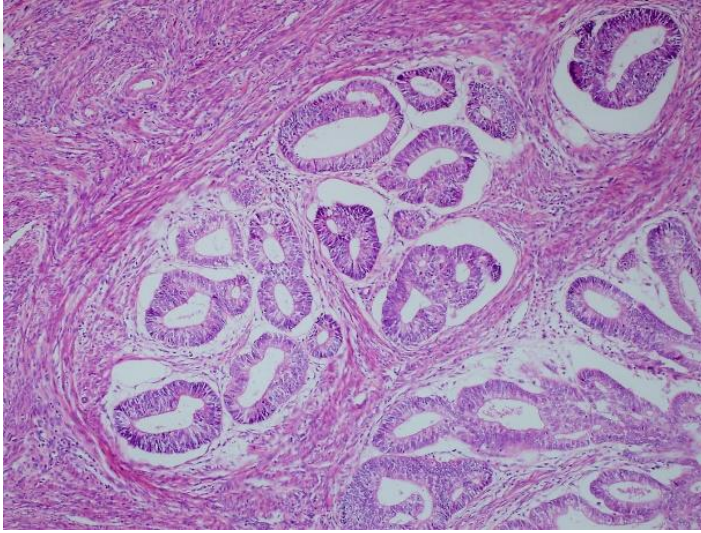
Şekil 5: Myometrial invazyon gösteren olgularda baskın invazyon paterni dağılımı.



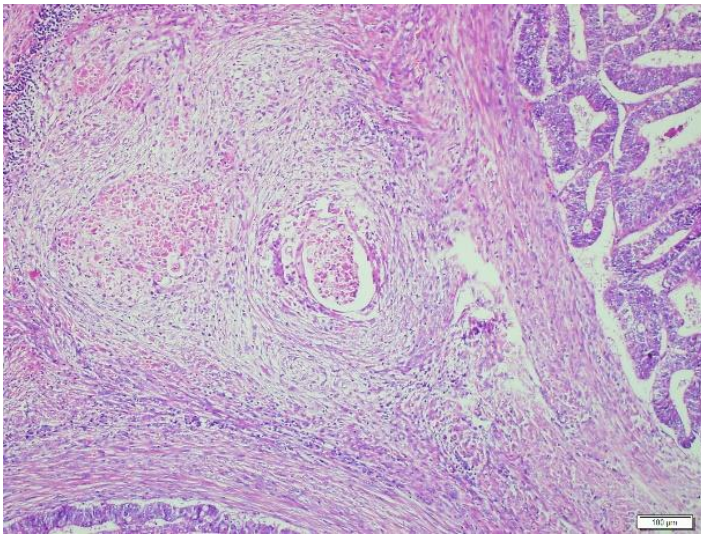
Resim 6: İnfiltratif patern (H&E, x4)



Resim 7: İtici patern (H&E, x4)

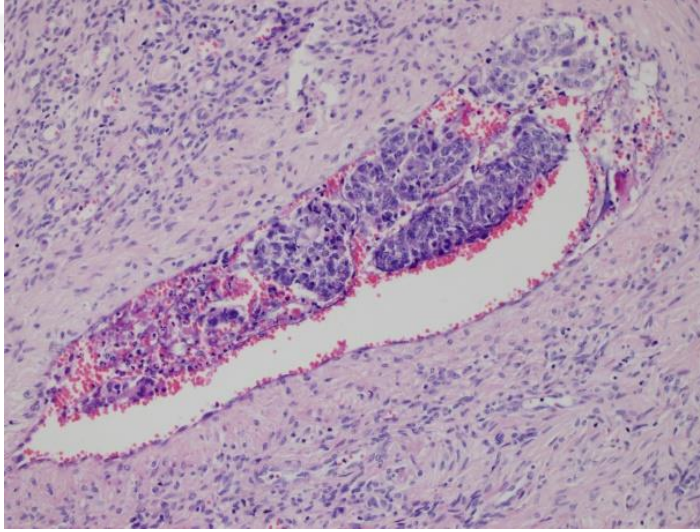


Resim 8: Adenomyoz benzeri patern (H&E, x10)

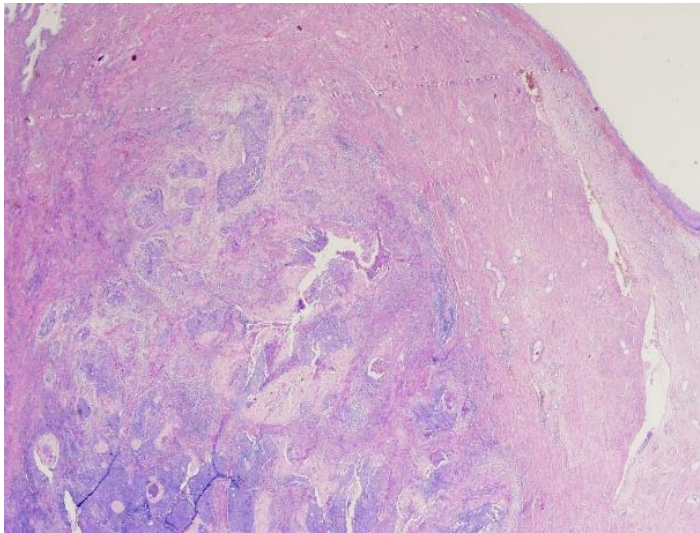


Resim 9: MELF paterni (H&E, x10)

Olgular değerlendirildiğinde lenfovasküler invazyon 31 (%11.7), servikal stromal invazyon 26 (%9.8) olguda görülmüştür (Resim 10-11). Lenf nodu diseksiyonu yapılan 239 olgunun 24'ünde (%10) lenf nodu metastazı izlenmiştir. Periton yıkama sıvısı örneği alınan 237 olgunun 231'i (%97.5) benign, 6'sı (%2.5) malign sitoloji olarak raporlanmıştır. İki yüz kırk dört (%92.4) olguda nüks izlenmezken, toplam 20 (%7.6) olguda nüks izlenmiştir. Nüks izlenen olguların 4'ü pelvik nüks (2 vajen, 1 sağ internal iliak lenf nodu, 1 sol ana iliak arter çevresi lenf nodu), 2'si intraabdominal nüks (paraaortik lenf nodu ve mezenter), 14'ü ekstraabdominal nüktür (5 akciğer, 5 karaciğer, 1 adrenal, 1 mesane-rektum, 1 rektus kası içi kitle, 1 safra kesesi).



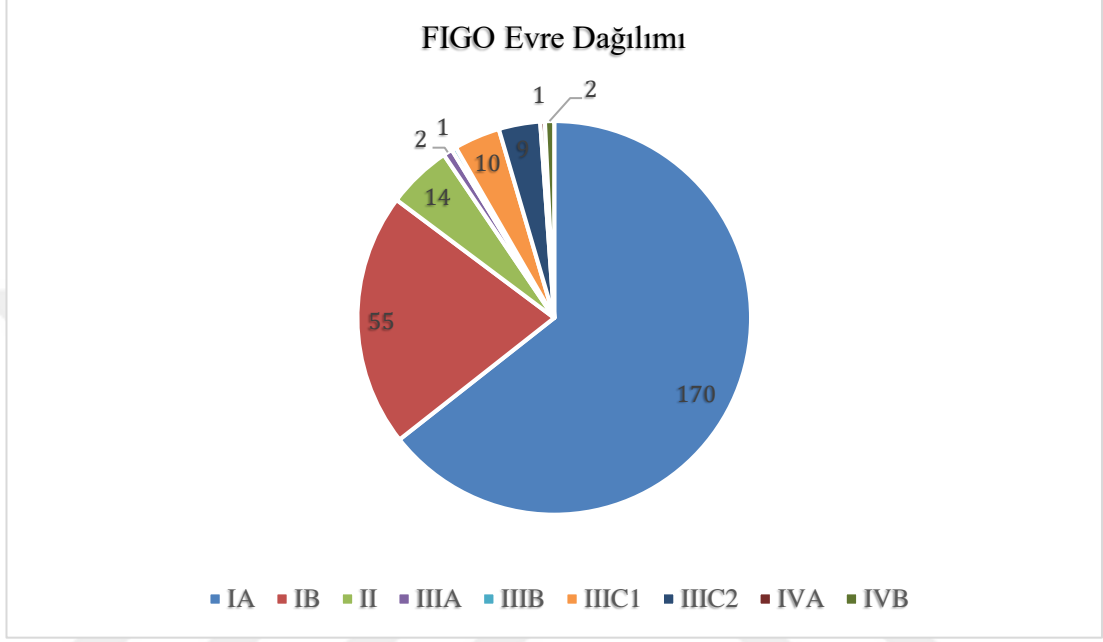
Resim 10: Lenfovasküler invazyon varlığı (H&E, x20)



Resim 11: Servikal stromal invazyon varlığı (H&E, x2)

Tanı anında olguların 170'i (%64.4) evre IA, 55'i (%20.8) evre IB, 14'ü (%5.3) evre II, 2'si (%0.8) evre IIIA, 1'i (%0.4) evre IIIB, 10'u (%3.8) evre IIIC1, 9'u (%3.4) evre IIIC2, 1'i (%0.4) evre IVA ve 2'si (%0.8) evre IVB'dir (Şekil 6). Olguların demografik, klinik ve histopatolojik verileri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Şekil 6: Tüm olguların FIGO Evre dağılımı.



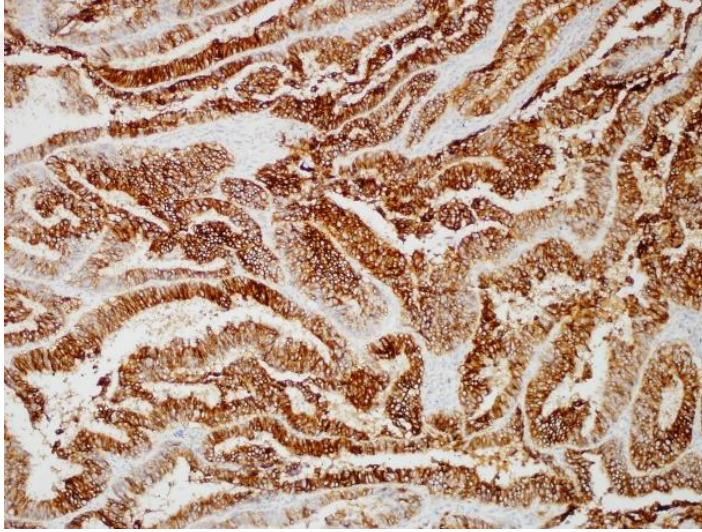
ESMO-ESGO-ESTRO konsensusuna göre yapılan risk sınıflandırmasında 162 (%61.3) olgu düşük, 42 (%15.9) olgu orta, 14 (%5.3) olgu orta-yüksek, 46 (%17.4) olgu yüksek risk kategorisinde hesaplanmıştır.

Tablo 5: Tüm olguların demografik ve klinikopatolojik özellikleri.

	Toplam olgu
Olgu sayısı (n)	264
Yaş, ortalama (yıl) ($\chi \pm SS$)	59.68 \pm 9.329
Takip süresi, ortanca (ay) (ekd-ebd)	46 (0-124)
Derece, n (%)	
1	175 (66.3)
2	73 (27.7)
3	16 (6.1)
Myometrial invazyon, n (%)	
Yok	45 (17)
<%50	130 (49.2)
\geq %50	89 (33.7)
Myometrial invazyon baskın patern, n (%)	219
İnfiltratif	90 (41.1)
İtici	82 (37.4)
Adenomyoz benzeri	39 (17.8)
MELF	8 (3.7)
Adenoma malignum	0 (0)
İnfiltratif patern, n (%)	219
Var	98 (44.7)
Yok	121 (55.3)
MELF patern, n (%)	219
Var	48 (21.9)
Yok	17 (78.1)
İtici patern, n (%)	219
Var	84 (38.4)
Yok	135 (61.6)
Lenfovasküler invazyon, n (%)	
Var	31 (11.7)
Yok	233 (88.3)
Servikal stromal invazyon, n (%)	
Var	26 (9.8)
Yok	238 (90.2)
Periton yıkama sıvısı örneği, n (%)	237
Benign	231 (97.5)
Malign	6 (2.5)
Lenf nodu diseksiyonu, n (%)	239
Pozitif	24 (10)
Negatif	215 (90)
FIGO evresi, n (%)	
IA	170 (64.4)
IB	55 (20.8)
II	14 (5.3)
IIIA	2 (0.8)
IIIB	1 (0.4)
IIIC1	10 (3.8)
IIIC2	9 (3.4)
IVA	1 (0.4)
IVB	2 (0.8)
Nüks varlığı, n (%)	
Yok	244 (92.4)
Var	20 (7.6)
<i>Pelvik</i>	4
<i>İntraabdominal</i>	2
<i>Ekstraabdominal</i>	14

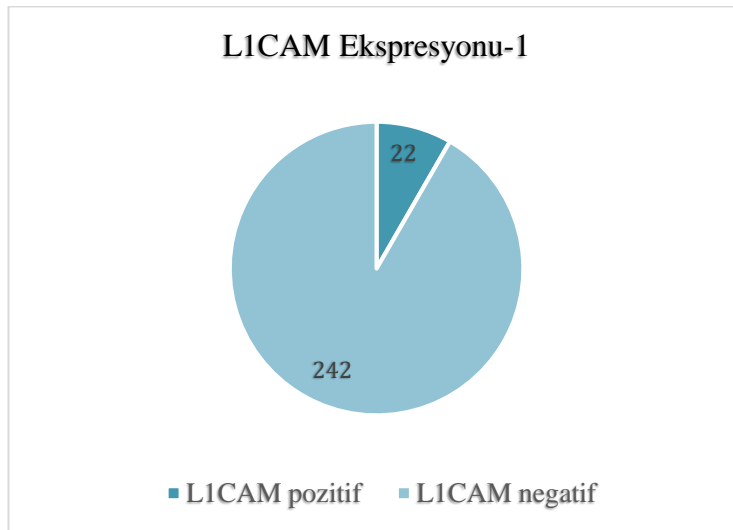
3. İmmünohistokimya

L1CAM boyası genel olarak tümör hücrelerini membranöz, bazı hücrelerin sitoplazmalarını zayıf boyamıştır. İki yüz altmış dört olguluk çalışma popülasyonunda pozitif olgu sayısı 22'dir (%8.3) (Şekil 7) (Resim 12). Pozitif olgularda boyanma paterni incelendiğinde 2 olguda özellikle tümörün en derin invaziv alanında ekspresyon olduğu izlenirken, 2 olguda hem tümör hem en derin invaziv alanında ekspresyon izlenmiş olup 18'inde belirgin bir boyanma paterni olmadığı izlenmiştir. Olguların 52'sinde endometrium yüzey epitelinde boyanma izlenmiştir, bu olguların 50'si negatif, 2'si pozitiftir.

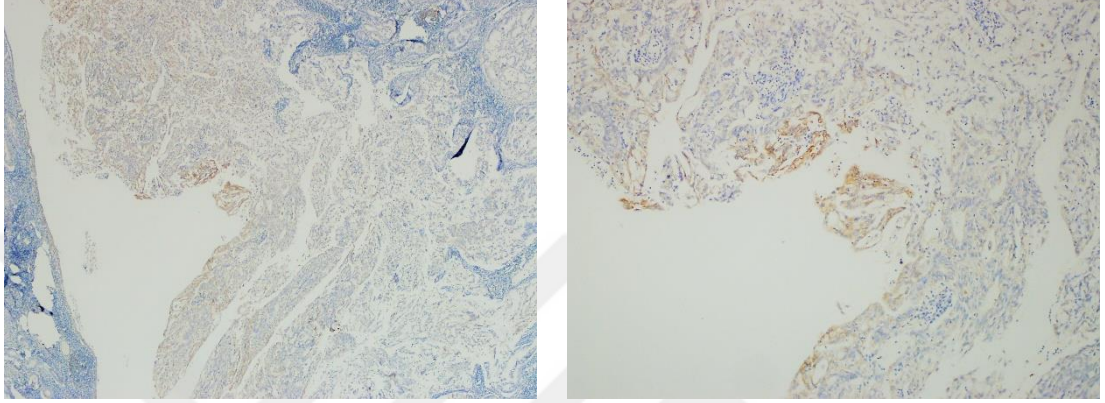


Resim 12: İmmünohistokimyasal olarak L1CAM pozitif tümör (x10)

Şekil 7: L1CAM pozitif ve negatif olguların dağılımı.

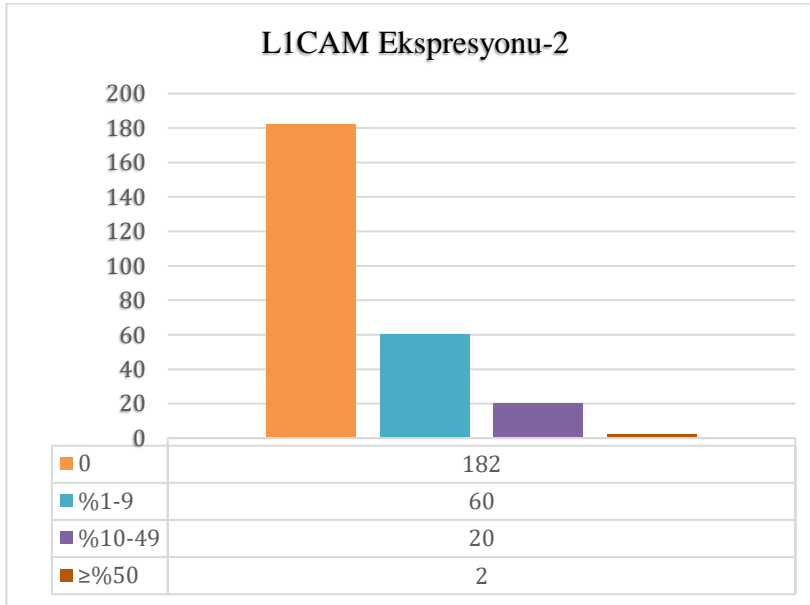


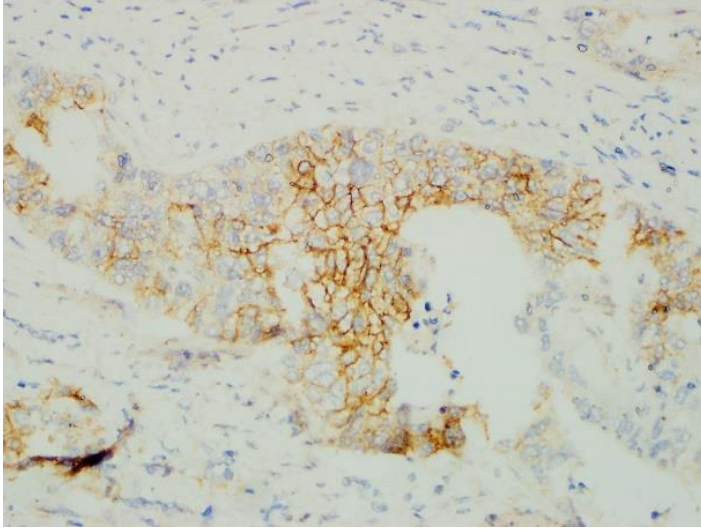
L1CAM negatif olguların 182'sinde boyanma %0, 60'ında %1-9 arası izlenmiş olup (Resim 13), L1CAM pozitif olguların 20'sinde boyanma %10-49 arası, 2'sinde ≥ 50 izlenmiştir (Şekil 8). Pozitif olguların boyanma yoğunluğu incelendiğinde 18 olgu 3+, 4 olgu 2+ olarak değerlendirilmiştir (Resim 14-15-16). Olgular düşük ve yüksek ekspresyon olarak skorlandığında 42 olgu düşük, 40 olgu yüksek olarak hesaplanmıştır.



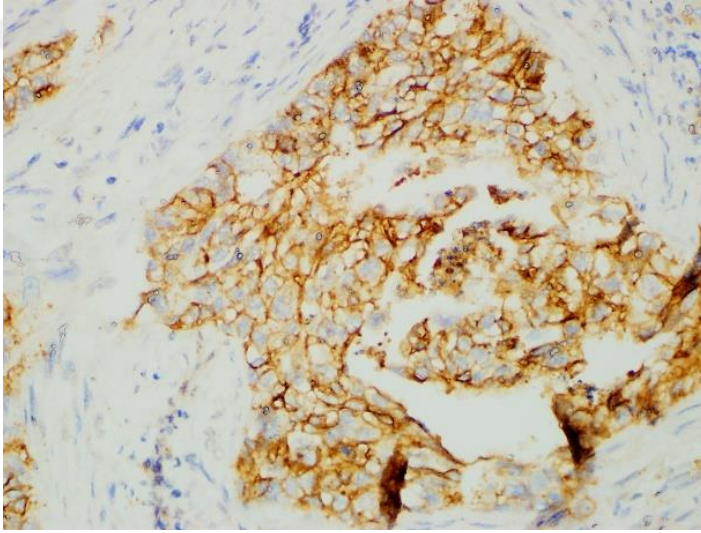
Resim 13: İmmünohistokimyasal olarak %5 L1CAM ekspresyonu görülen negatif olgu (x4, x10)

Şekil 8: L1CAM ekspresyonunun yüzde olarak dağılımı.

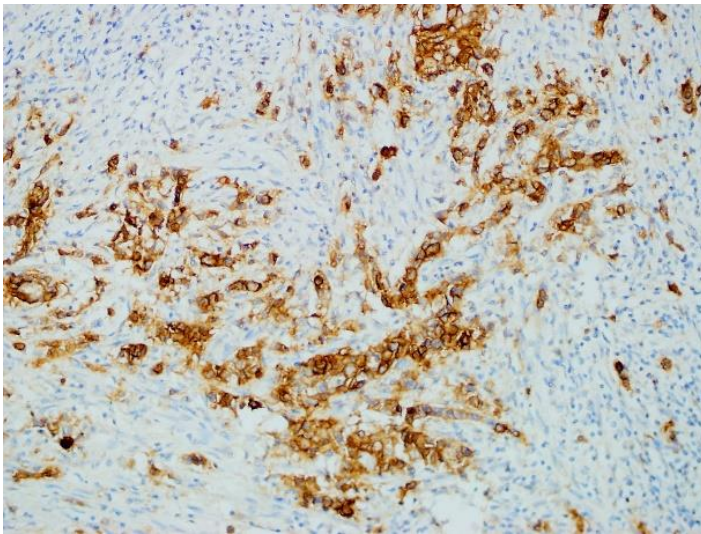




Resim 14: İmmünohistokimyasal olarak boyanma yoğunluğu +1 izlenen olgu (x40)



Resim 15: İmmünohistokimyasal olarak boyanma yoğunluğu +2 izlenen olgu (x40)



Resim 16: İmmünohistokimyasal olarak boyanma yoğunluğu +3 izlenen olgu (x20)

4. L1CAM Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Özellikler

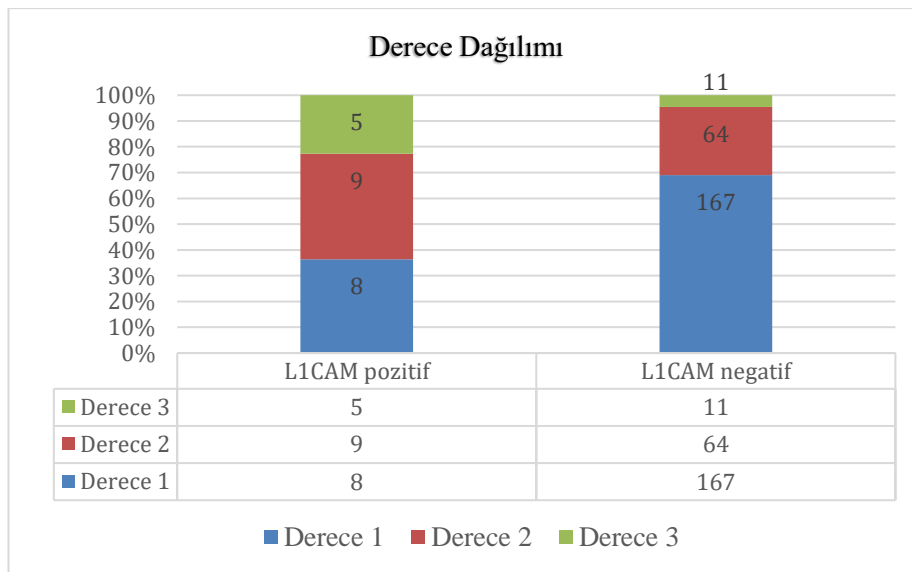
L1CAM pozitif olgularda ortalama yaş 63.73, negatif olgularda 59.31 olarak hesaplanmıştır. L1CAM ekspresyonu ve ileri yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,033). Olguları 60 yaş altı ve 60 yaş ve üstü olarak iki gruba ayırdığımızda L1CAM ekspresyonu ve 60 yaş ve üstü grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0.007) (Tablo 6).

Tablo 6: L1CAM ekspresyonunun yaş ile ilişkisi.

		L1CAM negatif	L1CAM pozitif	P Değeri	Odds Ratio
Yaş (x ±SS)		59,31±9,423	63,73±7,225	0,033	
Yaş grupları	60 yaş altı	128 (%52,9)	5 (%22,7)	0,007	3,818 (1,365-10,678)
	60 yaş ve üstü	114 (%47,1)	17 (%77,3)		

L1CAM pozitif olguların 8'i (%36.3) derece 1, 9'u (%40.9) derece 2 ve 5 (%22.7) tanesi derece 3'tür. L1CAM pozitif ve negatif olguların derece dağılımı karşılaştırılması Şekil 9'da belirtilmiştir. Derece 1 ve derece 2 olgular düşük derece, derece 3 olgular yüksek derece olarak gruplandırıldığında L1CAM ekspresyonu ve yüksek derece arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0.001) (Tablo 7).

Şekil 9: L1CAM pozitif ve negatif olguların derece dağılımı karşılaştırılması.



L1CAM ekspresyonu tüm evrelerde görülmüş olup, pozitif olan 22 olgunun 10'u (%45.4) evre IA, 6'sı (%27.2) evre IB, 2'si (%9) evre II, 1'i (%4.5) evre IIC1, 2'si (%9) evre IIC2 ve 1'i (%4.5) evre IVB'dir. Evre I ve II olgular düşük evre, evre III ve IV yüksek evre olarak gruplandırıldığında L1CAM ekspresyonu ile evre arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0.145$) (Tablo 7).

Tablo 7: L1CAM ekspresyonunun derece ve evre ile ilişkisi.

		L1CAM negatif	L1CAM pozitif	P Değeri	Odds Ratio
Derece	Düşük derece (D1+D2)	231 (%95,5)	17 (%77,3)	0,001	6,176 (1,924-19,826)
	Yüksek derece (D3)	11 (%4,5)	5 (%22,7)		
Evre	Düşük evre (I+II)	221 (%91,3)	18 (%81,8)	0,145	2,339 (0,724-7,552)
	Yüksek evre (III+IV)	21 (%8,7)	4 (%18,2)		

L1CAM pozitif olguların 1'inde (%4.5) myometrial invazyon görülmezken 9'unda (%40.9) myometrium derinliğinin yarısından az, 12'sinde (%54.5) yarısından fazla invazyon olduğu saptanmıştır. Myometrial invazyon görülmeyen ve myometrium derinliğinin yarısından az invazyon gösteren olgular bir grup, myometrium derinliğinin yarısından fazla invazyon gösteren olgular diğer grup olarak 2 gruba ayrıldığında L1CAM ekspresyonu ve derin myometrial invazyon arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.031$) (Tablo 8).

Myometrial invazyon gösteren 21 L1CAM pozitif olgusunun baskın myometrial invazyon paternlerine bakıldığında 11'inde infiltratif patern, 6'sında itici patern, 2'sinde adenomyoz benzeri patern ve 2'sinde MELF paterni olduğu saptanmıştır. İnfiltratif patern, itici patern ve MELF patern varlığı ile L1CAM ekspresyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8: L1CAM ekspresyonunun myometrial invazyon ve invazyon paternleri ile ilişkisi.

		L1CAM negatif	L1CAM pozitif	P Değeri	Odds Ratio
Myometrial invazyon	<%50	165 (%68,2)	10 (%45,5)	0,031	2,571 (1,065-6,210)
	≥%50	77 (%31,8)	12 (%54,5)		
İnfiltratif patern	yok	111 (%56,1)	10 (%47,6)	0,459	1,403 (0,570-3,456)
	var	87 (%43,9)	11 (%52,4)		
MELF paterni	yok	157 (%79,3)	14 (%66,7)	0,184	1,915 (0,726-5,052)
	var	41 (%20,7)	7 (%33,3)		
İtici patern	yok	120 (%60,6)	15 (%71,4)	0,332	0,615 (0,229-1,654)
	var	78 (%39,4)	6 (%28,6)		

L1CAM pozitif olguların 5'inde lenfovasküler invazyon, 3'ünde servikal stromal invazyon görülmüştür. Pozitif olguların 21'inin periton yıkama sıvısı örneği mevcut olup 20'si benign, 1'i malign sitoloji olarak raporlanmıştır. Olguların 20'sine lenfadenektomi uygulanmış olup, 16'sında lenf nodu tutulumu izlenmezken 4'ünde tutulum izlenmiştir. L1CAM ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon, servikal stromal invazyon, lenf nodu tutulumu ve periton yıkama sıvısı örneği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9: L1CAM ekspresyonunun lenfovasküler invazyon, servikal stromal invazyon, lenf nodu tutulumu ve periton yıkama sıvısı örneği ile ilişkisi.

		L1CAM negatif	L1CAM pozitif	P Değeri	Odds Ratio
Lenfovasküler invazyon	yok	216 (%89,3)	17 (%77,3)	0,095	2,443 (0,832-7,173)
	var	26 (%10,7)	5 (%22,7)		
Servikal stromal invazyon	yok	219 (%90,5)	19 (%86,4)	0,533	1,503 (0,413-5,468)
	var	23 (%9,5)	3 (%13,6)		
Lenf nodu tutulumu	yok	199 (%90,9)	16 (%80,0)	0,122	2,488 (0,758-8,162)
	var	20 (%9,1)	4 (%20,0)		
Periton yıkama sıvısı örneği	benign	211 (%97,7)	20 (%95,2)	0,496	2,110 (0,235-18,956)
	malign	5 (%2,3)	1 (%4,8)		

L1CAM pozitif olguların 17'sinde nüks izlenmezken, 2'sinde pelvik nüks, 3'ünde ekstraabdominal nüks izlenmiştir. Pelvik nüks izlenen olguların evresi IA ve IIIC1 iken ekstraabdominal nüks izlenen olguların evresi ise IA, IB ve IVB'dir. L1CAM negatif olgularda nüks görülme oranı %93.8, pozitif olgularda %77.3'tür. L1CAM ekspresyonu ve nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0.005). Pelvik nüks, L1CAM pozitif hastalarda %9.1, negatif hastalarda %0.8 oranında izlenmiş olup L1CAM pozitif hastalarda pelvik nüks görülme olasılığı daha sıktır (p=0.002). Ekstraabdominal nüks, L1CAM pozitif hastalarda %13.6, negatif hastalarda %4.5 oranında izlenmiştir; ancak istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10: L1CAM ekspresyonunun nüks varlığı ve lokalizasyonu ile ilişkisi.

		L1CAM negatif	L1CAM pozitif	P Değeri	Odds Ratio
Nüks	Yok	227 (%93,8)	17 (%77,3)	0,005	4,451 (1,444-13,720)
	Pelvik	2 (%0,8)	2 (%9,1)	0,002	12,000 (1,604-89,770)
	İntraabdominal	2 (%0,8)	0 (%0)	1,0	0,916 (0,883-0,950)
	Ekstraabdominal	11 (%4,5)	3 (%13,6)	0,068	3,316 (0,851-12,914)

ESMO-ESGO-ESTRO konsensusuna göre yapılan risk sınıflandırmasına göre L1CAM pozitif olguların 8'i düşük, 3'ü orta, 3'ü orta-yüksek ve 8'i yüksek risk grubundadır. Risk sınıflandırması ile L1CAM ekspresyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında düşük risk ve orta risk grubu olgularında L1CAM negatifliği sıklıkla görülmekteyken, orta-yüksek ve yüksek risk grubu olgularında L1CAM pozitifliği daha sık görülmektedir. L1CAM ekspresyonu ve risk sınıflandırması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11: L1CAM ekspresyonunun ESMO-ESGO-ESTRO konsensusuna göre yapılan risk sınıflandırması ile ilişkisi.

		L1CAM negatif	L1CAM pozitif	P Değeri
Risk sınıflandırması	Düşük risk	154 (%63,6)	8 (%36,4)	0,014
	Orta risk	39 (%16,1)	3 (%13,6)	
	Orta-yüksek risk	11 (%4,5)	3 (%13,6)	
	Yüksek risk	38 (%15,7)	8 (%36,4)	

5. Sağkalım ve Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Toplam 264 olgunun takip süresinin ortancası 46 ay olarak hesaplanmıştır. Takip süresince ölen hasta sayısı 56'dır. Tüm olguların hesaplanan 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım süreleri sırasıyla %95.1, %92.4 ve %84.5'tir.

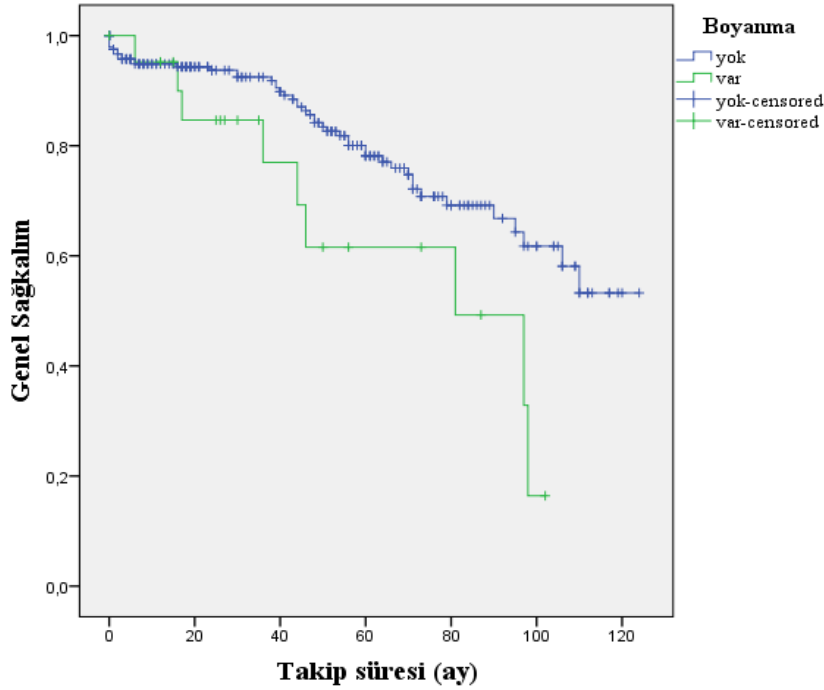
L1CAM pozitif olguların 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %95.5, %81.8 ve %72.7, hastalısız sağkalım oranları ise %86.4, %72.7, %68.2'dir. L1CAM pozitif ve negatif olguların 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım ve hastalısız sağkalımları karşılaştırıldığında, 3 yıllık genel sağkalım ve 3 yıllık hastalısız sağkalımın L1CAM pozitif olgularda daha düşük olduğu ve aralarındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p=0.049, p=0.004). L1CAM pozitif olgularda 1 yıllık hastalısız sağkalım, 5 yıllık genel sağkalım ve 5 yıllık hastalısız sağkalımın daha düşük olduğu saptanmıştır; ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir (Tablo 12).

Tablo 12: L1CAM ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi.

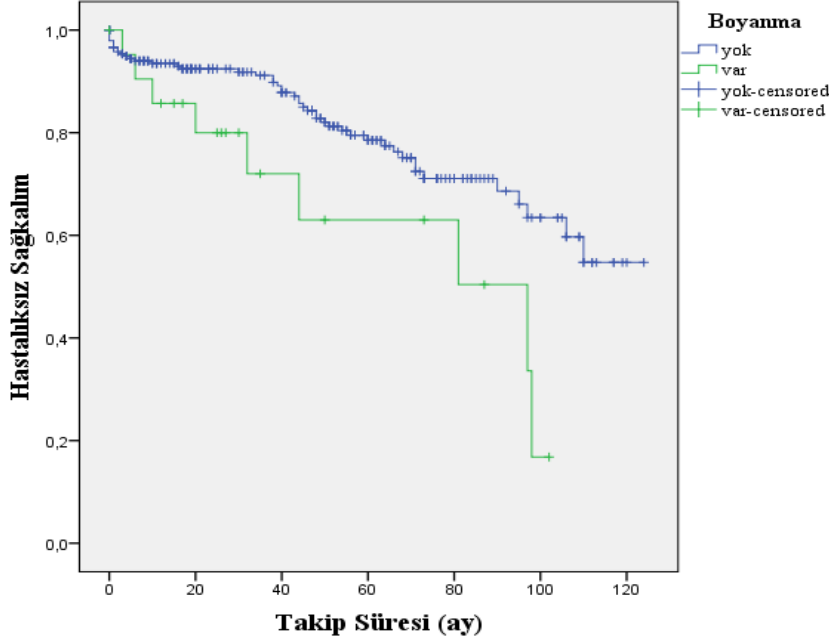
	L1CAM negatif (n:242)	L1CAM pozitif (n:22)	P Değeri
Bir yıllık genel sağkalım, n (%)	12 (95)	1 (95,5)	0,932
Üç yıllık genel sağkalım, n (%)	16 (93,4)	4 (81,8)	0,049
Beş yıllık genel sağkalım, n (%)	35 (85,5)	6 (72,7)	0,112
Bir yıllık hastalısız sağkalım, n (%)	16 (93,4)	3 (86,4)	0,222
Üç yıllık hastalısız sağkalım, n (%)	20 (91,7)	6 (72,7)	0,004
Beş yıllık hastalısız sağkalım, n (%)	39 (83,9)	7 (68,2)	0,063

Kaplan-Meier sağkalım analizinde log-rank testi ile L1CAM pozitif olguların düşük genel sağkalım ve hastalısız sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu hesaplandı (p:0.020, p:0.014) (Şekil 10-11).

Şekil 10: Kaplan-Meier sağkalım analizinde L1CAM ekspresyonu ve genel sağkalım ilişkisi (p:0.020).



Şekil 11: Kaplan-Meier sağkalım analizinde L1CAM ekspresyonu ve hastalıksız sağkalım ilişkisi (p:0.014).



Çalışmamızda tek değişkenli analizde L1CAM ekspresyonu, yaş, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, myometrial invazyon ve evrenin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım için bağımsız birer prognostik belirteç olduğu saptandı. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde bağımsızlığını kaybetmeyen prognostik belirteçler ise hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalım için derece, myometrial invazyon ve evre olarak belirlendi. L1CAM ekspresyonunun çok değişkenli analizinde genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım için bağımsız prognostik belirteç olmadığı saptandı. Genel sağkalıma ve hastalıksız sağkalıma etki eden parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları Tablo 13 ve 14’te verilmiştir.

Tablo 13: Genel sağkālma etki eden parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları.

Genel Sağkālım		Tek değişkenli			Çok değişkenli	
		Ortalama sağkālım süresi (ay), $\bar{x} \pm SS$	Hazard Ratio	P Değeri	Hazard Ratio	P Değeri
L1CAM ekspreyonu	yok	96,247 \pm 3,346		0,025		0,563
	var	70,465 \pm 8,484	2,276 (1,111-4,662)		0,788 (0,351-1,768)	
Yaş	<60	103,723 \pm 3,945		0,003		0,093
	\geq 60	82,053 \pm 4,570	2,299 (1,329-3,978)		0,599 (0,329-1,089)	
Derece	Düşük derece (D1+D2)	96,024 \pm 3,277		0,005		0,048
	Yüksek derece (D3)	59,699 \pm 10,308	2,932 (1,382-6,219)		2,408 (1,009-5,744)	
Lenfovasküler invazyon	yok	98,948 \pm 3,277		<0,0001		0,821
	var	55,012 \pm 6,838	4,119 (2,285-7,427)		0,898 (0,355-2,270)	
Myometriyal invazyon	<%50	105,171 \pm 3,331		<0,0001		0,011
	\geq %50	70,078 \pm 5,501	4,161 (2,415-7,169)		0,447 (0,240-0,832)	
Evre	Düşük evre (I+II)	99,843 \pm 3,218		<0,0001		0,001
	Yüksek evre (III+IV)	46,500 \pm 6,891	6,051 (3,382-10,825)		4,798 (1,894-12,155)	

Tablo 14: Hastaliksız sağkalıma etki eden parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları.

Hastaliksız Sağkalım		Tek değişkenli			çok değişkenli	
		Ortalama sağkalım süresi (ay), $\bar{x} \pm SS$	Hazard Ratio	P Değeri	Hazard Ratio	P Değeri
L1CAM ekspresyonu	yok	96,293 \pm 3,385		0,017		0,460
	var	68,670 \pm 9,221	0,418 (0,204-0,858)		1,356 (0,604-3,041)	
Yaş	<60	103,470 \pm 4,037		0,004		0,123
	\geq 60	81,938 \pm 4,666	2,250 (1,301-3,892)		0,627 (0,346-1,136)	
Derece	Dşik derece (D1+D2)	95,976 \pm 3,328		0,003		0,044
	Yüksek derece (D3)	56,721 \pm 11,012	3,177 (1,498-6,739)		2,453 (1,025-5,869)	
Lenfovasküler invazyon	yok	98,972 \pm 3,313		<0,0001		0,734
	var	52,430 \pm 7,383	4,178 (2,319-7,528)		1,177 (0,460-3,012)	
Myometriyal invazyon	<%50	105,028 \pm 3,363		<0,0001		0,013
	\geq %50	69,415 \pm 5,795	4,178 (2,426-7,195)		0,449 (0,239-0,842)	
Evre	Dşik evre (I+II)	99,853 \pm 3,249		<0,0001		0,001
	Yüksek evre (III+IV)	42,786 \pm 7,461	6,350 (3,550-11,358)		0,191 (0,074-0,489)	

TARTIŞMA

Endometrial karsinom, kadınlarda görülen en sık jinekolojik malignitedir ve jinekolojik maligniteler arasında en hızlı artan ölüm oranına sahiptir (1,138). L1CAM, over ve endometrial karsinomlar için terapötik potansiyeline sahip yeni bir biyobelirteçtir (7,139). L1CAM'ın endometrial karsinomda umut verici bir biyobelirteç olarak gösteren birçok çalışma vardır ve ekspresyonunun agresif hastalık ve kötü sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8,15–17,133,136,140). L1CAM pozitifliği için önceki çalışmalar ile aynı %10 eşliğini kullandığımızda olgularımızın %8.3'ü L1CAM pozitif çıkmıştır. Çok merkezli bir çalışmada evre 1 endometrioid karsinom olgularında oran %17.7 olarak saptanmışken, tüm endometrioid karsinom olgularında çalışan çalışmalarda en düşük %5.9 gibi oranlar izlenmiştir (8,17).

Kolon ve pankreas adenokarsinomu olgularında L1CAM ekspresyonunun tümörün en derin invaziv alanında yer aldığını belirten ve bu özel boyanma paterni sonucunun invazyon sürecinde L1CAM'in rolünü kuvvetle desteklediğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (130,141). L1CAM ekspresyonunu endometrial karsinomda gösteren çalışmaların da bir kısmında tümörün özellikle invaziv ucunda boyanma olduğu belirtilmiştir (136,140,142). Ek olarak bazı çalışmalarda da özel bir boyanma paterni bulunmadığı belirtilmiştir (8,16,17). Çalışmamızdaki olgular bu açıdan incelendiğinde çoğu olgunun (18 olgu) boyanmasında belirgin bir boyanma paterni olmadığı, 2 olguda hem tümör hem en derin invaziv uçta boyanma izlenirken yalnızca 2 olguda en derin invaziv uçtaki boyanmanın belirgin olduğu izlenmiştir.

Geels ve ark endometrioid karsinomlarda L1CAM ekspresyonunu araştırdıkları retrospektif özellikli çalışmalarında boyama öncesi lamaları yeniden değerlendirdiklerinde 103 olgunun 11'inde histolojik tanı değişikliğine gittiklerini; 5 olgunun seröz karsinom, 3'ünün mikst karsinom ve 3'ünün andiferansiye endometrial karsinom olarak değiştiğini belirtmiştir (136). Yapılan boyama sonrasında ise histolojik tanısı değişen bu 11 olgunun L1CAM ile pozitif boyandığını (mikst karsinomların seröz komponentleri L1CAM pozitif iken endometrioid komponentleri negatif izlenmiş) ve endometrioid ile non-endometrioid endometrial karsinomları ayırt etmede yardımcı bir teknik olabileceğini önermişlerdir. Zeimet ve ark rutin histolojide

tamamen endometrioid olarak sınıflandırılan kanserlerde L1CAM pozitif alanların ortaya çıkmasıyla ilgili olarak boyanın gizli veya gözden kaçmış olabilecek seröz ve/veya şeffaf hücreli karsinom alanlarını görünür hale getireceğini; ancak L1CAM pozitifliğinin sadece gözden kaçmış olabilecek seröz karsinom odaklarını belirlemeye indirgemenin kullanımda aşırı basitliğe gitmeye sebep olacağını vurgulamıştır (8). Bu bulgular ışığında çalışmamıza başlarken yapılan yeniden değerlendirmede tanı değişikliğine gidilen olgular çalışmamızdan özellikle çıkarılmıştır. L1CAM boyanması sonrası pozitif olgular değerlendirildiğinde gözden kaçan seröz ve/veya şeffaf hücreli karsinom alanına rastlanmamıştır.

Literatürde L1CAM ekspresyonu ve yaş arasında ilişki saptanmamış çalışmalar olmakla birlikte (7,8,133,136,137,140,143,144), bazı çalışmalarda ise ileri yaş ile arasında ilişki saptanmıştır (15–17,145–147). Çalışmamızda L1CAM pozitif olgularda ortalama yaş 63.73 olarak hesaplanmış olup L1CAM ekspresyonu ile ileri yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. L1CAM pozitifliği, 60 yaş ve üzeri hastalarda 3.8 kat daha fazla görülmüştür.

Bir çok çalışmada L1CAM ve yüksek derece arasında anlamlı ilişki olduğunu saptamıştır (7,8,146,147,15–17,133,136,137,144,145). Bizim serimizde de L1CAM ekspresyonu ve yüksek derece (derece 3) arasında literatürle uyumlu olarak istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır, L1CAM pozitifliği derece 3 hastalarda 6 kat fazla görülmüştür.

Literatürde L1CAM ve myometrial invazyon arasındaki ilişkiyi farklı sonuçlandıran çalışmalar bulunmaktadır. Zeimet ve ark sadece evre 1 endometrioid karsinomlu olgularda, van der Putten ve ark ile Dellinger ve ark tüm endometrial karsinomlu olgularda yaptığı çalışmalarda derin myometrial invazyon ile ilişkisi olduğunu saptamıştır (8,15,16). Çalışmaların büyük bir kısmında myometrial invazyon derinliği ve L1CAM ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır (17,133,136,143,146,147). Bizim çalışmamızda ise L1CAM ekspresyonu ve derin myometrial invazyon arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

MELF invazyon paterni konvansiyonel glandüler tümör alanlarına kıyasla, genellikle hormon reseptörü negatiftir ve düşük e-kadherin ekspresyonu sergiler (73). Endometrial karsinomda L1CAM ekspresyonunun, e-kadherin, östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonu ile ters ilişkili olduğu ve bu nedenle EMT fenomeni ile ilişki olduğu belirtilmiştir (140). Zeimet ve ark her ikisi de EMT fenomeninde yer aldığı için L1CAM ekspresyonu ile MELF invazyon paterninin ilişkilendirilebileceğini ortaya sürmüştür (8). Kommos ve ark bu hipotezi ele aldığında L1CAM ekspresyonu ve MELF varlığı arasında bir ilişki saptanmamıştır (133). Bir çalışmada L1CAM pozitif olgularda MELF paterni görülme sıklığı yüksek bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (143). Bu hipotezi değerlendirdiğimizde bizim çalışmamızda L1CAM ekspresyonu ve MELF varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmalarda MELF paterni dışındaki diğer invazyon paternleri ve L1CAM arasındaki ilişki sorgulanmamıştır (133,143). Çalışmamızda infiltratif patern ve itici patern varlığı ile L1CAM ekspresyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Pozitif peritoneal sitoloji örneği endometrial karsinomlar için evrelemede yeri olmasa da cerrahi işlemin bir parçasıdır (117). Literatürde konuyla ilgili 2 çalışmada pozitif peritoneal sitoloji örneği ve L1CAM ekspresyonu arasında anlamlı ilişki olduğu belirtilmiştir (15,146). Bizim çalışmamızda sitoloji örneği alınan pozitif olguların 20'si benign, 1'i malign sitoloji olarak rapor edilmiş olup L1CAM ekspresyonu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Lenfovasküler invazyon endometrioid karsinomlarda sık görülmeyen bir bulgu olsa da lenf nodu metastazı, pelvik bölgesel nüks, uzak nüks ve genel sağkalım için en güçlü bağımsız prognostik faktördür (148,149). Literatürde bazı serilerde lenfovasküler invazyon varlığının L1CAM ile arasında anlamlı ilişki olduğu saptanırken (16,136,143,146,150,151), bir kısım çalışmalarda ilişki saptanmamıştır (17,133,147). Çalışmamızda L1CAM ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürde lenf nodu metastazı ve L1CAM ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmış olmakla birlikte (15,16,146), bazı çalışmalarda ise bu iki parametre arasında ilişki kurulamamıştır (8,136,144,151). Tangen ve ark yaptıkları çalışmada ise küretaj dokusunda L1CAM ekspresyonu ve preoperatif kan örneğinde yüksek L1CAM seviyesi ile L1CAM'in lenf nodu metastazı için önemli bir prediktif olduğunu ispatlamıştır (145). Aynı çalışmada L1CAM'in küretaj örneklerinde değerlendirilmesinin, cerrahi tedaviye lenfadenektomiye eklemenin preoperatif değerlendirilmesine değerli bir destek olabileceğini ileri sürülmüştür. Benzer amaçla yapılan Pasanen ve ark çalışmasında, preoperatif L1CAM ekspresyonu lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ile ilişkili bulunmuş; ancak preoperatif histoloji, tümör çapı ve myometrial invazyona bağlı hazırlanan risk sınıflandırması algoritmalarını iyileştiremediği ve sonuç olarak preoperatif L1CAM ekspresyonunun endometrial karsinomu olan hastaları lenfadenektomi planı için bir araç olarak önerilmediği belirtilmiştir (152). Çalışmalar preoperatif küretaj materyalindeki ve histerektomi materyalindeki tümöre uygulanan L1CAM ekspresyonu arasında uyumun yüksek olduğunu göstermiştir (7,17,145,152). Bizim çalışmamızda L1CAM ekspresyonu ve lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda preoperatif endometrium örneklemelerinin değerlendirilmesi yapılmamıştır.

FIGO 2009 evreleme sistemi ile belirlenen evre, tanı sırasında hastalığın yaygınlığını yansıtan en güçlü prognostik belirteçtir (62,153). Tanı anında hastaların %75-80'i evre I'de bulunmaktadır (110,154). Serimizde olguların %85.2'si evre I olarak saptanmıştır. L1CAM ekspresyonu ve evre arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda ileri evre ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (7,15,16,143,145,146,150). Zeimet ve ark erken evre endometrioid karsinom olgularında yapılan çok merkezli çalışmasında ise L1CAM ekspresyonunun evre IB hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır (8). Çalışmamızda L1CAM ekspresyonu ile evre arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır.

Literatürde L1CAM'in nüksü öngörmesi hakkında çok sayıda çalışma vardır. Zeimet ve ark evre I endometrioid karsinom olguları ile yaptıkları çok merkezli çalışmalarında L1CAM ekspresyonunun lokal ve uzak nüks olasılığını arttırdığını

belirtmiştir (8). Wortman ve ark orta-yüksek riskli endometrial karsinom olgularında gerçekleştirdikleri PORTEC-2 çalışmasında nüksleri vajinal, pelvik ve uzak nüks olarak ayırmış ve L1CAM ekspresyonu ile pelvik nüks arasında güçlü ilişki olduğunu bildirmiştir (155). Pasanen ve ark evre I endometrioid karsinom olgularında L1CAM ekspresyonunun ekstraabdominal nüks ile ilişkili olduğunu saptamıştır (146). Bosse ve ark uzak nüks ile L1CAM arasında anlamlı ilişki saptarken vajinal nüks ile saptanmadığını belirtmiştir (17). Benzer şekilde L1CAM pozitif olgularda daha fazla uzak nüks sıklığı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (16,137,144). Van Gool ve ark çalışmalarında L1CAM pozitifliği için önceki çalışmalar ile aynı %10 eşliğini kullandığında uzak nüks ile ilişki saptamadıklarını, eşığı %50 yaptıklarında ise uzak nüks ve L1CAM ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptadıklarını belirtmiştir (147). Uzak nüks ve L1CAM arasındaki ilişki güçlü olduğu için bu hastalar yüksek riskli kabul edilip tedavilerinde adjuvan kemoterapi kullanılması düşünülebilirliği ileri sürülmüştür (17). L1CAM'in, pankreas duktal adenokarsinomlarında anti-apoptotik etki ile kemoterapi direnci oluşturduğu kanıtlanmıştır (156,157). Pankreas ve over kanserinde, kanser hücrelerini hedeflemek veya duyarlı hale getirmek için L1CAM antikorunu kullanan klinik öncesi çalışmalar da bildirilmiştir (19,139,158). Bizim çalışmamızda L1CAM pozitif 22 olgunun 3'ünde (%13.6) ekstraabdominal nüks, 2'sinde (%9.1) pelvik nüks görülürken, abdominal nüks izlenmemiş olup pelvik nüks ile L1CAM ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. L1CAM pozitif olguların daha sıklıkla ekstraabdominal nüks yaptığı görülse de istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

L1CAM ekspresyonu ve sağkalım arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan Zeimet ve ark evre I tip 1 endometrial karsinomlarda yaptığı araştırmalarında L1CAM pozitif olguların L1CAM negatif olgulara kıyasla daha düşük genel sağkalım ve hastaliksız sağkalıma sahip olduğu göstermiştir (8). Bosse ve ark endometrial karsinomlarda yaptıkları çalışmalarında evre I L1CAM pozitif olguların daha düşük genel sağkalıma sahip olduğunu belirtmiştir (17). Kommoss ve ark L1CAM pozitif olguların 5 yıllık genel sağkalım ve hastalık spesifik sağkalımının daha düşük olduğunu saptamış ve pozitif olguları ESMO-ESGO-ESTRO konsensusuna göre oluşturulan risk kategorilerine göre kıyasladıktan sonra “düşük riskli” kategorisini belirlerken konsensusta belirtilen kriterlere ek olarak L1CAM negatifliğini de ekleyip

sınırlandırmak gerekliliğini önermiştir (133). Evre 1 hastalar üzerinde gerçekleşen her üç çalışmada da L1CAM ekspresyonu çok değişkenli analizde sağkalım üzerine bağımsız prognostik belirteç olduğu belirtilmiştir. Literatürde birçok çalışma L1CAM pozitif olguların negatif olgulara göre daha düşük sağkalım sürelerine sahip olduğunu belirtirken (15,16,136,145,146,159), Smogeli ve ark yaptıkları çalışmada pozitif ve negatif hastaların genel sağkalımı ve hastaliksız sağkalım süreleri, Klat ve ark yaptıkları çalışmalarında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamıştır (137,144). Ek olarak Smogeli ve ark çalışmalarında adjuvan KT almayan subgrupta L1CAM ekspresyonunun hastaliksız sağkalım ile ilişki olduğunu bildirmiştir. Yaptığımız çalışmada literatürle uyumlu olarak sağkalım analizinde L1CAM pozitif olguların genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu hesaplanmıştır. L1CAM pozitif ve negatif olguların 1,3 ve 5 yıllık sağkalım süreleri kıyaslandığında, 3 yıllık genel sağkalım ve 3 yıllık hastaliksız sağkalımın L1CAM pozitif olgularda daha düşük olduğu ve aralarındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. L1CAM pozitif olgularda 1 yıllık hastaliksız sağkalım, 5 yıllık genel sağkalım ve 5 yıllık hastaliksız sağkalımın daha düşük olduğu saptanmıştır; ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir. Tek değişkenli analizde L1CAM ekspresyonunun genel ve hastaliksız sağkalım üzerine diğer parametreler ile (yaş, histolojik derece, LVİ, myometrial invazyon, evre) birlikte bağımsız prognostik belirteç olduğu izlenirken, çok değişkenli analizde L1CAM ekspresyonunun bu etkisini devam ettirmediği izlenmiştir. Çok değişkenli analizde histolojik derece, myometrial invazyon ve evrenin genel ve hastaliksız sağkalım üzerine bağımsız prognostik belirteç olarak etkisini devam ettirdiği görülmüştür.

L1CAM ekspresyonunun indüksiyonu, β -katenin, transforme büyüme faktörü $\beta 1$ (TGF- β) ve p53 dahil olmak üzere birçok aktif moleküle bağlanmıştır (130,132,160,161). Kolorektal karsinomla ilgili çalışmalardan elde edilen kanıtlar, L1CAM'in Wnt sinyal regülatörü β -katenin'in bir hedefi olabileceğini göstermektedir. Nükleer β -katenin, L1CAM eksprese eden kolon kanseri hücreleri ile birlikte lokalize olmaktadır ve L1CAM ekspresyonunu transkripsiyonel aktivasyonu destekleyerek düzenlemektedir (130,162,163). Her ne kadar aktive edilmiş Wnt sinyalizasyonu düşük dereceli endometrioid endometrial karsinomlarda sık rastlanan bir bulgu olsa da

endometrial karsinomda L1CAM ekspresyonu ile bir korelasyonu olup olmadığı bildirilmemiştir. L1CAM endometrial karsinomda olduğu gibi (132,140), diğer malignitelerde de TGF- β sinyalinin hedefidir (164). Bu bağlamda L1CAM, E-kadherinin down-regülasyonu ile ilişkili EMT için bir belirteç olarak kabul edilir (140,165). EMT'deki rolü, L1CAM up-regülasyonunun sıklıkla infiltratif sınırdaki en belirgin şekilde bulunduğu görülmesiyle desteklenir. Bir çalışmada, mikroRNA-34 inhibisyonu ile disfonksiyonel P53 ve L1CAM indüksiyonu arasında ilgi çekici bir bağlantı olduğunu gösterilmiştir (160). Bu bulgu özellikle yüksek dereceli endometrial karsinomlar (özellikle seröz tip) TP53 mutasyonlarını sık barındırır. Bu çalışmalarla birlikte, L1CAM'in endometrial karsinogenezde de rol oynayan farklı yollar yoluyla aktive edilebileceğini gösterilmektedir. Bu nedenle, L1CAM'in aşırı ekspresyonunun TP53 mutasyonlarının veya TGF- β sinyallemesinin veya her ikisinin bir kombinasyonunun sonucu olduğu düşünülebilir. Endometrial kanserde L1CAM ve bu diğer genetik yollar arasındaki ilişkiye odaklanan daha ileri çalışmalar, endometrial kanserlerde L1CAM ekspresyonunun altta yatan mekanizmasını anlamak ve L1CAM'in bağımsız bir faktör mü yoksa esas olarak TP53 mutasyonlarının bir sinyali olup olmadığını belirlemek için gerekli olacaktır.

L1CAM'in, insan kanserlerinin antikör bazlı tedavisi için ümit verici yeni bir hedef molekül olabileceği öne sürülmüştür (19,166,167). İnsan over, pankreas veya kolanjiokarsinom tümörlerini taşıyan xenotransplante edilmiş farelerde antikör terapisi deneyleri başarıyla gerçekleştirilmiştir (139,158,167–170). Bu çalışmalarda L1CAM monoklonal antikörleri, tek başlarına veya sitotoksik ilaçlarla kombinasyon halinde verilmiştir. L1CAM antikörlerinin, tümör büyümesini önemli ölçüde yavaşlattığı ve tümör taşıyan hayvanların hayatta kalma süresini uzattığı ortaya çıkmıştır. Varsayılan yan etkilerin değerlendirilmesine izin vermek için, insan L1CAM transgenik fareleri üretilmiştir (171). Terapötik anti-insan L1CAM monoklonal antikörü L1-9.3/2a'nın transgenik farelere yüksek dozlarda bile enjekte edildiğinde, davranış değişikliklerine veya başka tespit edilebilir yan etkilere neden olmamıştır. Antikör tedavisi, belirgin yan etkiler olmadan etkili ve spesifik olarak lokal tümör büyümesini azaltmıştır. Bu sonuçlar ümit vericidir ve L1CAM monoklonal antikörlerinin varsayılan anti-kanser terapötikleri olarak daha fazla test edilmesinin önünü açmaktadır.

Terapötik antikörler, tümör büyümesini önemli ölçüde yavaşlatabilse de tedavi edilen birçok hasta nüks veya hastalık ilerlemesinden muzdariptir. Bu nedenle, antikör-ilaç konjugatları gibi terapötik antikörlerin yeni formatları, kanserin gelişmiş klinik yönetimi için test edilir (172,173). Erken veya geç dönem klinik çalışmalarda çok sayıda antikör-ilaç konjugatları değerlendirilmektedir (172). Böylece, L1CAM monoklonal antikörlerine dayalı antikör-ilaç konjugatları kanser tedavisi için etkili bir yol sunabilir. Farklı deney sistemlerinden elde edilen birçok sonuç, L1CAM'in insan kanserinin tedavisi için ciddi bir hedef antijen adayı olduğunu göstermektedir.

Son zamanlarda endometrial karsinomun risk sınıflandırmasına katkı sağlayacak immünohistokimyasal belirteçlerle ilgili çalışmalara L1CAM de eklenmiştir. Van der Putten ve ark ER, PR ve L1CAM'in beraber uygulanmasını analiz ettiğinde, bu üçlü belirteçleri uygulamanın geleneksel klinikopatolojik belirteçlere olan üstünlüğü ispatlamışlar; ancak önemli sayıda nüksü öngöremediklerini belirtmişlerdir (151). Ayrıca çalışmalarındaki tüm L1CAM pozitif olgularda ER ve PR kaybı gözlenmiştir. Weinberger ve ark çalışmalarında yeterli cerrahi kapsamı seçilmesine yardımcı olmak amacıyla hastaların preoperatif olarak yüksek ve düşük riskli kategorilere ayrılmasına yardımcı olup olmayacağını belirlemek için ER, PR, L1CAM ve p53 mutasyonuna odaklanmıştır (174). Aynı çalışma, düşük ve yüksek riskli endometrial karsinomların preoperatif tanısında L1CAM, ER, PR ve p53 belirteçlerinin eşik değerini değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmada ER için <%78, PR için <%88 ve L1CAM için %4'ün düşük ve yüksek riskli endometrial karsinomu ayırt etmede uygun eşik değerler olduğu belirtilmiştir.

Karnezis ve ark L1CAM'i endometrial karsinom moleküler sınıflandırma bağlamında değerlendirdiğinde, L1CAM ekspresyonunun p53 anormal moleküler subtip ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir (175). Çalışmada ayrıca L1CAM pozitif p53 wild-tip patern subtip olgularında daha kötü hastalık spesifik sağkalım ve progresyonsuz sağkalım gözlenmiştir. Van der Putten ve ark çalışmasına benzer şekilde L1CAM ekspresyonu ile ER ve PR kaybı arasında ilişki saptamışlardır (151). Kommos ve ark yaptıkları çalışmada, L1CAM pozitif olguların anlamlı olarak çoğunluğunun p53 anormal moleküler subtip olduğunu, ayrıca L1CAM pozitifliğinin

p53 wild-tip patern subtip için güçlü ve bağımsız bir prognostik belirteç olduğunu belirtmiştir (150). Çalışmalarında küretaj materyalinde L1CAM pozitifliği izlenen p53 wild-tip patern subtip olgularında, L1CAM pozitifliğinin ileri evre ile korelasyonundan dolayı, agresif cerrahi tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceğini ve bu hastaların ESMO-ESGO-ESTRO kriterlerine göre düşük riskli kabul edilse bile adjuvan tedaviden yarar görebileceğini söylemiştir (150). Stelloo ve ark da benzer şekilde L1CAM ekspresyonunun hormon reseptörü kaybı ve p53 anormal moleküler subtip ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (97).



SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda endometrioid endometrial karsinom tanısı almış 264 olgunun L1CAM ekspresyonunu ve L1CAM'in klinikopatolojik parametreler ile ilişkisini, prognostik önemini, nüks ve sağkalım üzerine etkisini analiz ettik.

- Çalışmamızda L1CAM pozitif olguların oranı %8.3 olarak bulunmuştur. Pozitif ve negatif olgular karşılaştırıldığında L1CAM ekspresyonunun ileri yaş, yüksek derece, derin myometrial invazyon gibi kötü prognostik belirteçler ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır.

- L1CAM ekspresyonu ESMO-ESGO-ESTRO konsensusuna göre yapılan risk sınıflandırması ile ilişkisine bakıldığında düşük risk ve orta risk grubu olgularında L1CAM negatifliği sık olmakla birlikte, orta-yüksek ve yüksek risk grubu olgularında L1CAM pozitifliği daha sık görülmekte olup, L1CAM ekspresyonu ve risk sınıflandırması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

- L1CAM ekspresyonu ve nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Pelvik nüks, L1CAM pozitif hastalarda %9.1, negatif hastalarda %0.8 oranında izlenmiş olup L1CAM pozitif hastalarda pelvik nüks görülme olasılığı daha sıktır.

- Sağkalım analizinde L1CAM pozitif olguların negatif olgulara kıyasla düşük genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerine sahip olduğu görülmüştür. Çalışmamızda tek değişkenli analizde L1CAM ekspresyonu, yaş, derece, lenfovasküler invazyon, myometrial invazyon ve evrenin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım için bağımsız birer prognostik belirteç olduğu saptanmıştır. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde bağımsızlığını kaybetmeyen prognostik belirteçler ise hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalım için derece, myometrial invazyon ve evre olarak belirlenmiştir. L1CAM ekspresyonunun tek değişkenli analizde genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkiliyken, çok değişkenli analizde bu etkisini sürdüremediği belirlenmiştir.

- Küretaj materyaline uygulanan L1CAM ile histerektomi materyalindeki sonuçların korele olduğu çalışmalarca bildirilmiştir. Bu sebeple preoperatif olarak uygulanan L1CAM'in, pozitif hastalarda tedavi seçeneği olarak agresif cerrahi ve adjuvan yöntemler kullanılmasına karar vermede etkili olabileceği düşünülebilir. L1CAM tedavi yönetim algoritmalarında henüz rutin olarak kullanılmamakla birlikte bu konu hakkında birçok çalışma yapıldığı bilinmektedir. Ayrıca L1CAM'in, antikor bazlı tedavisi için ümit verici yeni bir hedef molekül olabileceği öne sürülmüş olup tümör büyümesini önemli ölçüde yavaşlattığı saptanmıştır. L1CAM monoklonal antikorlarına dayalı antikor-ilaç konjugatları ile gerçekleştirilen prelinik çalışmalar L1CAM'in kanser tedavisi için ciddi bir hedef antijen adayı olduğunu göstermektedir.

- Sonuç olarak çalışmamızda L1CAM ekspresyonu kötü prognostik faktörlerle ilişkili olup pelvik nüksü ve daha kötü sağkalımı öngörmektedir. L1CAM tedavi yönetim algoritmalarında henüz rutin olarak kullanılmamakla birlikte adjuvan tedaviyi belirlemek ve hasta takip algoritmalarını yönetmek için umut vaat edicidir.

ÖZET

Endometrioid Endometrial Karsinomlarda L1 Hücre Adezyon Molekülü (L1CAM) Ekspresyonu, Prognostik Önemi ve Sağkalım ile İlişkisi

Giriş: L1 hücre adezyon molekülü (L1CAM; CD171), hastalık öngörü potansiyeli olan ve kötü klinik gidişata sahip endometrium kanserlerinin tanımlanmasına yardımcı olabilecek biyolojik bir belirteçtir. Endometrium kanserindeki L1CAM ekspresyonunun kötü prognostik belirteçler, ileri evre, uzak nüks oluşumu ve düşük sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, endometrium kanserinin en sık görülen histolojik alt tipi olan endometrioid endometrial karsinom tanısı almış olgulardaki L1CAM ekspresyonunun, klinikopatolojik parametreler ile ilişkisini, prognostik önemini, nüks durumunu ve sağkalım ile ilişkisini analiz etmektir.

Materyal ve metod: Çalışmada İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Ocak 2009 ile 31 Aralık 2014 yılları arasında endometrioid karsinom tanısı alan olguların fiksasyon ve takip kalitesi en yüksek lamaları seçildi. Olgulara ait histolojik tanı, histolojik derece, myometrium invazyon varlığı/derinliği, myometrium invazyon tipi, lenfovasküler invazyon ve servikal stromal invazyon varlığı yeniden değerlendirildi. İmmünohistokimyasal olarak uygulanan L1CAM ekspresyonu için tümörde görülen %10'un üzerindeki membranöz boyanma pozitif kabul edildi. Olgulara ait yaş, hastalığın evresi, lenf nodu metastazı durumu, peritoneal sitoloji örneği pozitifliği, nüks varlığı, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım verileri kaydedildi. ESMO-ESGO-ESTRO konsensusuna göre risk sınıflandırması yapıldı. L1CAM ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler arası ilişki ve sağkalıma etkisi istatistiksel analizle hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 264 olgu dahil edildi. L1CAM pozitifliği 22 olguda görüldü (%8.3). L1CAM ekspresyonu ile ileri yaş, yüksek derece, derin myometrial invazyon, risk sınıflandırması ve pelvik nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Kaplan-Meier sağkalım analizinde L1CAM pozitif olguların düşük genel

sağkalım ve hastaliksız sağkalım sürelerine sahip olduğu görüldü. L1CAM ekspresyonunun tek değişkenli analizde genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerine etkiliyken, çok değişkenli analizde bu etkisini sürdüremediği belirlendi.

Sonuç: Çalışmamız L1CAM ekspresyonunun ileri yaş, yüksek derece, derin myometrial invazyon gibi kötü prognostik belirteçler ile anlamlı ilişkisi olduğunu saptamıştır. L1CAM pozitifliği orta-yüksek ve yüksek riskli olgularda anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. L1CAM ekspresyonu pelvik nüksü ve daha kötü sağkalımı öngörmektedir. L1CAM tedavi yönetim algoritmalarında henüz rutin olarak kullanılmamakla birlikte adjuvan tedaviyi belirlemek ve hasta takip algoritmalarını yönetmek için umut vaat edicidir.

Anahtar kelimeler: endometrioid karsinom, L1CAM, prognostik belirteç, immünohistokimya

ABSTRACT

L1 Cell Adhesion Molecule (L1CAM) Expression in Endometrioid Endometrial Carcinomas, Its Prognostic Significance, and Correlation with Survival

Introduction: L1 cell adhesion molecule (L1CAM; CD171) is a biological marker that can help identify endometrial cancers with poor clinical prognosis and poor predictive potential. L1CAM expression in endometrial cancer has been shown to be associated with poor prognostic markers, advanced stage, distant recurrence, and worse survival.

Objectives: The aim of this study is to analyze the relationship between L1CAM expression and clinicopathological parameters, prognostic significance, recurrence and survival in patients diagnosed with endometrioid endometrial carcinoma.

Materials and method: In this study, patients with diagnosis of endometrioid carcinoma between January 1, 2009 and December 31, 2014 at the İzmir Katip Çelebi University Atatürk Education and Research Hospital were selected. Histologic diagnosis, histologic grade, presence/depth of myometrial invasion, pattern of myometrial invasion, lymphovascular invasion and cervical stromal invasion were reevaluated. Immunohistochemically applied L1CAM expression was accepted as positive for membranous staining of more than 10%. Age, stage, lymph node metastasis, peritoneal cytology positivity, recurrence, overall survival and disease-free survival were recorded. Risk classification was made according to ESMO-ESGO-ESTRO consensus. The relationship between L1CAM expression and clinicopathological parameters and its effect on survival was calculated by statistical analysis.

Results: A total of 264 cases were included in the study. L1CAM positivity was seen in 22 cases (8.3%). L1CAM expression was found between advanced age, high grade, deep myometrial invasion, risk classification and pelvic recurrence statistically significant correlation. Kaplan-Meier survival analysis showed that L1CAM positive patients had poorer overall survival and disease-free survival. L1CAM expression was

found to have an effect on overall survival and disease-free survival in univariate analysis, but not on multivariate analysis.

Conclusion: Our study found that L1CAM expression was significantly associated with poor prognostic markers such as advanced age, high grade, and deep myometrial invasion. L1CAM positivity was found to be significant in high-intermediate and high-risk cases. L1CAM expression predicts pelvic recurrence and poorer survival. Although L1CAM is not routinely used in treatment management algorithms, it is promising to identify adjuvant therapy and manage patient follow-up algorithms.

Key words: endometrioid carcinoma, L1CAM, prognostic markers, immunohistochemistry

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
2. Kara F, İltter H, Keskinlilç B, Türkyılmaz M, Hacıkemaloğlu E, Baran Deniz E, et al. *Türkiye Kanser İstatistikleri 2015*. Ankara; 2018.
3. Bokhman J. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10–7.
4. Kitchener H, Trimble E. Endometrial cancer state of the science meeting. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(1):134–40.
5. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. World Health Organization (WHO) Classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: IARC press; 2014. 122 p.
6. Hecht J, Mutter G. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol*. 2006;24:4783–91.
7. Fogel M, Gutwein P, Mechtersheimer S, Riedle S, Stoeck A, Smirnov A, et al. L1 expression as a predictor of progression and survival in patients with uterine and ovarian carcinomas. *Lancet*. 2003 Sep 13;362(9387):869–75.
8. Zeimet AG, Reimer D, Huszar M, Winterhoff B, Puistola U, Azim SA, et al. L1CAM in early-stage type i endometrial cancer: Results of a large multicenter evaluation. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Aug 7;105(15):1142–50.
9. Schachner M. Neural recognition molecules and synaptic plasticity. *Curr Opin Cell Biol*. 1997;9(5):627–34.
10. Brummendorf T, Kenwrick S, Rathjen F. Neural cell recognition molecule L1: from cell biology to human hereditary brain malformation. *Curr Opin Cell Neurobiol*. 1998;8(1):87–97.
11. Schäfer M, Altevogt P. L1CAM malfunction in the nervous system and human carcinomas. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67(14):2425–37.
12. Moos M, Tacke R, Scherer H, Teplow D, Fruh K, Schachner M. Neural adhesion molecule L1 as a member of the immunoglobulin superfamily with binding domains similar to fibronectin. *Nature*. 1988;334(6184):701–3.
13. Rathjen F, Schachner M. Immunocytological and biochemical characterization

- of a new neuronal cell surface component (L1 antigen) which is involved in cell adhesion. *EMBO J.* 1984;3(1):1–10.
14. Fogel M, Mechtersheimer S, Huszar M, Smirnov A, Abu-Dabi A, Tilgen W, et al. L1 adhesion molecule (CD 171) in development and progression of human malignant melanoma. *Cancer Lett.* 2003;189(2):237–47.
 15. Dellinger TH, Smith DD, Ouyang C, Warden CD, Williams JC, Han ES. L1CAM is an independent predictor of poor survival in endometrial cancer - An analysis of The Cancer Genome Atlas (TCGA). *Gynecol Oncol.* 2016 May 1;141(2):336–40.
 16. Van Der Putten LJM, Visser NCM, Van De Vijver K, Santacana M, Bronsert P, Bulten J, et al. L1CAM expression in endometrial carcinomas: An ENITEC collaboration study. *Br J Cancer.* 2016 Sep 6;115(6):716–24.
 17. Bosse T, Nout RA, Stelloo E, Dreef E, Nijman HW, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: Pooled PORTEC trial results. *Eur J Cancer.* 2014;50(15):2602–10.
 18. Kiefel H, Bondong S, Hazin J, Ridinger J, Schirmer U, Riedle S, et al. L1CAM: A major driver for tumor cell invasion and motility. Vol. 6, *Cell Adhesion and Migration*. Taylor and Francis Inc.; 2012. p. 374–84.
 19. Weidle U, Eggle D, Klostermann S. L1-CAM as a target for treatment of cancer with monoclonal antibodies. *Anticancer Res.* 2009;29(12):4919–4931.
 20. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 7th ed. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editors. Springer International Publishing; 2019. 480 p.
 21. Crissman J, Azoury B, Barnes A, Schellhas H. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obs Gynecol.* 1981;57(6):699–704.
 22. Peterson E. Endometrial carcinoma in young women. A clinical profile. *Obs Gynecol.* 1968;31(5):702–7.
 23. Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, Voigt LF, Hill DA, Beresford SA, et al. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(2):139.e1-139.e7.
 24. Sturgeon S, Sherman M, Kurman R, Berman M, Mortel R, Twiggs L, et al.

- Analysis of histopathological features of endometrioid uterine carcinomas and epidemiologic risk factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998;7(3):231–5.
25. 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.
 26. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol.* 2004;94(2):256–66.
 27. Katase K, Sugiyama Y, Hasumi K, Yoshimoto M, Kasumi F. The incidence of subsequent endometrial carcinoma with tamoxifen use in patients with primary breast carcinoma. *Cancer.* 1998;82(9):1698–703.
 28. Goodman M, Hankin J, Wilkens L, Lyu L, McDuffie K, Liu L, et al. Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res.* 1997;57(22):5077–85.
 29. Fader A, Arriba L, Frasure H, von Gruenigen V. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol.* 2009;114(1):121–7.
 30. Renehan A, Tyson M, Egger M, Heller R, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371(9612):569–78.
 31. Melnik B. No TitleLeucine signaling in the pathogenesis of type 2 diabetes and obesity. *World J Diabetes.* 2012;3(3):38–53.
 32. Calle E, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun M. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J.* 2003;348(17):1625–38.
 33. Zhang Y, Liu Z, Yu X, Zhang X, Lü S, Chen X, et al. The association between metabolic abnormality and endometrial cancer: a large case-control study in China. *Gynecol Oncol.* 2010;117(1):41–6.
 34. Xu W, Xiang Y, Ruan Z, Zheng W, Cheng J, Dai Q, et al. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer.* 2004;108(4):613–9.
 35. Brinton L, Berman M, Mortel R, Twiggs L, Barrett R, Wilbanks G, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer:

- results from a case-control study. *Am J Obs Gynecol.* 1992;167(5):1317–25.
36. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: a population-based study in Finland. *Int J Cancer.* 2002;98(6):912–5.
 37. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Benzi G, Chiaffarino F, Polatti A, et al. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer.* 1998;76(6):784–6.
 38. Sherman M, Sturgeon S, Brinton L, Potischman N, Kurman R, Berman M, et al. Risk factors and hormone levels in patients with serous and endometrioid uterine carcinomas. *Mod Pathol.* 1997;10(10):963–8.
 39. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet.* 2005;366(9484):491–505.
 40. IARC handbooks of cancer prevention. Vol. 6. Weight control and physical activity. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2002.
 41. Geisler H, Huber C, Rogers S. Carcinoma of the endometrium in premenopausal women. *Am J Obs Gynecol.* 1969;104:657–63.
 42. Robboy S, Miller AI, Kurman R. The pathologic features and behavior of endometrial carcinoma associated with exogenous estrogen administration. *Pathol Res Pr.* 1982;174:237–56.
 43. Shapiro S, Kelly J, Rosenberg L, Kaufman D, Helmrich S, Rosenshein N, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med.* 1985;313:969–72.
 44. Horn LC, Meinel A, Handzel R, Einkenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. An update. *Ann Diagn Pathol.* 2007;11(4):297–311.
 45. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): Will it bring order to chaos? *Gynecol Oncol.* 2000;76(3):287–90.
 46. Prat J, Mutch DG. Pathology of cancers of the female genital tract including molecular pathology. 2018;143:93–108.
 47. Matias-Guiu X, Prat J. Molecular pathology of endometrial cancer. *Mol Surg Pathol.* 2013;9781461449:151–70.
 48. Catasús L, Bussaglia E, Rodríguez I, Gallardo A, Pons C, Irving JA, et al.

Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: Similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alterations than in uterine endometrioid carcinomas. *Hum Pathol.* 2004;35(11):1360–8.

49. Wiegand KC, Lee AF, Al-Agha OM, Chow C, Kalloger SE, Scott DW, et al. Loss of BAF250a (ARID1A) is frequent in high-grade endometrial carcinomas. *J Pathol.* 2011;224(3):328–33.
50. Hachisuga T, Fukuda K, Iwasaka T, Hirakawa T, Kawarabayashi T, Tsuneyoshi M. Endometrioid adenocarcinomas of the uterine corpus in women younger than 50 years of age can be divided into two distinct clinical and pathologic entities based on anatomic location. *Cancer.* 2001;92(10):2578–84.
51. Zaino R, Kurman R, Diana K, Morrow C. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 1995;75(1):81–6.
52. Kandoth, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, DA. Levine C. Integrated Genomic Characterization of Endometrial Carcinoma. The Cancer Genome Atlas Research Network. *Nature.* 2013;497(7447):67–73.
53. Parkash V, Carcangiu ML. Endometrioid endometrial adenocarcinoma with psammoma bodies. *Am J Surg Pathol.* 1997;21(4):399–406.
54. Rabban J, Zaloudek C. Minimal uterine serous carcinoma: current concepts in diagnosis and prognosis. *Pathology.* 2007;39(1):125–33.
55. Isaacson P, Pilot LJ, Gooselaw J. Foam cells in the stroma in carcinoma of the endometrium. *Obs Gynecol.* 1964;23:9–11.
56. Silver S, Sherman M. Morphologic and immunophenotypic characterization of foam cells in endometrial lesions. *Int J Gynecol Pathol.* 1998;17:140–5.
57. Risberg B, Grontoft O, Westholm B. Origin of carcinoma in secretory endometrium—a study using a whole-organ sectioning technique. *Gynecol Oncol.* 1983;15:32–41.
58. Longacre T, Chung M, Jensen D, Hendrickson M. Proposed criteria for the

- diagnosis of well-differentiated endometrial carcinoma. A diagnostic test for myoinvasion. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(4):371–406.
59. Nofech-Mozes S, Ghorab Z, Ismiil N, Ackerman I, Thomas G, Barbera L, et al. Endometrial endometrioid adenocarcinoma: A pathologic analysis of 827 consecutive cases. *Am J Clin Pathol*. 2008;129(1):110–4.
 60. Fraenhoffer E, Zaino R, Wolff T, Whitney C. Value of endocervical curettage in the staging of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 1987;6:195–202.
 61. Larson D, Copeland L, Gallager H, Gershenson D, Freedman R, Wharton J, et al. Nature of cervical involvement in endometrial carcinoma. *Cancer*. 1987;59(5):959–62.
 62. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, et al. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *Int J Gynecol Pathol*. 2019 Jan 1;38(1):S93–113.
 63. McKenney JK, Longacre TA. Low-grade endometrial adenocarcinoma: A diagnostic algorithm for distinguishing atypical endometrial hyperplasia and other benign (and malignant) mimics. *Adv Anat Pathol*. 2009;16(1):1–22.
 64. Ali A, Black D, Soslow RA. Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2007;26(2):115–23.
 65. Cole AJ, Quick CM. Patterns of Myoinvasion in Endometrial Adenocarcinoma: Recognition and Implications. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2013;20(3):141–7. Available from: <http://www.anatomicpathology>.
 66. Švajdler M, Michal M, Dubinský P, Švajdler P, Ondič O, Michal M. Endometrial Endometrioid Carcinoma with Large Cystic Growth Configuration and Deceptive Pattern of Invasion Associated with Abundant Nodular Fasciitis-like Stroma: A Unique Hitherto Unreported Histology in Endometrioid Carcinoma. *Adv Anat Pathol*. 2016;23(6):381–4.
 67. Park JY, Hong D, Park JY. Association between Morphological Patterns of Myometrial Invasion and Cancer Stem Cell Markers in Endometrial Endometrioid Carcinoma. *Pathol Oncol Res*. 2019 Jan 15;25(1):123–30.
 68. Quick CM, May T, Horowitz NS, Nucci MR. Low-grade, low-stage endometrioid endometrial adenocarcinoma: A clinicopathologic analysis of

- 324 cases focusing on frequency and pattern of myoinvasion. *Int J Gynecol Pathol.* 2012 Jul;31(4):337–43.
69. Suzuki C, Matsumoto T, Sonoue H, Arakawa A, Furugen Y, Kinoshita K. Prognostic significance of the infiltrative pattern invasion in endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Pathol Int.* 2003;53(8):495–500.
70. Joehlin-Price AS, Mchugh KE, Stephens JA, Li Z, Backes FJ, Cohn DE, et al. The Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) pattern of invasion. *Am J Surg Pathol.* 2017 Jan 1;41(1):49–55.
71. Murray SK, Young RH, Scully RE. Unusual epithelial and stromal changes in myoinvasive endometrioid adenocarcinoma: A study of their frequency, associated diagnostic problems, and prognostic significance. *Int J Gynecol Pathol.* 2003 Oct;22(4):324–33.
72. Dogan Altunpulluk M, Kir G, Topal CS, Cetiner H, Gocmen A. The association of the microcystic, elongated and fragmented (MELF) invasion pattern in endometrial carcinomas with deep myometrial invasion, lymphovascular space invasion and lymph node metastasis. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2015 May 1;35(4):397–402.
73. Stewart CJR, Little L. Immunophenotypic features of MELF pattern invasion in endometrial adenocarcinoma: Evidence for epithelial mesenchymal transition. *Histopathology.* 2009 Jul;55(1):91–101.
74. Hertel JD, Huettner PC, Pfeifer JD. Lymphovascular space invasion in microcystic elongated and fragmented (MELF)-pattern well-differentiated endometrioid adenocarcinoma is associated with a higher rate of lymph node metastasis. *Int J Gynecol Pathol.* 2014 Mar;33(2):127–34.
75. Pavlakis K, Messini I, Vrekoussis T, Panoskaltsis T, Chrysanthakis D, Yiannou P, et al. MELF invasion in endometrial cancer as a risk factor for lymph node metastasis. *Histopathology.* 2011 May;58(6):966–73.
76. Euscher E, Fox P, Bassett R, Al-Ghawi H, Ali-Fehmi R, Barbuto D, et al. The pattern of Myometrial invasion as a predictor of lymph node metastasis or Extrauterine disease in low-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2013 Nov;37(11):1728–36.
77. Kihara A, Yoshida H, Watanabe R, Takahashi K, Kato T, Ino Y, et al. Clinicopathologic Association and Prognostic Value of Microcystic,

- Elongated, and Fragmented (MELF) Pattern in Endometrial Endometrioid Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(7):896–905.
78. Sanci M, Güngördük K, Gülseren V, Karadeniz T, Kocaer M, Gungorduk O, et al. MELF Pattern for Predicting Lymph Node Involvement and Survival in Grade I-II Endometrioid-type Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 2018;37(1):17–21.
 79. Graziano A, Lo Monte G, Piva I, Caserta D, Karner M, Engl B, et al. Diagnostic findings in adenomyosis: A pictorial review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(7):1146–54.
 80. Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, Young RH. World Health Organization (WHO) Classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: IARC press; 2014. 185–186 p.
 81. Longacre TA, Hendrickson M. Diffusely infiltrative endometrial adenocarcinoma: an adenoma malignum pattern of myoinvasion. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(1):69–78.
 82. Park KJ, Bramlage MP, Ellenson LH, Pirog EC. Immunoprofile of adenocarcinomas of the endometrium, endocervix, and ovary with mucinous differentiation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2009;17(1):8–11.
 83. Castrillon DH, Lee KR, Nucci MR. Distinction between endometrial and endocervical adenocarcinoma: An immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol.* 2002;21(1):4–10.
 84. Salama A, Arafa M, ElZahaf E, Shebl AM, Awad AAEH, Ashamallah SA, et al. Potential role for a panel of immunohistochemical markers in the management of endometrial carcinoma. *J Pathol Transl Med.* 2019;53(3):164–72.
 85. Doll A, Abal M, Rigau M, Monge M, Gonzalez M, Demajo S, et al. Novel molecular profiles of endometrial cancer-new light through old windows. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;108(3–5):221–9.
 86. Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJ, Hedrick L. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer.* 2000;88(4):814–24.
 87. Yemelyanova A, Ji H, Shih IM, Wang TL, Wu LSF, Ronnett BM. Utility of

- p16 expression for distinction of uterine serous carcinomas from endometrial endometrioid and endocervical adenocarcinomas: Immunohistochemical analysis of 201 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(10):1504–14.
88. 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;15(10):1032–7.
 89. Wang B, Kalir T, Sabo E, Sherman D, Cohen C, Burstein D. Immunohistochemical staining of GLUT1 in benign, hyperplastic, and malignant endometrial epithelia. *Cancer*. 2000;88(12):2774–2281.
 90. Meng B, Hoang LN, McIntyre JB, Duggan MA, Nelson GS, Lee CH, et al. POLE exonuclease domain mutation predicts long progression-free survival in grade 3 endometrioid carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol*. 2014;134(1):15–9.
 91. Hussein YR, Weigelt B, Levine DA, Schoolmeester JK, Dao LN, Balzer BL, et al. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Mod Pathol*. 2015;28(4):505–14.
 92. Church DN, Stelloo E, Nout RA, Valtcheva N, Depreeuw J, Haar N Ter, et al. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(1):1–8.
 93. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* [Internet]. 2015;113(2):299–310. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2015.190>
 94. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017;123(5):802–13.
 95. Stelloo E, Nout RA, Naves LCLM, Ter Haar NT, Creutzberg CL, Smit VTHBM, et al. High concordance of molecular tumor alterations between pre-operative curettage and hysterectomy specimens in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2014;133(2):197–204. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.02.012>
 96. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, Mackay HJ, Church DN, Nijman HW, et al.

- Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; A TransPORTEC initiative. *Mod Pathol.* 2015;28(6):836–44.
97. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res.* 2016;22(16):4215–24.
 98. Billingsley CC, Cohn DE, Mutch DG, Stephens JA, Suarez AA, Goodfellow PJ. Polymerase ϵ (POLE) mutations in endometrial cancer: clinical outcomes and implications for Lynch syndrome testing. *Cancer.* 2015;121(3):386–94.
 99. Haruma T, Nagasaka T, Nakamura K, Haraga J, Nyuya A, Nishida T, et al. Clinical impact of endometrial cancer stratified by genetic mutational profiles, pole mutation, and microsatellite instability. *PLoS One.* 2018;13(4):1–16.
 100. Espinosa I, Lee CH, D'Angelo E, Palacios J, Prat J. Undifferentiated and Dedifferentiated Endometrial Carcinomas with POLE Exonuclease Domain Mutations Have a Favorable Prognosis. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(8):1121–8.
 101. Hoang LN, Kinloch MA, Leo JM, Grondin K, Lee CH, Ewanowich C, et al. Interobserver agreement in endometrial carcinoma histotype diagnosis varies depending on the cancer genome atlas (TCGA)-based molecular subgroup. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(2):245–52.
 102. Bosse T, Nout R, McAlpine J, McConechy M, Britton H, Hussein Y, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(5):561–8.
 103. Hendrickson M, Ross J, Eifel P, Cox R, Martinez A, Kempson R. Adenocarcinoma of the endometrium: Analysis of 256 cases with carcinoma limited to the uterine corpus. *Gynecol Oncol.* 1982;13(3):373–92.
 104. Sidawy M, Silverberg S. Endometrial carcinoma. Pathologic factors of therapeutic and prognostic significance. *Pathol Annu.* 1992;27:153–85.
 105. Homesley H, Zaino R. Endometrial cancer: prognostic factors. *Semin Oncol.* 1994;21(1):71–8.
 106. Zaino R, Silverberg S, Norris H, Bundy B, Morrow C, Okagaki T. The

- prognostic value of nuclear versus architectural grading in endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Gynecol Pathol.* 1994;13(1):29–36.
107. Ayhan A, Taskiran C, Yuce K, Kucukali T. The prognostic value of nuclear grading and the revised FIGO grading of endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2003;22(1):71–4.
108. Haley L, Burmeister C, Buekers T, Elshaikh MA. Is Older Age a Real Adverse Prognostic Factor in Women With Early-Stage Endometrial Carcinoma? A Matched Analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(3):479–85.
109. Pecorelli S. FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet [Internet].* 2009;105(2):103–4. Available from: https://www-clinicalkey-com.proxy.library.vcu.edu/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0020729209000873.pdf?locale=en_US
110. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn M, Beller U, Benedet J, et al. Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet.* 2003;83:79–118.
111. Christopherson W, Connelly P, Alberhasky R. Carcinoma of the endometrium. V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage I disease. *Cancer.* 1983;51(9):1705–9.
112. Greven K, Lanciano R, Corn B, Case D, Randall M. Pathologic stage III endometrial carcinoma. Prognostic factors and patterns of recurrence. *Cancer.* 1993;71(11):3697–702.
113. Roma AA, Rybicki LA, Barbuto D, Euscher E, Djordjevic B, Fraenhoffer E, et al. Risk factor analysis of recurrence in low-grade endometrial adenocarcinoma. *Hum Pathol [Internet].* 2015;46(10):1529–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2015.06.015>
114. Hanson M, van Nagell Jr J, Powell D, Donaldson E, Gallion H, Merhige M, et al. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer.* 1985;55(8):1753–7.
115. Mannelqvist M, Stefansson I, Salvesen HB, Akslen LA. Importance of tumour cell invasion in blood and lymphatic vasculature among patients with endometrial carcinoma. *Histopathology.* 2009;54(2):174–83.

116. Hachisuga T, Kaku T, Fukuda K, Eguchi F, Emoto M, Kamura T, et al. The grading of lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma. *Cancer*. 1999;86(10):2090–7.
117. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms. NCCN Guidelines; 2017 [Internet]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/%0Adefault.aspx
118. Creutzberg CL, Van Der Putten LJM, 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.
119. Scholten AN, Creutzberg CL, Noordijk EM, Smit VTHBM. Long-term outcome in endometrial carcinoma favors a two- instead of a three-tiered grading system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(4):1067–74.
120. Nicklin JL, Petersen RW. Stage 3B adenocarcinoma of the endometrium: A clinicopathologic study. *Gynecol Oncol*. 2000;78(2):203–7.
121. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. Endometrial Cancer Esmo. *Ann Oncol*. 2016;27(1):16–41.
122. Bendifallah S, Darai E, Ballester M. Predictive Modeling: A New Paradigm for Managing Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(3):975–88.
123. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018: Clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2018;16(2):170–99.
124. Arlt A, Vorndamm J, Mürköster S, Yu H, Schmidt WE, Fölsch UR, et al. Autocrine production of interleukin 1 β confers constitutive nuclear factor κ B activity and chemoresistance in pancreatic carcinoma cell lines. *Cancer Res*. 2002;62(3):910–6.
125. Chang S, Rathjen F, Raper J. Extension of neurites on axons is impaired by antibodies against specific neural cell surface glycoproteins. *J Cell Biol*. 1987;104(2):355–62.
126. Fischer G, Künemund V, Schachner M. Neurite outgrowth patterns in cerebellar microexplant cultures are affected by antibodies to the cell surface glycoprotein L1. *J Neurosci*. 1986;6(2):605–12.

127. Keilhauer G, Faissner A, Schachner M. Differential inhibition of neurone-neurone, neurone-astrocyte and astrocyte-astrocyte adhesion by L1, L2 and N-CAM antibodies. *Nature*. 1985;316(6030):728–30.
128. Lindner J, Rathjen F, Schachner M. L1 mono- and polyclonal antibodies modify cell migration in early postnatal mouse cerebellum. *Nature*. 1983;305:427–30.
129. Pfeifer M, Schirmer U, Geismann C, Schäfer H, Sebens S, Altevogt P. L1CAM expression in endometrial carcinomas is regulated by usage of two different promoter regions. *BMC Mol Biol*. 2010 Aug 27;11.
130. Gavert N, Conacci-Sorrell M, Gast D, Schneider A, Altevogt P, Brabletz T, et al. L1, a novel target of beta-catenin signaling, transforms cells and is expressed at the invasive front of colon cancers. *J Cell Biol*. 2005;168(4):633–42.
131. Friedli A, Fischer E, Novak-Hofer I, Cohrs S, Ballmer-Hofer K, Schubiger PA, et al. The soluble form of the cancer-associated L1 cell adhesion molecule is a pro-angiogenic factor. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41(7):1572–80.
132. Colas E, Pedrola N, Devis L, Ertekin T, Campoy I, Martínez E, et al. The EMT signaling pathways in endometrial carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2012;14(10):715–20.
133. Kommos F, Kommos F, Grevenkamp F, Bunz AK, Taran FA, Fend F, et al. L1CAM: amending the “low-risk” category in endometrial carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017 Feb 1;143(2):255–62.
134. Heuberger J, Birchmeier W. Interplay of Cadherin-Mediated Cell Adhesion and Canonical Wnt signalling. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2(2):a002915.
135. Chen J, Gao F, Liu N. L1CAM promotes epithelial to mesenchymal transition and formation of cancer initiating cells in human endometrial cancer. *Exp Ther Med*. 2018;15(3).
136. Geels YP, Pijnenborg JMA, Gordon BBM, Fogel M, Altevogt P, Masadah R, et al. L1CAM Expression is Related to Non-Endometrioid Histology, and Prognostic for Poor Outcome in Endometrioid Endometrial Carcinoma. *Pathol Oncol Res*. 2016 Oct 1;22(4):863–8.
137. Smogeli E, Davidson B, Cvancarova M, Holth A, Katz B, Risberg B, et al.

- L1CAM as a prognostic marker in stage I endometrial cancer: A validation study. *BMC Cancer*. 2016 Aug 4;16(1).
138. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum NR, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016;387:1094–1108.
 139. Arlt MJE, Novak-Hofer I, Gast D, Gschwend V, Moldenhauer G, Grünberg J, et al. Efficient inhibition of intra-peritoneal tumor growth and dissemination of human ovarian carcinoma cells in nude mice by anti-L1-cell adhesion molecule monoclonal antibody treatment. *Cancer Res*. 2006;66(2):936–43.
 140. Huszar M, Pfeifer M, Schirmer U, Kiefel H, Konecny GE, Ben-Arie A, et al. Up-regulation of L1CAM is linked to loss of hormone receptors and E-cadherin in aggressive subtypes of endometrial carcinomas. *J Pathol*. 2010 Apr;220(5):551–61.
 141. Tsutsumi S, Morohashi S, Kudo Y. L1 Cell adhesion molecule (L1CAM) expression at the cancer invasive front is a novel prognostic marker of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2001;103(7):669–73.
 142. Suh DH, Kim MA, Kim HS, Chung HH, Park NH, Song YS, et al. L1 Cell Adhesion Molecule Expression Is Associated With Pelvic Lymph Node Metastasis and Advanced Stage in Diabetic Patients With Endometrial Cancer: A Matched Case Control Study. *J Cancer Prev*. 2014;19(3):231–9.
 143. de Freitas D, Aguiar FN, Anton C, Bacchi CE, Carvalho JP, Carvalho FM. L1 Cell Adhesion Molecule (L1CAM) expression in endometrioid endometrial carcinomas: A possible pre-operative surrogate of lymph vascular space invasion. *PLoS One*. 2018;13(12):1–10.
 144. Klat J, Mladenka A, Dvorackova J, Bajsova S, Simetka O. L1CAM as a negative prognostic factor in endometrioid endometrial adenocarcinoma FIGO stage IA-IB. *Anticancer Res*. 2019;39(1):421–4.
 145. Tangen IL, Kopperud RK, Visser NCM, Staff AC, Tingulstad S, Marcickiewicz J, et al. Expression of L1CAM in curettage or high L1CAM level in preoperative blood samples predicts lymph node metastases and poor outcome in endometrial cancer patients. *Br J Cancer*. 2017 Sep 5;117(6):840–7.
 146. Pasanen A, Tuomi T, Isola J, Staff S, Bützow R, Loukovaara M. L1 Cell Adhesion Molecule as a Predictor of Disease-Specific Survival and Patterns of

- Relapse in Endometrial Cancer. In: International Journal of Gynecological Cancer. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 1465–71.
147. Van Gool IC, Stelloo E, Nout RA, Nijman HW, Edmondson RJ, Church DN, et al. Prognostic significance of L1CAM expression and its association with mutant p53 expression in high-risk endometrial cancer. *Mod Pathol*. 2016 Feb 1;29(2):174–81.
 148. Kuroki J, Hasegawa K, Kato R, Mizukawa J, Nishio E, Nishizawa H, et al. Relationship between the classification of vascular invasion severity and the prognosis of uterine endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13(1):47–52.
 149. Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JWM, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer - A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1742–50.
 150. Kommos FKF, Karnezis AN, Kommos F, Talhouk A, Taran FA, Staebler A, et al. L1CAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *Br J Cancer*. 2018;119(4):480–6.
 151. Van Der Putten LJM, Visser NCM, Van De Vijver K, Santacana M, Bronsert P, Bulten J, et al. Added Value of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and L1 Cell Adhesion Molecule Expression to Histology-Based Endometrial Carcinoma Recurrence Prediction Models: An ENITEC Collaboration Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(3):514–23.
 152. Pasanen A, Loukovaara M, Tuomi T, Bützow R. Preoperative risk stratification of endometrial carcinoma: L1CAM as a biomarker. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(7):1318–24.
 153. Mylonas I, Schindlbeck C. Lymphadenectomy as a prognostic marker in uterine non-endometrioid carcinoma. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(1):207–14.
 154. Chan JK, Kapp DS, Cheung MK, Shin JY, Stieglitz D, Husain A, et al. Prognostic factors and risk of extrauterine metastases in 3867 women with grade 1 endometrioid corpus cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(2):216.e1-216.e5.
 155. Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ,

- Lutgens LCHW, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer* [Internet]. 2018;119(9):1067–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-018-0310-8>
156. Muerkoster SS, Lust J, Arlt A, Hasler R, Witt M, Sebens T, et al. Acquired chemoresistance in pancreatic carcinoma cells: Induced secretion of IL-1 β and NO lead to inactivation of caspases. *Oncogene*. 2006;25(28):3973–81.
 157. Sebens Muerkoster S, Werbing V, Sipos B, Debus M, Witt M, Grossmann M, et al. Drug-induced expression of the cellular adhesion molecule L1CAM confers anti-apoptotic protection and chemoresistance in pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *Oncogene*. 2007;26(19):2759–68.
 158. Schäfer H, Dieckmann C, Korniienko O, Moldenhauer G, Kiefel H, Salnikov A, et al. Combined treatment of L1CAM antibodies and cytostatic drugs improve the therapeutic response of pancreatic and ovarian carcinoma. *Cancer Lett*. 2012;319(1):66–82.
 159. Fogel M, Huszar M, Altevogt P, Ben-Arie A. L1 (CD171) as a novel biomarker for ovarian and endometrial carcinomas. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet]. 2004;4(4):455–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15225093>
 160. Schirmer U, Doberstein K, Rupp AK, Bretz NP, Wuttig D, Kiefel H, et al. Role of miR-34a as a suppressor of L1CAM in endometrial carcinoma. *Oncotarget*. 2014;5(2):462–72.
 161. Tsuzuki T, Izumoto S, Ohnishi T, Hiraga S, Arita N, Hayakawa T. Neural cell adhesion molecule L1 in gliomas: correlation with TGF-beta and p53. *J Clin Pathol*. 1998;51(1):13–7.
 162. Gavert N, Ben-Shmuel A, Raveh S, Ben-Ze'ev A. L1CAM in cancerous tissues. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(11):1749–57.
 163. Gavert N, Sheffer M, Raveh S, Spaderna S, Shtutman M, Brabletz T, et al. Expression of L1-CAM and ADAM10 in human colon cancer cells induces metastasis. *Cancer Res*. 2007;67(16):7703–12.
 164. Kiefel H, Bondong S, Pfeifer M, Schirmer U, Erbe-Hoffmann N, Schäfer H, et al. EMT-associated up-regulation of L1CAM provides insights into L1CAM-mediated integrin signalling and NF- κ B activation. *Carcinogenesis*.

- 2012;33(10):1919–29.
165. Geismann C, Arlt A, Bauer I, Pfeifer M, Schirmer U, Altevogt P, et al. Binding of the transcription factor Slug to the L1CAM promoter is essential for transforming growth factor- β 1 (TGF- β)-induced L1CAM expression in human pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *Int J Oncol.* 2011;38(1):257–66.
 166. Novak-Hofer I. The L1 cell adhesion molecule as a target for radioimmunotherapy. *Cancer Biother Radiopharm.* 2007;22(2):175–84.
 167. Wolterink S, Moldenhauer G, Fogel M, Kiefel H, Pfeifer M, Lüttgau S, et al. Therapeutic antibodies to human L1CAM: Functional characterization and application in a mouse model for ovarian carcinoma. *Cancer Res.* 2010;70(6):2504–15.
 168. Knogler K, Grünberg J, Zimmermann K, Cohrs S, Honer M, Ametamey S, et al. Copper-67 radioimmunotherapy and growth inhibition by anti-L1-cell adhesion molecule monoclonal antibodies in a therapy model of ovarian cancer metastasis. *Clin Cancer Res.* 2007;13(2 I):603–11.
 169. Fischer E, Grünberg J, Cohrs S, Hohn A, Waldner-Knogler K, Jeger S, et al. L1-CAM-targeted antibody therapy and ¹⁷⁷Lu-radioimmunotherapy of disseminated ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2012;130(11):2715–21.
 170. Lee ES, Jeong MS, Singh R, Jung J, Yoon H, Min JK, et al. A chimeric antibody to L1 cell adhesion molecule shows therapeutic effect in an intrahepatic cholangiocarcinoma model. *Exp Mol Med.* 2012;44(4):293–302.
 171. Doberstein K, Harter PN, Haberkorn U, Bretz NP, Arnold B, Carretero R, et al. Antibody therapy to human L1CAM in a transgenic mouse model blocks local tumor growth but induces EMT. *Int J Cancer.* 2015;136(5).
 172. Mack F, Ritchie M, Sapra P. The next generation of antibody drug conjugates. *Sem Oncol.* 2014;41:637–52.
 173. Bouchard H, Viskov C, Garcia-Echeverria C. Antibody-drug conjugates—a new wave of cancer drugs. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014;24(5357–5363).
 174. Weinberger V, Bednarikova M, Hausnerova J, Ovesna P, Vinklerova P, Minar L, et al. A novel approach to preoperative risk stratification in endometrial cancer: The added value of immunohistochemical markers. *Front Oncol.* 2019;9(APR):1–13.

175. Karnezis AN, Leung S, Magrill J, McConechy MK, Yang W, Chow C, et al. Evaluation of endometrial carcinoma prognostic immunohistochemistry markers in the context of molecular classification. *J Pathol Clin Res*. 2017;3(4):279–93.



Ek 1: Etik Kurul Onayı

0852

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

Sayın Doç. Dr. Seyran YİĞİT

Karar No: 97
Tarih : 20.02.2019

KARAR

Endometrioid endometrial karsinomlarda L1 hücre adezyon molekülü (L1CAM) ekspresyonu, prognostik önemi ve sağkalım ile ilişkisi adlı araştırma başvuru dosyanız kurumumuzda gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. İnceleme sonucunda çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

Doç. Dr. Orhan GOKALP
Başkan

T.KATILMADI
Doç. Dr. Serdar BAYATA
Başkan Yardımcısı

T. KATILMADI
Prof. Dr. Yasemin TOKEM
Üye

T. KATILMADI
Prof. Dr. Belde Kasap DEMİR
Üye

Doç. Dr. Özgür TOSUN
Üye

T.KATILMADI
Doç. Dr. Aşlı BAYSAL
Üye

Uzm. Dr. Ayşenur ATAY
Üye

Dr. Mehmet ERTAN
Üye

Uzm. Dr. D. Barış KILICIOĞLU
Raporör Üye

Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÖZURCELİK
Üye

KARŞI OY :

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ UNIVERSITY
Non-Interventional Clinical Studies
Institutionel Review Board

0852

To : Seyran YİĞİT, MD
From : Assoc. Prof. Orhan GÖKALP, MD, Chair
Date : 20.02.2019
IRB # : 97

Study Title : L1 cell adhesion molecule (L1CAM) expression in endometrioid endometrial carcinomas, its prognostic significance and correlation with survival.

At its board meeting 20.02.2019 your submission for the above referenced research study has received review and approval from İzmir Kâtip Celebi Non-Interventional Clinical Studies Institutional Review Board.

Assoc. Prof. Orhan GÖKALP

