

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

**ENDOMETRİOİD TİPTE ENDOMETRİAL
ADENOKARSİNOMLARDA FIGO
DERECELENDİRMESİ, İKİLİ DERECELENDİRME VE
MODİFİYE NOTTINGHAM DERECELENDİRME
ÖNERİLERİ, İTEROBSERVER UYUM ORANLARI VE
BU SİSTEMLERİN PROGNOSTİK PREDİKTİF
DEĞERLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. LEYLA GYUNER MUSTAFA**

**TEZ DANIŞMANI:
Doç. Dr. AYLİN ORGEN ÇALLI**

**İZMİR
NİSAN – 2019**

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

**ENDOMETRİOİD TİPTE ENDOMETRİAL
ADENOKARSİNOMLARDA FIGO
DERECELENDİRMESİ, İKİLİ DERECELENDİRME VE
MODİFİYE NOTTINGHAM DERECELENDİRME
ÖNERİLERİ, İTEROBSERVER UYUM ORANLARI VE
BU SİSTEMLERİN PROGNOSTİK PREDİKTİF
DEĞERLERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. LEYLA GYUNER MUSTAFA

TEZ DANIŞMANI:
Doç. Dr. AYLİN ORGEN ÇALLI

Uzmanlık öğrencisi; eğitiminin 27 aylık döneminde TÜBİTAK 2215 - Uluslararası Öğrenciler İçin Lisansüstü Burs Programı çerçevesinde eğitim desteği almıştır.

İZMİR
NİSAN – 2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

İKÇÜ Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma tarafımızca incelenerek her yönü ile ‘Tıpta Uzmanlık’ tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Tez Savunma Tarihi : 12/04/2019

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Fatma Hüsniye DİLEK
İKÇÜ Tıbbi Patoloji A.D.

Tez Danışmanı Üye

Doç. Dr. Aylin ORGEN ÇALLI
İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Patoloji Kliniği

Üye

Prof. Dr. Çağnur ULUKUŞ
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Patoloji A.D.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri büyük katkı ve yardımlarından dolayı, Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Fatma Hüsniye DİLEK'e,

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamın hazırlanmasındaki her aşamada kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan danışman hocam Doç. Dr. Aylin Orgen ÇALLI'ya,

Tezimin mikroskopi aşamasına katkıda bulunan, her daim bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, kendime her zaman örnek alacağım Doç. Dr.Seyran YİĞİT'e,

Dört yıl boyunca hoşgörü ve sabırla bizlerle tecrübelerini paylaşan, donanımlı bireyler olarak yetişmemiz için çaba gösteren ve her konuda bizlere destek olan başta Prof. Dr. Fulya ÇAKALAĞAOĞLU olmak üzere, tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Her zaman yanımda olduklarını hissettiren, birlikte keyifle çalıştığım ve onlardan çok şey öğrendiğim değerli asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, kliniğimizde çalışan tüm laboratuvar çalışanlarımıza,

Tezimin istatistiksel analiz kısmının hazırlanması ve yorumlanmasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Özlem EGE ORUÇ'a ve Sn. Hatice ULUER'e,

Tezimin klinik bilgilerinin temininde bana destek olan Op. Dr. Çağdaş BAYRAM'a ve Op. Dr. Hakan ÇÖKMEZ'e,

Yaşamımın her anında desteğini yanımda hissettiğim, bana her zaman sevgi ve huzur veren aileme, ayrıca tezime desteklerini esirgemeyen kardeşim Dr. Dt. Hülya YILMAZ'a,

Tüm sevgisi ve sonsuz sabrı ile en büyük destekçim olan eşim Necat ŞEN'e, ve biricik kızım Defne'ye,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Nisan, 2019

Dr. Leyla GYUNER MUSTAFA

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
RESİMLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
EKLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Endometrial Adenokarsinom	3
2.1.1. Epidemiyoloji ve İnsidans.....	3
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.3. Koruyucu Faktörler	4
2.1.4. Endometrial Adenokarsinomların Klinikopatolojik Tipleri.....	5
2.1.5. Moleküler Genetik Özellikler	6
2.1.6. Endometrial Adenokarsinomların Morfolojik Tipleri.....	13
2.2. Endometrioid Karsinom	13
2.2.1. Klinik Özellikler	13
2.2.2. Makroskopik Özellikler	13
2.2.3. Mikroskopik Özellikler	14
2.2.4. İmmünohistokimyasal Özellikler	14
2.2.5. Derecelendirme	15
2.2.6. Prognostik Faktörler.....	18

2.2.7. Prognoz ve Tedavi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Olgu Seçimi.....	24
3.2. Histolojik Derecelendirme Yöntemleri.....	24
3.3. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR.....	29
4.1. Demografik, Klinik ve Histopatolojik Bulgular	29
4.2. Histolojik Derecelendirme Parametreleri.....	32
4.3. Gözlemciler Arası (İnterobserver) Uyum Oranları.....	38
4.4. Hastalık Spesifik Sağkalım ve Hastalık Spesifik Sağkalıma Etki Eden Faktörler	41
4.5. Nüksüz Sağkalım ve Nüksüz Sağkalıma Etki Eden Faktörler.....	47
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
7. ÖZET	66
8. ABSTRACT	68
9. KAYNAKLAR	69
EKLER.....	85
Ek 1. Etik Kurul Kararı.....	85

SİMGELER ve KISALTMALAR

FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics

İKÇÜAEAH: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

EIN: Endometrioid İntraepitelyal Neoplazi

EIC: Endometrial İntraepitelyal Karsinom

PTEN: Fosfataz ve Tensin Homoloğu

TCGA: The Cancer Genome Atlas

PIP3: Fosfotidilinositol 3, 4, 5-Trifosfat

PIP2: Fosfotidilinositol 4, 5-Difosfat

PI3K: Fosfotidilinositol 3 Kinaz

MSİ: Mikrosatellit İnstabilite

HNPCK: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Karsinom

ProMisE: Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ER: Östrojen Reseptörü

PR: Progesteron Reseptörü

GLUT-1: Glukoz Transporter

TNM: Tümör-Nod-Metastaz

MELF: Mikrokistik, Elonge ve Fragmante

LVİ: Lenfovasküler İnvazyon

TAH-BSO: Total Abdominal Histerektomi-Bilateral Salpingooforektomi

HBYS: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

H&E: Hematoksilen Eozin

BBA: Büyük Büyütme Alanı

FN: Field Number

HR: Hazard Ratio

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Progresyon modeline göre endometrial adenokarsinom patogenezi	7
Şekil 2. Endometrial karsinomun TCGA araştırma grubu tarafından tanımlanan 4 genomik alt grubu	12
Şekil 3. Ölen hastaların evrelere göre dağılımı.....	31
Şekil 4. Nüks izlenen hastaların evrelere göre dağılımı.....	31
Şekil 5. FIGO evrelerine göre endometrioid karsinomların hastalık spesifik sağkalım eğrisi.....	42
Şekil 6. Myometrial invazyon derinliğine göre endometrioid karsinomların hastalık spesifik sağkalım eğrisi.....	42
Şekil 7. Üç-kademeli nükleer derecelendirmenin hastalık spesifik sağkalım eğrisi..	43
Şekil 8. İki-kademeli nükleer derecelendirmenin hastalık spesifik sağkalım eğrisi....	44
Şekil 9. Olguların FIGO derecelerine göre hastalık spesifik sağkalım eğrisi	44
Şekil 10. Olguların ikili derecelerine göre nüksüz sağkalım eğrisi.....	47
Şekil 11. Olguların modifiye Nottingham derecelerine göre sağkalım eğrisi.....	48

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Servikal stromal invazyon	29
Resim 2. Lenf nodu metastazı.....	29
Resim 3. \geq %50 solid komponent	35
Resim 4. Skuamöz nitelikte solid alan	35
Resim 5. Tümör nekrozu.....	36
Resim 6. İnfiltratif invazyon paterni	36
Resim 7. Ekspansil invazyon paterni	36
Resim 8. Nükleer derece 1	37
Resim 9. Nükleer derece 2	37
Resim 10. Nükleer derece 3	37
Resim 11. Mitotik figürler	37

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Endometrial adenokarsinomların başlıca özellikleri.....	6
Tablo 2. Tip 1 ve 2 endometrial karsinomlarda görülen major ve minor genetik değişikliklerin karşılaştırılması	7
Tablo 3. FIGO 2009 histolojik derecelendirme sistemi.....	16
Tablo 4. Endometrial adenokarsinomda tanımlanan prognosik faktörler	18
Tablo 5. Endometrial adenokarsinomun FIGO ve TNM evreleme sistemleri.....	20
Tablo 6. Endometrioid tipte endometrial adenokarsinomlar için ikili derecelendirme sistemi	26
Tablo 7. Endometrioid tipte endometrial adenokarsinomlar için önerilen modifiye Nottingham derecelendirme sistemi.....	27
Tablo 8. Olguların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri	30
Tablo 9. Olguların histolojik derecelendirme parametreleri ve prognostik parametrelere göre dağılımı	33
Tablo 10. Olguların ilk ve yeniden değerlendirme sonrası FIGO derecelerine göre dağılımı	38
Tablo 11. Olguların ikili derecelendirme sistemine göre dağılımı	39
Tablo 12. Olguların modifiye Nottingham derecelendirme sistemine göre dağılımı...40	
Tablo 13. Histolojik derecelendime parametreleri ve derecelendirme sistemlerinin gözlemciler arası tekrarlanabilirlik oranları.....	41
Tablo 14. Hastalık spesifik sağkalıma etki eden parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları	46
Tablo 15. Nüksüz sağkalıma etki eden parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları	49

EKLER DİZİNİ

EK 1. Etik Kurul Kararı	85
-------------------------------	----



1. GİRİŞ

Endometrial adenokarsinom, gelişmiş ülkelerde kadın genital tümörleri arasında en sık görülen tümördür ve mortalitede over karsinomlarından sonra 2. sırada yer alır. Ülkemizde ise Türkiye Kanser İstatistikleri 2015 yılı verilerine göre kadınlarda görülen kanser türleri arasında 4. sırada yer almaktadır (1).

Endometrial karsinomlar Bokhman tarafından patogenetik özelliklerine göre tip 1 ve tip 2 olmak üzere ikiye ayrılmıştır (2). Tip 1 endometrial adenokarsinom, endometrial karsinomların %80-85'ini oluşturur ve çoğunluğu endometrioid tiptedir. Sıklıkla östrojen ile ilişkili olup, endometrial hiperplazi zemininde gelişir ve histolojik olarak düşük dereceli özelliktedir. Bu gruptaki hastalar obezite, nulliparite, endojen veya eksojen östrojen maruziyeti, diyabet, hipertansiyon, polikistik over sendromu, erken menarş ve geç menopoz gibi risk faktörlerine sahiptir. Tip 2 endometrial karsinom ise; östrojen stimülasyonu veya endometrial hiperplazi ile ilişkisiz, agresif, sıklıkla metastaz yapan, kötü prognozlu ve histolojik olarak özellikle seröz ve berrak hücreli karsinom şeklinde olan daha yüksek dereceli gruptur (3, 4, 5).

Patolog tarafından subjektif olarak belirlenen tümörün histolojik derecesi oldukça önemli bir prognostik parametre olmasının yanısıra tedavi yönteminin belirlenmesinde de hayati öneme sahiptir (6, 7, 8). Histolojik derece, tümörün arşitektürel ve nükleer özelliklerinin kombinasyonu sonucu oluşturulan ve günümüzde en yaygın şekilde kullanılan FIGO 2009 sistemine göre belirlenmektedir. Arşitektürel derece, tümör dokusundaki solid patern oranına göre belirlenmektedir; %5 ve daha az solid alan varsa derece 1, %6-50 arasında ise derece 2 ve %50'den fazla ise derece 3 olarak belirlenmektedir. Solid alan değerlendirilirken, skuamöz metaplazi alanları hariç tutulmalıdır. Nükleer derece, nükleus şekil, boyut ve kromatin yapısına göre belirlenmektedir; oval, hafif büyümüş ve ince-dağınık kromatine sahip nükleuslar derece 1 olarak derecelendirilirken; pleomorfik, belirgin büyük, kaba kromatin ve belirgin eozinofilik nükleole sahip nükleuslar ise derece 3 olarak değerlendirilir. Bu iki tanımlama arasında özellikler gösteren nükleuslar ise derece 2 kabul edilir. Yarısından çoğunda derece 3 düzeyinde nükleus bulunan tümörler daha agresif davranışlı olduğundan tümörün derecesi bir derece arttırılmaktadır (9).

FIGO derecelendirme sisteminin, küçük miktarlarda solid komponenti ayırt etmek, solid alanlarda skuamöz/non-skuamöz ayrımı yapmak ve nükleer atipiyi kategorize etmek gibi değerlendirmesi zor ve subjektiviteye yatkın histolojik özellikler içermesi nedeniyle; subjektiviteyi azaltmaya yönelik alternatif derecelendirme sistemleri önerilmiştir (10, 11, 12). Lax ve ark. endometrioid karsinomları yüksek ve düşük dereceli olmak üzere iki gruba ayıran basitleştirilmiş bir derecelendirme sistemi önermişlerdir. İkili (binary) derecelendirmede dikkate alınan arşitektürel özellikler %50'den fazla solid komponent varlığı, yaygın infiltratif invazyon paterni ve nekroz varlığı şeklinde belirtilmektedir. Bu özelliklerden sadece birinin gözleendiği tümörler düşük dereceli, ikisi veya üçünün gözleendiği tümörler ise yüksek dereceli olarak değerlendirilmiştir (10, 11). Alkushi ve ark. da endometrioid adenokarsinomlarda prognostik önemi kanıtlanmış histolojik parametrelerden arşitektürel patern, nükleer atipi ve mitotik indeksi değerlendirerek tümörleri düşük ve yüksek dereceli olacak şekilde derecelendirmeyi önermişlerdir (12). Önerilen alternatif derecelendirme sistemleri yaygın olarak kullanılan FIGO derecelendirme sistemine kıyasla daha yüksek interobserver uyum ve tekrarlanabilirlik oranlarına sahiptir.

Bu çalışmada, 2008-2013 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi (İKÇÜAEAH) Tıbbi Patoloji Kliniği'nde endometrioid tipte endometrial adenokarsinom tanısı alan TAH-BSO yapılmış hastaların demografik (yaş), klinik (operasyon tarihi, FIGO evresi, nüks varlığı, ameliyat sonrası takip süresi, ölüm tarihi) ve histopatolojik (servikal stromal invazyon, myometrial invazyon, histolojik derece ve lenf nodu metastazı) bilgilerinin hastanemiz veri tabanından retrospektif taranması; hastalara ait lamaların Patoloji Kliniği lam arşivinden çıkarılarak, mikroskopik olarak 3 gözlemci tarafından kör olarak FIGO, İkili (Binary) ve Modifiye Nottingham derecelendirme sistemlerine göre değerlendirilmesi ve bu bulguların interobserver uyum oranları ile prognostik prediktif değerler açısından öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endometrial Adenokarsinom

2.1.1. Epidemiyoloji ve İnsidans:

Endometrial karsinom, gelişmiş ülkelerde kadın genital tümörleri arasında en sık görülen tümördür ve mortalitede over karsinomlarından sonra 2. sırada yer alır (13). Ülkemizde ise Türkiye Kanser İstatistikleri 2015 yılı verilerine göre kadınlarda görülen kanser türleri arasında 4.sırada yer almaktadır (1).

Dünya genelinde 2018 yılı verilerine göre 382,069 yeni tanı alan uterin korpus tümörü rapor edilmiş olup; bunların %70-80'i endometrioid tiptedir (14, 15, 16). Beş yıllık sağkalım oranları lokal, reyonel ve metastatik hastalıkta sırasıyla %95, %69 ve %16'dır (13). Çoğu endometrial kanser sporadik iken; %5 hastada 55 yaş öncesi prezentasyona sebep olan pozitif ailesel öykü vardır (17, 18, 19). Yaşam boyu kümülatif endometrium kanseri riski %1.7 iken, birinci derece akrabalarda endometrial kanser varlığında bu risk %3.1'e kadar çıkabilmektedir (19).

2.1.2. Etiyoloji

Endometrium kanseri etiyojisinde, östrojen replasman tedavisi (20, 21), endojen östrojen stimülasyonu (22), tamoksifen kullanımı (23, 24), obezite (25, 26, 27, 28, 29), diabet ve hipertansiyon (28, 30), polikistik over sendromu, erken menarş, geç menapoz (31, 32) ve nulliparite bulunmaktadır (33, 34).

İki yıl ya da daha uzun süre östrojen kullananlarda, endometrial karsinom riski kullanmayanlara göre 2-3 kat yüksektir. Süre ve doz arttıkça kanser riski de artmaktadır (20, 35). Östrojen tedavisine progesteron eklendiğinde endometrial kansere karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (34). Kombine oral kontraseptif kullanımı, endometrium kanseri riskini azaltır (20, 35).

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 (25, 36). Endometrial karsinomdan ölüm riski, vücut kitle indeksiyle doğru orantılı olarak artar ve kilo alımının engellenmesiyle bu riskin azaltılması mümkündür (37).

Diabetik hastalarda endometrium karsinomu sıklığı diabetik olmayanlara göre 2 kat fazladır (28, 30).

Endometrial karsinom riski 12 yaşından önce adet görenlerde daha fazla anovuluar siklus olması nedeniyle 1.6 kat, 52 yaşından sonra menapoza giren kadınlarda daha fazla östrojen uyarısı nedeniyle 2.4 kat artmıştır (31). Tüm epidemiyolojik çalışmalar, doğum yapmamış kadınlarda karşılanmamış östrojene bağlı kronik anovulasyon sonucu endometrium karsinomu riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (8).

Beslenme biçimi de son yıllarda risk faktörleri arasında sayılmaktadır (38, 29). Gelişmiş ülkelerde lif ve kompleks karbonhidrattan fakir, yağ ve proteinden zengin batı tarzı beslenmenin lösin düzeylerini yükselterek m-TORC1 aktivitesinde artışa sebep olduğu ve bunun sonucunda hiper-aktive m-TORC1 sinyal yolağı ile ilişkili Tip 2 diabet, kanser ve nörodejeneratif hastalıklara neden olduğu bildirilmiştir (25, 29). Ayrıca postmenopozal dönemde günde iki veya daha fazla kez alkol alımının östrojen seviyelerinde artışa sebep olarak endometrium karsinomu riskini artırdığı gösterilmiştir (39).

2.1.3. Koruyucu Faktörler

Kombine oral kontraseptiflerin uzun süre kullanılması endometrial karsinom oranlarında %50-80'e varan azalma sağlayabilmektedir (40).

Fiziksel aktivitenin endometrial karsinom üzerindeki net etkisi gösterilemese de; sedanter yaşamı engelleyerek ve obezite oranlarını azaltarak indirekt olarak koruyucu özelliğe sahiptir (41).

Birçok kronik hastalıkta tetikleyici olmasına rağmen, özellikle postmenopozal kadınlarda sigaranın endometrial karsinomda anlamlı azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (42, 43).

Yeşil çay ve kahvenin, endometrial karsinom riskini tüketim miktarları ile değişen oranlarda azalttığını gösteren meta-analizler mevcuttur (44, 45)

2.1.4. Endometrial Adenokarsinomların Klinikopatolojik Tipleri

Endometrial karsinomlar Bokhman tarafından patogenetik özelliklerine göre ikiye ayrılmıştır (2).

Tip 1 endometrial adenokarsinom, endometrial karsinomların %80-85'ini oluşturur ve çoğunluğu endometrioid tiptedir. Sıklıkla östrojen ile ilişkili olup, endometrial hiperplazi zemininde gelişir ve histolojik olarak düşük dereceli özelliktedir. Bu gruptaki hastalar obezite, nulliparite, endojen veya eksojen östrojen maruziyeti, diyabet, hipertansiyon, polikistik over sendromu, erken menarş ve geç menopoz gibi risk faktörlerine sahiptirler (4, 5, 42).

Tip 2 endometrial karsinom ise östrojen stimülasyonu veya endometrial hiperplazi ile ilişkisiz, agresif, sıklıkla metastaz yapan, kötü prognozlu ve histolojik olarak özellikle seröz ve berrak hücreli karsinom şeklinde olan daha yüksek dereceli gruptur (4, 5). Ancak her sınıflama modelinde gri zon bulunabileceğinden tümörleri iki gruba ayırmak her zaman basit olmayabilir; örneğin ER ve PR eksprese eden düşük dereceli bir grup endometrioid karsinom, östrojenden bağımsız olarak atrofik endometrium zemininde gelişebilir veya mevcut bir endometrioid karsinom, tümör progresyonu ile seröz karsinoma dönüşebilir (46).

Endometrial adenokarsinomların başlıca özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir (4, 8, 47).

Tablo 1: Endometrial adenokarsinomların başlıca özellikleri.

Özellikler	Tip1	Tip2
Menopoz durumu	Pre- veya peri-menopozal	Postmenopozal
Östrojen ilişkisi	+	-
Östrojen veya progesteron reseptörü	+	-
Komşu endometriyum	Hiperplastik	Atrofik/ kistik polip
Prekürsör lezyon	Atipik Hiperplazi, EIN	EIC
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 β -Katenin mutasyonu K-RAS mutasyonu	P53 mutasyonu

2.1.5. Moleküler Genetik Özellikler

Endometrial adenokarsinomların klinikopatolojik alt tiplerine göre moleküler genetik özelliklerinin de farklı olduğu dikkat çekmektedir.

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 (48, 49). Tip 1 (endometrioid) karsinomlarda 5 majör moleküler değişiklik tanımlanmıştır: PTEN mutasyonları (%30-60), PIK3CA mutasyonları (%26-39); mikrosatellit instabilite (%25-30); ARID1A (%29-39); K-RAS mutasyonları (%10-30) ve CTNNB1 (β -katenin) mutasyonları (%25-38) (46, 49, 50). Bu moleküler değişiklikler her vakada değişkendir, farklı kombinasyonlarda veya tek bir mutasyon şeklinde izlenebilirler.

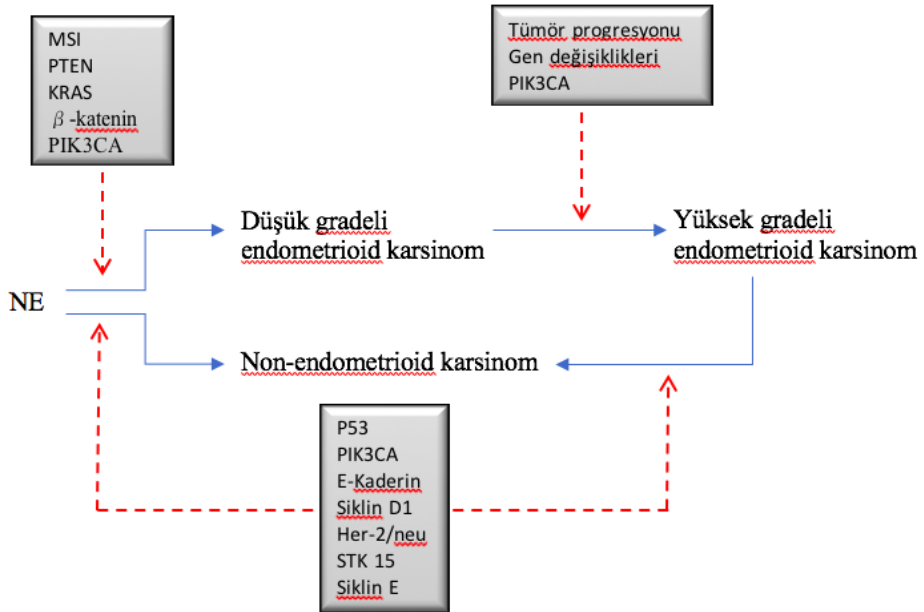
Tip 2 (non-endometrioid) karsinomlarda en sık gözlenen moleküler değişiklikler ise p53 mutasyonu, Her-2/neu amplifikasyonu, p16 inaktivasyonu, azalmış E-kaderin gen (CDH1) ekspresyonu, Siklin D1 (CCND1) ile Siklin E (CCNE) amplifikasyonları, ve kromozomal instabiliteyi indükleyen STK15 aşırı

ekspresyonudur (46, 49). Yukarıda bahsedilen moleküler değişikliklerin tip 1 ve tip 2 endometrial karsinom grupları arasındaki farklı dağılım oranları Liu ve ark.nın çalışmasında karşılaştırılmıştır (51) (Tablo 2).

Tablo 2: Tip 1 ve tip 2 endometrial karsinomlarda görülen majör genetik değişikliklerin karşılaştırılması (50, 51).

Genetik Değişiklik	Tip 1 karsinom (%)	Tip 2 karsinom (%)
PTEN inaktivasyonu	50-80	10
Mikrosatellit instabilite	20-45	0-5
K-RAS mutasyonları	10-30	0-5
β-katenin mutasyonları	20	0-5
P53 mutasyonları	10-20	90
Her2/neu aşırı ekspresyonu	10-30	45-70
P16 inaktivasyonu	10	40
E-kaderin alterasyonu	10-20	80-90
ARID1A mutasyonu	29-39	18-26

Ancak, son yıllarda artarak devam eden moleküler çalışmalar Bokhman'ın tanımladığı bu geleneksel ikili sınıflamanın; biyolojik, genetik ve patolojik özellikleri açısından homojen hastalık gruplarını tanımlayamadığını kanıtlamıştır. Tip 1 ve tip 2 tümörler arasında ortak özellikler bulunabileceği gibi her bir karsinom tipinin kendi içerisinde de heterojenite mevcuttur (52). Progresyon modeli olarak adlandırılan ve hiperplaziden karsinom gelişimine kadar meydana gelen genetik değişiklikler Şekil 1'de gösterilmiştir (46).



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

Tip 1 tümörlerde en sık görülen mutasyonlar

PTEN mutasyonu

PTEN (fosfataz ve tensin homoloğu) kromozom 10q23.3 üzerinde bulunan, tirozin kinaz fonksiyonu gösteren bir proteini kodlayan tümör süpresör genidir (46, 51, 53). PTEN proteini hem lipid hem de protein fosfataz aktivitesine sahiptir.

PTEN, fosfotidilinositol 3, 4, 5-trifosfat (PIP3) üzerinden, hücre sinyal transdüksiyon yollarını düzenler (8, 53). PTEN proteini, lipid fosfataz aktivitesi ile PIP3'ü deforsforile ederek fosfotidilinositol 4, 5-difosfat (PIP2) oluşumuna yol açarak fosfotidilinositol 3 kinaz (PI3K)/AKT olarak adlandırılan protein kompleksinin aktivitesini azaltır. PTEN mutasyonları sonucunda PI3K-AKT sinyal yolağının sürekli aktive hale gelmesi ile apoptoz engellenir ve kontrolsüz hücre büyümesi başlar (51, 54). Endometrial karsinomlarda çok sık görülen PTEN gen inaktivasyonu birkaç farklı mekanizma ile oluşabilir; somatik mutasyonlar, 10q23'te heterozigosite kaybı ve promoter hipermetilasyonu bunlardan bazılarıdır (46, 49).

Atipili ve atipisiz hiperplazilerin %15-55'inde PTEN mutasyonlarının mikrosatellit instabilite ile birlikte gözlenmesi, PTEN gen inaktivasyonunun endometrioid karsinom patogenezinde erken dönemde oluştuğunu düşündürmektedir (46, 49). Endometrial karsinomlarda PTEN mutasyonlarının prognostik önemi tartışmalıdır. Erken evre, non-metastatik hastalık ve uzamış sağkalım ile seyrettiği bildirilmişse de; çok sayıda çalışmada ileri evre ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (46).

Mikrosatellit instabilite

Endometrioid karsinom olgularının %20-45'inde gözlenen bir diğer önemli genetik değişiklik olan mikrosatellit instabilite (MSİ), genom üzerindeki tekrarlayıcı DNA-sekanslarının frame-shift mutasyonları ile karakterizedir (51). MSİ, ilk kez Lynch sendromu (herediter nonpolipozis kolorektal karsinom, HNPCK) olan hastalarda tespit edilmiştir ve bu sendroma sahip kadınlarda endometrial kanser en sık görülen ekstra-kolonik tümör tipidir. Sporadik endometrial kanserlerde %25 oranında MSİ tespit edilmiştir (55). Sporadik olgulardaki MSİ'nin en sık sebebi MLH1 "mismatch repair" geninin promotor bölgesinin metilasyonudur (51, 55, 56). Bunu diğer iki "mismatch repair" geni olan MSH2 ve MSH6'nın ekspresyon kaybı takip eder (51).

MSİ varlığı; PTEN mutasyonu, p53 aşırı ekspresyon kaybı ve iyi klinik seyir ile ilişkilidir. MSİ gözlenen olgularda beş yıllık sağkalım oranı %77 iken, MSİ olmayanlarda %48 olarak bildirilmiştir (57). MSİ tümör progresyonunda geç evrede görülen bir olaydır (46).

p53 mutasyonu

p53, 17p13 üzerinde lokalize bir tümör supresör genidir; DNA hasarına yanıt olarak hücre siklusunu durdurarak apoptozu başlatan genlerin düzenlenmesinden sorumlu olan bir transkripsiyon faktörü üretir (46). p53 mutasyonları endometrioid karsinomların %10-20'sinde gözlenir. Tümör derecesine göre değerlendirildiğinde; derece 3 tümörlerin yaklaşık %50'sinde p53 mutasyonları gözlenirken, derece 1 ve derece 2 endometrioid karsinomlarda çok daha az gözlenir. Bu bulgu tip 1 tümör gelişiminde p53 mutasyonunun -seröz tümörlerin aksine- geç moleküler bir olay olduğunu ve başlangıç aşamasından çok progresyon aşamasında etkili olduğunu desteklemektedir (53, 58).

ARID1A mutasyonu

ARID1A mutasyonu derece 1 ve derece 2 endometrioid karsinomların %29'unda, derece 3 endometrioid karsinomların %39'unda ve non-endometrioid (seröz ve berrak hücreli) karsinomların ise %18-26'sında tanımlanmıştır (50). ARID1A mutasyonlarının endometrial hiperplazilerde de belgelenmesi, karsinom gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir.

K-RAS mutasyonu

K-RAS genindeki mutasyonlar endometrioid karsinomların %10-30'unda tespit edilmiştir (59). K-RAS gen mutasyonlarının endometrial hiperplazilerde de benzer sıklıkta saptanması bu mutasyonların endometrial karsinom patogenezinde erken rolü olduğunu düşündürmektedir (46, 55).

β -katenin

Endometrioid karsinomların %20'sinde β -katenin proteinini kodlayan CTNNB1 geninde mutasyonlar tespit edilmiştir. Bu mutasyonun skuamöz morüller

içeren atipili hiperplazilerde de bildirilmesi, endometrial karsinom patogeneğinde erken evrede geliştiğini göstermektedir (46, 60).

Tip 2 tümörlerde en sık görülen mutasyonlar

p53 mutasyonu

Tip 2 karsinomun prototipi olan seröz karsinom olgularının %90'ında p53 tümör süpresör gen mutasyonu mevcuttur. Ayrıca, seröz karsinomun prekürsör lezyonu olan endometrial intraepitelyal karsinomların da yaklaşık %75'inde p53 mutasyonu gözlenmiştir. Bu durum p53 mutasyonlarının tip 2 tümörlerde erken tümör gelişimindeki rolüne işaret etmektedir (49, 52).

Her2/neu

Her2/neu (erbB2) onkogeni amplifikasyonu derece 2 ve derece 3 endometrioid karsinoma kıyasla non-endometrioid karsinoma daha yüksek sıklıkta görülmesi, karsinom progresyon sürecinde geç evrede rol oynadığını göstermektedir (51, 61). Ayrıca; Her-2/neu amplifikasyonu ileri evre, yüksek histolojik derece ve azalmış sağkalımla ilişkili kötü prognostik bir parametredir (51, 61-64).

Hereditör Endometrial Karsinom

Lynch sendromu (HNPCK) ve Cowden sendromu artmış endometrial karsinom ile ilişkili otozomal dominant, hereditör sendromlardır (65, 66). Lynch sendromu MLH1, MSH2, MSH6 veya PMS2 gibi "mismatch repair" genlerinin germline mutasyonları sonucu kolon, rektum ve endometrium karsinomlarına ek olarak over ve ürogenital sistemin tranzisyonel hücreli karsinomları ile ilişkilidir. Endometrial karsinomların yaklaşık %2'si Lynch sendromlu hastalarda görülür ve bunların çoğu alt uterin segment yerleşimli olup endometrioid histolojidedir. Mikroskopik incelemede, tümörü infiltre eden ve peritümöral lenfositler sporadik endometrial karsinoma göre daha yüksek oranlarda izlenir (67). Bu grup hastalarda oluşan endometrium karsinomları genelde sporadik vakalara göre daha genç yaşlarda ortaya çıkar ancak 60 yaşından sonra da görülmeleri olasıdır. Bu sendroma sahip kadınların %40-60'ı hayatları boyunca endometrial karsinom riski altındadır (66, 68). Bazı merkezler Lynch sendromu taramasında tümörün yerleşimi ve histolojik

özelliklerine öncelik verirken, Mills ve ark. ise yeni tanı alan tüm endometrial karsinomlu hastaların İHK ile taranmasını önermektedir (67, 69, 70).

Cowden sendromu, PTEN tümör supresör genindeki germline mutasyonlar sonucu artmış tiroid, meme ve endometrial malignitelerle ilişkili otozomal dominant bir hastalıktır. Bu gruptaki kadınlar için hayat boyu endometrial karsinom geliştirme riski %5-10 arasındadır (8).

Endometrial karsinomun genomik sınıflaması

The Cancer Genome Atlas (TCGA) araştırma grubu 2013 yılında mutasyon spektrumlarının entegrasyonu, kopya sayısı aberasyonları ve mikrosatellit instabilite durumuna dayanarak 232 endometrioid ve seröz karsinomlu hastadan oluşan çalışma popülasyonundaki endometrial karsinomları dört genomik sınıfa ayırmıştır; 1) POLE ultramutasyonlu (%7), 2) MSI hipermutasyonlu (%28), 3) kopya-sayısı düşük (CTNNB1 mutasyonlu, %39) ve 4) kopya-sayısı yüksek (p53 mutasyonlu, %26) (Şekil 2) (71). POLE ultramutasyonlu grup DNA replikasyonundan sorumlu POLE geninde yüksek mutasyon oranları yanı sıra; PTEN, PIK3R1, PIK3CA ve KRAS mutasyonları ile karakterizedir ve özellikle yüksek dereceli tümörlerde iyi prognozla ilişkilidir (71, 72). İkinci ve üçüncü gruplar çoğunlukla derece 1 ve derece 2 endometrioid karsinomları kapsamaktadır. Dördüncü grup ise; seröz karsinomları ve derece 3 endometrioid karsinomların %25'ini kapsamaktadır (71, 72). Her ne kadar moleküler genetik bulguların çakışması tümörleri keskin prognostik kategorilere ayırmamızı zorlaştırırsa da, POLE mutasyonlarının iyi prognoza işaret ettiğini ve seröz karsinomlarla ortak mutasyonları paylaşan endometrioid karsinomlu hastaların, seröz karsinoma yönelik tedavilerden faydalanabileceği söylenebilir.

	<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

Şekil 2: Endometrial karsinomun TCGA araştırma grubu tarafından tanımlanan 4 genomik alt grubu (73).

Son yıllarda önerilen yeni bir moleküler sınıflama yöntemi de Talhouk ve ark. tarafından tasarlanan Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE), TCGA araştırma grubunun moleküler alt gruplarına analog ancak özdeş olmayan 4 moleküler alt grup tanımlamıştır; “mismatch repair” eksik, POLE mutasyonlu, p53 aberran ve p53 wild-tip (74, 75, 76). Taze frozen dokusu gerektiren, pahalı ve sonuçlanma süresi uzun TCGA çalışmasından daha kost-efektif ve pratik olan ProMisE, özellikle yüksek dereceli endometrioid (derece 3) ve seröz karsinomları daha doğru bir şekilde subtiplemek için umut vaat etmektedir (77).

Sonuç olarak, endometrial karsinomların mutasyonel spektrumu karmaşık ve heterojendir. Bireysel somatik genetik sapmaların prevalansı tip 1 ve tip 2 karsinomlar arasında değişmekle birlikte; şimdiye kadar incelenen moleküler özelliklerin hiçbiri, tek bir tümör tipinde sınırlı değildir. Ayrıca, POLE mutasyonlarını saptamak için yapılması gereken sekans analizine alternatif kost-efektif yöntemler bulunmadan moleküler sınıflandırmayı rutin pratiğe uyarlamak mümkün görünmemektedir. Moleküler sınıflamanın mevcut klinik uygulamalara en iyi şekilde nasıl entegre edileceği ve hastalık seyrini nasıl etkileyeceği ileri klinik çalışmalarla belirlenmesi gereken araştırmaya açık konulardır (78, 79).

2.1.6. Endometrial Karsinomların Morfolojik Tipleri

Endometrial karsinomlar 2014 DSÖ'ye göre şu şekilde sınıflandırılmaktadır (5):

1. Endometrioid karsinom
 - i. Skuamöz diferansiasyon 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

2.2. Endometrioid Adenokarsinom

2.2.1. Klinik Özellikler

En sık bulgu postmenopozal kanamadır. Premenopozal hastalarda menometroraji şeklinde bulgu verebilir. Ortalama görülme yaşı 63'tür. Servikal stenozu olan hastalar; pelvik ağrı, pyometra veya hematometra ile başvurabilir (80).

2.2.2. Makroskopik Özellikler

Endometrioid tümörler; endometrial kaviteyi dolduran sesil polipoid kitleler, lokalize veya diffüz olabilen düzensiz plaklar veya nodüller şeklinde görülebilir. 'Vanishing' karsinom fenomeni olarak bilinen nadir olgularda ise küretajla tamamen örneklenen tümör dokusu nedeniyle makroskopik bakıda tümör bulunmayabilir.

Neoplastik doku genelde açık ten renginde, yumuşak ve değişen oranlarda hemorajik veya nekrotiktir. Tümörlerin bir bölümü alt uterin segment yerleşimli olabilir (15).

2.2.3. Mikroskopik Özellikler

Endometrioid karsinomlar tipik olarak; stratifiye veya psödostratifiye silindirik epitelle döşeli, orta büyüklükte, yuvarlak veya oval neoplastik glandların tek tek, kribriform veya villoglandüler paternde büyümesi ile meydana gelir. Ayrıca, glandları döşeyen hücrelerle benzer morfolojideki hücrelerin oluşturduğu değişen oranlarda solid büyüme görülebilir (81). Neoplastik hücre sitoplazmaları bazofilik, amfofilik veya soluk eozinofiliktir (81). Nükleer atipi, genelde hafif veya orta derecede izlenir. Yüksek derecede nükleer atipi de görülebilir, ancak bu özellik yaygın veya arşitektürel patern ile uyumsuz olduğunda seröz karsinom akla getirilmelidir (15, 81). Nükleol belirginliği az diferansiye karsinomlar dışında beklenen bir özellik değildir. Değişen oranlarda mitoz izlenir.

İyi diferansiye endometrioid karsinom ile atipili hiperplazi veya EIN arasındaki ayrım güç olmakla birlikte, patern analiziyle ayırıcı tanıya gidilebilir. Solid ya da kribriform yapı oluşturan glandlar nedeniyle glandlar arasındaki stromal dokunun kaybı, stromada dezmozplastik değişiklik veya yaygın papiller/villoglandüler patern karsinom lehine yorumlanmalıdır (82, 83, 84).

2.2.4. Immünohistokimyasal Özellikler

Endometrial adenokarsinomlar keratin (özellikle keratin 7, 8, 18 ve 19), vimentin, CA-125, EMA, Ber-EP4, B72.3 pozitifdir (85).

Yaklaşık olarak tüm endometrioid adenokarsinomlar CK 7 pozitifken, CK 20 negatiftir (86). Genellikle müsinöz diferansiyasyon gösteren varyantları CDX2 ve CEA ekspresyonu gösterirler (85).

Çoğu olguda östrojen ve progesteron reseptörü (ER ve 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 (64).

Derece 3 tümörlerin yaklaşık %50'sinde p53 mutasyonları gözlenirken, derece 1 ve derece 2 endometrioid karsinomlarda çok daha az gözlenir (53). Endometrial seröz karsinomların ise yaklaşık %75'inde p53 pozitifdir (87).

Schlosshauer ve ark.nın çalışmasında β -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).

2.2.5. Derecelendirme

Tümörün diferansiyasyon derecesi hem prognostik hem de tedavi yönetiminde büyük öneme sahip iyi bilinen prognostik göstergelerin başında gelir (90-92). Endometrial karsinomlar ilk kez 1973'te International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) derecelendirme sistemine göre sadece arşitektürel özelliklerine göre derecelendirilmişlerdir. Arşitektürel derecelendirme tümörün iyi diferansiye gland yapıları dışında içerdiği non-skumöz solid alan oranına göre yapılır; tümörde %5'i aşmayan solid alan varlığında derece 1, %6-50 oranında solid alan varlığında derece 2 ve %50'den fazla solid alan varlığında ise derece 3 olarak derecelendirilir. 1988'de FIGO derecelendirme sisteminin revize edilmesiyle, arşitektürel özelliklere nükleer özellikler de dahil edilmiştir (93). 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. Derece 2 nükleuslar ise derece 1 ve derece 3 arası nükleer özellikler sergiler (8, 16). Günümüzde geçerli olan FIGO 2009 revizyonunda endometrioid adenokarsinomlar aynı şekilde derecelendirilmektedir (9) (Tablo 3). Tip 1 (endometrioid ve müsinöz karsinom) endometrial karsinomlar haricindeki diğer tüm endometrial karsinom tipleri (seröz, berrak hücreli, andiferansiye karsinomlar ve karsinosarkomlar) yüksek dereceli, agresif seyirli tümörler olarak kabul edilirler ve bu tümörlerde derecelendirme yapılmaz (8).

Tablo 3: FIGO 2009 histolojik derecelendirme sistemi (8, 16, 92).

Nükleer Derece	Arşitektürel Derece
Derece 1	Derece 1
Oval ve hafifçe genişlemiş nükleuslar Düzenli kromatin dağılımı Düşük mitotik aktivite	Solid alanlar tümörün %5'inden daha az
Derece 2	Derece 2
Derece 2 ve 3 arası nükleer özellikler	Solid alanlar tümörün %6-50'si
Derece 3	Derece 3
Belirgin irileşme (normalin 1.5-2 katı) Pleomorfizm (x10'luk objektifte seçilebilir) Düzensiz ve kaba kromatin Belirgin eozinofilik nükleol Anormal mitozlar	Solid alanlar tümörün %50'sinden daha fazla

Tümörün kendi içerisinde belirgin arşitektürel derece farklılıkları izlenebilir. Endometrioid adenokarsinomlarda %30'a varan oranlarda skuamöz diferansiyasyon gözlenir (81, 82). Bu tümörlerde histolojik derecelendirme yapılırken, skuamöz diferansiyasyon alanlarını solid büyüme paterninden ayırt etmek önemlidir (94, 95, 96). Solid komponentin, kötü diferansiye non-keratinize skuamöz hücreli karsinomu andırdığı olgularda Soslow ve arkadaşları bu tümörlerin FIGO derece 3 olarak derecelendirilmesini önermektedir (79). FIGO derecelendirme kurallarında hiç bahsedilmeyen ve bazı tümörlerde nadiren izlenebilen, güçlükle seçilebilen lümenlere sahip, glandüler konfluen, mikroasiner paterndeki glandların solid alan olarak kabul edilmesi gerektiği bildirilmiştir (79). Ancak, küçük miktarlardaki solid komponent alanlarını fark etmek ve özellikle immatür skuamöz epitel varlığında bu alanlarda skuamöz/non-skuamöz ayrımını yapmak her zaman kolay değildir (10, 79).

Belirgin nükleer atipi varlığı, derece 3 nükleer atipi anlamına gelmektedir. Bir tümör arşitektürel olarak derece 1 veya 2 özelliklere sahip iken nükleer özellikler derece 3 ise, tümörün son histolojik derecesi bir üst kademeye yükseltilmelidir (8, 10, 97, 98). FIGO derecelendirme sisteminde tümör derecesini bir üst kademeye yükseltmek için gerekli atipinin kriterleri tanımlanmamıştır. Bu eksiklik, nükleer derecelendirmeyi oldukça subjektif ve tekrarlanabilirliği düşük bir parametre kılmaktadır. Zaino ve arkadaşlarına göre nükleer atipi tümörün %50'sinden fazlasında izleniyorsa, arşitektürel derece 1 veya 2 tümörler bir üst kademeye yükseltilebilir (16). Nükleer derecelendirmenin subjektivitesini azaltmaya yönelik başka bir çalışmada ise, Zaino tarafından tanımlanan belirgin nükleer atipi kriterleri modifiye edilerek

genişletilmiştir (92). Buna göre pleomorfik hücreler en az bir büyük büyütme (20x objektif) alanını kaplıyorsa, belirgin atipi olarak kabul edilmiştir.

Nükleer özelliklerin yeterince atipik olduğundan emin olmak için günlük rutin sırasında kendi kendimize şu soruları sorabiliriz: “Atipik odak küçük büyütmede (10x objektif) mi yoksa büyük büyütmede (20x objektif) mi göze çarpıyor?” ve “Atipi 3-puanlık bir ölçekte skorlandığında, 3 alacak kadar belirgin mi?”. Her iki sorunun da cevabı evet ise bulguların yaygınlığını belirlemek için tümörün tamamı örneklenmelidir. Atipi bulguları difüz ise tümörün bir kısmı veya tamamının seröz veya berrak hücreli karsinom yönünden sorgulanması, şüphe halinde ek çalışmalar ile tanının netleştirilmesi gerekir (79). Nükleer ve arşitektürel derece arasında belirgin farklılık olması endometrioid karsinomlarda sık gözlenen bir özellik değildir; bu durumda non-endometrioid bir tümör olasılığı tekrar gözden geçirilmelidir (4, 5). Mitotik aktivite bağımsız bir histolojik değişkendir, ancak düşük dereceli tümörlerde nadiren bulunur ve artan nükleer derece ile doğru orantılı bir artış gösterir (8).

Yaygın kullanımına ve yüksek prognostik değerine rağmen, FIGO derecelendirme sisteminin, küçük miktarlarda solid komponenti ayırt etmek, solid alanlarda skuamöz/non-skuamöz ayrımı yapmak ve nükleer atipiyi kategorize etmek gibi değerlendirmesi zor ve subjektiviteye yatkın histolojik özellikler içermesi nedeniyle subjektiviteyi azaltmaya yönelik alternatif derecelendirme sistemleri önerilmiştir (10, 11, 12). Literatürde FIGO derecelendirme sisteminin tekrarlanabilirliği birçok çalışmada orta düzeyde bulunurken, sadece Nielsen ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek düzeyde bulunmuştur (10, 11, 11 97, 99-101). Bu dezavantajlar nedeniyle, prognostik gücü kaybetmeden tekrarlanabilirliği geliştirme amacıyla, endometrial karsinomu derecelendirmek için çeşitli alternatif derecelendirme sistemleri önerilmiştir (10-12, 97). Lax ve ark. tarafından önerilen ikili (binary) derecelendirme sistemi; solid komponent oranı, myometrial invazyon paterni ve nekroz varlığına dayanmaktadır. Bu özelliklerden sadece birinin gözlendiği tümörler düşük dereceli, ikisi veya üçünün gözlendiği tümörler ise yüksek dereceli olarak derecelendirilmiştir (10). Alkushi ve arkadaşları da endometrioid adenokarsinomlarda prognostik önemi kanıtlanmış histolojik parametrelerden arşitektürel patern, nükleer atipi ve mitotik indeksi değerlendirerek tümörleri düşük ve yüksek dereceli olacak şekilde iki grupta derecelendirmeyi önermişlerdir (12). Önerilen alternatif derecelendirme sistemleri, yüksek tekrarlanabilirlik ve

interobserver uyum oranları yanı sıra tedavi yaklaşımında belirsizlik yaratan intermediyer derece içermemeleri nedeniyle FIGO derecelendirme sistemine çekici birer alternatiftir (10-12, 98, 102). Bu konudaki en güncel öneri, mevcut FIGO derece 1 ve 2'yi düşük dereceli, derece 3'ü ise yüksek dereceli olarak kabul eden iki kademeli derecelendirme sistemine geçişi desteklenmektedir (79, 103, 104).

2.2.6. Prognostik Faktörler

Endometrial karsinomlar için Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun çalışmalarına dayanılarak rekürrensi belirlemek için çeşitli risk faktörleri belirlenmiştir. Bu faktörler, uterin ve ekstrauterin olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (8, 105, 106). Uterin faktörler; histolojik tip, histolojik derece, evre, myometrial invazyon derinliği, servikal stromal tutulum, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı, atipili endometrial hiperplazi varlığı, hormon reseptör durumu, DNA ploidi ve S-faz fraksiyonunu içerirken ekstrauterin faktörler adneksiyel yayılım, intraperitoneal metastaz varlığı, pozitif periton sitolojisi ile pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı içermektedir (8, 107).

Tablo 4: Endometrial karsinomda tanımlanan prognostik faktörler.

Uterin Faktörler	Ekstraterin Faktörler
1.Histolojik tip	1.Adneksiyel yayılım
2.Derece ve Evre	2.Peritoneal metastaz
3.Myometrial invazyon derinliği	3.Pozitif peritoneal sitoloji
4.Servikal stromal invazyon	4.Pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı
5.Lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı	
6.Atipik endometrial hiperplazi varlığı	
7.Hormon reseptör durumu	
8.DNA ploidi ve S faz fraksiyonu	

Histolojik tip

Tümörün histolojik tipi prognostik değeri yüksek bir parametredir. Endometrioid karsinomlar ve subtipleri; lokalize hastalık ile kendini gösteren, genellikle östrojen maruziyeti ile ilişkili, iyi diferansiyel ve iyi prognozlu tümörlerdir (106). Tip 2 endometrial karsinom grubu içerisinde yer alan seröz ve berrak hücreli

tipler ise; daha agresif, genellikle östrojen maruziyeti ve endometrial hiperplaziler ile ilişkili olmayan tümörlerdir (108, 109). Tip1 karsinomların %82'si derece 1 veya 2 tümörlerdir ve %69'u sadece yüzeysel myometrial invazyon gösterir. Öte yandan tip 2 karsinomların %63'ü kötü diferansiyedir ve %66'sı derin myometrial invazyon gösterir. Tip 1 (endometrioid) karsinomların 5 yıllık yaşam oranı (%86), tip 2 karsinomlardan (%59) yüksektir (2).

Derece ve evre

Endometrioid karsinomlarda nükleer morfoloji ve glandüler diferansiyasyon oranları dikkate alınarak FIGO 2009 derecelendirme sistemine göre değerlendirme yapılmaktadır (93). Derece, myometrial invazyon derinliği ve aynı evredeki hastaların sağ kalım oranları ile koreledir (91, 92).

Cerrahi evreleme, tanı sırasında hastalığın yaygınlığını yansıtır. Prognozu belirlemede ve tedavi planının oluşturulmasında kullanılan en güçlü prognostik belirteçtir (107).

Günümüzde yaygın olarak 2009 FIGO evreleme sistemi kullanılmaktadır (110). Ancak Union for International Cancer Control ve American Joint Committee on Cancer tarafından önerilen TNM evreleme sistemi de FIGO sistemi ile büyük ölçüde uyumludur (111) (Tablo 5). 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 hastalarında %50-60 olup, evre III'de bu oran %15-25'e düşerken, evre IV'de daha da düşüktür (112).

Tablo 5. Endometrial karsinomun FIGO ve TNM evreleme sistemleri (107, 110, 111).

Tümör yerleşimi	Yaygınlık	TNM grubu	FIGO evresi
Primer tümör değerlendirilemiyor	UD	Tx	UD
Primer tümör izlenmiyor	UD	T0	UD
Tümör uterusu sınırlı	İn situ karsinom (preinvaziv karsinom)	Tis	IA
	Tümör endometriuma sınırlı veya myometrial invazyon <%50	T1a	IA
	Myometrial invazyon >%50	T1b	IB
Tümör servikal stromaya invaze fakat uterusu sınırlı	Tümör uterusu ve servikal stromaya invaze	T2	II
Uzak metastaz olmaksızın uterusu dışına uzanım	Serozal veya adneksiyel tutulum (direkt uzanım veya metastaz)	T3a	IIIA
	Vajinal ve/veya parametrial tutulum	T3b	IIIB
Lenf nodu metastazı	Pelvik lenf nodu metastazı	N1	IIIC1
	Paraaortik lenf nodu metastazı ± pelvik lenf nodu metastazı	N2	IIIC2
Mesane ve/veya bağırsak mukoza tutulumu veya uzak organ tutulumu	Mesane mukozası ve/veya bağırsak mukozası tutulumu	T4	IVA
	Abdominal metastazın da dahil olduğu uzak organ tutulumu ve/veya inguinal lenf nodu metastazı	M1	IVB

TNM evre gruplandırması: Evre IA: T1aN0M0; Evre IB: T1bN0M0; Evre II: T2N0M0; Evre IIIA: T3aN0M0; Evre IIIB: T3bN0M0; Evre IIIC1: T1/T2/T3N1M0; Evre IIIC2: T1/T2/T3N2M0; Evre IVA: T4N0-2M0; Evre IVB: T1-4N0-2M1. UD: uygun değil.

Myometrial invazyon derinliği

Myometrial invazyon derinliği, lenf nodu metastazı ve genel sağkalım açısından tümörün diferansiyasyon derecesinden bağımsız bir prognostik prediktör olduğu için 20 yılı aşkın bir süredir FIGO evreleme sisteminin vazgeçilmez bir komponentidir (8, 107). Özellikle evre 1 ve 2 hastalarının davranışını belirlemede önemlidir (113). Myometrial invazyon görülmeyen vakalarda rekürrens oranları da oldukça düşüktür. Derin myometrial invazyon varlığı, kötü prognoz ile ilişkilidir (114). FIGO 2009 sisteminde endometriuma sınırlı veya myometriumun yarısından azını invaze eden tümörler evre IA; myometriumun yarısından fazlasını invaze edenler evre IB olarak iki gruba ayrılmaktadır (110).

Myometrial invazyonu değerlendirirken tümörün en derin olduğu yerin endometrium-myometrium bileşkesine olan uzaklığı ölçülmelidir. Ancak bu ölçüm, endo-myometrial bileşkenin düzensizliği nedeniyle her zaman kolay olmaz. Literatürde, myometrial invazyon derinliğinin ölçümünde %30'a varan oranlarda uyumsuzluk bildirilmiştir (115).

Myometriumun mikrokistik, elonge ve fragmante (MELF) invazyon paterninde invazyon derinliği ölçümünde dezmozoplazi varlığı tek başına yeterli kabul edilmediğinden, seviyeli kesitler veya malign tümör hücrelerini gösterebilmek için sitokeratin boyaları önerilmektedir (107). Ayrıca myometrial invazyonun, karsinomun adenomyozis odaklarına ilerlemesinden ayrımı önemlidir. Gerçek tümöral invazyon derinliğinden daha derinde bulunan adenomyoziste karsinomun varlığının prognozu kötüleştirmediğı bildirilmiştir (116). Ancak bu konudaki güncel öneri, klinik önemi belirsiz olduğundan adenomyozis odaklarının tümöral derinlik ölçümüne dahil edilmesi gerektiğı şeklindedir (107).

Servikal stromal invazyon

Servikal stromal tutulum; yüksek derece, invazyon derinliği ve tümör volümünde artış ile yüksek rekürrens oranıyla ilişkilidir (8, 117). Uterusa sınırlı fakat servikal stromaya uzanım gösteren tümörler evre II olarak sınıflandırılır. Evre I tümörler ile benzer seyir gösterdiklerinin kanıtlanması üzerine; 2009 yılından beri servikal yüzey epiteli veya endoservikal gland tutulumu gösteren tümörler, FIGO tarafından evre II olarak değerlendirilmez (107).

Lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı

Lenfovasküler invazyon (LVİ); endometrial adenokarsinomlarda sık görülmeyen bir bulgu olsa da derin myometrial invazyon, agresif hücre tipleri ve azalmış histolojik diferansiasyon ile sıklığı artış gösterir (118). Evre I endometrial karsinomlarda nüksü tahmin etmede önemli bir prognostik faktördür. Enomoto ve ark. lenfovasküler invazyonlu hastalarda beş yıllık sağkalım oranını %73.4 olarak bulurken, lenfovasküler invazyonu olmayan kadınlarda bu oranı %91.5 olarak bulmuştur (119).

Endometrioid endometrial adenokarsinomlu vakaların yaklaşık %10'unda pelvik lenf nodu metastazı görülür (120). Bunların da üçte birine, paraaortik lenf nodu metastazı eşlik eder. Ekstrauterin faktörler arasında en önemli prognostik faktör paraaortik lenf nodu metastazıdır ve metastatik lenf nodu sayısı arttıkça yaşam süresi kısalmır (121).

Atipik endometrial hiperplazi varlığı

Atipili hiperplazi ve bazı metaplazilerin (özellikle silyalı ve eozinofilik değişiklik) varlığı, düşük dereceli ve invazyon göstermeyen tümörlerle koreledir. Yüksek dereceli tümörler ise atrofik endometriumlarda sık görülür (122).

Hormon reseptör durumu

Çok sayıda çalışmada; hormon reseptör varlığı histolojik diferansiasyon, FIGO evresi ve sağkalım süreleri ile korele olarak değerlendirilmiştir. Östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü bulunması daha iyi prognozla ilişkilidir (123, 124).

DNA Ploidi ve S-Faz Reaksiyonu

Endometrial karsinomların 2/3'ü diploid hücrelerden oluşur (8). DNA ploidi sağkalımı etkileyen bağımsız bir prognostik faktördür (113, 125). Diploid tümörler; az agresif hücre tipi, daha iyi histolojik diferansiasyon ve yüzeyel myometrial invazyon ile ilişkilidir (8, 106).

Retrospektif çalışmalarda; anöploid tümörlerin diploid tümörlere göre daha yüksek mortalite oranlarına sahip olduğu, lenfovasküler invazyon içeren tümörlerin içermeyenlere göre daha yüksek sıklıkta anöploid oldukları belirtilmiştir. Ayrıca anöploidi varlığının kötü klinik seyir ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (113, 126).

2.2.7. Prognoz ve Tedavi

Endometrioid karsinomlar komşu organlara direk yayılım, transperitoneal ve transtubal yol ile yayılım yanı sıra lenfovasküler boşluk invazyonu ile uzak organlara metastaz yapabilir (8). Lenfatik yol ile metastazlar, hematojen yayılıma göre daha yaygındır. Ancak mediastinal lenf nodu metastazı olmadan akciğer tutulumunun olması, hematojen yayılımın hastalığın erken dönemlerinde meydana gelebileceğinin işaretidir. Lenfatik yol ile paraaortik, hipogastrik, eksternal iliak, kommon iliak, obturator ve çok daha az sıklıkta da sakral, mediastinal, inguinal ve supraklavikular lenf nodlarına yayılım izlenebilir (127, 128).

Endometrioid karsinomun villoglandüler, sekretuar ve silyalı alt tiplerinin bütün prognostik özellikleri ve tedavileri düşük dereceli endometrioid karsinomlar ile benzerlik gösterir (8). Skuamöz diferansiasyon gösteren alt tipler ise düşük dereceli yüzeyel invaziv tümörler olup nadiren vasküler invazyon gösterirken yüksek dereceli

tümörler derin myometrial invazyon, artmış vasküler invazyon ve pelvik/paraaortik lenf nodu metastazı sıklığı gösterirler (8).

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 (36, 112, 129, 130, 131). Ancak bu oranlar, yaş, histolojik alt tip, derece ve evreye bağlı olarak büyük varyasyonlar 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 (7, 132).

Çoğu endometriod karsinom olgusu erken evrede tanı almasına rağmen hasta özellikleri ve tümörün histopatolojik özelliklerindeki farklılıklar nedeniyle prognoz ve önerilen tedavi yaklaşımları değişkenlik gösterir (7).

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 metastazı 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 (6, 7).

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 (6, 7). Geç evre endometrioid ile seröz ve berrak hücreli karsinomlarda ise adjuvan radyoterapi ve/veya kemoterapi önerilir (6, 7). Cerrahi ve radyoterapi uygulamasına rağmen, evre 3 tümörlerin %50'si rekürrens gösterir ve bu hastaların yaklaşık yarısı uzak organ metastazları nedeniyle kaybedilir (8).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Bu çalışmaya (İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Etik kurul 14.11.2018 gün ve 376 no'lu kararı ile), İKÇÜAEAH Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1 Ocak 2008-31 Aralık 2013 tarihleri arasında endometrioid tipte endometrial adenokarsinom tanısı almış toplam 296 olgu dahil edildi. Hastalara ait demografik (yaş), klinik (operasyon tarihi, FIGO evresi, nüks varlığı, ameliyat sonrası takip süresi, ölüm tarihi) ve histopatolojik (servikal stromal invazyon, myometrial invazyon, histolojik derece ve lenf nodu metastazı) Probell Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) verilerinden ulaşıldı. Tanı anında eş zamanlı malignitesi bulunmayan ve TAH-BSO uygulanmış hastalar seçildi. Olgulara ait H&E boyalı preparatlar Tıbbi Patoloji Arşivi'nden çıkarıldı ve Dr. L.G.M. tarafından her olgudan tümörü temsil eden, en çok tümör dokusu içeren, fiksasyon ve takip kalitesi en yüksek, en az 2 adet lam (aralık: 2-15 lam) seçildi. Yeterli kalitede tümör dokusu içermeyen az sayıda olgunun operasyon öncesi P/C lamları da değerlendirmeye dahil edildi. Tümör dokusunun tamamının yetersiz veya otolitik olduğu 23 olgu çalışmadan dışlandıktan sonra 273 olgu çalışma popülasyonunu oluşturdu.

Yeniden derecelendirme sırasında gözlemcilerin kör değerlendirme yapabilmesi için olgulara ait tüm lamlar olgu sıra numarasına göre etiketlendi. Ayrıca her olguda servikal stromal invazyon varlığı ve myometrial invazyon derinliği tekrar değerlendirildi.

3.2. Histolojik Derecelendirme Yöntemleri

Çalışma olguları bir gözlemci (Dr L.G.M.) tarafından farklı derecelendirme sistemlerinde kullanılan; solid komponent oranı, tümör nekrozu, invazyon paterni, nükleer atipi ve mitoz sayısı gibi histolojik özellikler açısından mikroskopik olarak değerlendirildi (10, 93). Elde edilen bulgular doğrultusunda çalışma olguları ikili derecelendirme sistemi ve modifiye Nottingham derecelendirme sistemlerine göre de derecelendirildi (10, 12). Daha sonra, bu parametrelerin tekrarlanabilirliğini ölçme amacıyla 3 gözlemci (bir asistan doktor ve jinekopatolojide deneyimli 2 uzman patolog) tarafından, birbirlerinden bağımsız şekilde tekrar gözden geçirilerek 3 farklı derecelendirme sistemine göre derecelendirildi.

2009 FIGO derecelendirme sisteminde olgular arşitektürel ve nükleer özelliklerine göre değerlendirildi. Nükleer derece; nükleer boyut, pleomorfizm, hiperkromazi, nükleol belirginliği ve mitotik aktivite kriterlerine, arşitektürel derece ise; solid komponent oranına göre belirlendi (Bkz. Tablo 3, Genel bilgiler). Solid tümör oranını belirlerken skuamöz diferansiasyon alanları dahil edilmedi. Arşitektürel olarak derece 1 ve derece 2 olarak değerlendirilen karsinomlarda, belirgin nükleer atipi varlığında (derece 3 nükleus) tümör derecesi bir ileri derece olacak şekilde artırıldı (8, 10, 92).

İkili derecelendirme sisteminde Lax ve ark.nın kriterleri kullanılarak tümörler düşük ve yüksek derece olmak üzere iki sınıfta gruplandırıldı (Tablo 6). Bu kriterler:

1- %50'den fazla solid neoplastik komponent; solid tümör oranı, skuamöz diferansiyasyon alanları da dahil edilerek hesaplandı.

2- İnfiltratif invazyon paterni; itici tarzda, lobüle şekilde büyüme paterni sergileyen tümörler ekspansil kabul edilirken endo-myometrial bileşke altına düzensiz şekilde uzanan tek bir tümöral gland, kordon veya tümör kümesi infiltratif kabul edildi. Adenomyoz varlığında, bu alanlardaki neoplastik glandların infiltratif olarak değerlendirilmemesi için ekstra dikkat sarfedildi. Endometriumda sınırlı tümörlerde bu özellik aranmadı.

3- Tümör nekrozu; canlı tümör komşuluğunda bulunan, genelde hayalet hücre silüetlerinin izlendiği koagülatif nekroz alanları tümör nekrozu olarak kabul edildi. Skuamöz epitel alanları içerisindeki nekrotik debriler veya tek hücre nekrozları nekroz olarak kabul edilmedi (10).

Arşitektürel bulgulardan sadece 1'inin gözleendiği tümörler Düşük Dereceli, 2'si veya 3'ünün gözleendiği tümörler ise Yüksek Dereceli olarak sınıflandırıldı.

Tablo 6: Endometrioid tipte endometrial adenokarsinomlar için ikili derecelendirme sistemi.

Arşitektürel bulgu	İkili Derecelendirme Sistemi
\geq %50 solid komponent	-/-/- } Düşük Dereceli +/-/- }
İnfiltratif invazyon paterni	+ / + / - } Yüksek Dereceli + / + / + }
Tümör nekrozu	

Modifiye Nottingham derecelendirme sisteminde ise; meme ve overin endometrioid karsinomlarında prognostik değeri kanıtlanmış derecelendirme sistemleri sunan Elston ve ark. ile Silverberg ve ark.nın çalışmalarında olduğu gibi arşitektürel patern, nükleer atipi ve mitotik aktiviteden oluşan 3 faktör değerlendirildi (83, 133) (Tablo7).

- 1- Arşitektürel değerlendirme: Alkushi ve ark.nın çalışmasına benzer şekilde skorlama yapıldı (12). Tümörün %50'sinden fazlası glandüler morfolojide ise 1 puan, %50'sinden fazlası solid morfolojide ise 2 puan verildi. Ayrıca, skuamöz diferansiyasyon alanları da solid tümör alanı olarak kabul edildi.
- 2- Değerlendirilen ikinci faktör olan nükleer atipi: Zaino ve ark.nın önerdiği şekilde tümörün yarısından fazlasına hakim olan nükleer özellikler dikkate alınarak skorlandı. Buna göre normal bir endometrial gland hücresinin 2 katı çapında, kromatin kümeleşmesinin olmadığı, nükleolün izlenmediği, düzenli, uniform, veziküler nükleusların izlendiği derece 1 nükleer özellikteki alanlar ile normal bir endometrial gland hücresinin 2-4 katı çapında, küçük, dikkat çekmeyen nükleoller olan, az miktarda kromatin kümeleşmesinin izlendiği ancak bizar nükleusların izlenmediği derece 2 nükleer özellikteki alanlara 1 puan; normal bir endometrial gland hücresinin 4 katından büyük, belirgin şekil ve boyut farkının dikkati çektiği, kaba kromatin, düzensiz nükleer kontürlere ve iri, eozinofilik nükleole sahip hücrelerin görüldüğü alanlara da 2 puan verildi (12, 83, 16). Nükleer derecelendirmede; tümörün diferansiyasyon gösteren alanlarından uzak durularak klasik endometrioid morfolojideki tümör nükleuslarına bakıldı.
- 3- Mitoz sayısı: tümörün aktif olarak büyüdüğü periferik alanlar başta olmak üzere mitotik aktivitenin en fazla olduğu düşünülen alanlardan yapıldı. Mitoz

tanımlaması katı kriterlerle sınırlandırılarak; subjektiviteyi en aza indirmek amaçlandı. Buna dayanarak metafaz, anafaz veya telofaz aşamalarındaki nükleuslar ve atipik mitotik figürler (tripod veya tetrapod oluşumu gibi) mitoz olarak sayılırken; hiperkromatik ve apoptotik nükleuslar dışlandı. İnflamatuvar veya dejenere hücreler, hematoksilen çökmesi veya benzeri artefaktların yoğun olduğu alanlara dikkat edilerek mitoz sayımından kaçınıldı (83, 134). Olympus CX41-RF mikroskopta 10 BBA'daki mitotik figürler sayıldı (10x oküler, 40x objektif, FN: 22 mm ve görüş sahası 0,55 mm²). Mitoz sayısı 6'dan az ise 1 puan, 6 ve üzerinde ise 2 puan olarak skorlandı (135).

Toplam skoru 3 ve 4 puan olan tümörler derece 1; 5 ve 6 puan olan tümörler derece 2 olarak gruplandırıldı.

Gözlemcilere yeniden değerlendirme sırasında rehber olması amacıyla FIGO, İkili ve Modifiye Nottingham derecelendirme sistemlerinin histolojik kriterlerinin yazılı birer kopyası verildi (10, 12, 93).

Tablo 7: Endometrioid tipte endometrial adenokarsinomlar için önerilen modifiye Nottingham derecelendirme sistemi.

≥ %50 solid komponent	Nükleer Atipi	MF/10BBA	Skor*
yok	Hafif-Orta	<6/10	1
var	Belirgin	≥6/10	2

*Toplam Modifiye Nottingham skor 3/6 ve 4/6= Derece 1, 5/6 veya 6/6= Derece 2.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama ± standart sapma, olarak verildi.

Sağkalım, operasyon tarihi ile endometrial karsinoma bağlı ölüm tarihi veya son kontrol tarihi arasında kalan süre ile ölçülen “hastalık spesifik sağkalım” olarak tanımlandı. Takip süresi ise operasyon tarihinden ölüm veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Endometrial karsinom dışında diğer sebeplerden ölen 37 hastanın dahil edilmemesi nedeniyle sağkalım analizleri 236 hasta üzerinden

gerçekleştirildi. Sağkalım süreleri Kaplan-Meier analizi ile; yaş, ilk FIGO derecesi, FIGO evresi, servikal stromal invazyon, myometrial invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, solid komponent oranı, invazyon paterni, nekroz varlığı, ikili derecelendirme sistemi, nükleer atipi, mitoz ve modifiye Nottingham derecelendirme sistemi grupları arası sağkalım süreleri karşılaştırmaları ise Log-Rank testi ile yapıldı. Sağkalıma etkili faktörlerin çok değişkenli analizi, Cox regresyon analizi ile yapıldı. Çalışma %95 güven düzeyinde yapıldı. Kategorik değişkenler arası ilişkiye Ki-Kare testi ile bakıldı. Tüm istatistik testleri çift yönlü olarak yapıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

RStudioVersion 1.1.456 (RStudio Team (2015). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA URL <http://www.rstudio.com>) programında irr paketi ile 3 gözlemcinin gözlemciler arası uyumunu değerlendirmede ve uyum yüzdelerini hesaplamada Fleiss kappa (κ) istatistiği kullanıldı. $\kappa \leq 0,20$ önemsiz uyumu, $0,21 \leq \kappa \leq 0,40$ hafif uyumu, $0,41 \leq \kappa \leq 0,60$ orta derecede uyumu, $0,61 \leq \kappa \leq 0,80$ önemli derecede uyumu, $0,81 \leq \kappa \leq 1,00$ ise mükemmel uyumu ifade etmektedir.

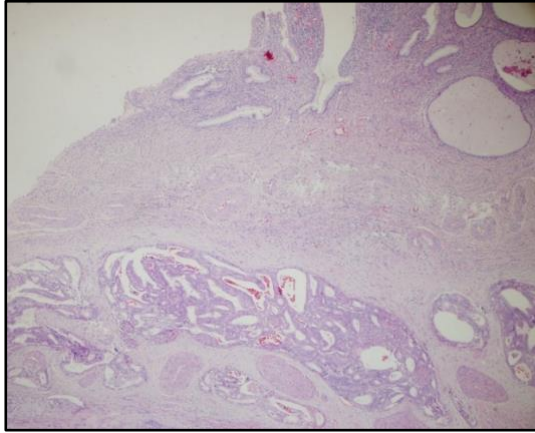
4. BULGULAR

Bu çalışmada 1 Ocak 2008-31 Aralık 2013 tarihleri arasında İKÇÜAEAH Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda endometrioid tipte endometrial adenokarsinom tanısı alan toplam 273 olgu değerlendirildi.

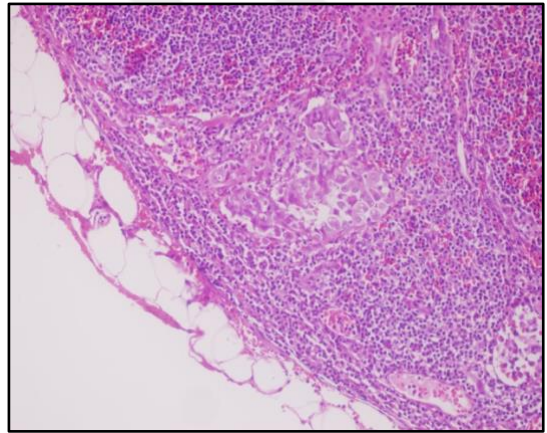
4.1. Demografik, Klinik ve Histopatolojik Bulgular

Çalışmamızdaki olguların median yaşı 59 (SD \pm 9,41) olarak saptanmış olup; yaş aralığı 36 ile 83 arasında değişmekte idi. Olguların 139 (%50,9)'u 60 yaş altında, 134 (%49,1)'ü ise 60 yaş ve üzerinde bulundu.

Çalışmamızda değerlendirilen 273 adet endometrioid karsinom olgusunun 23 (%8,4)'ünde servikal stromal invazyon, 184 (%67,4)'ünde myometriyumun üst yarısına invazyon, 89 (%32,6)'unda myometriyumun alt yarısına invazyon izlendi. Lenf nodu disseksiyonu yapılan 247 olgudan 227 (%92)'sinde lenf nodu metastazı izlenmezken, 8 (%3,2)'inde pelvik lenf nodu metastazı, 12 (%4,8)'sinde paraaortik lenf nodu metastazı izlendi (Resim 1-2).



Resim 1: Servikal stromal invazyon (H&E, x4).



Resim 2: Lenf nodu metastazı (H&E, x10).

Tanı anında olguların 236 (%86,4)'sı evre I (177 (%64,8)'si evre IA ve 59 (%21,6)'u evre IB), 15 (%5,5)'i evre II, 20 (%7,3)'si evre III (2 (%0,7)'si evre IIIA, 8 (%2,9)'i evre IIIC1 ve 10 (%3,7)'u evre IIIC2) ve 2 (%0,7)'si evre IVB olarak değerlendirildi. Evre IIIB ve IVA olan olgu saptanmadı. Olguların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

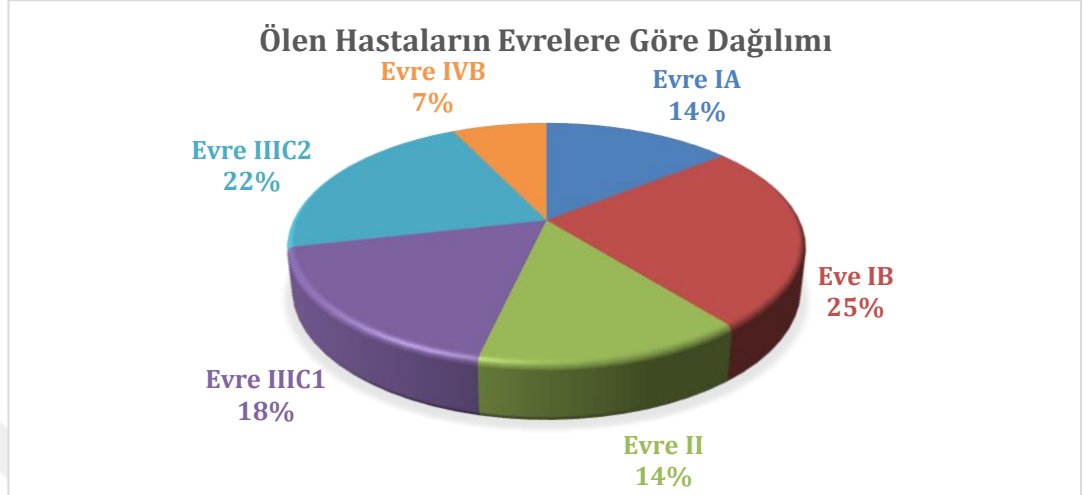
Tablo 8: Olguların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri.

Özellik	Hasta Sayısı, n (%)
<u>Yaş (yıl)</u>	
<60	139 (%50,9)
≥ 60	134 (%49,1)
<u>Servikal Stromal İnvazyon</u>	
Yok	250 (%91,6)
Var	23 (%8,4)
<u>Myometrial İnvazyon</u>	
<1/2	184 (%67,4)
≥ 1/2	89 (%32,6)
<u>Lenf Nodu Metastazı</u>	
Yok	227 (%91,9)
Var	20 (%8,1)
-Pelvik	8 (%3,23)
-Paraaortik	12 (%4,86)
<u>FIGO Histolojik Derece</u>	
1	170 (%62,3)
2	86 (%31,5)
3	17 (%6,2)
<u>FIGO Evresi</u>	
I	236 (%86,4)
-IA	177 (%64,8)
-IB	59 (%21,6)
II	15 (%5,5)
III*	20 (%7,3)
-IIIA	2 (%0,7)
-IIIC1	8 (%2,9)
-IIIC2	10 (%3,7)
IV*	2 (%0,7)
IVB	2 (%0,7)

* Evre IIIB ve IVA olan olgu saptanmamıştır.

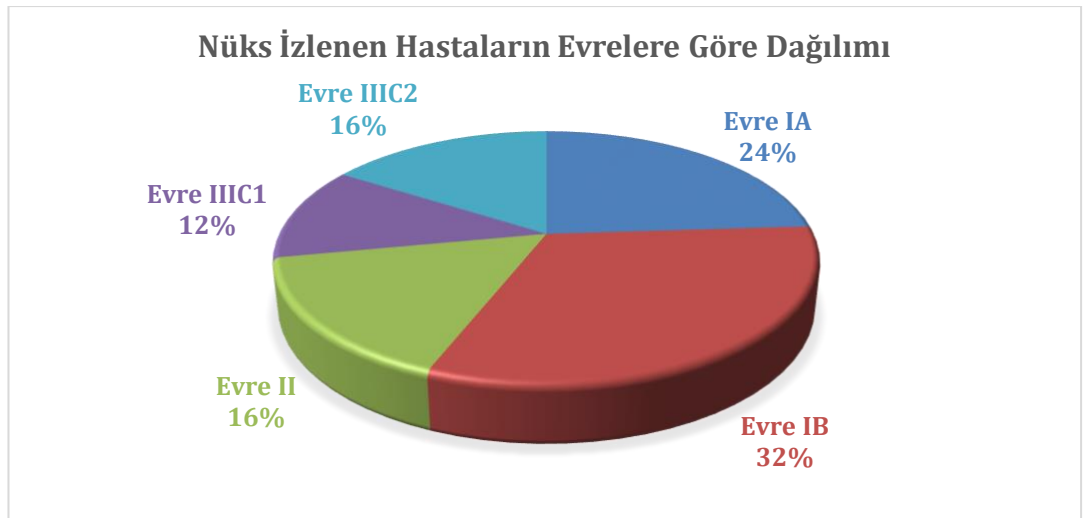
Çalışmamızdaki hastaların ortalama takip süresi 92 ay olarak saptandı. Takip süresince hastalık nedeniyle ölen hasta sayısı 28 (%10,3), diğer sebeplerden ölen hasta sayısı 37 (%13,6) idi. Hastalık nedeniyle ölen hastaların 4 (%14)'ü evre IA, 7 (%25)'si evre IB, 4 (%14)'ü evre II, 5 (%18)'i evre IIIC1, 6 (%22)'si evre IIIC2 ve 2 (%7)'si de evre IVB olarak saptandı. Evre IVB olan 2 hastadan birinde tanı anında abdominal

metastaz, diğ erinde ise omental metastaz izlendi. FIGO histolojik dereceleri açısından incelendiğ inde, bu hastaların 7 (%25)'si derece 1, 13 (%46,4)'ü derece 2, 8 (%28,6)'i de derece 3 idi (Ş ekil 3).



Ş ekil 3: Ölen hastaların evrelere göre dağılımı.

Çalışma popülasyonumuzdaki 273 hasta içerisinde, 25 (%9,2) hastada nüks izlendi. Bu olgulardan 5 (%20)'inde lokal (vajinal ve pelvik) nüks, 20 (%80)'sinde ise uzak nüks mevcuttu. Nüks izlenen hastalardan 6 (%24)'sı FIGO evre IA, 8 (%32)'i FIGO evre IB, 4 (%16)'ü FIGO evre II, 3 (%12)'ü FIGO evre IIC1 ve 4 (%16)'ü FIGO evre IIC2 iken; 8 tanesi FIGO derece 1 (%32), 10 tanesi FIGO derece 2 (%40) ve 7 tanesi de (%28) FIGO derece 3 idi (Ş ekil 4).



Ş ekil 4: Nüks izlenen hastaların evrelere göre dağılımı.

4.2. Histolojik Derecelendirme Parametreleri

Çalışma olguları histolojik derecelendirme parametrelerinden solid komponent oranı, tümör nekrozu, myometrial invazyon paterni, nükleer atipi ve mitoz sayısı yönünden mikroskopik olarak değerlendirilip, bu veriler doğrultusunda endometrioid tipte endometrial karsinomlar için önerilen ikili derecelendirme sistemi ve modifiye Nottingham derecelendirme sistemlerine göre yeniden derecelendirildi. Olguların histolojik derecelendirme parametreleri ve prognostik parametrelere göre dağılımı Tablo 9'da özetlenmiştir.



Tablo 9: Olguların histolojik derecelendirme parametreleri ve prognostik parametrelere göre dağılımı.

	Myometrial invazyon		Servikal stromal invazyon		FIGO Derece			
	<1/2	≥1/2	(-)	(+)	1	2	3	
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
FIGO Evre								
I (IA+IB)	236 (86,4)	176 (95,7)	60 (67,4)	235 (94)	1 (4,4)	158 (93)	67 (78)	11 (64,8)
II	25 (5,5)	2 (1)	13 (14,6)	3 (1,2)	12 (52,2)	6 (3,5)	6 (7)	3 (17,6)
III (IIIA+IIIC1+IIIC2)	20 (7,3)	6 (3,3)	14 (15,7)	11 (4,4)	9 (39)	6 (3,5)	11 (12,8)	3 (17,6)
IV (IVB)	2 (0,7)	0	2 (2,3)	1 (0,4)	1 (4,4)	0	2 (2,2)	0
Solid komponent								
<%50	236 (86,4)	168 (91,3)	68 (76,4)	223 (89,2)	13 (56,5)	166 (97,6)	69 (80,2)	1 (5,9)
≥%50	37 (13,6)	16 (8,7)	21 (23,6)	27 (10,8)	10 (43,5)	4 (2,4)	17 (19,8)	16 (94,1)
İnvazyon paterni								
ekspansil	48 (17,6)	48 (26)	0	48 (19)	0	38 (22,4)	9 (10,5)	1 (5,9)
infiltratif	225 (82,4)	136 (74)	89 (100)	202 (81)	23 (100)	132 (77,6)	77 (89,5)	16 (94,1)
Nekroz								
(-)	168 (61,5)	129 (70)	39 (43,8)	164 (65,6)	4 (17,4)	120 (70,6)	44 (51,2)	4 (23,5)
(+)	105 (38,5)	55 (30)	50 (56,2)	86 (34,4)	19 (82,6)	50 (29,4)	42 (48,8)	13 (76,5)
Nük Atipi								
derece 1-2	227 (83,2)	163 (88,6)	64 (72)	212 (85)	15 (65,2)	165 (97)	59 (68,6)	3 (17,6)
derece 3	46 (16,8)	21 (11,4)	25 (28)	38 (15)	8 (34,8)	5 (3)	27 (31,4)	14 (82,4)
Mitoz								
<6	188 (68,9)	137 (74,5)	51 (57,3)	174 (69,6)	14 (61)	132 (77,6)	50 (58,1)	6 (35,3)
≥6	85 (31,1)	47 (25,6)	38 (42,7)	76 (30,4)	9 (39)	38 (22,4)	36 (41,9)	11 (64,7)
İDS*								
Düşük dereceli	164 (60)	129 (70)	35 (39,3)	160 (64)	4 (17,5)	124 (72,9)	39 (45,3)	1 (5,9)
Yüksek dereceli	109 (40)	55 (30)	54 (60,7)	90 (36)	19 (82,5)	46 (27,1)	47 (54,7)	16 (94,1)
MNDS#								
derece 1	228 (83,5)	165 (90)	63 (71)	213 (85)	15 (65)	165 (97)	63 (73,3)	0
derece 2	45 (16,5)	19 (10)	26 (29)	37 (15)	8 (35)	5 (3)	23 (26,7)	17 (100)
Lenf Nodu Metastazi								
<i>Diss. Yapılmadı</i>	26	19	7	23	3	17	9	0
(-)	227 (92)	160 (97)	67 (81,7)	216 (95,2)	11 (55)	146 (95,4)	66 (85,7)	15 (62,5)
(+)	20 (8)	5 (3)	15 (18,3)	11 (4,8)	9 (45)	7 (4,6)	11 (14,3)	2 (37,5)

*: İkili Derecelendirme Sistemi, #: Modifiye Nottingham Derecelendirme Sistemi

Çalışma kohortumuzdaki 273 olgunun FIGO histolojik dereceleri 1, 2 ve 3 için sırasıyla, 170 (%62,3), 86 (%31,5) ve 17 (%6,2) olarak saptandı. İkili derecelendirme sistemine göre ise olguların 164 (%60)'ü düşük derece grubunda, 109 (%40)'u da yüksek derece grubunda değerlendirildi. Modifiye Nottingham derecelendirme

kriterlerine göre incelendiğinde olguların 228 (83,5)'i derece 1, 45 (%16,5)'i derece 2 olarak değerlendirildi.

Yüz yetmiş FIGO derece 1 olgusunun 124 (%73)'ü ikili derecelendirme sistemine göre düşük dereceli kabul edilirken, 46 (%27)'si yüksek dereceli gruba dahil edildi. Seksen altı FIGO derece 2 olgusu, ikili derecelendirme sisteminin iki grubu arasında neredeyse eşit oranda dağılım gösterdi (%45'i düşük dereceli ve %55'si yüksek dereceli). FIGO derece 3 olgularının biri dışında hepsi (%94) ikili derecelendirme sisteminde yüksek dereceli olarak nitelendirildi.

FIGO derece 1 olgularının tamamına yakını (%97) ve FIGO derece 2 olgularının %73'ü modifiye Nottingham derece 1 grubunu oluştururken, bu grupta FIGO derece 3 olgu görülmedi. FIGO derece 3 olgularının tamamı (%100) modifiye Nottingham derece 2 grubunda değerlendirildi. Ancak modifiye Nottingham derece 2 grubunda 5 (%3) FIGO derece 1 ve 23 (%27) FIGO derece 2 olgusu da bulunmakta idi.

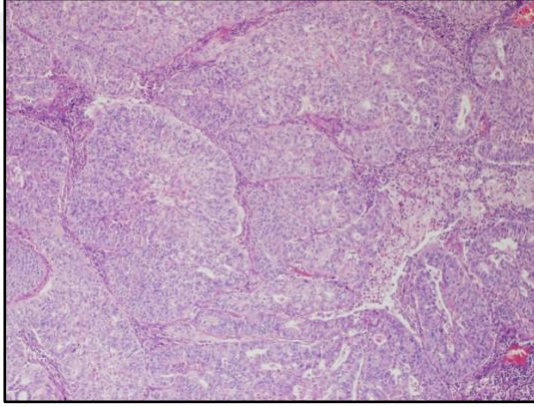
Önerilen iki kademeli derecelendirme sistemleri, FIGO dereceleri ile karşılaştırıldıklarında, modifiye Nottingham sisteminde daha belirgin ($\chi^2=111,032$) olmak üzere, derece grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,0001$). Ayrıca FIGO derecesi ile yüksek FIGO evresi ($\chi^2=22,359$), servikal stromal invazyon ($\chi^2=21,734$), ≥ 50 myometrial invazyon ($\chi^2=20,150$), ≥ 50 solid komponent ($\chi^2=104,795$), nekroz ($\chi^2=16,296$), yüksek nükleer atipi ($\chi^2=76,261$) ve ≥ 6 mitoz varlığı ($\chi^2=26,743$) arasında anlamlı ilişki gözlemlendi (tümünde $p < 0,0001$). Lenf nodu metastazı ile FIGO derecesi arasında da anlamlı ilişki dikkati çekti ($\chi^2=6,638$, $p=0,036$). Ancak, ≥ 60 yaş ve infiltratif invazyon paterni ile FIGO derecesi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,195$, $p=0,09$).

İkili derecelendirme sistemi ile FIGO derecesi ($\chi^2=32,329$), servikal stromal invazyon ($\chi^2=13,523$), ≥ 50 myometrial invazyon ($\chi^2=20,165$), ≥ 50 solid komponent ($\chi^2=32,385$), nekroz varlığı ($\chi^2=169,326$), infiltratif invazyon paterni ($\chi^2=34,275$), yüksek nükleer atipi ($\chi^2=23,017$) ve ≥ 6 mitoz varlığı ($\chi^2=11,579$) arasında istatistiksel anlamlı ilişkili bulundu (tümünde $p < 0,0001$). Ayrıca ≥ 60 yaş ($\chi^2=6,127$, $p=0,013$), evre ($\chi^2=13,534$, $p=0,001$), lenf nodu metastazı ($\chi^2=8,906$, $p=0,003$) ve modifiye Nottingham sistemi ($\chi^2=28,686$, $p < 0,0001$) ile ikili derecelendirme sistemi arasında anlamlı ilişki dikkati çekti.

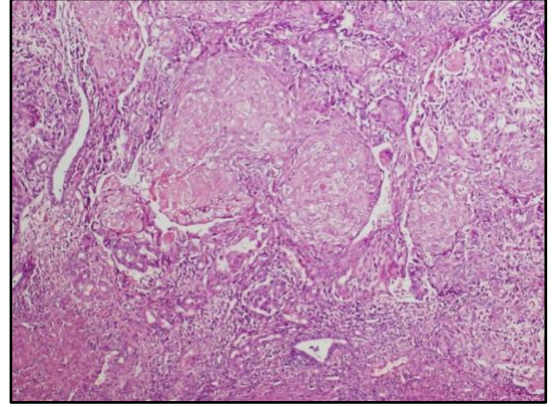
Modifiye Nottingham sistemi ile FIGO derecesi ($\chi^2=11,32$), ikili derecelendirme sistemi ($\chi^2=28,686$), ≥ 50 myometrial invazyon ($\chi^2=13,91$), ≥ 50 solid komponent

($\chi^2=60,909$), yüksek nükleer atipi ($\chi^2=154,377$), ≥ 6 mitoz ($\chi^2=53,692$) (tümünde $p < 0,0001$), servikal stromal invazyon ($p=0,047$) ve nekroz ($p=0,002$) arasında anlamlı ilişkili bulunurken; ≥ 60 yaş ($p=0,088$), evre ($p=0,262$), infiltratif invazyon paterni ($p=0,484$) ve lenf nodu tutulumu ($p=0,570$) arasında anlamlı ilişki görülmedi.

≥ 50 solid komponent varlığı (Resim 3-4) ek olarak, evre ($\chi^2=11,779$, $p=0,003$), servikal stromal invazyon ($\chi^2=15,763$, $p < 0,0001$), ≥ 50 myometrial invazyon ($\chi^2=10,314$, $p=0,001$), nekroz ($\chi^2=4,291$, $p=0,038$), nükleer atipi ($\chi^2=20,632$, $p < 0,0001$), ≥ 6 mitoz ($\chi^2=4,398$, $p=0,036$) ile anlamlı ilişkili saptandı. Öte yandan, ≥ 50 solid komponent varlığı ile ≥ 60 yaş ($p=0,953$), infiltratif invazyon paterni ($p=0,440$) ve lenf nodu metastazı ($p=0,500$) arasında anlamlı ilişki görülmedi.

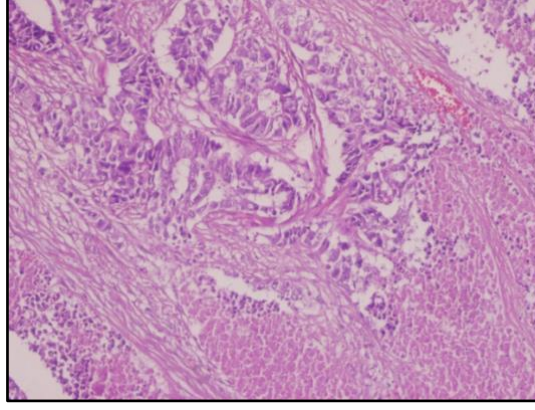


Resim 3: ≥ 50 solid komponent (H&E, x10).



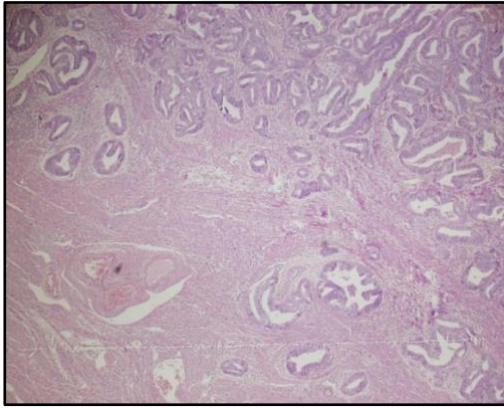
Resim 4: Skuamöz nitelikte solid alan (H&E, x20).

Nekroz (Resim 5) varlığı ile ≥ 60 yaş ($\chi^2=4,258$, $p=0,039$), evre ($\chi^2=13,963$, $p < 0,0001$), servikal stromal invazyon ($\chi^2=13,851$, $p < 0,0001$), ≥ 50 myometrial invazyon ($\chi^2=13,730$, $p < 0,0001$), infiltratif invazyon paterni ($\chi^2=9,406$, $p=0,002$), nükleer atipi ($\chi^2=10,977$, $p=0,001$), ≥ 6 mitoz ($\chi^2=6,930$, $p=0,008$) ve lenf nodu metastazı ($\chi^2=8,633$, $p=0,003$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

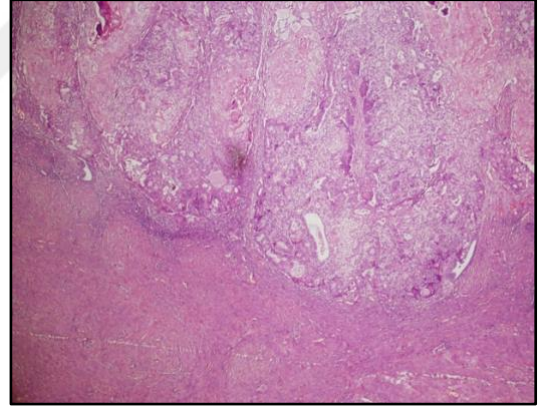


Resim 5: Tümör nekrozu (H&E, x20).

İnfiltratif invazyon paterni (Resim 6-7) istatistiksel olarak yaş ($\chi^2=11,989$, $p=0,001$), servikal stromal invazyon ($\chi^2=4,044$, $p=0,044$), $\geq\%50$ myometrial invazyon ($\chi^2=23,447$, $p < 0,0001$), ve nekroz ($\chi^2=9,406$, $p=0,002$) ile anlamlı ilişkili bulunurken; evre ($p=0,68$), $\geq\%50$ solid komponent ($p=0,440$), nükleer atipi ($p=0,273$), ≥ 6 mitoz ($p=0,068$) ve lenf nodu metastazı ($p=0,202$) ile ilişkisi görülmedi.

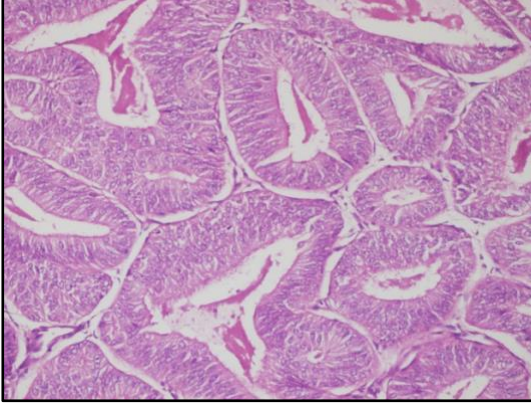


Resim 6: İnfiltratif invazyon paterni (H&E, x10).

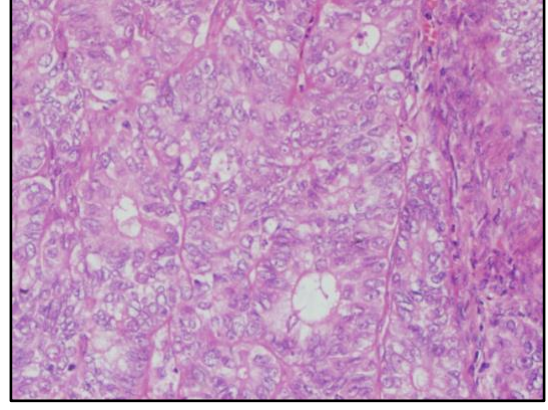


Resim 7: Ekspansil invazyon paterni (H&E, x10).

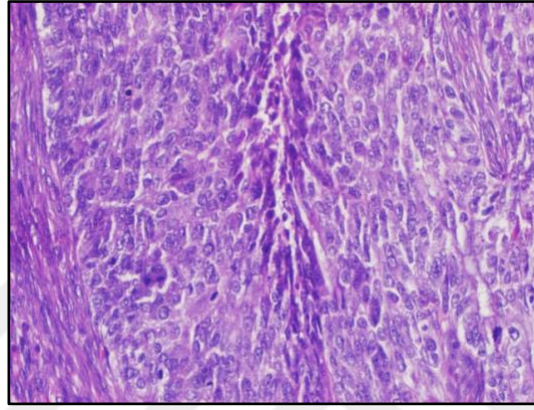
Nükleer atipi (Resim 8-10) ile servikal stromal invazyon ($\chi^2=4,225$, $p=0,039$), $\geq\%50$ myometrial invazyon ($\chi^2=11,387$, $p=0,001$), $\geq\%50$ solid komponent ($\chi^2=20,632$, $p < 0,0001$), nekroz varlığı ($\chi^2=10,977$, $p=0,001$) ve ≥ 6 mitoz ($\chi^2=26,202$, $p < 0,0001$) arasında anlamlı ilişki saptandı. Ancak, nükleer atipi; ≥ 60 yaş ($p=0,252$), evre ($p=0,187$), infiltratif invazyon paterni ($p=0,273$) ve lenf nodu metastazı ($p=0,187$) ile ilişkili bulunmadı.



Resim 8: Nükleer derece 1 (H&E, x20).

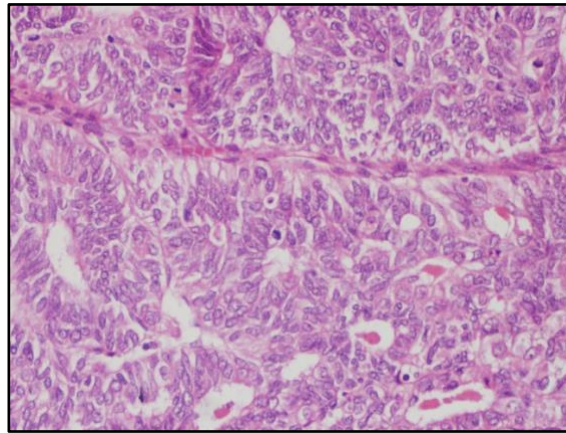


Resim 9: Nükleer derece 2 (H&E, x40).



Resim 10: Nükleer derece 3 (H&E, x40).

Ek olarak ≥ 6 mitoz varlığı (Resim 11), $\geq 50\%$ myometrial invazyon ($\chi^2=6,166$, $p=0,013$), $\geq 50\%$ solid komponent ($\chi^2=4,398$, $p=0,036$), nekroz varlığı ($\chi^2=6,930$, $p=0,008$) ve nükleer atipi ($\chi^2=26,202$, $p < 0,0001$) ile ilişkili saptanırken; ≥ 60 yaş ($p=0,252$), evre, ($p=0,062$) servikal stromal invazyon ($p=0,268$) ve lenf nodu metastazı ($p=0,063$) ile ilişkili olmadığı görüldü.



Resim 11: Mitotik figürler (H&E, x40).

4.3. Gözlemciler Arası (Interobserver) Uyum Oranları

İki yüz yetmiş üç olgunun tamamı 3 patoloj (2 uzman jinekopatoloj ve bir asistan doktor) tarafından, birbirlerinden bağımsız şekilde tekrar gözden geçirilerek 3 farklı derecelendirme sistemine göre değerlendirilmiştir.

Hastaların ilk patoloji raporlarındaki FIGO dereceleri ile gözlemciler arasında patoloj 1, 2 ve 3 için sırasıyla önemli ($\kappa=0,64$), hafif ($\kappa=0,27$) ve orta ($\kappa=0,59$) derece uyum bulunmuştur. Fleiss kappa istatistiği ile üç patoloj arasında FIGO derecelendirme sistemi için hafif ($\kappa=0,38$) derecede uyum saptanmıştır. Bu uyumun yüzdelik cinsinden karşılığı %47,3'tür. Hastaların ilk patoloji raporlarındaki FIGO dereceleri ve çalışmamızdaki 3 patoloğun yeniden değerlendirmesi sonucu olguların dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Olguların ilk ve yeniden değerlendirme sonrası FIGO derecelerine göre dağılımı.

İlk FIGO Derecesi				
FIGO Derecelendirme	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Toplam
Patoloj 1, Derece 1	157	25	-	182
Derece 2	12	51	1	64
Derece 3	1	10	16	27
Toplam	170	86	17	273
$\kappa = 0,64$				
Patoloj 2, Derece 1	79	15	-	94
Derece 2	88	63	6	157
Derece 3	3	8	11	22
Toplam	170	86	17	273
$\kappa = 0,27$				
Patoloj 3, Derece 1	145	19	-	164
Derece 2	24	52	4	70
Derece 3	1	15	13	29
Toplam	170	86	17	273
$\kappa = 0,59$				

İkili derecelendirme sisteminde olgular \geq %50 solid komponent varlığı, invazyon paterni ve tümör nekrozu varlığına göre düşük veya yüksek derece olarak 2 grupta sınıflandırılmıştır. Gözlemciler arasında ayrı ayrı bakıldığında ikili derecelendirme sisteminin orta derecede ($\kappa=0,43$, $\kappa=0,52$, $\kappa=0,56$) uyum gösterdiği izlenmiştir. Fleiss kappa istatistiği ile üç gözlemci arasında da ikili derecelendirme sistemi için orta ($\kappa=0,49$) derecede uyum saptanmıştır. Bu uyumun yüzdelik cinsinden karşılığı %65,2'dir.

Olguların ikili derecelendirme sistemine göre değerlendirilmesi sonucu dağılımı Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11: Olguların İkili Derecelendirme Sistemine göre dağılımı.

İkili Derecelendirme Sistemi						
	<i>Patolog 1</i>			<i>Patolog 3</i>		
	Düşük dereceli	Yüksek dereceli	<i>Toplam</i>	Düşük dereceli	Yüksek dereceli	<i>Toplam</i>
Patolog 2						
Düşük dereceli	124	35	159	151	8	159
Yüksek dereceli	40	74	114	48	66	114
<i>Toplam</i>	164	109	273	199	74	273
	$\kappa=0,43$			$\kappa=0,56$		
Patolog 3						
Düşük dereceli	152	47	199			
Yüksek dereceli	12	62	74			
<i>Toplam</i>	164	109	273			
	$\kappa=0,52$					

Modifiye Nottingham derecelendirme sisteminde olgular \geq %50 solid komponent varlığı, nükleer atipi ve mitoz sayısına göre 2 grupta sınıflandırılmıştır. Nottingham derecelendirme sistemi için gözlemciler arası uyum, hem ayrı ayrı ($\kappa=0,46$, $\kappa=0,46$, $\kappa=0,44$) hem de Fleiss kappa istatistiği ile 3 gözlemci arasında ($\kappa=0,43$) bakıldığında orta derecede uyum saptanmıştır. Bu uyumun yüzdelik cinsinden karşılığı %61,2’dir. Olguların modifiye Nottingham derecelendirme sistemine göre değerlendirilmesi sonucu dağılımı Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Olguların Modifiye Nottingham Derecelendirme Sistemine göre dağılımı

Modifiye Nottingham Derecelendirme Sistemi						
<i>Patolog 1</i>			<i>Patolog 3</i>			
	Derece 1	Derece 2	<i>Toplam</i>	Derece 1	Derece 2	<i>Toplam</i>
Patolog 2						
Derece 1	182	8	190	176	14	190
Derece 2	46	37	83	42	41	83
<i>Toplam</i>	228	45	273	218	55	273
	$\kappa = 0,46$			$\kappa = 0,46$		
Patolog 3						
Derece 1	200	18	218			
Derece 2	28	27	55			
<i>Toplam</i>	228	45	273			
	$\kappa = 0,44$					

Histolojik derecelendirme parametreleri arasından %83,5'lik bir tekrarlanabilirlik oranıyla en yüksek gözlemciler arası uyuma ($\kappa=0,65$) sahip parametre ≥ 50 solid komponent varlığı olarak saptanmıştır. Ayrıca, tümör nekrozunun ($\kappa=0,49$) %65,2'lik tekrarlanabilirlik oranıyla gözlemciler arası orta derecede uyuma sahip olduğu görülmüştür. İnvazyon paterni ($\kappa=0,30$) ve mitoz sayısı ($\kappa=0,27$) ise kabul edilebilir uyum seviyesi olan $\kappa=0,40$ 'ın altında kalmıştır. Gözlemciler arasında en düşük tekrarlanabilirlik oranına (%43,2) sahip parametre, önemsiz uyum olarak nitelendirilen $\kappa=0,19$ değeriyle 3 kademeli nükleer atipi olarak saptanmıştır. Nükleer derecelendirme 2 kademeli olarak yapıldığında (derece 1-2'ye karşılık derece 3) tekrarlanabilirliğin artarak hafif uyum derecesine çıktığı gözlenmiştir ($\kappa=0,30$). Histolojik derecelendirme parametreleri ile derecelendirme sistemlerinin gözlemciler arası tekrarlanabilirlik oranları (κ değeri ve % uyum) Tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13: Histolojik derecelendirme parametreleri ile derecelendirme sistemlerinin gözlemciler arası tekrarlanabilirlik oranları (κ değerleri ve % uyum).

Parametre	K değeri*	% uyum
FIGO derecelendirme sistemi	0,38	47,3
İkili derecelendirme sistemi	0,49	65,2
Modifiye Nottingham derecelendirme sistemi	0,43	61,2
\geq %50 solid komponent varlığı	0,65	83,9
invazyon paterni	0,30	56,8
Tümör nekrozu	0,49	65,2
Nükleer atipi (3 kademeli)	0,19	43,2
Nükleer atipi (2 kademeli)	0,30	46,5
Mitoz sayısı	0,27	45,1

* κ değerlerinin yorumlanması: $\kappa \leq 0,20$: önemsiz uyum, $0,21 \leq \kappa \leq 0,40$: hafif uyum, $0,41 \leq \kappa \leq 0,60$: orta derecede uyum, $0,61 \leq \kappa \leq 0,80$: önemli derecede uyum, $0,81 \leq \kappa \leq 1,00$: mükemmel uyum.

4.4. Hastalık Spesifik Sağkalım ve Hastalık Spesifik Sağkalıma Etki Eden

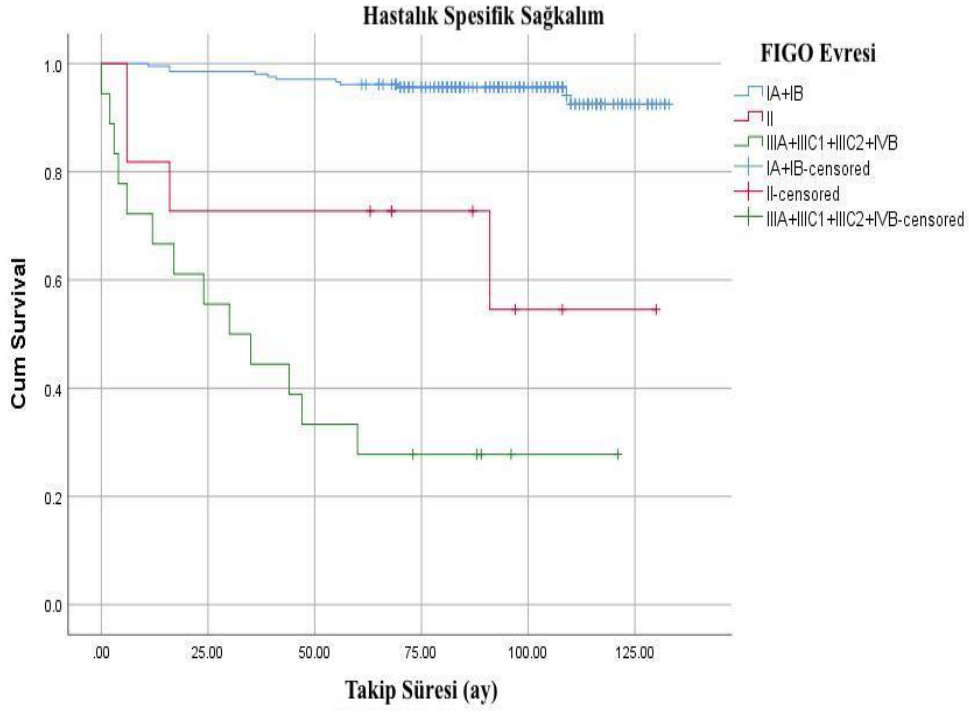
Faktörler

Olguların ortalama takip süresi 92 ($\pm 43,7$) ay idi. Takip süresinde hastalıktan 28 olgu ölürken, olguların 1 yıl, 3 yıl ve 5 yıllık ortalama hastalık spesifik sağkalımları sırasıyla %96, %93, %90 olarak saptandı.

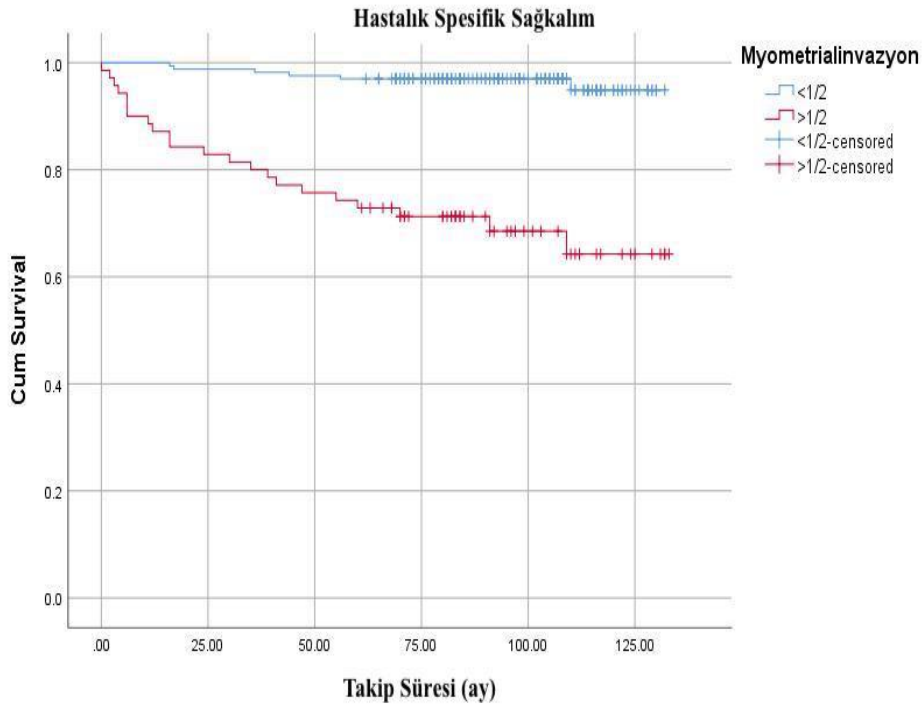
Olgular yaşlarına göre <60 ile ≥ 60 olarak gruplandırıldığında; yaş ile hastalık spesifik sağkalım arasında istatistiksel ilişki gözlenmedi ($p=0,158$).

FIGO evre IV'ün çok düşük olgu sayısı (2 olgu) nedeniyle sağkalım analizinde evre III ve IV aynı grup içerisinde değerlendirildi. Evreler içerisinde ölüm en sık evre III-IV olgularında (%72,2) görülürken, evre ilerledikçe sağkalımın azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$) (Şekil 5). Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,017$, $p < 0,0001$) ve yüksek evrenin (evre II-III-IV) bağımsız prognostik belirteç olduğu belirlendi.

Myometriyumun yarısı veya daha fazlasına invazyon izlenen 70 olgudan 22 (%31,4)'sinde ölüm görülürken; $\geq 1/2$ myometrial invazyon varlığı düşük hastalık spesifik sağkalımla ilişkili bulundu ($p < 0,0001$) ve Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde bağımsız prognostik belirteç olarak saptandı ($p=0,001$) (Şekil 6).



Şekil 5: FIGO evrelerine göre endometrioid karsinomların hastalık spesifik sağkalım eğrisi.



Şekil 6: Myometrial invazyon derinliğine göre endometrioid karsinomların hastalık spesifik sağkalım eğrisi.

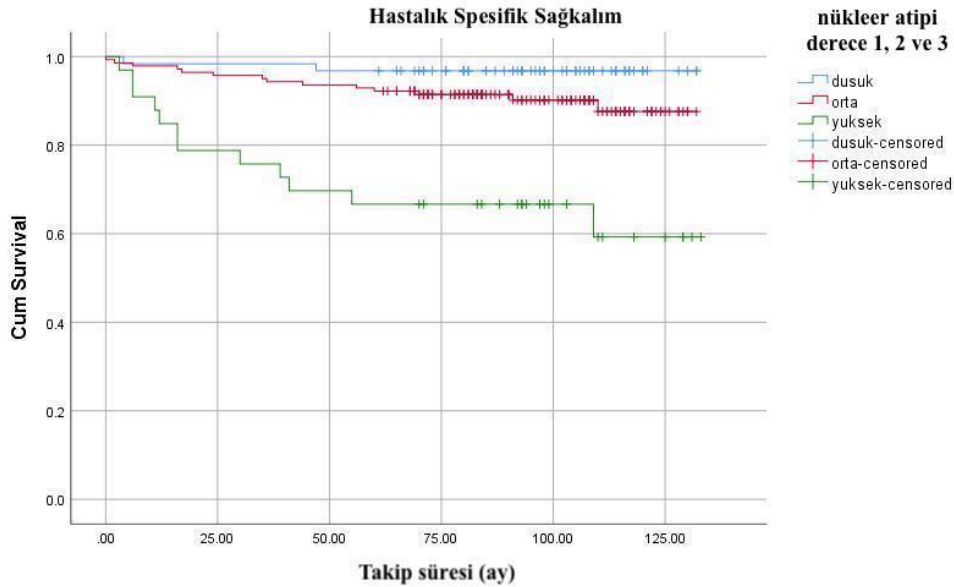
Servikal stromal invazyon izlenen 16 olgunun 11 (%68,8)'inde ölüm izlenirken, servikal stromal invazyon varlığında sağkalım azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$).

Solid komponentin %50'den fazla izlendiği grupta ölüm oranı %34,5 olarak bulunurken, <%50 solid komponent içeren grup ile arasındaki sağkalım farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,0001$).

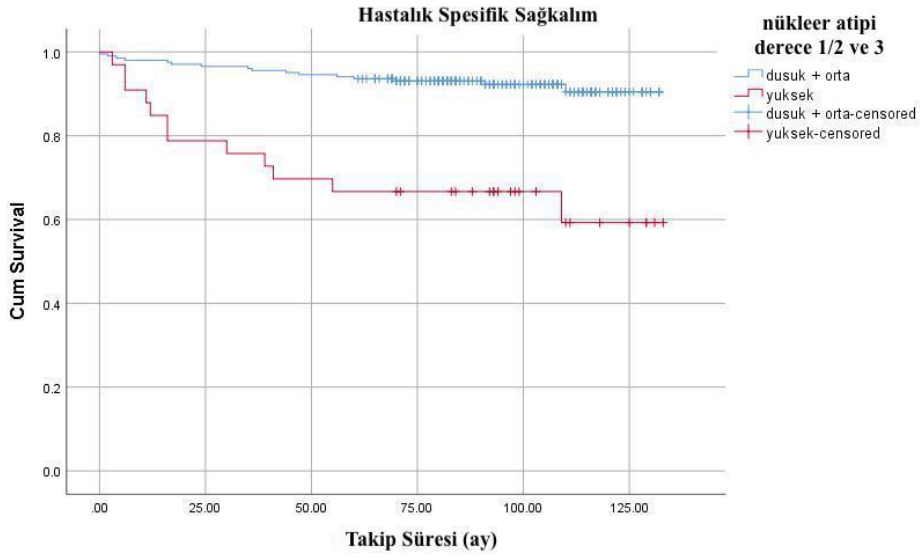
İnfiltratif invazyon paterni sergileyen 191 hastadan 28'i ölürken, ekspansil invazyon paterninin izlendiği grupta mortalite görülmemesi nedeniyle bu parametrenin sağkalım ilişkisini değerlendirme amaçlı istatistik yapılamamıştır.

Nekroz izlenen olguların %32,5'inde ölüm görülürken, nekroz varlığı ile düşük genel sağkalım arasında anlamlı ilişki gözlemlendi ($p < 0,001$).

Yüksek nükleer atipi gösteren olguların (derece 3) ölüm oranı %36,4 idi. Nükleer atipi 3 kademeli olarak değerlendirildiğinde derece 1 ve derece 2 nükleuslar arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmazken ($p=0,102$), derece 1/2 nükleuslar aynı gruba dahil edilerek derece 3 nükleuslar ile karşılaştırıldığında, yüksek nükleer atipili grup ile aralarında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıktı ($p < 0,0001$) (Şekil 7-8).



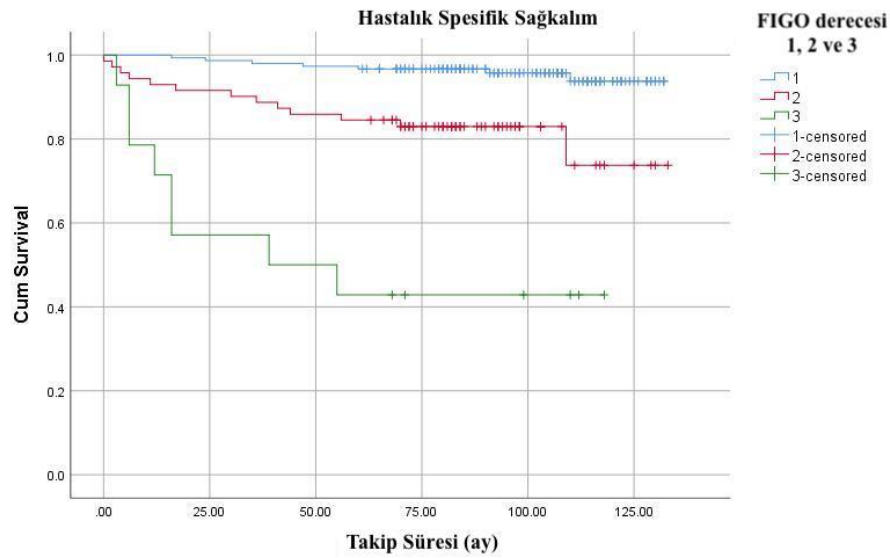
Şekil 7: Üç-kademeli nükleer derecelendirmenin hastalık spesifik sağkalım eğrisi.



Şekil 8: İki-kademeli nükleer derecelendirmenin hastalık spesifik sağkalım eğrisi.

Mitoz sayısı ≥ 6 izlenen 74 olgu içerisinde 15'inde ölüm görülürken, yüksek mitoz varlığı düşük hastalık spesifik sağkalımla ilişkili bulundu ($p=0,006$).

FIGO derece grupları içerisinde ölüm, en sık derece 3 olgularında (%47,3) izlenirken, derece ilerledikçe sağkalımın azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$) (Şekil 9). Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde FIGO derece grupları arasında anlamlı fark saptanırken ($p=0,036$, $p < 0,0001$), FIGO derecesi bağımsız prognostik belirteç olarak belirlendi.



Şekil 9: Olguların FIGO derecelerine göre hastalık spesifik sağkalım eğrisi.

İkili derecelendirme sisteminin düşük ve yüksek dereceli gruplarında ortalama hastalık spesifik sağkalım sırasıyla, 128 ay ve 107 ay olarak izlendi ve gruplar arasındaki sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$).

Modifiye Nottingham derece 2 olgularının %35,3'ünde ölüm görülürken, derece 1 olgular ile derece 2 olgular arasındaki sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$).

Lenf nodu metastazı olan hastaların 5 yıllık hastalık spesifik sağkalım oranı %43 iken; metastaz görülmeyen hastaların 5 yıllık hastalık spesifik sağkalım oranı %95 idi. Lenf nodunda metastaz varlığı düşük genel sağkalım ile ilişkili bulundu ($p < 0,0001$). Çalışmamızda, lenf nodu disseksiyonu yapılmayan 22 olgunun diğer parametrelerine ait verileri dışlamamak adına, lenf nodu metastazı çok değişkenli Cox regresyon analiz modeline dahil edilmedi.

Hastalık spesifik sağkalıma etki eden parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları Tablo 14'te verilmiştir.

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

Değişken	Sayı (n)	Ortalama Hastalık Spesifik Sağkalım (ay)	5 Yıllık Hastalık Spesifik Sağkalım (%)	Tek Değişkenli Analiz HR	Tek Değişkenli Analiz P değeri	Çok Değişkenli Analiz HR	Çok Değişkenli Analiz P değeri
<u>Yas (yıl)</u>							
< 60	129	123	92	-	-	-	-
≥ 60	107	114	87				
<u>Evre</u>							
I	207	128	96	1		1	
II	11	90	73	9,3	<0,0001	4,3	0,017
III+IV	18	49	28	26,4	<0,0001	20,6	<0,0001
<u>Myometrial İnvazyon</u>							
< 1/2	166	129	97	1	<0,0001	1	0,001
≥ 1/2	70	100	73	10,4		5,1	
<u>Servikal Stromal İnvazyon</u>							
Yok	220	125	94	1	<0,0001	-	-
Var	16	48	38	16,4			
<u>Solid komponent</u>							
< %50	207	124	93	1	<0,0001	-	-
≥ %50	29	89	69	4,9			
<u>Nekroz</u>							
(-)	147	127	95	1	<0,0001	-	-
(+)	89	109	81	4,6			
<u>Nükleer Atipi</u>							
derece 1-2	203	124	94	1	<0,0001	-	-
derece 3	33	94	67	5,4			
<u>Mitoz</u>							
<6	162	125	94	1	0,009	-	-
≥6	74	110	81	2,7			
<u>FIGO Derece</u>							
1	151	128	97	1		1	
2	71	113	85	4,7	0,001	2,7	0,036
3	14	62	43	18,8	<0,0001	11,2	<0,0001
<u>İDS*</u>							
Düşük dereceli	146	128	97	1	<0,0001	-	-
Yüksek dereceli	90	107	79	6,7			
<u>MNDS#</u>							
derece 1	202	124	94	1	<0,0001	-	-
derece 2	34	95	68	5,2			
<u>Lenf Nodu Metastazi</u>							
Yok	199	126	95	1	<0,0001	**	**
Var	15	43	20	21,1			

*: İkili Derecelendirme Sistemi, #: Modifiye Nottingham Derecelendirme Sistemi,

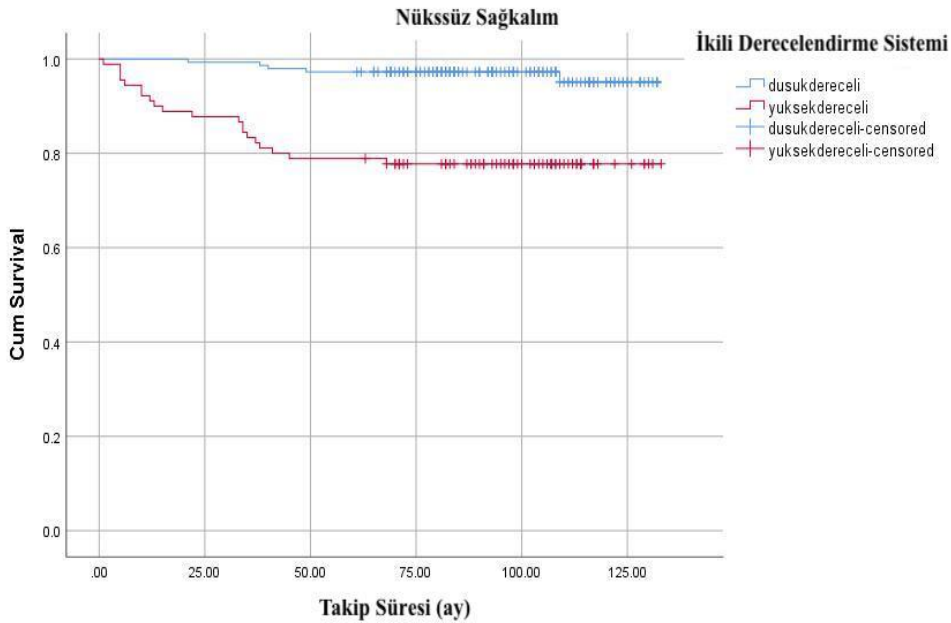
- : p değerleri >0,05, **Çok değişkenli analiz modeline dahil edilmedi

4.5. Nüksüz Sağkalım ve Nüksüz Sağkalıma Etki Eden Faktörler

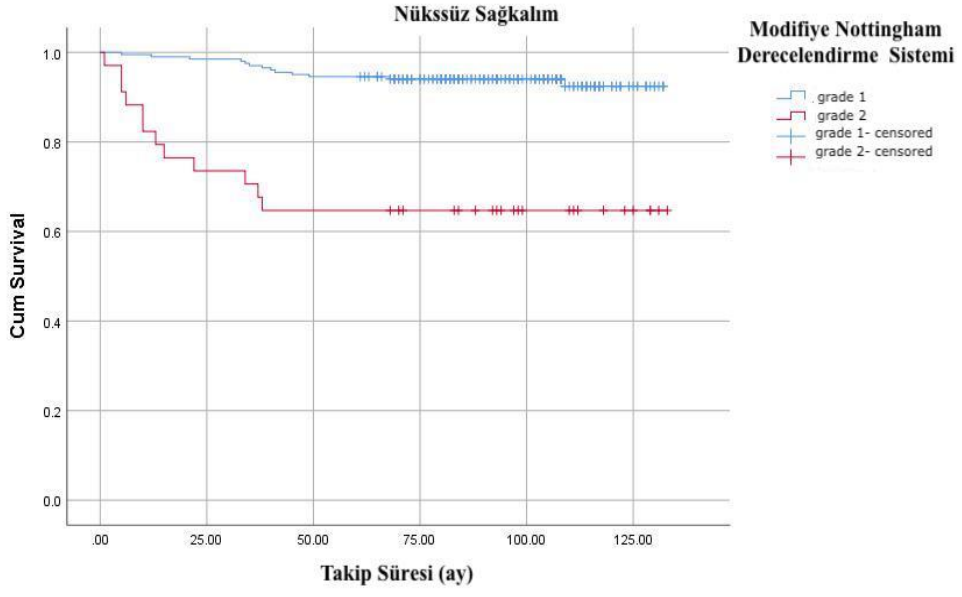
Çalışma kohortumuzdaki 273 hasta içerisinde, 25 olguda nüks izlenirken; olguların 1 yıl, 3 yıl ve 5 yıllık ortalama nüksüz sağkalımları sırasıyla %97, %93, %90 olarak saptandı. Sağkalım analizlerine dahil edilmeyen 37 olgudan hiçbirinde nüks görülmedi.

Olgular yaşlarına göre <60 ile ≥ 60 olarak gruplandırıldığında; gruplar arasında nüksüz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,105$).

Tek değişkenli analize göre; yüksek FIGO (II ve III/IV) evresi ($p=0,001$, $p < 0,0001$), $\geq 1/2$ myometrial invazyon ($p < 0,0001$), servikal stromal invazyon varlığı ($p < 0,0001$), FIGO derece 2 ve 3 ($p=0,026$, $p < 0,0001$), $\geq 50\%$ solid komponent varlığı ($p < 0,0001$), nekroz varlığı ($p < 0,0001$), yüksek ikili derece ($p < 0,0001$), yüksek nükleer atipi ($p < 0,0001$), ≥ 6 mitoz varlığı ($p=0,005$), modifiye Nottingham derece 2 ($p < 0,0001$) ve lenf nodu metastazı varlığı ($p < 0,0001$), nüks açısından prognostik belirteçler olarak saptandı. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde bağımsızlığını kaybetmeyen prognostik belirteçler ise servikal stromal invazyon varlığı ($p < 0,0001$), yüksek ikili derece ($p=0,020$) ve yüksek modifiye Nottingham derecesi ($p=0,001$) olarak belirlendi (Şekil 10-11).



Şekil 10: Olguların ikili derecelerine göre nüksüz sağkalım eğrisi.



Şekil 11: Olguların modifiye Nottingham derecelerine göre nüksüz sağkalım eğrisi.

Nüksüz sağkalıma etki eden parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları Tablo 15’te verilmiştir.

Tablo 15: Nüksüz sağkalıma etki eden parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları.

Değişken	Sayı (n)	Ortalama Nüksüz Sağkalım (ay)	5 Yıllık Nüksüz Sağkalım (%)	Tek Değişkenli Analiz HR	Tek Değişkenli Analiz P değeri	Çok Değişkenli Analiz HR	Çok Değişkenli Analiz P değeri
<u>Yas (yıl)</u>							
< 60	129	125	93	-	-	-	-
≥ 60	107	117	87				
<u>Evre</u>							
I	207	126	94	1		-	-
II	11	89	64	7	0,001		
III+IV	18	89	61	7,2	<0,0001		
<u>Mvometrial İnvazyon</u>							
< 1/2	166	127	96	1	<0,0001	-	-
≥ 1/2	70	106	77	5,6			
<u>Servikal Stromal İnvazyon</u>							
Yok	220	125	93	1	<0,0001	1	<0,0001
Var	16	74	50	9		5.8	
<u>Solid komponent</u>							
< %50	207	125	93	1	<0,0001	-	-
≥ %50	29	93	73	4,8			
<u>Nekroz</u>							
(-)	147	127	96	1	<0,0001	-	-
(+)	89	111	81	4,7			
<u>Nükleer Atipi</u>							
derece 1-2	203	125	94	1	<0,0001	-	-
derece 3	33	94	67	5,9			
<u>Mitoz</u>							
< 6	162	127	94	1	0,005	-	-
≥ 6	74	110	81	3,1			
<u>FIGO Derece</u>							
1	151	127	95	1			
2	71	118	87	2,9	0,026	-	-
3	14	72	50	14,2	<0,0001		
<u>İDS*</u>							
Düşük dereceli	146	129	97	1	<0,0001	1	0,020
Yüksek dereceli	90	109	79	7,3		3.5	
<u>MNDS#</u>							
derece 1	202	126	95	1	<0,0001	1	0,001
derece 2	34	92	65	6,8		4.3	
<u>Lenf Nodu Metastazi</u>							
Yok	199	124	92	1	<0,0001	**	**
Var	15	80	53	6,7			

*: İkili Derecelendirme Sistemi, #: Modifiye Nottingham Derecelendirme Sistemi,

- : p değerleri >0,05, **Çok değişkenli analiz modeline dahil edilmedi.

5. TARTIŞMA

Endometrial karsinom, gelişmiş ülkelerde kadın genital tümörleri arasında en yaygın görülen malignite olup, prevalansının giderek arttığı bildirilmektedir (13, 136). Endometrioid karsinom, tip 1 endometrial adenokarsinom grubu içerisinde yer alan en yaygın morfolojik subtip olup, tüm endometrial karsinomların %80-85'ini oluşturur (4, 5, 82). En yüksek insidansı 55-65 yaşları arasında olup, ortalama yaşın 59-63 olduğu belirtilmektedir (98, 137, 138). Çalışmamızda ele aldığımız 273 endometrioid tip endometrial adenokarsinom olgusunda ortalama yaş 59 olup literatür ile benzer oranda bulunmuştur.

Birçok çalışmada yaş güçlü bir prognostik faktör olarak bildirilmesine karşın; mevcut çalışmada yaşın hastalık spesifik ve nüksüz sağkalım ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır ($p=0,164$, $p=0,105$) (80, 129, 139, 140). Mundt ve ark.nın 495 hasta üzerinde yaptığı çalışmada yaş faktörü tek değişkenli analizde anlamlı bir prognostik faktör olarak bulunurken, çok değişkenli analizde anlamlı bulunmamıştır. (141)

Endometrial karsinom sıklıkla postmenopozal kadınlarda anormal uterin kanama şeklinde semptom vermesiyle, erken evrede kürete edilerek tanınabilmektedir (13). Bu sebeple tanı anında hastaların %75-80'i evre I'de bulunmaktadır (112, 140). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak tanı anında hastaların %86,4'ünün evre I olduğu görülmektedir.

FIGO 2009 evreleme sistemi ile belirlenen cerrahi evre, tanı sırasında hastalığın yaygınlığını yansıtan en güçlü prognostik belirteçtir (107, 110). Çeşitli çalışmalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım evre I için %85-90, evre II için %75-83, evre III için %30-50 ve evre IV için %25 olarak bildirilmiştir (36, 112, 129-131). Ancak bu oranlar; yaş, histolojik alt tip, diferansiasyon derecesine bağlı olarak büyük varyasyonlar gösterebilir. Bu heterojen patoloji sebebiyle evre I-II hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %42-98, evre III-IV hastalarda ise %17-93 arasında değişkenlik gösterebilir (7, 132, 140). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde 5 yıllık hastalık spesifik sağkalım değerleri, evre I olgularda %96, evre II olgularda %73 ve evre III-IV olgularda %28 olarak izlenmiştir.

Hastalık evresi, birçok çalışmada hastalık spesifik sağkalım ve nüksü öngören en güçlü prognostik parametre olarak gösterilmektedir (142-144). Bizim çalışmamızda da tek ve çok değişkenli analizlerde evre II (HR: 9,3, 4,3) ve evre III-IV (HR: 26,4,

20,6), hastalık spesifik sağkalım açısından hem en güçlü hem de bağımsız prognostik belirteç olarak bulunmuştur ($p=0,017$, $p <0,0001$). Nüksüz sağkalımla ilişkisi incelendiğinde, tek değişkenli analizde evre II (HR: 7, $p= 0,001$) ve evre III-IV (HR: 7.2, $p <0,0001$) güçlü prognostik belirteç olarak bulunmasına rağmen, çok değişkenli analizde bağımsız prognostik gücünü kaybetmiştir ($p=0,827$, $p=0,317$). Bu değer kaybı, bizim çalışmamızda nüks izlenen hastaların yarısından fazlasının (%56) evre I olmasına bağlanabilir.

FIGO evresi tek başına önemli bir prognostik faktör olmasının yanı sıra, diğer pek çok prognostik faktör ile son derece ilişkili olduğu bildirilmiştir (105, 107). Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde yüksek FIGO evresi; servikal stromal invazyon, $\geq 1/2$ myometrial invazyon, $\geq 50\%$ solid komponent, nekroz varlığı, lenf nodu metastazı ve yüksek FIGO, ikili ve modifiye Nottingham dereceleri ile istatistiksel anlamlı ilişkili bulunmuştur ($p <0,0001$).

Myometrial invazyon derinliği, sağkalım açısından diferansiasyon derecesinden bağımsız prognostik bir belirteç olduğundan, FIGO evreleme sisteminin vazgeçilmez bir parçasıdır (8, 93, 107, 110). Derin myometrial invazyon varlığının kötü prognoz ile ilişkisi çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır (107, 114, 115). Bizim çalışmamızda da yüzeysel myometrial invazyon varlığında 5 yıllık hastalık spesifik sağkalım %97 iken, $\geq 1/2$ myometrial invazyon varlığında bu oran %73 olarak bulunmuştur. Derin myometrial invazyon varlığı tek değişkenli analizde düşük hastalık spesifik sağkalım ve yüksek nüks ile ilişkili bulunmuştur ($p <0,0001$). Ayrıca, çok değişkenli analizde literatüre benzer şekilde düşük hastalık spesifik sağkalımla ilişkisi bir kez daha kanıtlanmıştır ($p=0,001$).

Myometrial invazyon derinliğinin diğer prognostik faktörler ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (8, 110, 145, 146). Bizim çalışmamızda da $\geq 1/2$ myometrial invazyon varlığı; ileri yaş ($p=0,003$), $\geq 50\%$ solid komponent varlığı ($p=0,001$), yüksek nükleer atipi ($p=0,001$), ≥ 6 mitoz ($p=0,013$), servikal stromal invazyon varlığı, yüksek evre (II-III-IV), nekroz, infiltratif invazyon paterni ve lenf nodu metastazı ($p <0,0001$) ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, $\geq 1/2$ myometrial invazyon varlığı yüksek FIGO, ikili ve modifiye Nottingham dereceleri ile ileri düzeyde anlamlı ilişki göstermekteydi (sırasıyla, $\chi^2=20.150$, $\chi^2=20.165$ ve $\chi^2=13.91$, $p <0,0001$).

Servikal stromal invazyonun kötü klinik seyirle ilişki olduğu ve bu nedenle adjuvan tedavi yönünden değerlendirilmesi gerektiğini gösteren kaynaklar mevcuttur

(6, 7, 36, 117). Bizim çalışmamızda da tümörü korpusta sınırlı olguların (evre I) 5 yıllık hastalık spesifik sağkalımı %94 iken, servikal stromal invazyon izlenen olgularda bu oran (evre II) %38'e düşmektedir. Servikal stromal invazyon, düşük sağkalım açısından belirgin yüksek risk (HR: 16,4) oluşturmaktadır (p <0,0001).

Roma ve ark.nın endometrial karsinomlarda nüksün risk faktörlerini araştıran çalışmasında, servikal stromal invazyon tek değişkenli analizde derin myometrial invazyon, tümör nekrozu ve lenf nodu metastazı ile birlikte, yüksek rekürens ile ilişkili bulunmuştur (147). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde 5 yıllık rekürens oranları servikal stromal invazyon izlenmeyen ve izlenen hastalarda sırasıyla %93 ve %50 olarak bulunmuş olup; hem tek değişkenli (HR: 9), hem de çok değişkenli (HR: 5.8) analizlerde servikal stromal invazyon ve düşük nüksüz sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p <0,0001). Ayrıca, mevcut çalışmada servikal stromal invazyon ile yüksek evre (II-III-IV), derin myometrial invazyon, \geq %50 solid komponent, nekroz, lenf nodu metastazı (tümünde p <0,0001), infiltratif invazyon paterni (p=0,044), yüksek nükleer atipi (p=0,039), ve yüksek FIGO, ikili ve modifiye Nottingham dereceleri (p <0,0001, p=0,047) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (148-150).

Lenf nodu metastazı çoğu malignitede olduğu gibi endometrial karsinomlarda da sağkalım ve nüksü öngören en güçlü prognostik belirteçlerden olup, endometrial karsinomlarda ekstrauterin hastalığın en sık görüldüğü yerdir (112, 121, 151, 152). Aoki ve ark.nın çalışmasında pelvik lenf nodu metastazının düşük sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (153). Creasman ve ark.nın çalışmasında evre I-II hastaların sağkalımı %80-91, pelvik nodal metastazı olan evre III hastaların sağkalımı ise %44-52 olarak bildirilmiştir (112). Bizim çalışmamızda nodal metastazı olmayan ve olan hastaların 5 yıllık hastalık spesifik sağkalımları, sırasıyla %95 ve %20 bulunmuştur. Literatüre kıyasla çalışmamızdaki sağkalım oranı düşüklüğü, sağkalım analizinin evre IIIC1 hastalar için ayrı yapılmayışına (12 evre IIIC2 olgusu ve 2 evre IVB olgusu aynı grupta değerlendirildi) bağlı olabilir. Ayrıca, çalışmamızda hastalık spesifik sağkalımın tek değişkenli analizinde lenf nodu metastazı yüksek evreden sonra (III-IV) sağkalımı öngören ikinci en güçlü parametre (HR: 21,1, p <0,0001) olarak saptanmıştır. Ancak, çalışmamızda lenf nodu disseksiyonu yapılmayan 22 olgunun diğer parametrelerine ait verileri dışlamamak adına, lenf nodu metastazı çok değişkenli

Cox regresyon analiz modeline dahil edilmediğinden bağımsız prognostik değeri hakkında yorum yapamamaktayız.

Chi ve ark.nın bizim hasta popülasyonumuza benzer şekilde sadece endometrioid karsinomları içeren çalışmasında, artan tümör derecesi ve myometrial invazyon derinliği ile nodal metastaz insidansının da artış gösterdiği saptanmıştır (120). Literatüre benzer şekilde, bizim olgularımızda da $<1/2$ myometrial invazyon izlenen olgularda nodal metastaz oranı %3 iken, $\geq 1/2$ myometrial invazyon izlenen olgularda bu oran %18,3 olarak saptanmıştır.

Soslow ve ark.nın 1544 endometrioid karsinom olgusunda histolojik tümör derecesi ve lenf nodu metastazı riskini inceledikleri çalışmasında; FIGO derece 1, 2 ve 3 olgularda lenf nodu metastazı oranlarını sırasıyla %6,6, %11,5 ve %14 olarak saptanmıştır (79). Kendi bulgularımıza baktığımızda, histolojik derecelere göre nodal metastaz oranları sırasıyla %4,6 %13 ve %37,5 bulunmuştur. FIGO derece 1 ve 2 olgulardaki lenf nodu metastaz oranları literatürle benzer olmasına rağmen, derece 3 olgulardaki uyumsuzluğun sebebi çalışmamızdaki FIGO derece 3 olgularının düşüklüğüne (n=17) bağlanabilir.

Endometrial adenokarsinomları derecelendirmenin prognostik önemi uzun yıllardır bilinmektedir (16, 154). Seröz ve berrak hücreli karsinomlar belirgin kötü prognoza sahip olduklarından yüksek dereceli olarak nitelendirilir ve ayrıca bir histolojik derecelendirme uygulanmaz. Ancak, endometrioid karsinomlar doğru prognoz tayini açısından mutlaka derecelendirilmelidir. Patolog tarafından subjektif olarak belirlenen tümörün histolojik derecesi oldukça önemli bir prognostik parametre olmasının yanısıra cerrahinin kapsamını ve adjuvan radyoterapi ve/veya kemoterapi gereksiniminin belirlenmesinde de hayati öneme sahiptir (6, 7, 8, 90). Mevcut FIGO derecelendirme sistemi, yaygın kullanımına ve yüksek prognostik değerine rağmen, küçük miktarlarda solid komponenti ayırt etmek (derece 1-2 ayrımı için %5 veya %6 kararının verilmesi), solid alanlarda skuamöz/non-skuamöz ayrımı yapmak ve nükleer atipiyi kategorize etmek gibi zorlayıcı ve subjektif histolojik özellikler içermektedir. Bu nedenle literatürde subjektiviteyi azaltmaya yönelik alternatif derecelendirme sistemleri önerilmiştir (10-12, 97). Ancak, önerilen yeni derecelendirme sistemlerinin her komponentinin prognostik değer ve tekrarlanabilirlik açısından, mevcut FIGO sisteminden daha avantajlı olması gerekmektedir.

Mevcut FIGO derecelendirme sisteminin tekrarlanabilirliği uzun yıllardır tartışmalıdır. Literatür incelendiğinde çok sayıda çalışmada tekrarlanabilirlik için kappa değerleri 0,35-0,65 arasında olup, hafif-orta-önemli derece uyuma tekabül etmektedir (10-12, 97, 98, 101, 102, 155-157). Klinik uygulamada, 0,40 veya üzerinde bir kappa değeri, kabul edilebilir olarak yorumlanmaktadır (158).

Taylor ve ark.nın 85 endometrioid karsinom olgusu içeren çalışmasında, %20'den fazla non-skuamöz solid komponent varlığına göre tümörleri düşük/yüksek dereceli gruplara ayıracak, sadece arşitektürel derecelendirmeden oluşan 2-kademeli bir sistem önerilmektedir (97). FIGO sistemi ile orta derecede uyum ($\kappa=0,53$) izlenirken, önerilen 2-kademeli sistem ile mükemmel derecede uyum ($\kappa=0,97$) izlenmektedir (97). Önerilen yeni sistemin ayrıca, biyopsi/küretajlarda da kullanılabilirliği ve biyopsi/küretaj ile histerektomi tanıları arasındaki korelasyonu artırdığı da belirtilmiştir.

Lax ve ark. endometrioid karsinomları solid komponent oranı, invazyon paterni ve nekroz varlığına göre düşük/yüksek dereceli gruplara ayıracak, bizim de çalışmamızda değerlendirdiğimiz, ikili bir derecelendirme sistem önermiştir (10). Bu çalışmada, önerilen sistem gözlemciler arasında önemli derecede uyumlu ($\kappa=0,65$) bulunurken, FIGO sistemi orta derecede uyumlu ($\kappa=0,55$) bulunmuştur. İkili derecelendirme sisteminin en büyük avantajı, skuamöz/non-skuamöz solid komponent ayrımı ve solid komponentin %5 ile %6 arasında ayrımını gerektirmemesidir. Ancak, invazyon paterninin biyopsi/küretaj örneklerinde değerlendirilememesi, bu sistemi histerektomi örnekleri ile sınırlandırmaktadır.

Scholten ve ark.nın çalışmasında ise FIGO sistemi gözlemciler orta derecede ($\kappa=0,41$) uyumlu bulunurken, Lax'ın önerdiği ikili derecelendirme sistemi hafif derecede ($\kappa=0,39$) uyumlu bulunmuştur (11).

Stefansson ve ark. ise FIGO sistemini orta derecede ($\kappa=0,54$) uyumlu bulurken, ikili derecelendirme sistemini önemli derecede ($\kappa=0,63$) uyumlu olarak saptamıştır (100).

Sagae ve ark.nın çalışmasında hem FIGO sistemi ($\kappa=0,50$), hem de ikili derecelendirme sistemi ($\kappa=0,57$) gözlemciler arasında orta derecede uyumlu bulunmuştur (102).

Alkushi ve ark.nın çalışmasında ise hem FIGO ve hem de ikili derecelendirme sistemi gözlemciler arasında önemli derecede ($\kappa=0,61$, $\kappa=0,75$) uyumlu bulunmuştur

(12). Benzer şekilde Kapucuoğlu ve ark. da FIGO ve ikili derecelendirme sistemlerinin ($\kappa=0,65$, $\kappa=0,67$) gözlemciler arasında önemli derecede uyumlu olduğunu saptamıştır (155).

Literatürde FIGO sistemi için en düşük tekrarlanabilirlik oranları Guan ve ark.nın çalışmasında saptanmıştır ($\kappa=0,35$).

Tüm bu çalışmalar arasında birkaç tanesi, klasik FIGO sistemini iki-kademeli bir sistem halinde kullanmanın (derece 1-2 düşük dereceli, derece 3 yüksek dereceli), daha yüksek tekrarlanabilirlik oranları sağlayacağını öne sürmüş ve bu sistemle gözlemciler arasında orta-önemli derecede uyum (kappa değerleri 0,48, 0,58, 0,65 ve 0,71) saptamıştır (11, 12, 98, 159).

Kendi verilerimize baktığımızda, literatüre benzer şekilde FIGO sistemi üç gözlemci arasında hafif derecede uyumlu ($\kappa=0,38$) bulunurken, Lax ve ark.nın önerdiği ikili derecelendirme sistemi orta derecede uyumlu ($\kappa=0,49$) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ikili derecelendirme sisteminin daha yüksek tekrarlanabilirlik oranlarına ulaşamamasının nedeni, değerlendirmesi zorlayıcı olabilen tümör nekrozu ($\kappa=0,49$) ve infiltratif invazyon paterninin ($\kappa=0,30$) düşük tekrarlanabilirlik oranları ile açıklanabilir. İlişkili literatürde, tümör nekrozu ve infiltratif invazyon paterni için tekrarlanabilirlik oranlarının hafif-orta seviyelerde ($\kappa=0,30-0,60$) bulunması, bu konuda görüş birliğini artırmak için daha detaylı tanımlamalara olan gereksinimin yansımaları şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda önerdiğimiz üçüncü derecelendirme sistemi, daha önce Alkushi ve ark'nın endometrioid, seröz, berrak ve mikst morfolojide toplam 208 endometrial karsinom üzerinde uyguladığı, invaziv meme karsinomlarında kullanılan Nottingham derecelendirme sistemi ve overin endometrioid tipte karsinomları için önerilen Silverberg derecelendirme sisteminin nükleer ve arşitektürel ($<50\%$, $\geq 50\%$ solid komponent oranı) özelliklerini modifiye ederek 2-kademeli şekilde kullanımını önermektedir (12, 83, 133). Alkushi ve ark. bu sistemin önemli ölçüde tekrarlanabilir ($\kappa=0,75$) olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise bu sistem, gözlemciler arasında orta derecede ($\kappa=0,43$) uyum göstermektedir. Tekrarlanabilirlik oranımızın literatüre kıyasla düşük saptanması, nükleer atipi ($\kappa=0,33$) ve mitoz sayısının ($\kappa=0,27$) hafif derecede uyum seviyesinde olmasına bağlanabilir.

Literatürde arşitektürel derecelendirmenin gözlemciler arası uyum seviyelerine bakıldığında; kappa değerlerinin 0,49-0,97 arasında değişmekte olduğu görülmektedir

(11, 12, 97, 101, 102, 159, 160). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da solid komponent oranı 3 gözlemci arasında önemli derecede uyumlu ($\kappa=0,65$) olarak saptanmıştır.

Endometrial karsinomların nükleer derecelendirmesine ilişkin literatür taramasında, oldukça düşük gözlemciler arası uyumu yansıtan kappa değerleri (0,09-0,57) dikkati çekmektedir. Bunlar arasında Kapucuoglu ve ark. (0,09), Nofech-Mozes ve ark. (0,21), Lax ve ark. (0,22), Sagae ve ark. (0,23), Guan ve ark. (0,31) ve Alkushi ve ark. (0,33)'nın kappa değerleri 0,40'ın altında olup, klinik kabul edilebilir uyum oranını yakalayamamışlardır (10, 12, 16, 98, 99, 101, 102, 155-157, 160). Ancak, Alkushi ve ark. nükleer derecelendirmenin 2-kademeli olarak değerlendirildiğinde (derece 1-2: düşük dereceli, derece 3: yüksek dereceli) gözlemciler arası uyumun arttığını göstermiştir ($\kappa=0,80$). Çalışmamızda 3-kademeli nükleer atipi gözlemciler arasında önemsiz uyum gösterirken ($\kappa=0,19$), 2-kademeli olarak derecelendirildiğinde hafif uyum seviyesine yükselse de ($\kappa=0,30$), her iki durumda da klinik kabul edilebilir seviyeye ulaşamamaktadır. Nükleer atipiyi değerlendirirken Zaino ve ark.nın kriterlerine sadık kalmaya çalışmışsak da, gözlemciler arası yeterli uyumu yakalayamama nedenlerimiz; günlük rutinde bu kriterlerin standart kullanımda olmaması ve çalışmamızdaki patoloğların jinekopatoloji alanındaki deneyimlerinin eşit olmaması olarak yorumlanabilir.

Creutzberg ve ark.nın çok merkezli çalışmasında, yeniden değerlendirilen FIGO derece 2 olguların yaklaşık %50'si görüş birliği ile FIGO derece 1 olarak derecelendirilmiştir (129). Bizim çalışmamızdaki tekrarlanabilirlik oranlarının literatürdeki çoğu çalışmanın kappa değerlerine göre nispeten düşük seviyelerde çıkması, bu çalışmaların oldukça standardize tanısal kriterler kullanmaya alışkın uzman jinekopatologlar tarafından yapılması ve bu sebeple gerçeği tam olarak yansıtmamasına bağlanabilir. Daha az deneyimli jinekopatologlar tarafından yapılan çalışmalarda, gözlemciler arasında daha yüksek varyasyonlar izlenebilmektedir.

Farklı derecelendirme sistemlerinin birbirleri ve bazı histopatolojik parametrelerle korelasyonu incelendiğinde, FIGO ve ikili derecelendirme sistemi arasında pozitif korelasyon yanı sıra, her iki sistemin lenfo-vasküler invazyon ile pozitif korelasyonu saptanmıştır (155). Aynı çalışmada, ikili derecelendirme sistemi ve myometrial invazyon derinliği arasında da anlamlı korelasyon gösterilmiştir ($p < 0,05$). Ancak servikal invazyon ile derecelendirme sistemleri arasında anlamlı ilişki

saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, FIGO sistemi ile hem ikili sistem hem de önerilen modifiye Nottingham sistemi arasında önemli derecede anlamlı ilişki ($p < 0,0001$) bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda, myometrial invazyon ve servikal stromal tutulum ile tüm sistemler arasında istatistiksel anlamlı ilişki izlenmiştir ($p < 0,001$, $p=0,047$). Lenfo-vasküler invazyon analizleri çalışmamızın kapsam alanına girmediğinden, elimizde herhangi bir istatistiksel veri olmasa da benzer prognostik değere sahip lenf nodu metastazı ile FIGO sistemi ve İkili sistem arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,036$, $p=0,003$). Önerdiğimiz modifiye Nottingham sistemi ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki görülmemiştir ($p=0,570$).

Stefansson ve ark.nın 237 endometrioid karsinom olgusu içeren çalışmasında ≥ 50 solid komponent ile yüksek FIGO derecesi, derin myometrial invazyon, infiltratif invazyon paterni, yüksek mitoz oranı ve lenfo-vasküler invazyon arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0,05$) (100). Bizim çalışmamızda ise, ≥ 50 solid komponent ile infiltratif invazyon paterni ($p=0,440$), lenf nodu metastazı ($p=0,500$) ve ileri yaş ($p=0,953$) haricinde, diğer tüm parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

İkili derecelendirme sisteminde olguların FIGO derecelerine göre dağılımlarına bakıldığında literatürde benzer oranlar bildirilmektedir. Lax ve ark.nın 141 olgu içeren çalışmasında, yeni sisteme göre sınıflandırıldığında hastaların %69'u düşük dereceli, %31'i ise yüksek dereceli olarak bildirilmiştir (10).

Scholten ve ark.nın çalışmasında yeniden derecelendirme sonucu 800 olgudan %71'i düşük dereceli, %29'u ise yüksek dereceli olarak gruplandırılmıştır (11).

Stefansson ve ark.nın çalışmasında 237 olgudan %57'si düşük dereceli, %43 ise yüksek dereceli olarak gruplandırılmıştır (100). Bu çalışmada FIGO derece 1 tümörlerin %92'si, FIGO derece 2 tümörlerin ise %68'i ikili sistemde düşük dereceli olarak değerlendirilirken; FIGO derece 3 tümörlerin de %78'i ikili sistemde yüksek dereceli olarak değerlendirilmiştir.

Alameda ve ark.nın mektubunda ise FIGO derece 2 ile ikili sistemin düşük dereceli grubu arasında %88, FIGO derece 3 ile ikili sistemin yüksek dereceli grubu arasında %100 uyum bildirilmiştir (161). FIGO derece 2 tümörlerin %83'ü yüksek dereceli olarak değerlendirilmiştir.

Kapucuoğlu ve ark.nın 88 olgudan oluşan çalışmasında olguların %64'ü düşük dereceli, %36'sı da yüksek dereceli olarak değerlendirilmiştir (155). FIGO derece 1 ve ikili sistemin düşük dereceli grubu arasında %83 uyum izlenirken, FIGO derece 3 ile yüksek dereceli grup arasında da aynı uyum dikkati çekmiştir. FIGO derece 2 tümörlerin de %44'ü düşük, %56'sı ise yüksek dereceli olarak dağılım göstermiştir.

Kendi verilerimize baktığımızda, literatüre benzer şekilde olgularımızın %60'ı ikili sistemin düşük dereceli grubunda, %40'ı ise yüksek dereceli grubunda bulunmaktadır. FIGO derece 1 ile düşük dereceli grup arasında %73 uyum izlenirken, FIGO derece 3 ile yüksek dereceli grup arasında bu uyum %93 oranında izlenmektedir. FIGO derece 3 grubu, ikili sistemin yüksek dereceli grubuyla eşdeğer olmasına rağmen, ikili sistemin yüksek dereceli grubunun sadece %15'inin FIGO derece 3, %41'inin FIGO derece 2 ve %44'ünün de FIGO derece 1 olgudan oluştuğu dikkati çekmektedir. FIGO derece 2 olgularımızın, Stefansson ve Kapucuoğlu'nun olgularına benzer şekilde heterojen olduğu, düşük ve yüksek dereceli gruplar arasında neredeyse eşit oranda dağıldığı görülmektedir (%45, %55).

Alkushi ve ark.nın yaklaşık %80'i endometrioid karsinomlardan oluşan çalışmasında, önerdikleri yeni sisteme göre tümörlerin %59'u düşük dereceli, %41 ise yüksek dereceli olarak sınıflandırılmıştır (12). Guan ve ark.nın yaklaşık %80'i endometrioid karsinomlardan oluşan çalışmasında da Alkushi ile aynı oranlar bildirilmiştir (98).

Bizim çalışmamızda ise, literatürden daha yüksek oranda olgularımızın %83'ü modifiye Nottingham düşük dereceli olarak sınıflandırılmıştır. Bu farkın sebebi literatürdeki çalışmaların %20 oranında, yüksek nükleer özellikler barındıran non-endometrioid histolojide karsinomları da içermesi sebebiyle, skorlamada nükleer atipiden yüksek puan almaları olabilir. FIGO derece 1 ile modifiye Nottingham düşük dereceli grubu %97 uyumlu izlenirken, FIGO derece 3 ile modifiye Nottingham yüksek dereceli grubu %100 uyumlu izlenmektedir. FIGO derece 2 olgularının ise sadece %26.7'si yüksek dereceli gruba dahil edilmiştir. Modifiye Nottingham yüksek dereceli grubunun %11'i FIGO derece 1, %51'i FIGO derece 2 ve %38'i FIGO derece 3 olgulardan oluşmaktadır.

Başarılı bir derecelendirme sisteminin tekrarlanabilir olması yanı sıra prognostik prediktif değerinin de yüksek olması gerekmektedir. Yaklaşık 5000 olgudan oluşan bir çalışmada, evre I hastalar arasında bile FIGO derece 1, 2 ve 3

arasında 5-yıllık sağkalım oranlarında (%91.7, %86.7, %73.6) anlamlı fark bildirilmiştir (90). Ancak, derece 1 ve 2 arasında anlamlı sağkalım farkını istatistiksel anlamda kanıtlayamayan birçok çalışma da mevcuttur (10-12). Lax ve ark.nın çalışmasında, FIGO derecesine göre hastalar arasında anlamlı sağkalım farkı bulunmazken ($p=0,07$), önerdikleri ikili sistemin düşük ve yüksek dereceleri arasında anlamlı fark ($p<0,0001$) saptanmıştır (10). Alkushi ve ark. ise FIGO derece 3, yüksek ikili derece ve yüksek modifiye Nottingham derecesinin, düşük hastalık spesifik sağkalım ile ilişkili olduğunu ayrıca her birinin bağımsız prognostik belirteçler olduğunu saptamıştır (12). Benzer şekilde, Stefansson ve ark. da FIGO sistemi ($p=0,003$) ve ikili sistemin ($p=0,01$) bağımsız prognostik belirteçler olduğunu saptamıştır (100). Bu çalışmalardan farklı olarak, Kapucuoğlu ve ark'nın çalışmasında ise FIGO ve ikili sistemin bağımsız prognostik belirteçler olmadığı bildirilmiştir (155).

Guan ve ark.nın çalışmasında da endometrioid karsinomlar ile yapılan çok değişkenli analizde, FIGO sistemi ($p=0,004$) hastalık spesifik sağ kalım için bağımsız prognostik belirteç olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada modifiye Nottingham sisteminin düşük hastalık spesifik sağkalım ile ilişkili ($p=0,002$) ancak hastalık spesifik sağkalım için bağımsız prognostik belirteç olmadığı bildirilmiştir ($p=0,1$) (98).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak FIGO derece 3 varlığı hem düşük hastalık spesifik sağkalım ile ilişkili (HR: 18,8, $p <0,0001$), hem de hastalık spesifik sağkalım için bağımsız prognostik belirteç olarak saptanmıştır (HR:11,2, $p <0,0001$). Ancak, bizim çalışmamızda yüksek ikili derece ve yüksek modifiye Nottingham derecesi düşük hastalık spesifik sağkalım ile ilişkili iken ($p <0,0001$), çok değişkenli analizde hastalık spesifik sağkalım açısından bağımsız prognostik belirteç olmadıkları görülmüştür ($p=0,385$, $p=0,403$).

Mitotik indeks meme karsinomu sınıflamasında rutin olarak kullanılır ve over karsinomu sınıflamasında da Silverberg tarafından önerilmektedir (83, 168). Birçok çalışmada, yüksek mitotik indeksin düşük sağkalımla ilişkili, aynı zamanda bağımsız bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir (12, 135, 159). Bizim çalışmamızda, mitotik indeks tek değişkenli analizde düşük hastalık spesifik sağkalım ($p=0,009$) ve düşük nüksüz sağkalım ($p=0,005$) ile anlamlı ilişkili saptanmıştır. Ancak, çok değişkenli analizde hastalık spesifik ($p=0,592$) ve nüksüz ($p=0,822$) sağkalım açısından bağımsız prognostik belirteç olmadığı görülmüştür. Mitotik indeksin

değerlendirilmesi, meme ve over karsinomu için yapıldığı gibi endometrioid karsinomun derecelendirmesine dahil edilerek, mümkün olduğunda Stefansson ve ark.nın yaptığı gibi, prognostik değerini artırmak için Ki67 immünohistokimyası ile desteklenerek derecelendirmenin prognostik gücünü artırabilir (100).

Morrow ve ark.nın yaptıkları çalışmada, endometrial karsinomlarda derece 3 histoloji varlığının nüks gelişimini öngören en güçlü belirteç olduğu belirtilmiştir (162). Creutzberg ve ark. da erken evre vakalarda yüksek risk grubunu 60 yaş üzeri, \geq % 50 myometrial invazyon ve derece 3 histoloji varlığı olarak tanımlamışlardır (163). Kapucuoğlu ve ark.nın çalışmasında, FIGO derece 3 nüksüz sağkalım ile ilişkili bulunmazken, yüksek ikili derece nüks gelişimi açısından bağımsız prognostik belirteç olarak saptanmıştır (155). Scholten ve ark. ise hem FIGO derece 3 hem de yüksek ikili derecenin nüks gelişimi açısından bağımsız prognostik belirteçler olduğunu bildirmiştir (11). Kendi verilerimize baktığımızda, FIGO derece 3 varlığı, düşük nüksüz sağkalım ile ilişkili bulunsa da (HR:14,2, p <0,0001), çok değişkenli analizde nüks gelişimi açısından bağımsız prognostik değerini yitirmiştir (p=0,861). Öte yandan, yüksek ikili derece ve yüksek modifiye Nottingham derecesi nüks gelişimi açısından bağımsız prognostik belirteçler olarak saptanmıştır (HR: 3,5, 4,3; p=0,020, p=0,001).

Literatürde, nükleer derecenin düşük sağkalımı öngörme gücünün FIGO derecesinden daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (164, 165, 166). Ancak bu çalışmalar tümör histolojisi açısından heterojen olduklarından, yüksek nükleer derecenin düşük sağkalımla olan anlamlı ilişkisi non-endometrioid histolojideki, yüksek nükleer atipi gösteren seröz ve berrak hücreli karsinomların varlığına bağlanabilir. Sadece endometrioid karsinomlar ile yapılan çalışmalarda, FIGO derecesi ve tek başına arşitektürel derecenin prognostik değeri, nükleer dereceden daha üstün bulunmuştur (16, 98, 167).

Alkushi ve ark.nın çalışmasında nükleer derece 1 ve 2 arasında anlamlı prognostik fark bulunmazken (p=0,42), derece 3 nükleuslar ile her iki grubun sağkalımları arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu gösterilmiştir (12).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, üç-kademeli derecelendirme sonucu derece 1 ve 2 nükleuslar arasında anlamlı sağkalım farkı saptanmazken (p=0,102); derece 1-2 nükleuslar aynı gruba dahil edilerek derece 3 nükleuslar ile karşılaştırıldığında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmuştur (HR: 5,9, p <0,001).

Taylor ve ark.nın çalışmasında üç-kademeli FIGO sistemi ile %20 cut-off değeri ile solid komponent varlığına göre düşük/yüksek olarak ayrılan 2-kademeli derecelendirme sistemlerinin grupları arasında myometrial invazyon ve sağkalım farkı bulunmamıştır. Ayrıca, bu basitleştirilmiş sistemin, FIGO sistemine benzer veya daha üstün prognostik anlamı olduğu vurgulanmıştır (97).

Scholten ve ark.nın 800 endometrioid karsinom olgusu içeren çalışmasında, sadece solid komponent oranına (<%50 veya ≥%50) göre olguları düşük/yüksek dereceli olarak gruplandırılan ve iki-kademeli FIGO sistemi ($\kappa=0,58$, HR: 2,6) ile eşit tekrarlanabilirlik oranı ($\kappa=0,50$) yanı sıra daha yüksek prognostik değere (HR: 3,8) sahip, ayrıca uygulama açısından daha pratik 2-kademeli basit arşitektürel bir sistem önerilmektedir (11). Benzer şekilde, Gerner ve ark.ı da ≥%50 solid komponentin orta derecede tekrarlanabilirlik oranına ($\kappa=0,50$) sahip ve sağkalım açısından bağımsız prognostik bir belirteç ($p=0,001$) olduğunu saptamış; iki-kademeli FIGO sistemi ile kıyaslanabilir nitelikte olduğunu vurgulamıştır (159).

Bizim çalışmamızda ≥%50 solid komponent varlığı en yüksek tekrarlanabilirliğe sahip parametre ($\kappa=0,65$) olarak saptanmıştır. Ayrıca, ≥%50 solid komponent varlığı, düşük hastalıksız sağkalım ve düşük nüksüz sağkalım ile ilişkili ($p <0,0001$) bulunmuştur. Çalışmamızdaki diğer kategorik değişkenlerle olan ilişkisine bakıldığında, ≥%50 solid komponent varlığının evre, yüksek FIGO derecesi, servikal stromal invazyon, derin myometrial invazyon yanı sıra yüksek ikili ve modifiye Nottingham dereceleri ile arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Literatürde, prognostik ve tekrarlanabilirlik tartışmaları arasında dikkat çeken bir diğer konu da “iki-kademeli FIGO” sistemidir. Birçok çalışmada, FIGO derece 1 ve 2 arasında anlamlı prognostik fark saptanmaması nedeniyle, derece 1 ve 2'nin benzer prognozları sebebiyle aynı grupta değerlendirilerek, derece 3 ile kıyaslanması söz konusu olmuştur (11, 12, 16, 98). İki-kademeli FIGO sistemi, prognostik değerinde düşüş olmaksızın diğer tüm derecelendirme sistemlerinden nispeten daha yüksek düzeyde tekrarlanabilirlik (kappa değerleri 0,48, 0,58, 0,65 ve 0,71) göstermektedir (11, 12, 98, 159).

Gerner ve ark.nın çalışmasında değerlendirilen iki-kademeli derecelendirme komponentlerinden ≥%50 solid komponent, invazyon paterni (ekspansil-infiltratif), tümör nekrozu ve mitotik indeksten hiçbiri, tekrarlanabilirlik (0,65) ve bağımsız

prognostik değerleri ($p=0,001$) açısından iki-kademeli FIGO sisteminden daha anlamlı bulunmamıştır (159).

Endometrioid karsinomların klasifikasyon ve regresyon ağacı istatistiksel analizinde, tümör evresinden sonra en prognostik bölünmenin yüksek (derece 3) ve düşük (derece 1/2) tümörler arasında olduğu gösterilmiştir (169, 170). Bu bilgilere dayanarak, histerektomi örneklerinde önemle üzerinde durulması gereken noktanın nükleer derece 1/2 arasındaki fark değil, derece 3 nükleer atipi olması gerektiğini söyleyebiliriz.

Gelecekte endometrial karsinom sınıflamasına moleküler belirteçlerin entegre edilmesi kaçınılmaz gibi görünmekle beraber, TCGA-sınıflamasının mevcut klinik uygulamalara entegrasyon şekli, hastalık seyrini nasıl etkileyeceği ve moleküler analizler için finansal kaynak temini merakla açıklığa kavuşturulması beklenen konulardır (78, 79). Bu konuda deneysel çalışmaların devam etmesinin; günümüzde tedavi yönetiminin ana unsurlarından olan histolojik derecelendirmenin prognostik değerini düşürmeden, daha pratik ve yüksek tekrarlanabilirlik oranına sahip sistemlerin araştırılmasına engel teşkil etmediği görüşünde yiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Endometrial karsinomlar Bokhman tarafından patogenetik özelliklerine göre tip 1 ve tip 2 olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Tip 1 endometrial karsinom, endometrial karsinomların %80-85'ini oluşturur ve çoğunluğu endometrioid tiptedir. Tip 2 endometrial karsinom ise özellikle seröz ve berrak hücreli karsinom şeklinde olan daha yüksek dereceli gruptur. Tip 2 karsinomlar intrinsik yüksek derece gösterdiklerinden ayrıca derecelendirilmezler ancak endometrioid karsinomların, doğru prognoz tayini ve tedavi seçimi açısından histolojik olarak derecelendirilmeleri gerekmektedir.
- Histolojik derece, tümörün arşitektürel ve nükleer özelliklerinin kombinasyonu sonucu oluşturulan ve günümüzde en yaygın şekilde kullanılan FIGO 2009 sistemine göre belirlenmektedir. Ancak, FIGO sisteminin, küçük miktarlarda solid komponenti ayırt etmek, bu alanlarda skuamöz/non-skuamöz ayrımı yapmak ve nükleer atipiyi 3 grupta kategorize etmek gibi değerlendirmesi zor ve subjektiviteye yatkın histolojik özellikler içermesi nedeniyle, subjektiviteyi azaltmaya yönelik çeşitli alternatif derecelendirme sistemleri önerilmiştir.
- Önerilen başlıca sistemler; solid komponent, infiltratif invazyon paterni ve tümör nekrozunu içeren Lax ve ark.nın ikili (binary) sistemi ile arşitektürel patern, nükleer atipi ve mitotik indeksten oluşan Alkushi ve ark.nın meme ve over karsinomlarında kullanılan derecelendirme sistemlerinden uyarlanmış modifiye Nottingham sistemidir.
- İdeal bir derecelendirme sisteminde, prognoz ve tedavi ihtiyacının belirsiz kaldığı intermediyer (derece 2) gruba çok az hasta dahil olmalıdır. İyi diferansiye kategoriye giren hasta sayısının yüksek olması, ek tedaviye gereksinim duymadıkları ve iyi prognoza sahip olduklarından avantajlı bir durumdur. Önerilen yeni derecelendirme sistemleri, tedavi yaklaşımında belirsizlik yaratan intermediyer derece içermemeleri nedeniyle FIGO derecelendirme sistemine çekici birer alternatifirler.
- Endometrial karsinomlarda sağkalıma etki eden prognostik faktörler iyi bilinmektedir. Bizim çalışmamızda bu faktörlerden ileri hastalık evresi, yüksek tümör derecesi, myometrial invazyon derinliği, servikal stromal invazyon ve lenf nodu metastazının düşük hastalık spesifik ve nüksüz sağkalımla anlamlı ilişkileri

yanı sıra, yüksek evre, derin myometrial invazyon ve FIGO derece 2&3'ün düşük hastalık spesifik sağkalım açısından bağımsız prognostik belirteç oldukları teyit edilmiştir.

- Çalışmamızda analiz edilen üç derecelendirme sisteminin hepsi, tek değişkenli analizlerde hem düşük hastalık spesifik sağkalım hem de düşük nüksüz sağkalım ile anlamlı ilişkili saptanırken, çok değişkenli analizde düşük hastalık spesifik sağkalım ile anlamlı ilişkisini koruyan sadece FIGO sistemi olmuştur. Öte yandan, çok değişkenli analizde nüksün öngörülmesinde FIGO sistemi prognostik değerini kaybederken; ikili ve modifiye Nottingham sistemleri, düşük nüksüz sağkalım açısından bağımsız prognostik belirteçler olarak dikkat çekmiştir.
- Çalışmamızda, Lax'ın önerdiği ikili sistemin gözlemciler arasında en yüksek uyumu gösterdiği (kappa 0,49) saptanmıştır. Bu sistemin bileşenlerinden; solid komponent önemli seviyede (kappa 0,65), nekroz da orta seviyede (kappa 0,49) tekrarlanabilirliğe sahiptir. Ancak, infiltratif invazyon paternini biyopsi/küretajlarda değerlendiremeyeceği için ikili sistemin prognostik gücünü zayıflatmaktadır. Yüksek ikili derecenin literatürle uyumlu olarak nüksüz sağkalım açısından bağımsız prognostik belirteç olmasını göz önünde bulundurarak; infiltratif paternin katılmadığı, sadece solid komponent ve tümör nekrozundan oluşan, böylece biyopsi/küretajları da kapsayacak alternatif bir ikili sistem yeni bir çalışma konusu olarak değerlendirilebilir.
- Taylor ve ark.nın öncülük ettiği, Scholten ve ark.nın da istatistiksel analizlerle destekleyerek önerdiği; tümör derecesinin sadece \geq %50 solid komponent varlığına göre düşük veya yüksek olarak iki grupta derecelendirilmesi, kendi bulgularımız da göz önüne alındığında prognostik değeri ve tekrarlanabilirliği açısından, FIGO sistemi ile kıyaslanmaya değerdir. Çalışmamızda \geq %50 solid komponent varlığı, düşük hastalıklı sağkalım ve düşük nüksüz sağkalım ile istatistiksel anlamlı ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, diğer kategorik değişkenlerle olan ilişkisine bakıldığında, \geq %50 solid komponent varlığının; yüksek evre, servikal stromal invazyon, derin myometrial invazyon yanı sıra yüksek FIGO, ikili ve modifiye Nottingham dereceleri ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu şekilde, küçük büyütmede bile rahatlıkla elde edilebilecek, subjektivitesi düşük iki kademeli bir derecelendirme sisteminin, tedavi yönetiminde kararsızlık kaynağı

olan intermediyer dereceyi ortadan kaldırarak kolaylık ve netlik kazandıracığı aşıkardır.

- Çalışmamızda, modifiye Nottingham sisteminin düşük nüksüz sağkalım açısından prognostik değeri ve gözlemciler arası uyum oranı FIGO sisteminden üstün bulunmuştur. Ayrıca bu sistemin tüm bileşenleri (solid komponent oranı, nükleer atipi, mitotik indeks) ile düşük hastalık spesifik sağkalım ve düşük nüksüz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttur. Tüm bileşenlerin endometrial biyopsi/küretajlarda da değerlendirilebilir olması, bu sistemi Lax'ın ikili sisteminden üstün kılmaktadır.
- International Society of Gynecological Pathologists Endometrial Carcinoma Project kapsamında 2019'un başında yayınlanan güncel önerilerde, mevcut FIGO derece 1/2'yi düşük dereceli, derece 3'ü ise yüksek dereceli olarak kabul eden iki-kademeli FIGO sistemine geçiş desteklenmektedir. Bizim çalışmamızda ise, literatürden farklı olarak hem tek değişkenli hem de çok değişkenli hastalık spesifik sağkalım analizinde FIGO derece 1 ve 2 arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur.
- Çalışma verilerine bakıldığında, hiçbir sistemin diğerlerinden hem prognostik hem de tekrarlanabilirlik açısından belirgin bir üstünlüğü izlenmemekte ve tartışmalı sonuçlar görülmektedir. Ancak, çalışmamızda \geq %50 solid komponente nekrozun eklendiği ikili (binary) sistem ile mitoz ve nükleer atipinin eklendiği modifiye Nottingham sistemlerinin mevcut FIGO sistemine üstünlüğü kanıtlanmış olup; bu sistemlerin daha geniş serili çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.
- Bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız, literatürde endometrioid karsinomlarda iyi bilinen prognostik belirteçlerden evre, FIGO derecesi, myometrial ve servikal invazyon varlığı yanı sıra, \geq %50 solid komponent, tümör nekrozu, nükleer derece, mitoz ve lenf nodu metastazının hastalık spesifik ve nüksüz sağkalıma etkilerinin tek ve çok değişkenli analizlerle değerlendirildiği; ek olarak, bu parametrelerin birbirleri ile korelasyonlarının incelendiği ülkemizdeki ilk kapsamlı çalışmadır.
- Sonuç olarak bu tez çalışmasının, FIGO sistemine alternatif ikili sistemlerin önemini destekleyecek ve/veya kanıtlayacak farklı merkez ve farklı hasta popülasyonlu çalışmalara öncülük edeceği görüşündeyiz.

7. ÖZET

Endometrioid Tipte Endometrial Adenokarsinomlarda FIGO Derecelendirmesi, İkili Derecelendirme ve Modifiye Nottingham Derecelendirme Önerileri, Interobserver Uyum Oranları ve Bu Sistemlerin Prognostik Prediktif Değerleri

Giriş: Endometrioid endometrial adenokarsinomaların derecelendirmesinde kullanılan FIGO sistemi, değerlendirmesi zor ve subjektiviteye yatkın histolojik özellikler içermektedir. Bu sebeple, tekrarlanabilirliği ve prognostik değeri yüksek alternatif sistemler oluşturmak adına son yıllarda giderek artan çalışmalar mevcuttur.

Amaç: Çalışmamızda mevcut FIGO sistemine alternatif olabilecek ikili (binary) ve modifiye Nottingham derecelendirme sisteminin gözlemciler arası uyum oranları ve sağkalım açısından prognostik değerlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Histerektomi materyallerinde 2008-2013 yılları arasında endometrioid adenokarsinom tanısı almış (n=273) olgular FIGO, ikili ve modifiye Nottingham derecelendirme sistemlerine göre üç patolog tarafından yeniden derecelendirilmiştir. Alternatif dercelendirme sistemlerinin klinikopatolojik parametreler ile korelasyonu, hastalık spesifik ve nüksüz sağkalıma etkileri tek ve çok değişkenli analizlerle istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Gözlemciler arası uyum FIGO sisteminde hafif ($\kappa=0,38$), ikili ve modifiye Nottingham sistemlerinde orta ($\kappa=0,49, 0,43$) seviyede izlenmiştir. \geq %50 solid komponent varlığı gözlemciler arasında en yüksek uyuma sahip parametre olarak bulunmuştur ($\kappa=0,65$). Her üç derecelendirme sistemi ile hastalık spesifik sağkalım ve nüksüz sağkalım arasında tek değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0,05$). \geq %50 solid komponent varlığı ile evre, servikal stromal invazyon, derin myometrial invazyon, FIGO, ikili ve modifiye Nottingham derecelendirme sistemleri yanı sıra düşük hastalısız ve nüksüz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişkili saptanmıştır ($p < 0,05$). Çok değişkenli analizlerde nüksün öngörülmesinde FIGO sistemi prognostik değerini kaybederken; ikili ve modifiye Nottingham sistemleri, düşük nüksüz sağkalım açısından bağımsız prognostik belirteçler olarak saptanmıştır.

Sonuç: Bulgularımız, ikili ve modifiye Nottingham derecelendirme sistemlerinin, FIGO sistemine alternatif olarak kullanılabilceğini göstermektedir. Sonuç olarak; çalışmamızın ikili sistemlerin önemini destekleyecek ve/veya kanıtlayacak farklı merkez ve farklı hasta popülasyonlu çalışmalara öncülük edeceği görüşündeyiz.

Anahtar Kelimeler: endometrioid, endometrial, FIGO derece, modifiye Nottingham, interobserver



8. ABSTRACT

FIGO Grading of Endometrioid Endometrial Adenocarcinomas, Binary and Modified Nottingham Grading Recommendations; Evaluation of Interobserver Agreement Rates and Prognostic Predictive Values

Introduction: The FIGO system used for grading endometrioid endometrial adenocarcinomas consists of histological features that are difficult to assess and prone to subjectivity. Therefore, various studies investigating alternative systems with higher reproducibility and prognostic values have been recently published.

Objective: To investigate the prognostic value and interobserver agreement rates of the proposed binary and modified Nottingham grading systems.

Material and Methods: Hysterectomy slides of patients diagnosed with endometrioid adenocarcinoma between 2008 and 2013 (n=273) were re-graded by three pathologists according to FIGO, binary and modified Nottingham grading systems. Correlation of alternative evaluation systems with clinicopathological parameters and their relationship with disease-specific and recurrence-free survival were evaluated statistically.

Results: While interobserver agreement for the FIGO system was mild ($\kappa=0.38$), binary and modified Nottingham systems demonstrated medium agreement ($\kappa=0.49, 0.43$). The presence of $\geq 50\%$ solid component was the most compatible parameter among observers ($\kappa=0.65$). In univariate analyses, a statistically significant relationship was found between the three grading systems and, disease-specific survival and recurrence-free survival ($p<0.05$). Moreover, a statistically significant correlation was found between the presence of $\geq 50\%$ solid component, stage, cervical stromal invasion, deep myometrial invasion and all three grading systems, as well as low disease-free and recurrence-free survival ($p<0.05$). In multivariate analyses, FIGO system lost its prognostic value in predicting low recurrence-free survival, while binary and modified Nottingham systems retained their significance as independent prognostic markers.

Conclusion: Our results show that the binary and modified Nottingham grading systems can be used as alternatives to the current FIGO system.

Keywords: endometrioid, endometrial, FIGO grade, modified Nottingham, interobserver

9. KAYNAKLAR

1. İter H, Keskinliç B, Türkyılmaz M, Hacıkamiloğlu E, Deniz E, Boztaş G et al. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2018
2. Bokhman JV (1983). Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 15:10-17.
3. Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol* 2006; 24:4783-91
4. 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
5. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs, IARC press, Robert J. Kurman, Maria Luisa Carcangiu, 2014 Lyon.
6. Uterine neoplasms. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Version 1. 2018. www.nccn.com
7. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015 Dec 17;27(1):16-41.
8. Kurman R. Endometrial Carcinoma, *Bluestein's Pathology of the Female Genital Tract*. Eds: Ellenson L, Ronnett B, Sixth Edition, pp. 395-452, Springer, USA, 2011
9. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009 May;105(2):109-.
10. Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *The American journal of surgical pathology*. 2000 Sep 1;24(9):1201-8.
11. Scholten AN, Smit VT, Beerman H, van Putten WL, Creutzberg CL. Prognostic significance and interobserver variability of histologic grading systems for endometrial carcinoma. *Cancer*. 2004 Feb 15;100(4):764-72.

12. Alkushi A, Abdul-Rahman ZH, Lim P, Schulzer M, Coldman A, Kalloger SE, Miller D, Gilks CB. Description of a novel system for grading of endometrial carcinoma and comparison with existing grading systems. *The American journal of surgical pathology*. 2005 Mar 1;29(3):295-304.
13. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019 Jan 1.
14. 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: a cancer journal for clinicians*. 2018 Nov;68(6):394-424.
15. Clement PB, Young RH. Endometrioid carcinoma of the uterine corpus: a review of its pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Advances in anatomic pathology*. 2002 May 1;9(3):145-84.
16. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL. 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. *Am J Surg*. 1995;170(1):81-86.
17. Gruber SB, Thompson WD. A population-based study of endometrial cancer and familial risk in younger women. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 1996 Jun 1;5(6):411-7.
18. Reis N, Beji NK. Risk factors for endometrial cancer in Turkish women: Results from a hospital-based case-control study. *European journal of oncology nursing*. 2009 Apr 1;13(2):122-7.
19. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2015 Jan 1;125(1):89-98.
20. 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 Aug;197(2):139.e1-7.
21. Sturgeon SR, Sherman ME, Kurman RJ, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, et al. Analysis of histopathological features of endometrioid uterine carcinomas and epidemiologic risk factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(3):231-5.

22. 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 Jan 20;108(3):425-32
23. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004 Aug;94(2):256-66
24. 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 May 1;82(9):1698-703
25. Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR, et al. Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res* 1997;57:5077–85.
26. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol* 2009 Jul;114(1):121-7
27. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008 Feb 16;371(9612):569-78
28. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348(17):1625-38.
29. Melnik BC. Leucine signaling in the pathogenesis of type 2 diabetes and obesity. *World J Diabetes* 2012;3(3):38-53.
30. Zhang Y, Liu Z, Yu X, Zhang X, Lü S, Chen X, Lü B. The association between metabolic abnormality and endometrial cancer: a large case-control study in China. *Gynecol Oncol* 2010 Apr;117(1):41-6
31. Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, Zheng W, Cheng JR, Dai Q, Gao YT, Shu XO. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer* 2004 Feb 10;108(4):613-9
32. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(5):1317-25.

33. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Benzi G, Chiaffarino F, Polatti A, Francheschi S. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1998 Jun 10;76(6):784-6
34. 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.
35. Sherman ME, Sturgeon S, Brinton LA, Potischman N, Kurman RJ, Berman ML, et al. Risk factors and hormone levels in patients with serous and endometrioid uterine carcinomas. *Mod Pathol* 1997;10(10):963-8.
36. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *The Lancet*. 2005 Aug 6;366(9484):491-505.
37. IARC handbooks of cancer prevention. Vol. 6. Weight control and physical activity. Lyons, France: International Agency for Research on Cancer, 2002.
38. Prentice RL, Thomson CA, Caan B, Hubbell FA, Anderson GL, Beresford SA et al. Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst* 2007 Oct 17;99(20):1534-43
39. Setiawan VW, Monroe KR, Goodman MT, Kolonel LN, Pike MC, Henderson BE. Alcohol consumption and endometrial cancer risk: the multiethnic cohort. *Int J Cancer* 2008 Feb 1;122(3):634-8
40. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968- 2004. *Br J Cancer* 2006 Aug 7;95(3):385-9
41. Friedenreich C, Cust A, Lahmann PH, Steindorf K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F et al. Physical activity and risk of endometrial cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2007 Jul 15;121(2):347-55
42. Purdie DM. Epidemiology of endometrial cancer. *Reviews in Gynaecological Practice*. 2003 Dec 1;3(4):217-20.
43. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008 Jun;121(6):501-508.
44. Lukic M, Guha N, Licaj I, van den Brandt PA, Stayner LT, Tavani A, Weiderpass E. Coffee drinking and the risk of endometrial Cancer: an updated meta-analysis of observational studies. *Nutrition and cancer*. 2018 May 19;70(4):513-28.

45. Tang NP, Li H, Qiu YL, Zhou GM, Ma J. Tea consumption and risk of endometrial cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Dec;201(6):605.e1-8
46. Catusus L, Gallardo A, Prat J. Molecular genetics of endometrial carcinoma. *Diagnostic Histopathology*. 2009 Dec 1;15(12):554-63.
47. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000 Mar;76(3):287-90.
48. Prat J. Pathology of cancers of the female genital tract. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2015 Oct 1;131(S2).
49. Matias-Guiu X, Prat J. Molecular pathology of endometrial carcinoma. *Histopathology*. 2013 Jan;62(1):111-23.
50. Wiegand KC, Lee AF, Al-Agha OM, et al. Loss of BAF250a (ARID1A) is frequent in high-grade endometrial carcinomas. *J Pathol* 2011; 224: 328–33.
51. Liu FS. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 46(1): 26-32, 2007.
52. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *The Lancet Oncology*. 2014 Jun 1;15(7):e268-78.
53. Doll A, Abal M, Rigau M, Monge M, Gonzalez M, Demajo S, Colás E, Llauradó M, Alazzouzi H, Planagumá J, Lohmann MA, Garcia J, Castellvi S, Ramon y Cajal J, Gil-Moreno A, Xercavins J, Alameda F, Reventós J. Novel molecular profiles of endometrial cancer-new light through old windows. *J Steroid Biochem Mol Biol* 108(3-5): 221-229, 2008.
54. Ma X, Ma CX, Wang J. Endometrial carcinogenesis and molecular signaling pathways. *American Journal of Molecular Biology*. 2014 Jul 16;4(03):134.
55. Ellenson LH, Wu TC. Focus on endometrial and cervical cancer. *Cancer Cell* 5(6): 533-538, 2004.
56. Salvesen HB, Das S, Akslen LA. Loss of nuclear p16 protein expression is not associated with promoter methylation but defines a subgroup of aggressive endometrial carcinomas with poor prognosis. *Clin Cancer Res* 2000;6:153–9.
57. Maxwell GL, Risinger JI, Alvarez AA, Barrett JC, Berchuck A. Favorable survival associated with microsatellite instability in endometrioid endometrial cancers. *Obstet Gynecol*. 2001 Mar;97(3):417-22.

- 58.** Ryan AJ, Susil B, Jobling TW, Oehler MK. Endometrial cancer. *Cell Tissue Res* 322(1): 53-61, 2005
- 59.** Shiozawa T, Konishi I. Early endometrial carcinoma: Clinicopathology, hormonal aspects, molecular genetics, diagnosis, and treatment. *Int J Clin Oncol* 11(1): 13-21, 2006.
- 60.** Brachtel EF, Sa´nchez-Estevez C, Moreno-Bueno G, Prat J, Palacios J, Oliva E. Distinct molecular alterations in complex endometrial hyperplasia (CEH) with and without immature squamous metaplasia (squamous morules). *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1322e9.
- 61.** Morrison C, Zanagnolo V, Ramirez N, Cohn DE, Kelbick N, Copeland L, Maxwell LG, Fowler JM: HER-2 is an independent prognostic factor in endometrial cancer: association with outcome in a large cohort of surgically staged patients. *Journal of Clinical Oncology* 2006, 24:2376-85.
- 62.** Prat J, Oliva E, Lerma E, Vaquero M, Matías-Guiu X: Uterine papillary serous adenocarcinoma. A 10-case study of p53 and c-erbB-2 expression and DNA content. *Cancer* 1994, 74:1778-83.
- 63.** Santin, A.D., Bellone, S., Siegel, E.R., Palmieri, M., Thomas, M., Cannon, M.J., Kay, H.H., Roman, J.J., Burnett, A. and Pecorelli, S. (2005) Racial Differences in the Overexpression of Epidermal Growth Factor Type II Receptor (HER2/neu): A Major Prognostic Indicator in Uterine Serous Papillary Cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192, 813-818.
- 64.** Salama A, Arafa M, ElZahaf E, Shebl AM, Awad AA, Ashamallah SA, Hemida R, Gamal A, Foda AA, Zalata K, Abdel-Hady ES. Potential Role for a Panel of Immunohistochemical Markers in the Management of Endometrial Carcinoma. *The Korean Journal of Pathology*. 2019 Feb 28.
- 65.** Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, Hill J, Evans DG. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clinical genetics*. 2009 Feb;75(2):141-9.
- 66.** Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, Grandjouan S. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*, 2011, Cilt 305: 2304-2310.

67. Garg K, Soslow RA. Lynch syndrome (Hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma. *J Clin Pathol*. 2009 Aug 1;62(8):679-84.
68. Hampel H, Frankel W, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D, Comeras I, La Jeunesse J, Nakagawa H, Westman JA, Prior TW. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer research*. 2006 Aug 1;66(15):7810-7.
69. Rabban JT, Calkins SM, Karnezis AN, Grenert JP, Blanco A, Crawford B, Chen LM. Association of tumor morphology with mismatch-repair protein status in older endometrial cancer patients: implications for universal versus selective screening strategies for Lynch syndrome. *The American journal of surgical pathology*. 2014 Jun 1;38(6):793-800.
70. Mills AM, Liou S, Ford JM, Berek JS, Pai RK, Longacre TA. Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly diagnosed endometrial cancer. *The American journal of surgical pathology*. 2014 Nov;38(11):1501.
71. Levine DA, Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May;497(7447):67.
72. Murali R, Delair DF, Bean SM, Abu-Rustum NR, Soslow RA. Evolving roles of histologic evaluation and molecular/genomic profiling in the management of endometrial cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018 Feb 1;16(2):201-9.
73. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *The Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1094-108.
74. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, Yang W, Senz J, Boyd N, Karnezis AN, Huntsman DG. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *British journal of cancer*. 2015 Jul;113(2):299.
75. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J, Boyd N, Pike J, Anglesio M, Kwon JS, Karnezis AN. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017 Mar 1;123(5):802-13.
76. Kommos S, McConechy MK, Kommos F, Leung S, Bunz A, Magrill J, Britton H, Kommos F, Grevenkamp F, Karnezis A, Yang W. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Annals of Oncology*. 2018 Feb 7;29(5):1180-8.

- 77.** Goebel EA, Vidal A, Matias-Guiu X, Gilks CB. The evolution of endometrial carcinoma classification through application of immunohistochemistry and molecular diagnostics: past, present and future. *Virchows Archiv*. 2017 Dec 12;1-2.
- 78.** Talhouk A, McAlpine JN. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecologic oncology research and practice*. 2016 Dec;3(1):14.
- 79.** Soslow RA, Tornos C, Park KJ, Malpica A, Matias-Guiu X, Oliva E, Parkash V, Carlson J, McCluggage WG, Gilks CB. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2019 Jan;38(1 Suppl 1):S64.
- 80.** Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual report on the results of the treatment in Gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 95 Suppl, 2006, Cilt 1: S105-S143.
- 81.** Malpica A. How to approach the many faces of endometrioid carcinoma. *Modern Pathology*. 2015 Dec 30;29(S1):S29.
- 82.** Ismail SM. Histopathological challenges in the diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Current Diagnostic Pathology*. 2006 Oct 1;12(5):312-24.
- 83.** Silverberg SG. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Mod Pathol* 2000;13(3):309-27.
- 84.** Longacre TA, Chung MH, Jensen DN, Hendrickson MR. Proposed criteria for the diagnosis of well-differentiated endometrial carcinoma. A diagnostic test for myoinvasion. *Am J Surg Pathol*, 1995, Apr; 19(4):371-406.
- 85.** 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
- 86.** Castrillon DH, Lee KR, Nucci MR. Distinction between endometrial and endocervical adenocarcinoma: an immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21(1):4-10.
- 87.** 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.

- 88.** Schlosshauer PW, Ellenson LH, Soslow RA. Beta-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 BY, Kalir T, Sabo E, Sherman DE, Cohen C, Burstein DE. Immunohistochemical staining of GLUT1 in benign, hyperplastic, and malignant endometrial epithelia. *Cancer* 2000;88(12):2774-81.
- 90.** Clarke BA, Gilks CB. Endometrial carcinoma: controversies in histopathological assessment of grade and tumour cell type. *Journal of clinical pathology*. 2010 May 1;63(5):410-5.
- 91.** Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2013 Jun 1;37(6):874-81.
- 92.** Winham WM, Lin D, Stone PJ, Nucci MR, Quick CM. Architectural Versus Nuclear Atypia-defined FIGO Grade 2 Endometrial Endometrioid Adenocarcinoma (EEC): A Clinicopathologic Comparison of 154 Cases With Clinical Follow-up. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2014 Mar 1;33(2):120-6.
- 93.** Creasman WT. Announcement FIGO stages: 1988 revisions. *Gynecol Oncol*. 1989;35:125-7.
- 94.** Mazur MT. Endometrial hyperplasia/adenocarcinoma. A conventional approach. *Annals of diagnostic pathology*. 2005 Jun 1;9(3):174-81.
- 95.** Mazur M, Kurman R. Endometrial Carcinoma, Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings, A Practical Approach. Second Edition, pp. 208-248, Springer, USA, 2005.
- 96.** Brown L. Pathology of uterine malignancies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 20(6): 433-47, 2008.
- 97.** Taylor RR, Zeller J, Lieberman RW, O'Connor DM. An analysis of two versus three grades for endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1999 Jul 1;74(1):3-6.
- 98.** Guan H, Semaan A, Bandyopadhyay S, Arabi H, Feng J, Fathallah L, Pansare V, Qazi A, Abdul-Karim F, Morris RT, Munkarah AR. Prognosis and reproducibility of new and existing binary grading systems for endometrial carcinoma compared to FIGO grading in hysterectomy specimens. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2011 May 1;21(4):654-60.

- 99.** Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma. The importance of the distinction between surgical stage and clinical stage—a gynecologic oncology group study. *Cancer* 1996;77:1115–21.
- 100.** Stefansson IM, Salvesen HB, Immervoll H, Akslen LA. Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumour cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type. *Histopathology*. 2004 May;44(5):472-9.
- 101.** Nielsen AL, Thomsen HK, Nyholm HC. Evaluation of the reproducibility of the revised 1988 International Federation of Gynecology and Obstetrics grading system of endometrial cancers with special emphasis on nuclear grading. *Cancer*. 1991 Nov 15;68(10):2303-9.
- 102.** Sagae S, Saito T, Satoh M, Ikeda T, Kimura S, Mori M, Sato N, Kudo R. The reproducibility of a binary tumor grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma, compared with FIGO system and nuclear grading. *Oncology*. 2004;67(5-6):344-50.
- 103.** McCluggage WG, Malpica A, Matias-Guiu X, Oliva E, Parkash V. The International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) Endometrial Carcinoma Project. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2019 Jan;38(1 Suppl 1):S1.
- 104.** Maheshwari A, Gupta S, Prat J. A proposal for updating the staging of endometrial cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019 Feb 18.
- 105.** Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Human pathology*. 2004 Jun 1;35(6):649-62.
- 106.** Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res* 34(5): 776-783, 2008
- 107.** Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, Euscher E, Hecht JL, Horn LC, Ioffe O, Matias-Guiu X. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *International Journal of Gynecological Pathology*. 2019 Jan;38(1 Suppl 1):S93.
- 108.** Zannoni GF, Vellone VG, Arena V, Prisco MG, Scambia G, Carbone A, Gallo D. Does high-grade endometrioid carcinoma (grade 3 FIGO) belong to type I or type II endometrial cancer? A clinical-pathological and immunohistochemical study. *Virchows Arch* 457(1): 27-34, 2010.

- 109.** Mylonas I, Schindlbeck C. Lymphadenectomy as a prognostic marker in uterine non-endometrioid carcinoma. *Arch Gynecol Obstet* 285(1): 207-214, 2012.
- 110.** Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009 May 1;105(2):103-4.
- 111.** Edge SB, Edge SB. *AJCC Cancer Staging Manual 8th Ed*. Springer; 2017.
- 112.** Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, et al. Carcinoma of the corpus uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2003 Oct 1;83:79-118.
- 113.** Ambros RA, Kurman RJ. Identification of patients with stage I uterine endometrioid adenocarcinoma at high risk of recurrence by DNA ploidy, myometrial invasion, and vascular invasion. *Gynecol Oncol* 1992; 45(3): 235-239.
- 114.** McKenney JK, Longacre TA. Low-grade endometrial adenocarcinoma: a diagnostic algorithm for distinguishing atypical endometrial hyperplasia and other benign (and malignant) mimics. *Advances in Anatomic Pathology* 2009 Jan 1;16(1):1-22.
- 115.** Ali A, Black D, Soslow RA. Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *International journal of gynecological pathology*. 2007 Apr 1;26(2):115-23.
- 116.** Hall JB, Young RH, Nelson JH, Jr. The prognostic significance of adenomyosis in endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology* 1984 Jan 1;17(1):32-40
- 117.** Orezza JP, Sioletic S, Olawaiye A, Oliva E, del Carmen MG. Stage II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: clinical implications of cervical stromal invasion. *Gynecol Oncol* 113(3): 316-323, 2009.
- 118.** Sivridis E, Buckley CH, Fox H. The prognostic significance of lymphatic vascular space invasion in endometrial adenocarcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94(10):991-4.
- 119.** Enomoto T, Fujita M, Inoue M, Rice JM, Nakajima R, Tanizawa O, et al. Alterations of the p53 tumor suppressor gene and its association with activation of the c-K-ras-2 protooncogene in premalignant and malignant lesions of the human uterine endometrium. *Cancer Res* 1993;53(8):1883-8

- 120.** ChiDS, Barakat RR, Palayekar MJ, Levine DA, Sonoda Y, Alektiar K, et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(2):269-73.
- 121.** Chan JK, Kapp DS. Role of complete lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer. *Lancet Oncol* 2007;8(9):831-41.
- 122.** Nicolae A, Preda O, Nogales FF. Endometrial metaplasias and reactive changes: a spectrum of altered differentiation *Journal of Clinical Pathology* 2011;64:97-106.
- 123.** Creasman, W. T. Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71(S4), 1467-1470.
- 124.** Gehrig, P. A., Van Le, L., Olatidoye, B., & Geradts, J. (). Estrogen receptor status, determined by immunohistochemistry, as a predictor of the recurrence of stage I endometrial carcinoma. *Cancer* 1999;86(10), 2083-2089.
- 125.** Lundgren C, Auer G, Frankendal B, Nilsson B, Nordström B. Prognostic factors in surgical stage I endometrial carcinoma. *Acta Oncol* 2004; 43(1): 49-56.
- 126.** Song T, Lee JW, Choi CH, Kim TJ, Bae DS, Sung CO, Song SY, Kim BG. Ploidy and S-phase fraction are correlated with lymphovascular space invasion that is predictive of outcomes in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol* Oct 13, [Epub ahead of print], 2011.
- 127.** Kitchener, H., Swart, A. M., Qian, Q., Amos, C., & Parmar, M. K. (2009). Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet (London, England)* 2009; 373(9658), 125-136.
- 128.** Bendifallah S, Koskas M, Ballester M, et al. The survival of systematic lymphadenectomy in endometrial cancer with the use of propensity score matching analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:500.e1–11.
- 129.** Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van de Steen-Banasik E, Beerman H. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *The Lancet*. 2000 Apr 22;355(9213):1404-11.
- 130.** Nicklin JL, Petersen RW. Stage 3B adenocarcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study. *Gynecologic oncology*. 2000 Aug 1;78(2):203-7.

- 131.** Scholten AN, Creutzberg CL, Noordijk EM, Smit VT. Long-term outcome in endometrial carcinoma favors a two-instead of a three-tiered grading system. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2002 Mar 15;52(4):1067-74.
- 132.** Bendifallah S, Darai E, Ballester M. Predictive modeling: a new paradigm for managing endometrial cancer. *Annals of surgical oncology*. 2016 Mar 1;23(3):975-88.
- 133.** Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer: I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19:403–410.
- 134.** Frierson Jr HF, Wolber RA, Berean KW, Franquemont DW, Gaffey MJ, Boyd JC, Wilbur DC. Interobserver reproducibility of the Nottingham modification of the Bloom and Richardson histologic grading scheme for infiltrating ductal carcinoma. *American journal of clinical pathology*. 1995 Feb 1;103(2):195-8.
- 135.** Al Kushi A, Lim P, Aquino-Parsons C, Gilks CB. Markers of proliferative activity are predictors of patient outcome for low-grade endometrioid adenocarcinoma but not papillary serous carcinoma of endometrium. *Modern pathology*. 2002 Apr;15(4):365.
- 136.** Ferlay J, oerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in globocan 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–86.
- 137.** Daskalakis GJ, Mavrommatis KG, Mouloupoulos GK, Diakomanolis ES, Michalas SS. Endometrial cancer in patients under 30 years of age. A report of two cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 94(1): 149-151, 2001
- 138.** Duska LR, Garrett A, Rueda BR, et al. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol*. 2001;83:388–393.
- 139.** Meerwaldt JH, Hoekstra CJ, Van Putten WL, Tjokrowardojo AS, Koper PC. Endometrial adenocarcinoma, adjuvant radiotherapy tailored to prognostic factors. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1990 Feb 1;18(2):299-304.
- 140.** Chan JK, Kapp DS, Cheung MK, Shin JY, Stieglitz D, Husain A, Teng NN, Berek JS, Osann K, Guo H. Prognostic factors and risk of extrauterine metastases in 3867 women with grade 1 endometrioid corpus cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008 Feb 1;198(2):216-e1.

- 141.** Mundt AJ, Waggoner S, Yamada D, Rotmensch J, Connell PP. Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000 Oct;79(1):79-85
- 142.** Abeler VM, Kjørstad KE. Endometrial adenocarcinoma in Norway. A study of a total population. *Cancer* 1991; 67: 3093– 3103.
- 143.** Gal D, Recio FO, Zamurovic D: The new International Federation of Gynecology and Obstetrics surgical staging and survival rates in early endometrial carcinoma. *Cancer* 69:200-202, 1992
- 144.** Wolfson A, Sightler S, Markoe A, et al: The prognostic significance of surgical staging for carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 45:142-146, 1992
- 145.** Kalyanasundaram K, Ganesan R, Perunovic B, McCluggage WG. Diffusely infiltrating endometrial carcinomas with no stromal response: report of a series, including cases with cervical and ovarian involvement and emphasis on the potential for misdiagnosis. *Int J Surg Pathol* 18(2): 138-143, 2010.
- 146.** Ismiil N, Rasty G, Ghorab Z, Nofech-Mozes S, Bernardini M, Ackerman I, Thomas G, Covens A, Khalifa MA. Adenomyosis involved by endometrial adenocarcinoma is a significant risk factor for deep myometrial invasion. *Ann Diagn Pathol* 11(4): 252-257, 2007.
- 147.** Roma AA, Rybicki LA, Barbuto D, Euscher E, Djordjevic B, Frauenhoffer E, Kim I, Hong SR, Montiel D, Ali-Fehmi R, Malpica A. Risk factor analysis of recurrence in low-grade endometrial adenocarcinoma. *Human pathology*. 2015 Oct 1;46(10):1529-39.
- 148.** Blake P, Lodge N, A'hern RP. An audit of outcome of adjuvant post-operative radiotherapy for 52 women with stage II carcinoma of the endometrium. *Br J Radiol* 2000;73:987 – 93.
- 149.** Fanning J, Alvarez PM, Tsukada Y, Piver MS. Prognostic significance of the extent of cervical involvement by endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1991;40:47.
- 150.** Lanciano RM, Corn BW, Schultz DJ, Kramer CA, Rosenblum N, Hogan WM. Justification for a surgical staging system in endometrial carcinoma. *Radiother Oncol* 1993;28:189 – 96.
- 151.** McMeekin DS, Lashbrook D, Gold MA, et al.: Analysis of FIGO stage III C endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2001, 81:273–278.

- 152.** McMeekin DS, Tillmanns T. Endometrial cancer: treatment of nodal metastases. *Current treatment options in oncology*. 2003 Apr 1;4(2):121-30.
- 153.** Aoki Y, Kase H, Watanabe M, et al.: Stage III endometrial cancer: analysis of prognostic factors and failure patterns after adjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2001, 83:1–5.
- 154.** Abeler VM, Kjørstad KE. Endometrial adenocarcinoma with squamous cell differentiation. *Cancer* 1992 Jan 15;69(2):488-95
- 155.** Kapucuoglu N, Bulbul D, Tulunay G, Temel MA. Reproducibility of grading systems for endometrial endometrioid carcinoma and their relation with pathologic prognostic parameters. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2008 Jul 1;18(4):790-6.
- 156.** Nedergaard L, Jacobsen M, Andersen JE. Interobserver agreement for tumour type, grade of differentiation and stage in endometrial carcinomas. *APMIS*. 1995;103:511–518.
- 157.** Nofech-Mozes S, Ismiil N, Dube V, Saad RS, Ghorab Z, Grin A, Ackerman I, Khalifa MA. Interobserver agreement for endometrial cancer characteristics evaluated on biopsy material. *Obstetrics and gynecology international*. 2012;2012.
- 158.** Silcocks PB. Measuring repeatability and validity of histological diagnosis--a brief review with some practical examples. *Journal of clinical pathology*. 1983 Nov 1;36(11):1269-75.
- 159.** Lavie O, Uriev L, Gdalevich M, Barak F, Peer G, Auslender R, Anteby E, Gemer O. The outcome of patients with stage I endometrial cancer involving the lower uterine segment. *Int J Gynecol Cancer* 2008 Sep-Oct;18(5):1079-83
- 160.** Zaino RJ, Silverberg SG, Norris HJ, Bundy BN, Morrow CP, Okagaki T. The prognostic value of nuclear versus architectural grading in endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 1994 Jan;13(1):29-36.
- 161.** Alameda F, Serrano S, Peiro R, et al. Grade of endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:1556.
- 162.** Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in

clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991 Jan;40(1):55-65

163. Creutzberg CL, van Putten WL, Wárlám-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004 Apr 1;22(7):1234-41

164. Mittal KR, Schwartz PE, Barwick KW. Architectural (FIGO) grading, nuclear grading, and other prognostic indicators in stage I endometrial adenocarcinoma with identification of high-risk and low-risk groups. *Cancer*. 1988 Feb 1;61(3):538-45.

165. Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium: I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer* 1982;49(8):1511-23.

166. Hachisuga T, Kawarabayashi T, Iwasaka T, Sugimori H, Kamura T, Tsuneyoshi M. The prognostic value of semiquantitative nuclear grading in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol* 65(1): 115-120, 1997.

167. Ayhan A, Taskiran C, Yuce K, Kucukali T. The prognostic value of nuclear grading and the revised FIGO grading of endometrial adenocarcinoma. *International journal of gynecological pathology*. 2003 Jan 1;22(1):71-4.

168. Mayr D, Diebold J. Grading of ovarian carcinomas. *International journal of gynecological pathology*. 2000 Oct 1;19(4):348-53.

169. Barlin JN, Zhou Q, Clair CM, Iasonos A, Soslow RA, Alektiar KM, Hensley ML, Leitao Jr MM, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Classification and regression tree (CART) analysis of endometrial carcinoma: seeing the forest for the trees. *Gynecologic oncology*. 2013 Sep 1;130(3):452-6

170. Barlin JN, Soslow RA, Lutz M, et al. Redefining Stage I endometrial cancer incorporating histology, a binary grading system, myometrial invasion and lymph node assessment. *Int J Gyn Cancer* 2013;23:1620–8.

EKLER

EK 1. ETİK KURUL KARARI

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

(İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR)

Sayın Doç. Dr. Aylin Orgen ÇALLI

Karar No: 376
Tarih : 14.11.2018

KARAR

Endometrioid Tipte Endometrial Adenokarsinomlarda FIGO Derecelendirmesi, İkili (Binary) Derecelendirme ve Modifiye Nottingham Derecelendirme Önerileri, İnterobserver Uyum Oranları ve Bu Sistemlerin Prognostik Prediktif Değerleri adlı araştırma başvuru dosyasız kurulumuzda gerekeç, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. İnceleme sonucunda Kurum/Klinik İzni Alınması koşulu ile çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

Doç. Dr. Orhan GÖKALP

Başkan

Doç. Dr. Serdar BAYATA
Başkan Yardımcısı

(T. Katılmadı)

Doç. Dr. Aşlı BAYSAL
Üye

Prof. Dr. Yasemin TOKEM
Üye

Uzm. Dr. Ayşenur ATAY
Üye

Prof. Dr. Belde Kasap DEMİR
Üye

Dr. Mehmet ERTAN
Üye

Doç. Dr. Özgür TOSUN
Üye

Uzm. Dr. Doğu Barış KILIÇÇIOĞLU
Raporör Üye

KARŞI OY _____ :

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

To : Aylin Orgen ÇALLI, MD
From : Assoc. Prof. Orhan GÖKALP, MD, Chair
Date : 14.11.2018
IRB # : 376

Study Title : FIGO Grading of Endometrioid Endometrial Adenocarcinomas, Binary and Modified Nottingham Grading Recommendations; Evaluation of Interobserver Agreement Rates and Prognostic Predictive Values.

At its board meeting **14.11.2018** 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



İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR / TÜRKİYE
Tel: 0 232 245 04 38 - 0 232 244 44 44 / 1234
Fax: 0 232 245 04 38
E-posta: ikcetik2@gmail.com