TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HİPERPLASTİK OLMAYAN, ATİPİSİZ HİPERPLASTİK VE ATİPİLİ HİPERPLASTİK ENDOMETRİUMDA L1-CAM (CD171) EKSPRESYONU

DR. SEMANUR KARATAŞ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ
2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HİPERPLASTİK OLMAYAN, ATİPİSİZ HİPERPLASTİK VE ATİPİLİ HİPERPLASTİK ENDOMETRİUMDA L1-CAM (CD171) EKSPRESYONU

DR. SEMANUR KARATAŞ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYDIN ÇORAKÇI

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KÜ GOKAEK-2024/10.9 NUMARALI ARAŞTIRMA PROJESİ

KOCAELİ
2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER iii
TEŞEKKÜR v
KISALTMALAR DİZİNİ vii
TABLOLAR DİZİNİ viii
RESİMLER DİZİNİ ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Uterus 2
2.1.1. Uterus Embriyolojisi 2
2.1.2. Uterus Anatomisi ve Histolojisi 2
2.2. Normal Endometrium 3
2.3. Menstrüel Siklus 4
2.4. Anormal Uterin Kanama 6
2.5. Endometrial Hiperplazi 7
2.5.1. Tarihsel Süreç 7
2.5.2. Atipisiz Endometrial Hiperplazi 8
2.5.3. Atipili Endometrial Hiperplazi(EİN) 8
2.5.4. Klinik 9
2.5.5. Yönetim 10
2.6. Endometrium Kanseri 11
2.6.1. Epidemiyoloji 11
2.6.2. Sınıflama 12
2.6.3. Moleküler Sınıflama 13
2.6.4. FIGO 2023 Sınıflaması 14
2.6.5. Tanı 15
2.7. Endometrial Hiperplazi ile Endometrium Kanseri İlişkisi 16
2.8. Endometrial Hiperplazi ile Endometrium Kanseri Risk Faktörleri 16
2.7.1. Endojen Kaynaklar 16
2.7.2. Eksojen Kaynaklar 17
2.7.3. Genetik Kaynaklar 17

2.7.4. Yaşam Tarzı ve Diğer Risk Faktörleri 17
2.9. L1-CAM (CD171) 18
3. GEREÇ VE YÖNTEM 20
4. BULGULAR 22
5. TARTIŞMA 27
6. SONUÇ 31
7. ÖZET 32
8. ABSTRACT 33
9. EKLER 34
10. KAYNAKLAR 35

TEŞEKKÜR

Yaklaşık beş yıldır eğitim aldığım Kocaeli Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde çok şey yaşadım, çok şey öğrendim. Bu süreçte bana yol gösteren, destek olan herkese içtenlikle teşekkür etmek istiyorum. Her zaman güvenini hissettiren, cerrahi beceri ve klinik deneyimiyle bana ilham veren, mesleki gelişimimde büyük emeği olan, aynı zamanda tez hocam Prof. Dr. Aydın Çorakçı'ya,

İnfertilite, jinekoloji alanlarında kazandırdığı mesleki birikim ve hasta yaklaşımındaki örnek duruşuyla üzerimde derin bir etki bırakan sayın hocam Prof. Dr. Emek Doğer

Onkoloji, jinekoloji ve mesleki deneyimiyle her zaman yolumu aydınlatan, desteğini daima yanımda hissettiğim benim için bir abi gibi olan değerli hocam Doç. Dr. Şener Gezer'e,

Akademik anlamda gelişimime katkı sunan, samimi ve öğretici yaklaşımıyla her zaman yakınlığını hissettiğim kıymetli hocam Doç. Dr. Özge Senem Yücel Çiçek'e

Her anlamda rehberim olan, obstetri, perinatoloji ve akademik birçok konuda bana çok şey katan sevgili hocam Öğr. Üyesi Dr. Yasemin Doğan'a;

Hayata bakışımızın benzerliğiyle her zaman yakın hissettiğim, samimiyeti ve desteğiyle bir abla gibi yanımda olan canım hocam Öğr. Üyesi Dr. Hayal Uzelli Şimşek'e,

Tezimin hazırlık aşamasında tanışma fırsatı bulduğum, her aşamada desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Gupse Turan'a ve istatistik konusunda her zaman bana yol gösteren Prof. Dr. Canan Baydemir'e,

Tezimin çalışma aşamasında sağladığı maddi ve manevi destek için Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Tezimi yazarken ve hayatın her alanında yanımda olan ablam Dr. Müzeyyen Dilşad Eser'e ve abim Dr. Ercan Koçkaya'ya; bu sürecin tüm iniş çıkışlarını birlikte yaşadığımız kıymetli eş kıdemlerime; birlikte güldüğüm, çalıştığım, dertleştiğim hekim arkadaşlarıma; her zaman özveriyle çalışan hemşire, sekreter, güvenlik ve tüm destek personeline,

Kocaeli'deki ailem olan Dr. Melike Öz ve Dr. İlhan Öz'e,

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, iyi veya kötü her günümde desteğini bir an olsun eksik etmeyen canım aileme,

Ve bu süreci biraz daha kolaylaştıran ev arkadaşım kedim Karmen'e,

gönülden teşekkür ederim.

Dr. Semanur Karataş

Kocaeli, 2025

KISALTMALAR DİZİNİ

AUK	:	Anormal Uterin Kanama
CD171	:	Cluster of Differentiation 171 (L1-CAM)
DM	:	Diyabetes Mellitus
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
EK	:	Endometrium Kanseri
EIN	:	Endometrial İntraepitelyal Neoplazi
EH	:	Endometrial Hiperplazi
FIGO	:	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
FSH	:	Folikül Uyarıcı Hormon
HT	:	Hipertansiyon
IHC	:	İmmünohistokimya
L1-CAM	:	L1 Cell Adhesion Molecule
LH	:	Luteinize Edici Hormon
LNG	:	Levonorgestrel
MMR	:	Mismatch Repair
MSI-H	:	Microsatellite Instability – High
NSMP	:	No Specific Molecular Profile
PAS	:	Periodic Acid-Schiff
PKOS	:	Polikistik Over Sendromu
POLE	:	DNA Polymerase Epsilon
RİA	:	Rahim İçi Araç
SPSS	:	Statistical Package for the Social Sciences
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: EH sınıflandırmasının zaman içerisindeki değişimi. 8
Tablo 2: FIGO 2023 Endometrium Kanseri Sınıflaması. 15
Tablo 3: EH'de invaziv endometrial karsinom görülme sıklığı.[4] 16
Tablo 4: L1-CAM boyanma yüzdesinin yorumlanması. 19
Tablo 5: Grupların demografik analizi. 22
Tablo 6: Grupların kronik hastalıklarının analizi. 23
Tablo 7: Düşük öyküsü, menopoz durumu ve grupların analizi. 23
Tablo 8: Grupların adet, menopoz başlama yaşı ve adet gördükleri süre. 24
Tablo 9: Operasyon Öncesi Transvajinal Ultrasonografi ile Ölçülen Endometrium Kalınlığı 24
Tablo 10: Gruplar arasındaki L1-CAM ekspresyonu. 25

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Uterusun tabakaları olan perimetrium, myometrium, endometriumun şematik gösterimi. 4
Resim 2: Glandüler kalabalıklaşma ve hücresel atipi ile karakterize EIN alanı. (Hematoksilen-Eozin x4) 9
Resim 3: Papiller büyüme paterni gösteren EIN. (Hematoksilen-Eozin x10) 9
Resim 4: EIN alanında L1-CAM ile fokal pozitiflik. (L1-CAM x20) 25
Resim 5: EIN alanında L1-CAM ile fokal pozitiflik. (L1-CAM x10) 26
Resim 6: EIN alanında L1-CAM ile fokal pozitiflik. (L1-CAM x20) 26

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri (EK), dünyada görülen ikinci en sık, gelişmiş ülkelerdeki en sık jinekolojik malignitedir.[1] EK en sık Endometrial Hiperplazilerin (EH) öncül lezyon olduğu Endometrioid Karsinom olarak karşımıza çıkar. EH, endometrial gland ve stromanın anormal proliferasyonudur. İleri yaş, karşılanmamış östrojen maruziyeti, erken menarş, geç menopoz, doğum yapmama, obezite, diyabetes mellitus(DM), hipertansiyon(HT) varlığı gibi faktörler EH ve dolayısıyla EK gelişimi açısından risk oluşturmaktadır.[2] EH 2020 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre Atipisiz EH ve Atipili EH (EİN) olarak sınıflandırılmış olup Atipisiz EH'nin EK'ye ilerleme ihtimali %1 iken Atipili EH tanılı hastalarda %25-59'dur.[3–7]

L1 hücre adezyon molekülü (L1-CAM, CD 171), hücreler arası yapışmayı sağlayan ve çeşitli kanserlerde hücre çoğalması, hareketi ve yayılımını kolaylaştıran bir proteindir.[8]

Endometrial kanserde L1-CAM düzeylerinin yüksek olması, hastalığın kötü seyretmesiyle bağlantılıdır. Erken evre endometrial kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda, L1-CAM pozitifliğinin hastalığın tekrarlama riskini artırdığı ve sağkalım sürelerini olumsuz etkilediği bulunmuştur.[9]

Bu çalışmada hastaların fertilite istemi, yaşı, ek hastalıkları, menopoz durumu gibi faktörler göz önünde bulundurularak EK gelişmeden EH'ye sahip hastalarda prognozu ortaya koymak ve tedaviyi planlamak açısından bir belirteç bulmayı amaçladık. Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Kadın Hastalıkları Kliniği'nde çeşitli sebeplerle histerektomi operasyonu yapılan hastaların nihai patolojilerinde endometriumunun normal (proliferatif veya sekretuar), atipisiz hiperplazi ve atipili hiperplazi olarak raporlanan hastaların patoloji arşivinde bulunan parafin bloklarından yeni kesitler alınıp L1-CAM ile boyanmış olup bu molekül ile ekspresyonu incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Uterus

2.1.1. Uterus Embriyolojisi

Uterus, embriyolojik dönemde paramezonefrik (Müller) kanallardan gelişir. Bu yapıların gelişimi, gebeliğin yaklaşık 5. ila 6. haftalarında başlar. Müller kanalları, eşlenik ürogenital çıkıntıların lateral yüzeylerinde oluşan çölomik epitel invajinasyonları şeklinde ortaya çıkar. Erkek embriyolarda testislerden salınan anti-Müllerian hormonun etkisiyle bu kanallar regresyona uğrarken, kadın embriyolarda anti-Müllerian hormon yokluğunda Müller kanalları gelişimlerini sürdürür. Bu gelişim sonucunda fallop tüpleri, uterus, serviks ve vajinanın üst üçte birlik kısmı meydana gelir. Müller kanallarının orta kısımlarının füzyonu uterusu oluştururken, üst kısımları fallop tüplerini, alt kısımları ise vajinanın üst kısmını şekillendirir.[10]

Gebeliğin 8. haftasında, paramezonefrik kanalların kaudal ve vertikal bölümleri vertikal yönde birleşmeye başlar. Bu birleşme süreci sonucunda kanalların kranial ve horizontal uçları fallop tüplerini oluştururken, kaudal uçların füzyonu ile uterus, serviks ve vajinanın üst üçte birlik kısmı meydana gelir. Bu gelişim basamakları, kadın genital kanalının normal anatomik yapısının temelini oluşturur. Füzyon sürecini takiben, birleşmiş kanallar arasındaki septumun rezorbe olması gerekir; bu rezorpsiyonun yetersiz ya da hatalı olması durumunda Müllerian anomaliler ortaya çıkabilir.[11]

2.1.2. Uterus Anatomisi ve Histolojisi

Uterus, kadın pelvisinde yer alan, içi boş ve kaslı bir organdır. Ortalama olarak 5 cm genişliğinde, 8 cm uzunluğunda ve 4 cm kalınlığında olup, hacmi yaklaşık 80 ila 200 mL arasında değişmektedir. Fizyolojik olarak normal uterus genellikle anteversiyon ve antefleksiyon pozisyonundadır. Mesanenin posteriorunda ve rektumun anteriorunda konumlanmıştır. Uterus; fundus, korpus, isthmus ve serviks olmak üzere dört ana bölümden oluşur. Serviksin uterusa açıldığı iç açıklığa internal os, vajinaya açıldığı dış açıklığa ise external os adı verilir.

Histolojik olarak uterus üç tabakadan meydana gelir (dıştan içe doğru) (Resim 1):

Perimetrium: Uterusun en dış tabakası olup, peritoneal kavite ile süreklilik gösteren seröz bir zardır.

Myometrium: Uterusun en kalın tabakası olup düz kas hücrelerinden meydana gelen demetlerin arasında yer alan bağ dokusu ile karakterizedir. Kas lifleri, iç bölgede sirküler, dışta ise longitudinal olarak düzenlenmiştir. Orta tabakada bu lifler birbirine karışarak

düzensiz bir yapı oluşturur; bu bölgede ayrıca geniş damar yapıları ile birlikte kolajen ve elastin gibi ekstrasellüler matriks bileşenleri de bulunur.[12]

Endometrium: Overlerden salınan hormonlara duyarlı bir yapı olup siklik olarak morfolojik değişiklikler gösteren, uterusun en iç tabakasıdır. Alt uterin segment ile korpus mukozası arasında morfolojik farklılıklar gözlenir. Alt segment mukozasında bulunan glandlar ve stromal yapı, hormonal uyarıya daha geç yanıt verir ve hem endometrial hem de endoservikal özellikler taşıyan hibrit bir morfolojiye sahiptir; bu özellik, bu bölgenin endometrial biyopsilerde ayırt edilmesini kolaylaştırır.[13,14]

Uterusun arteriyel kanlanması, internal iliak arterin bir dalı olan uterin arter aracılığıyla sağlanır. Uterin arter, broad ligamentin distal kısmından geçerek isthmus düzeyinde asendan ve desendan olmak üzere iki dala ayrılır. Asendan dal, abdominal aortadan doğrudan çıkan ovaryan arter ile anastomoz yapar. Ovaryan arter, over, fallop tüpü ve uterusun üst kısmının; desendan dal ise serviks ve vajinanın üst kısmının kanlanmasını sağlar.

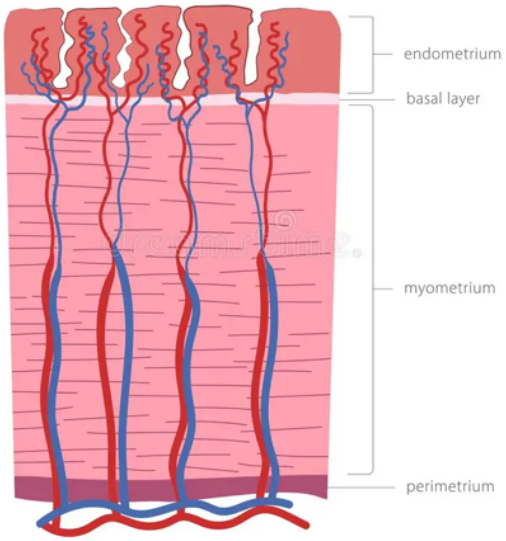
Uterusun venöz drenajı, uterin venöz pleksus aracılığıyla sağlanır ve bu pleksus internal iliak vene drene olur. Lenfatik drenaj ise uterusun bölümlerine göre değişir: Uterus gövdesi ve serviks lenfini eksternal ve internal iliak lenf nodlarına, fundus ise para-aortik lenf nodlarına boşaltır. Uterusun sempatik sinirsel inervasyonu, inferior hipogastrik pleksusun anterior ve orta bölümlerinden oluşan uterovajinal pleksus aracılığıyla sağlanır. Parasempatik inervasyon ise sakral spinal sinirlerin (S2–S4) pelvik splanknik sinirleri tarafından sağlanır. [15]

2.2.Normal Endometrium

Uterusun en iç tabakası olan endometrium, menarşın başlamasından itibaren çeşitli hormonlara döngüsel olarak proliferasyon, sekresyon, menstrüasyon gibi yapısal ve histolojik değişikler ile yanıt veren dinamik, gebeliğin tutunup muhafaza edildiği bir dokudur.[16]

Endometrium, hormonal stimülasyona tamamen yanıt verebilen bir yapıya sahiptir ve iki tabakadan oluşur: bazal ve fonksiyonel tabaka. Myometriuma komşu olan bazal tabaka, glandların derin kısmı ile lamina proprianın bir bölümünü içerir; burada düz kas hücreleri ile endometrial stroma iç içe geçmiş durumdadır. Bu bölge, endometriumun yenilenmesini sağlayan rezerv hücreleri içerdiği için rejeneratif kapasiteye sahiptir. Üstte yer alan fonksiyonel tabaka ise glandlar, yüzey epiteli ve lamina propriayı içerir; bu katman menstrüel siklus boyunca belirgin morfolojik değişiklikler geçirerek siklik değişimlerin çoğundan sorumludur. [12]

Resim 1: Uterusun tabakaları olan perimetrium, myometrium, endometriumun şematik gösterimi.



Basal layer: basal tabaka

2.3.Menstrüel Siklus

Menstrüasyon, uterusun fonksiyonel endometrial tabakasının dökülmesiyle karakterize fizyolojik bir olaydır ve genellikle her 28 günde bir tekrarlanır. Bu siklus, hormonal regülasyona bağlı olarak gelişen üç ana fazdan oluşur:

Menstrüel Faz (1–4. günler):

Bu fazda östrojen ve progesteron düzeyleri düşer. Hormonlardaki bu düşüş, prostaglandin salınımını uyarır. Prostoglandinler uterin arteriyollerde vazokonstriksiyona neden olur ve bu da iskemiye yol açar. Sonuç olarak, uterusun fonksiyonel tabakası deskuamasyon yoluyla dökülerek dışarı atılır. Menstrüel fazda ortalama kan kaybı yaklaşık 80 mL'dir; bu miktarın üzerindeki kanama ağır menstürel kanama olarak değerlendirilir.

Proliferatif (Folliküler) Faz (5–13. günler):

Bu dönemde östrojen düzeyi artar. Artan östrojen, bazal tabakadaki hücrelerin hızla bölünmesine ve endometriumun yeniden oluşmasına neden olur. Bu faz, endometriumun kalınlaşması ve fertilizasyon için uygun hale gelmesini sağlar.

Sekretuar (Luteal) Faz (14–28. günler):

Bu fazda ovulasyon (yumurtlama) meydana gelir. Endometrial hücreler proliferasyonu durdurur ve fertilize ovumun implantasyonuna hazırlanmak üzere sekresyon yapmaya başlar. Ovaryumda oluşan korpus luteum, progesteron salgılar; bu da endometrial hücrelerin şişmesine ve uterin kaviteye besleyici maddeler salgılamasına yol açar. Aynı zamanda stromal

hücreler proliferasyona uğrar, spiral arterler genişler ve kıvrılır. Fertilizasyon gerçekleşmezse spiral arterler yeniden kasılır ve iskemi gelişir, böylece yeni bir menstrüel döngü başlar. [17]

Foliküler fazın başında ortalama 0,5 mm olan endometrium kalınlığı, dönem sonunda 4-5 mm'ye ulaşır. Psödostratifiye epitel yapısına sahip endometrial glandlar, küçük nükleollere sahip oval ya da yuvarlak çekirdekli kolumnar hücrelerden oluşur ve genellikle tübüler morfoloji gösterir. Fazın ilerleyen günlerinde glandların şekli ve boyutlarında heterojenlik artabilir. Stroma, küçük, yuvarlak ve hiperkromatik nükleuslu, belirsiz sitoplazmalı hücrelerin yoğun olduğu bir yapı sergilerken; ince duvarlı venüller ve spiral arterlerin erken formları da görülebilir. Mitotik aktivite hem bez epitellerinde hem de stromal hücrelerde belirgindir, ancak glandüler epitelde daha sık izlenir.[18]

Sekretuar fazda, ovulasyon sonrası ilk 36-48 saatlik süreçte başlayan interval fazda, endometrial glandlarda subnükleer glikojen vakuollerinin ortaya çıkması bu evrenin en erken mikroskobik belirtisidir. Bu vakuoller PAS (Periodic Acid-Schiff) boyası ile pozitif reaksiyon verir ve zamanla supranükleer bölgeye doğru yer değiştirir. Siklusun 19-20. günlerinde gland lümenine apokrin tarzda salgı boşaltımı başlar. Glandüler sekretuar aktivite, ovulasyondan sonraki 6-7. günlerde en yüksek düzeye ulaşarak endometriumu implantasyon için en uygun hale getirir. Bu dönemde stromal ödem artar, glandlar açısal bir görünüm kazanır. Geç sekretuar dönemde, glandların sekretuar aktivitesi azalırken birbirlerine yaklaşmaları sonucu testere dişi benzeri bir görünüm oluşur. Stromada ödem maksimum düzeye ulaşır ve spiral arterler uzayarak karakteristik kıvrımlı formlarını alır. Siklusun 24. gününde, stromanın perivasküler alanlarında, gebelikte görülen değişikliklere benzerlik gösteren eozinofilik boyanma paterni ortaya çıkar ve bu yapılar "psödodesidual" olarak adlandırılır. Menstrüasyon öncesinde, damar yapılarını çevreleyen polimorfonükleer lökositlerin stromal dokuya göçü belirginleşir ve yaklaşan kanamanın habercisi olur.

Fertilizasyonunun gerçekleşmemesi halinde, korpus luteum regresyona uğrar ve östrojen ile progesteron seviyelerindeki düşüş spiral arterlerde belirgin bir vazospazma yol açar. Bu durum, endometrial dokuda iskemik hasar oluşmasına neden olur. Gelişen iskemiye bağlı olarak salınan proteolitik enzimler doku yıkımını tetikler ve fonksiyonel tabakanın dökülmesiyle sonuçlanan menstrüasyon başlar. Yaklaşık 4 gün süren bu süreç, menstrüel siklusun ilk günü olarak kabul edilir. Yıkıma uğrayan fonksiyonel tabakaya karşın, bazal tabaka sağlam kalır ve döngü sonunda yeni fonksiyonel tabakanın oluşumunu sağlar. Bu fazda prostaglandin düzeyleri zirveye ulaşır; özellikle prostoglandin F2 alfa, güçlü bir vazokonstriktör olarak arterioler spazmı ve iskemiyi artırır. Aynı zamanda, uterus duvarındaki

kan akımını azaltarak myometrial kontraksiyonları uyarır ve endometrial dokuların dışarı atılımını kolaylaştırır.

Foliküler fazda normal endometrial doku, glandüler şekil bozukluğu göstermez ve glandların stromaya oranı %50'den azdır. Sekretuar fazda ise bu oranda küçük bir artış izlenebilir. Bu özelliklerine rağmen endometrial glandlar düzenlidir ve bu glandlarda mitoz izlenmeyen hücreler vardır.[16] Menstrüel fazda, endometriumda glandüler ve stromal düzeyde yıkım bulguları dikkat çeker. Bu evrede glandlar ve stroma kollaps gösterirken, küçük damarlar etrafında fibrin birikimi, trombüs oluşumu ve nekrotik hücresel artıklar izlenebilir. Ayrıca apoptoz sonucu oluşan apoptotik cisimcikler, bu dönemde sık karşılaşılan histolojik yapılardandır.[19]

2.4.Anormal Uterin Kanama

Anormal uterin kanama (AUK), üreme çağındaki kadınlarda gebelik dışında ortaya çıkan ve adet döngüsünün sıklığı, düzenliliği, süresi ya da kan miktarındaki sapmalarla karakterize edilen bir klinik durumdur. Dünya genelinde kadınların yaklaşık üçte biri yaşamlarının bir döneminde AUK ile karşılaşmaktadır ve bu durum sıklıkla menarş ya da perimenopoz dönemlerinde görülmektedir.[20]

Normal bir adet döngüsü 24 ila 38 gün aralıklarla gerçekleşir, 2 ila 7 gün sürer ve 5 ila 80 mL arasında kan kaybı ile seyreder.[21] Bu parametrelerden herhangi birinde meydana gelen sapmalar AUK olarak değerlendirilmektedir. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) tarafından oluşturulan PALM-COEIN sınıflaması, AUK'un etkin şekilde teşhis edilmesine yardımcı olur.

Yapısal Nedenler

- Polip (**P**): Endometrial ya da endoservikal bölgede gelişen polipler, doku proliferasyonudur. Genellikle asemptomatiktir, ara kanamalarla kendini gösterebilirler. Nadiren malignite riski taşıyabilirler.
- Adenomyozis (**A**): Endometrial gland ve stromanın myometrium içine ektopik yerleşimiyle karakterizedir, sıklıkla dismenore, menoraji ve uterus büyümesi ile ilişkilidir.
- Leiomyom (**L**): Benign düz kas tümörleridir, özellikle büyük boyutlarda ya da submukozal yerleşimliyse, menoraji ve uzamış adet kanamalarına yol açabilir.
- Malignite ve Hiperplazi (**M**): EH ve endometrial kanserler bu gruba dahildir. Bu lezyonlar genellikle düzensiz ya da beklenmeyen kanamalarla belirti verir. Uzun süreli ve progesteronla dengelenmemiş östrojen maruziyeti başlıca risk faktörüdür.

Yapısal Olmayan Nedenler

- Koagulopati (**C**): Özellikle adölesan ve genç erişkinlerde görülen sistemik kanama bozuklukları, aşırı adet kanamalarına sebep olur.
- Ovulatuar Disfonksiyon (**O**): PKOS, hipotalamik bozukluklar veya tiroid disfonksiyonları gibi durumlar ovulasyonun düzensizliği nedeniyle seyrek, düzensiz, aşırı ya da uzun süreli kanamalara yol açabilir.
- Endometrial Bozukluklar (**E**): Endometriumun hemostatik kontrol mekanizmalarındaki bozukluklar (örneğin inflamasyon, enfeksiyon ya da vasküler tonus değişiklikleri), lokal kanama bozukluklarına neden olabilir.
- İyatrojenik Nedenler (**I**): Hormon içerikli ilaçlar, antikoagülanlar ya da tamoksifen gibi medikal ajanlar ile cerrahi müdahaleler (örneğin Asherman sendromu) AUK'a neden olabilir. Özellikle antikoagülanlara bağlı AUK olguları artık bu başlık altında sınıflandırılmaktadır.
- Sınıflandırılamayan Nedenler (**N**): Arteriovenöz malformasyonlar, kronik endometrit ve sezaryen skar defektleri gibi nadir ya da henüz yeterince tanımlanmamış patolojiler bu gruba girer.[22,23,24]

2.5.Endometrial Hiperplazi

EH, sağlıklı proliferatif endometriumdan daha büyük bez-stroma oranına sahip ancak endometrial stromal invazyon olmayan endometrial bezlerin anormal proliferasyonunu tanımlar.[25]

2.5.1. Tarihsel Süreç

DSÖ 1994 yılında EH'yi dört alt kategoriye ayırmıştır: Basit Atipisiz EH, Kompleks Atipisiz EH, Basit Atipili EH, Kompleks Atipili EH. 2000 yılında bir önceki sınıflamanın basitleştirilmesi amacıyla EH, Endometrial İşbirliği Grubu (EIN) tarafından iki gruba ayrılmıştır: Benign(EH) ve premalign(EİN). 2003 yılında DSÖ bu sınıflamayı desteklemiş olup 2014 yılında ise EH'yi Atipisiz EH ve ve Atipili EH(EİN) olarak sınıflandırmıştır. 2020 yılındaki en güncel DSÖ sınıflamasında ilk kez immunhistokimyasal biyobelirteçlerin tanısal sınıflandırmaya dahil edilmesini önermiştir[3,26]

Tablo 1'de EH sınıflandırmasının zaman içerisindeki değişimi özetlenmiştir.

Tablo 1: EH sınıflandırmasının zaman içerisindeki değişimi.

1994/2003 DSÖ	2000 EIN	2014/2020 DSÖ
Basit Atipisiz EH	EH	Atipisiz EH
Kompleks Atipisiz EH		
Basit Atipili EH	EIN	Atipili EH(EİN)
Kompleks Atipili EH		

En son kabul edilen bu ayrım özellikle önemlidir çünkü iki durumun klinik yönetimi, nükleer atipinin varlığına veya yokluğuna bağlı olarak farklıdır. Nükleer atipi, belirgin nükleollü veya nükleolsüz nükleer büyüme olarak tanımlanır.[25]

2.5.2. Atipisiz Endometrial Hiperplazi

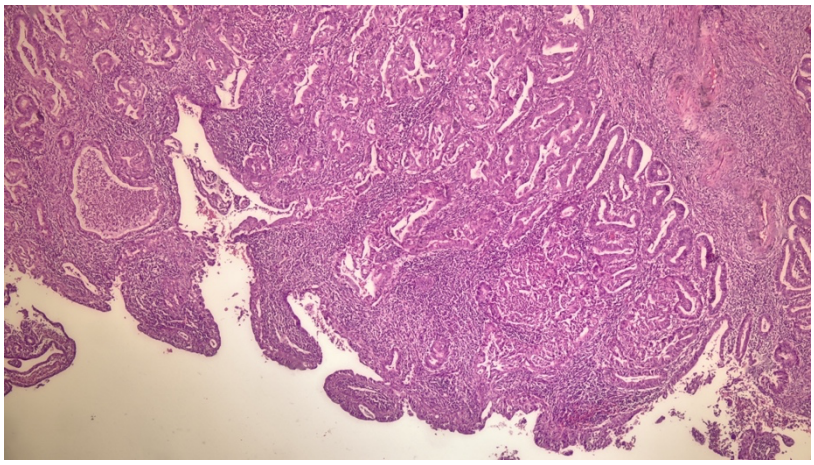
Atipisiz EH, belirgin somatik genetik değişiklikler içermeyen iyi huylu bir lezyon olup, progesteronun koruyucu etkileriyle dengelenmeyen uzun süreli östrojen maruziyetine bağlı olarak gelişir. Hiperplazik değişiklikler, fizyolojik progesteron düzeylerinin yeniden sağlanması ya da terapötik progestin tedavisiyle sıklıkla gerileyebilir.[27]

Atipisiz EH'de gland/stroma oranı %50'den fazladır. Glandlar sayıca artmış olabilir, genişleyebilir ve lüminal çıkıntıya sahip olabilir ancak atipik nükleer özellikler mevcut değildir.[28]

2.5.3. Atipili Endometrial Hiperplazi(EİN)

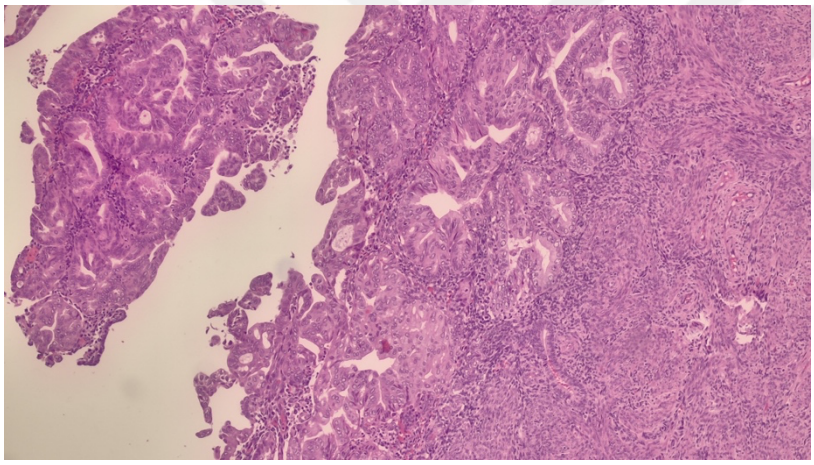
EİN'de gland/stroma oranı daha da artar ve lüminal çıkıntılar, hücresel mitozlar ve nükleer atipi ile glandlarda düzensizlik görülür. Kromatin eşit şekilde dağılmış veya kümelenmiş olabilir, belirgin nükleoller mevcut olabilir.[28] EIN'in Hematoksilen&Eozin boyamada mikroskop altındaki görüntüsü Resim 2 ve Resim 3'te gösterilmiştir.

Resim 2: Glandüler kalabalıklaşma ve hücresel atipi ile karakterize EIN alanı. (Hematoksilen-Eozin x4)



Mikroskobik görüntüler, bu çalışmaya dahil edilen olgulara ait doku örneklerinden elde edilmiş olup, ışık mikroskobu kullanılarak dijital ortamda kaydedilmiştir.

Resim 3: Papiller büyüme paterni gösteren EIN. (Hematoksilen-Eozin x10)



Mikroskobik görüntüler, bu çalışmaya dahil edilen olgulara ait doku örneklerinden elde edilmiş olup, ışık mikroskobu kullanılarak dijital ortamda kaydedilmiştir.

2.5.4. Klinik

EH tanısının doğrulanması, atipili ya da atipisiz alt türlerinin ayırt edilmesi, yalnızca endometrial dokunun histopatolojik olarak değerlendirilmesiyle mümkündür. Bu değerlendirme endometrial örnekleme, küretaj, histerektomi yoluyla alınan materyaller üzerinde yapılabilir.

Premenopozal Kadınlarda Transvajinal Ultrasonografi

Premenopozal kadınlarda endometrial kalınlık, adet döngüsünün fazlarına bağlı olarak fizyolojik olarak değişkenlik gösterir ve sekretuar fazda 18 mm'ye kadar ulaşabilir.[29]

Postmenopozal Kadınlarda Transvajinal Ultrasonografi

Asemptomatik postmenopozal kadınlarda endometrial biyopsi gerekliliği kararı açısından

transvajinal ultrasonografi ile ölçülen endometrium kalınlığı eşik değeri üzerine bir fikir birliği bulunmamakla beraber endometrial kalınlığın ≤4 mm olması, endometrial kanserin dışlanmasında %99'un üzerinde negatif prediktif değere sahiptir. Kanaması olan semptomatik kadınlarda endometrial örnekleme yapılması önerilir.[30]

2.5.5. Yönetim

EH çoğunlukla karşılanmamış östrojen maruziyeti ile ilişkili olduğundan aşırı östrojen kaynağının ortadan kaldırılması ya da progesteron ile östrojenin desteklenmesi gerekmektedir. Ayrıca, premenopozal hastalarda fertilite istemi ve kontraseptif ihtiyacı da göz önünde bulundurulmalıdır. EH'li hastalar takip edilebilir, cerrahi tedavi yapılabilir, progestin tedavisi uygulanabilir.

Progestin tedavisinin mümkün olmadığı, fertiliteyi korumak isteyen atipisiz EH hastalarında takip tek başına bir seçenek olabilir. Bu durumlarda aşırı östrojen kaynaklarının ortadan kaldırılması büyük önem taşır. Hastalar atipili EH veya EK gelişimi açısından endometrial örneklemeyle düzenli olarak izlenmelidir.

Atipik EH'de hastalığın ilerleme ya da eş zamanlı EK riski yüksek olduğu için postmenopozal kadınlara ve fertilite istemi olmayan premenopozal hastalara histerektomi önerilmelidir. Cerrahinin mümkün olmadığı veya doğurganlık arzusu bulunan hastalarda progestin tedavisi yakın takip, düzenli endometrial örnekleme ile birlikte alternatif olabilir. Cerrahiye uygun olanlarda total histerektomi küratif tedavi seçeneğidir Ameliyat sırasında malignite varlığı makroskopik inceleme ve/veya frozen kesit ile değerlendirilebilir. [31]

Çok sayıda çalışma, progestinlerin hem atipisiz hem de atipik EH tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Progestinler, endometrial stromanın desidualizasyonunu uyararak endometriumu inceltir. Bu tedavi özellikle fertilite arzusu olan premenopozal atipisiz EH hastaları için ilk tercih olmalıdır. Eş zamanlı EK şüphesi varsa, endometrial biyopsiye dilatasyon ve kürtaj eklenmelidir. Ancak progestinler; trombofili, östrojen reseptör pozitif meme kanseri, karaciğer yetmezliği, progestin alerjisi ve gebelik durumlarında kontrendikedir.[32,33]

Progestinler oral veya intrauterin yolla verilebilir. Önceleri oral megestrol asetat ve medroksiprogesteron asetat (MPA) yaygın kullanılırken, günümüzde 52/5 Levonergestrel (LNG) salan RİA (günde 20 μg LNG) ilk basamak tedavi olarak öne çıkmaktadır. Atipisiz EH'de LNG-RİA ile %90'a varan regresyon sağlanabilir. Atipili EH ve erken EK vakalarında bu oran %75–85'tir. Randomize çalışmalarda, LNG-RİA'nın oral progestinlere kıyasla daha etkili ve daha az sistemik yan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, lokal etkisi sayesinde

sistemik dolaşıma karışmadan etki gösterir. Oral yolla verilen progestinlerin yan etkileri arasında sedasyon, bulantı, baş ağrısı, duygudurum değişiklikleri ve depresyon yer alır. Her iki yolda da düzensiz vajinal kanama sık görülen bir yan etkidir.[34]

LNG-RİA her hasta için uygun olmayabilir. RİA yerleştirilemeyen hastalar için oral progestinler daha uygundur. Oral progestinler 3–6 ay boyunca sürekli olarak verilmelidir. Sıklıkla megestrol asetat ve MPA tercih edilir. MPA dozları atipisiz EH'de 10 mg/gün, EIN'de 600 mg/gün arasında değişmektedir. EIN tedavisinde daha yüksek ve sürekli dozlar gerekir. Siklik progestin uygulamaları, sürekli dozlamaya göre daha fazla vajinal kanama düzensizliklerine neden olur.[35]

Progestin tedavisi süresince 3–6 aylık aralıklarla endometrial biyopsi ile takip yapılmalıdır. Özellikle atipik EH'de yakın izlem zorunludur. Endometriumun normal histolojiye döndüğü gösterilirse, fertilite isteyen premenopozal hastalar tedaviyi sonlandırarak gebe kalmayı deneyebilir. 28 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, atipik EH veya erken EK tanısı almış 1038 hastanın %34'ü tedavi sonrası gebe kalmış, %20'si doğum yapmıştır.[36]

Gebelik arzusu olmayan premenopozal ya da postmenopozal kadınlarda, tedavi sonlandırıldıktan sonra nüks kanama durumunda progestin tedavisine devam edilmesi önerilir. Eğer atipik EH devam eder veya EK gelişirse cerrahi önerilmelidir.[37]

2.6.Endometrium Kanseri

2.6.1. Epidemiyoloji

EK, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir. Sadece 2023 yılı içinde Amerika Birleşik Devletleri'nde 66.000'den fazla yeni vaka tespit edilmiş ve 13.000'den fazla ölümün sebebi EK olarak kabul edilmiştir.[1]

EK, bildirilen uterin korpus kanserlerinin %83'ünden fazlasını teşkil etmektedir. Daha agresif seyirli olan seröz ve papiller seröz karsinomlar, EK'ların %4 ila %6'sını, berrak hücreli karsinomlar ise %1 ila %2'sini oluşturmaktadır.[38]

Endometrial kanser, uterusun epitelyal tabakasından köken alan bir malignitedir. Tarihsel olarak bu hastalık, histolojik özelliklere göre tip 1 ve tip 2 endometrial kanser olarak sınıflandırılmıştır. Ancak güncel çalışmalardan elde edilen bulgular doğrultusunda, moleküler alt grup temelli yeni bir sınıflandırma sistemi geliştirilmektedir. Tip 1 endometrial kanserler, daha sık görülür ve tüm endometrial kanserlerin yaklaşık %80'i endometrioid histolojik tiptedir. Östrojenin karşılanmamış etkisine bağlı düşük dereceli, iyi diferansiye endometrial proliferasyonla karakterizedir. Tip 2 kanserler ise kötü diferansiye, agresif seyirli seröz, berrak

hücreli veya karsinosarkom histolojik tiplere sahiptir. Tip 1 endometrial kanserler prekanseröz endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN - atipili EH) lezyonlarıyla ilişkilidir.[39,40,41]

Tüm seröz adenokarsinomlar, berrak hücreli adenokarsinomlar, mezonefrik-benzeri karsinomlar, gastrointestinal tip müsinöz endometrial karsinomlar, diferansiye olmamış karsinomlar ve karsinosarkomlar yüksek dereceli olarak kabul edilir. Endometrioid endometrial kanserlerde ise glandüler olmayan solid büyüme alanlarının yüzdesi dereceyi belirler. Derece 1 ve 2 olanlar düşük dereceli, derece 3 olan tümörler ise yüksek dereceli olarak sınıflandırılır. Eğer derece 1 veya 2 bir kanserde, tümör derecesine göre beklenenden daha belirgin nükleer atipi mevcutsa, bu durumda tümör derecesi bir üst dereceye yükseltilmelidir. Ayrıca, alışılmadık nükleer atipi gösteren ancak düşük dereceli özelliklere sahip tümörlerde p53 değerlendirmesi yapılmalı ve seröz karsinom olasılığı düşünülmelidir. [42]

2.6.2. Sınıflama

Tip 1 Endometrial Kanser

Tip 1, düşük dereceli endometrioid endometrial karsinomlarda, eğer myometrial invazyon derinliği %50'den az ise prognoz oldukça iyidir ve 5 yıllık sağkalım oranı %100'e yaklaşmaktadır [38]. Endometrioid kanserlerin tipik histolojik özellikleri arasında oval ya da yuvarlak glandları çevreleyen kolumnar veya küboidal epitel hücreleri ile düşük dereceli oval/yuvarlak nükleuslar yer alır. [43]

Buna karşılık, %50'den fazla myometrial invazyon gösteren düşük dereceli tümörler ve özellikle yüksek dereceli endometrial karsinomlarda prognoz daha kötüdür. Bu türlerde lenf nodu metastazı ve tedavi sonrası nüks oranları daha yüksek oranda izlenmektedir.[38,41]

İkili dereceleme sistemine göre, yüksek dereceli endometrioid karsinomlarda en az iki kötü prognostik özellik bulunur. Bu özellikler:

- %50'den fazla solid büyüme paterni (skuamöz ya da glandüler ayrımı yapılmaksızın),
- Diffüz infiltratif büyüme paterni,
- Tümör nekrozu şeklindedir.[42]

Bu tip tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı yalnızca %46'dır.[42] Klinik ve histopatolojik olarak daha agresif seyreden yüksek dereceli endometrioid karsinomlar, biyolojik davranış açısından düşük dereceli endometrioid karsinomlardan çok, Tip 2 yüksek dereceli non-endometrioid tümörlere benzerlik göstermektedir.[44,45]

Tip 2 Endometrial Kanser

En sık görülen non-endometrioid, tip 2 endometrial kanserler yüksek dereceli seröz, diferansiye olmamış ve berrak hücreli karsinomlardır.[46]

Yüksek dereceli seröz ve berrak hücreli karsinomlar, yüksek dereceli endometrioid karsinomlara kıyasla belirgin şekilde daha kötü 5 yıllık sağkalım oranlarına sahiptir.[47]

Tanı anında uterin korpus ile sınırlı olsa bile, berrak hücreli karsinomlar seröz karsinomlara göre daha iyi sağkalım oranlarına sahiptir; ancak genel olarak, seröz ve berrak hücreli tip 2 endometrial karsinomlar, yüksek dereceli endometrioid karsinomlara göre anlamlı derecede daha kötü prognoza sahiptir.[48] Bu büyük ölçüde agresif seyreden yüksek dereceli endometrial kanser histotiplerinin davranışları benzer olsa da, kanıtlar erken karsinogenez sürecinde farklılıklar olduğunu göstermektedir.TP53 mutasyonları ve heterozigotluk kaybı, seröz endometrial karsinomların yaklaşık %90'ında mevcuttur ve bu durum DNA dizileme ve p53'ün anormal immünohistokimyasal boyanması ile tanımlanır. Seröz endometrial kanserlerin karakteristik histolojik özellikleri arasında glandüler büyüme paternleri, hiperkaromatik ve atipik nükleuslar, büyük nükleoller, çok sayıda apoptoz cisimciği ve sık mitozlar yer alır. Seröz endometrial karsinomlar %90-100 oranında p16 için pozitiftir, ancak genellikle östrojen ve progesteron boyamaları negatiftir. PTEN immünohistokimyasal boyamaları sıklıkla pozitiftir.[49]

2.6.3. Moleküler Sınıflama

Geleneksel histolojik sınıflamanın kesinliği olmadığı için Kanser Genom Atlası tarafından önerilen moleküler tabanlı sınıflandırma sistemi, güncel çalışmalarda daha sık kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma, endometrial kanserleri dört gruba ayırır:

1. Ultra-mutant POLE
2. Mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H)
3. Kopya sayısı değişimi yüksek (copy-number high)
4. Kopya sayısı düşük (copy-number low)

DSÖ bu dört gruba şu adlarla isimlendirir:

- POLEmut,
- MMRd (Mismatch Repair deficient),
- p53abn (p53 anormal),
- NSMP (No Specific Molecular Profile – Belirgin Moleküler Profil Yok).

Bu sınıflandırma, p53 ve MMR proteinleri (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) için yapılan immünohistokimyasal boyama testleriyle birleştirilir ve hastanın prognozunu değerlendirmeye yardımcı olur.

- POLE ultra-mutant tümörler, POLE ekzonükleaz bölgesinde yüksek mutasyon yüküne sahiptir ve prognozları çok iyidir.

- MMRd tümörler, MLH1 baskılanması ve MMR gen mutasyonları ile karakterizedir; orta düzeyde prognoza sahiptir.
- Copy-number high grubu, TP53 mutasyonları ve pozitif p53 boyanması ile ilişkilidir. Çoğu seröz karsinom bu gruptadır ve prognozları kötüdür.
- NSMP (copy-number low) tümörler genellikle endometrioid karsinomlardan oluşur ve östrojen/progesteron reseptör durumuna bağlı olarak orta düzeyde prognoza sahiptir.

FIGO kılavuzları, geleneksel histolojik sınıflandırma ve İHC boyamalara ek olarak, moleküler alt tipleme bilgilerinin varsa bilinmesi halinde, evre I ve II kanserlerin evrelendirilmesinde kullanılmasını önermektedir.[50,51]

2.6.4. FIGO 2023 Sınıflaması

FIGO'nun 2023 yılında güncellediği endometrium kanseri evreleme sistemi, klasik anatomik evreleme ile birlikte moleküler sınıflama ve prognostik faktörleri de içeren entegre bir yaklaşım olup bu sınıflama Tablo 2'de özetlenmiştir.[42]

Tablo 2: FIGO 2023 Endometrium Kanseri Sınıflaması.

Evre	Tanım	Açıklama
Evre I	Tümör uterus korpusu ile sınırlı	IA: < %50 myometriyal invazyon IB: ≥ %50 myometriyal invazyon
Evre II	Servikal stromaya invazyon	Tümör servikal stromaya uzanır, korpus dışına çıkmaz
Evre III	Lokal/bölgesel yayılım	IIIA: Seröz kavite/adneks tutulumu IIIB: Vajina/parametrium tutulumu IIIC1: Pelvik LN metastazı IIIC2: Paraaortik LN metastazı
Evre IV	Uzak yayılım	IVA: Mesane veya barsak mukozasına invazyon IVB: Uzak metastaz (akciğer, karaciğer, kemik vb.)
Moleküler Alt Tipler	TCGA temelli moleküler sınıflama	POLE ultra-mutant: Çok iyi prognoz MMRd: Orta prognoz p53abn: Kötü prognoz NSMP: Değişken
Prognostik Risk Grupları	Moleküler ve histolojik faktörlerle belirlenir	Düşük, Orta, Yüksek-intermediyer ve Yüksek risk olarak ayrılır Kriterler: Grade, lenfovasküler invazyon, evre, moleküler alt tip

2.6.5. Tanı

En sık görülen semptomlar arasında AUK, pelvik ağrı ve uterin büyüme yer alır. Endometrial kanserin ilk değerlendirmesi genellikle transvajinal ultrasonografi ile başlar; ardından tanının kesinleşmesi için endometrial biyopsi yapılır. Ancak bazı durumlarda biyopsi

ilk tanısal yöntem olarak da tercih edilebilir. Metastazların değerlendirilmesi amacıyla ek görüntüleme yöntemlerine de başvurulabilir.[52]

2.7.Endometrial Hiperplazi ile Endometrium Kanseri İlişkisi

EH'lerin tip 1 EK için öncül lezyon olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmalar arasında hasta gruplarının dağılımı, tanısal ölçütler ve sınıflamalar arasında fark olması gibi nedenlerle atipisiz ve atipili EH arasında EK'ye ilerleme açısından birden çok rakamsal sonuç çıkmakta olup bazı çalışmaların verileri Tablo 3'te özetlenmiştir. EH'den EK'ye ilerlemenin hızı; yapısal anormalliklerin derecesi ile nükleer atipi varlığı ya da yokluğu gibi faktörlere bağlıdır.[25,53]

Tablo 3: EH'de invaziv endometrial karsinom görülme sıklığı.[4]

	İnvaziv Endometrial Karsinom Görülme Sıklığı
Atipisiz EH	<%1
Atipili EH(EİN)	%25-33 %59[5,6]

2.8.Endometrial Hiperplazi ile Endometrium Kanseri Risk Faktörleri

EH ve dolayısıyla endometrioid adenokarsinom gelişiminde en önemli risk faktörü, kronik ve progesteron ile karşılanmamış östrojen maruziyetidir. Bu durum, endometriumda sürekli proliferasyona neden olarak hücresel atipi ve malign dönüşüm riskini artırır. Fazla östrojen maruziyeti; endojen, eksojen ya da genetik kaynaklı olabilir.[6]

2.7.1. Endojen Kaynaklar

- Obezite: Obez bireylerde artmış adrenal sekresyon aktivitesi sonucu androjen prekürsörleri artar ve bu bileşikler periferik dokularda aromataz enzimi aracılığıyla estradiole dönüştürülür. Ayrıca, obez hastalarda androstenedionun östron ve estradiole dönüşüm oranı artmıştır. Bu hastalarda ayrıca estradiol bağlayıcı seks hormon bağlayıcı globulin düzeyleri genellikle düşüktür; bu da serbest estradiol düzeylerinde artışa neden olur.[7] Obezite ayrıca kanser gelişimine katkıda bulunabilecek kronik düşük dereceli inflamasyon durumunu da teşvik eder.[54] Ek olarak, obez kadınların insülin direnci, metabolik sendrom ve kanser riskini artırabilecek diğer endokrin dengesizliklere sahip olma olasılığı daha yüksektir.[55]

- Kronik Anovülasyon: Ovulasyonun gerçekleşmediği sikluslarda seks hormonları döngüsel olarak üretilmez. Bu durumda, korpus luteumun salgıladığı progesteron eksikliği nedeniyle östrojenin etkisi baskılanamaz ve endometriumda sürekli proliferasyon oluşur.

Anovülasyonla ilişkili klinik durumlar arasında, polikistik over sendromu (PKOS), hiperprolaktinemi, perimenopozal hormonal değişiklikler yer almaktadır.[56,57]

- Erken Menarş: Genellikle 12 yaşından önce gerçekleşen menarş, uzun süreli östrojen maruziyetine yol açar.

- Geç Menopoz: 55 yaş ve sonrası olarak tanımlanır; östrojen etkisinin süresi uzar.

- Nulliparite veya Gebelik Yaşının Gecikmesi: östrojene uzun süre maruz kalmak olarak açıklanabilir.

- Östrojen Salgılayan Tümörler: Granüloza hücreli tümörler, over kaynaklı olup östrojen salgılayabilirler. Bu tümöre sahip kadınların %25–50'sinde EH teşhis edilmektedir. Bilinen bir risk faktörü olmayan bir hastada EH tespit edilirse, östrojen salgılayan tümörlerin varlığı dışlanmalıdır.[57]

2.7.2. Eksojen Kaynaklar

- Tamoksifen Kullanımı: Seçici östrojen reseptör modülatörü (SERM) olan tamoksifen, hormon reseptör pozitif meme kanserinde yaygın olarak kullanılan bir endokrin tedavi ajanıdır. Ancak postmenopozal kadınlarda EH riskini artırdığı bilinmektedir.[58]

2.7.3. Genetik Kaynaklar

- Lynch Sendromu (Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser Sendromu): Otozomal dominant geçişli bu sendrom, MSH2, MLH1, MSH6 ve PMS2 genlerinden birinde DNA eşleşme onarım mekanizmasındaki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu mutasyonlar mikrosatellit instabilitesine yol açar ve özellikle kolorektal ve endometrial kanser gelişimi açısından yüksek risk oluşturur. Bu sendromu taşıyan bireylerde yaşam boyu endometrial kanser gelişme riski %40–60 arasında bildirilmektedir. Güncel kılavuzlar, atipik EH veya endometrial kanser tanısı alan hastalarda mikrosatellit instabilitesi açısından genetik tarama yapılmasını önermektedir.[59,60]

2.7.4. Yaşam Tarzı ve Diğer Risk Faktörleri

- Sedanter Yaşam Tarzı: Düzenli fiziksel aktivite eksikliği, obezite, insülin direnci ve hormonal bozukluklarla yakından ilişkilidir; bu da atipik hiperplazi ve endometrial kanser gelişme riskini artırmaktadır.[61,62] Düzenli egzersiz, vücut yağ oranını ve insülin düzeylerini azaltarak, östrojen yükünü hafifletmekte ve dolayısıyla kanser riskini azaltmaktadır.[62,63]

- **Diyabet:** Diyabetli kadınlarda, obeziteden bağımsız olarak endometrial kanser gelişme riski artmaktadır.[64] Özellikle tip 2 diyabet ile ilişkili hiperinsülinemi ve insülin direnci, endometrial hücre proliferasyonunu artırarak malign süreçleri destekleyebilir. Bu etkiler,

özellikle insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF) artışıyla gerçekleşmekte olup, söz konusu faktörler endometrial hücreler üzerinde mitojenik etki göstermektedir.[65,66]

- HT: HT, genellikle obezite ve diyabetle birlikte görülen metabolik sendromun bir parçasıdır.[67,68] HT ile endometrial kanser arasında doğrudan nedensel bir ilişki net olarak ortaya konmamış olsa da HT, obezite ve insülin direnci gibi metabolik risk faktörlerinin bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve dolaylı yoldan kanser riskini artırabilmektedir.[69,70]

2.9.L1-CAM (CD171)

L1 hücre adezyon molekülü (L1-CAM), diğer adıyla CD171, immünoglobulin süper ailesine ait, 200–220 kDa ağırlığında bir transmembran glikoproteindir. Fizyolojik olarak özellikle merkezi sinir sisteminde eksprese edilen bu molekül, nöronal gelişim (nörogenez), hücre-hücre etkileşimleri, migrasyon ve sinaptogenez gibi süreçlerde önemli rol oynar.[71]

Son yıllarda yapılan çalışmalar, L1-CAM'in ekspresyonunun sadece nöral dokularla sınırlı olmadığını; başta jinekolojik maligniteler olmak üzere birçok solid tümörde da anormal şekilde arttığını göstermiştir. Bu bağlamda L1-CAM, yalnızca yapısal bir adezyon molekülü değil, aynı zamanda tümör hücrelerinin proliferasyon, invazyon ve metastaz yeteneklerini artıran bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. Bu etkiler, hücre hareketliliğini artıran genlerin aktivasyonu, epitel-mezenkimal geçiş (EMT), Wnt/β-katenin ve TGF-β gibi sinyal yollarının uyarılması ile ilişkilidir.[12,72–75]

L1-CAM'in EMT sürecinde rol alması, tümör hücrelerinin epitel özelliklerini kaybederek mezenkimal bir fenotipe dönüşmesine neden olur. Bu değişim, hücrelerin daha invaziv ve migratif hale gelmesine yol açar. Ayrıca L1-CAM, PI3K/AKT yolunu aktive ederek apoptoza karşı direnç geliştirir, hücre dışı matriksle etkileşimini artırır ve metalloproteinaz aktivitesiyle doku invazyonunu kolaylaştırır.[9] Vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi anjiyogenik faktörlerin uyarılması da L1-CAM'in tümör mikrosim çevresi üzerindeki etkilerini göstermektedir.[76]

Endometrial kanserde yapılan araştırmalar, L1-CAM ekspresyonunun yüksek olduğu olgularda daha agresif bir klinik seyir izlendiğini ortaya koymuştur. Özellikle erken evre endometrial kanserli hastalarda L1-CAM pozitifliğinin, hastalığın tekrarlama riskini artırdığı ve genel sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilmiştir. PORTEC-1 ve PORTEC-2 çalışmalarında, yüksek L1-CAM ekspresyonu olan hastalarda uzak nüks ve lenf nodu metastazı riskinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir.[9,77]

Bununla birlikte, L1-CAM ekspresyonu sadece endometrial kanserle sınırlı değildir; meme, akciğer, pankreas ve renal hücreli karsinom gibi birçok farklı solid tümör tipinde de yüksek ekspresyon göstermekte ve genellikle kötü prognozla ilişkilendirilmektedir.[78,79]

L1-CAM'in tüm bu biyolojik etkileri göz önünde bulundurulduğunda, bu molekülün yalnızca tanısal değil, aynı zamanda prognostik ve potansiyel olarak terapötik bir hedef olarak da değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Ancak, L1-CAM'in tümör biyolojisindeki rolü tam olarak aydınlatılamamış olup, bu konuda yapılacak ileri moleküler çalışmaların gerekliliği devam etmektedir.[80]

L1-CAM boyanması ve değerlendirilmesi

Boyanma Lokalizasyonu

Pozitif boyanma genellikle membranöz ve/veya sitoplazmik görünümde olur. Ancak membranöz boyanma prognostik açıdan daha anlamlı kabul edilir. Sitoplazmik boyanma, bazı çalışmalarda özgül bulunmamıştır.

Pozitiflik Oranı

Lamda incelenen tüm tümör hücreleri içinde boyanan hücre oranı belirlenir:[9,81]

Tablo 4: L1-CAM boyanma yüzdesinin yorumlanması.

Boyanma yüzdesi	Yorum
<1%	Negatif
1–10%	Düşük ekspresyon
>10%	Pozitif ekspresyon
>50%	Yüksek pozitiflik

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tezde 2019-2024 yılları arasında çeşitli nedenlerde histerektomi operasyonu yapılan, nihai patolojisi atipili endometrial hiperplazi, atipisiz endometrial hiperplazi ve normal endometrium olarak sonuçlanan 116 hasta incelenmiştir. Hasta seçimi, olası seçim yanlılığını en aza indirmek amacıyla, belirlenen kriterler doğrultusunda rastgele yapılmıştır. Çalışmaya yalnızca Kocaeli Üniversitesi Kadın Hastalıkları Kliniği tarafından opere edilen ve bilinen malignitesi olmayan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan KÜ GOKAEK-2024/10.9 nolu bilimsel araştırma projesi etik kurul onayı alınmıştır. Ayrıca Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri desteği alınmıştır.

Hastaların nihai patoloji raporlarına Bilgi İşlem Daire Başkanlığı tarafından patoloji rapor taraması ile ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların mikroskopta incelenen preparatları ve bu preparatların parafin bloklarına Patoloji bölümü arşivinden ulaşıldı. Arşivden elde edilemeyen, hasarlı olup üzerinde çalışılamayacak bloklar çalışma dışı bırakıldı. Nihai patoloji sonucunda endometrium hiperplazisi olmayan 38 hasta Grup I, Atipisiz Endometrial Hiperplazisi olan 37 hasta Grup II, Atipili Endometrial Hiperplazisi olan 41 hasta Grup III olarak isimlendirildi.

Parafin bloklar mikrotoma yerleştirildi. 3–5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler poli-L-lizin kaplı mikroskop lamlarına alındı. 37–60°C'de 1 saat kurutuldu. Ksilen ile parafin çözüldü, alkol ile rehidrasyon yapıldı, distile su ile işlem tamamlandı. Lamlara BioLegend San Diego, California, U.S firmasından tedarik edilen; 826701 CD171 (14.10) antikoru ile 1:100 antikor dilüsyonu ile 120 dakika Antikor inkübasyonu uygulandı, Antijen Retrieval yöntemi için LEICA/ Bond Epitope Retrieval 2 RTU (EDTA) ile 40dk ER2 Standart protokolü uygulandı. Sekonder görüntüler için, tüm işlemler LEICA Biosystems, Newcastle upon Tyne – UK firmasından tedarik edilen LEICA BOND III cihazında ve DS9800 LEICA/ Bond Polymer Refine Detection DAB Kit ile yapıldı. İmmünohistokimyasal boyama prosedüründe, L1-CAM'in ekspresyonunun doğruluğunu doğrulamak amacıyla böbrek dokusu pozitif kontrol olarak kullanıldı.

Boyanma sonrası camlar ışık mikroskopunda ile değerlendirildi. Boyanma durumu yüzdelik olarak not edildi.

Hastane bilgi yönetim sisteminden geçmişe yönelik dosya analizleri yapılarak hastaların yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), gebelik sayısı, doğum sayısı, düşük öyküsü, menopoz durumu, menopoz yaşı, yaşamı boyunca adet gördüğü süre, DM, HT, geçirilmiş over cerrahisi varlığı,

operasyon öncesi ultrason ile ölçülen endometrium kalınlığı gibi klinik bilgileri olgu rapor formuna not edildi.

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Çalışmanın örnek hacmini belirlemek amacıyla Hintze, J. (2011). PASS 11. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA. www.ncss.com paket programı kullanıldı. "E-Cadherin and Alpha-Catenin Expression in Normal, Hyperplastic and Neoplastic Endometrium"[82] isimli çalışmadan elde edilen istatistiklere dayanılarak power analizi hesaplandı. "α=0.05, 1-β(Power)=0.90 ve etki büyüklüğü (effect size)=0.65" olarak alındı ve çalışmanın power analizi sonucu her grupta n=37 birim olarak belirlendi. Normal dağılıma uygunluk testi Shapiro Wilk Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler Ortalama ± standart sapma ve medyan (25. - 75. persentil) ve frekans (yüzdelikler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenlerde Tek yönlü varyans analizi ve Tukey çoklu karşılaştırma testi ile Normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Kruskal Wallis Tek yönlü varyans analizi ve Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arası farklılıkları değerlendirmek amacı ile kategorik değişkenlerde İstatistiksel analizde Monte Carlo kikare testi kullanıldı. $p<0,05$ iki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada 2019-2024 yılları arasında çeşitli nedenlerde histerektomi operasyonu yapılan, nihai patolojide endometriumda hiperplazi izlenmeyen (Grup I) 38, Atipisiz EH saptanan (Grup II) 37 ve Atipili EH saptanan (Grup III) 41; toplamda 116 hastanın patoloji arşivinden parafin bloklarından alınan kesitlerin L1-CAM boyanma durumu incelenmiştir. Bu hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Gebelik ve doğum sayısı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Yaş ve VKİ karşılaştırıldığında Grup I'de Grup II ve Grup III ile anlamlı fark izlendi($p<0,001$). Gruplar arasındaki yaş, gebelik sayısı, doğum sayısı, VKİ verileri Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: Grupların demografik analizi.

	Grup I	**Grup II**	**Grup III**	**p değeri**
n **%**	38 %32,7	37 %31,9	41 %35,4	
Yaş **(median, 25-75p)**	43 (39-35)	50 (48-56)	50 (45,5-58)	<0,001
Gebelik Sayısı **(median, 25-75p)**	3 (2-3)	3 (2-5)	3 (2-4)	0,125
Doğum Sayısı **(median, 25-75p)**	2 (2-3)	3 (2-4)	2 (2-3)	0,234
VKİ **(median, 25-75p)**	26 (23,4-31,3)	30,4 (26,9-37,2)	32 (28,6-35,7)	<0,001

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

İstatistiksel analizde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır, $p <0,05$ anlamlıdır.

Hastaların 31'ine (%26,7) HT eşlik etmekte olup Grup II ve Grup III'te Grup I ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı izlendi($p<0,003$). Gruplar arasındaki kronik hastalık varlığı Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: Grupların kronik hastalıklarının analizi.

		Grup I	Grup II	Grup III	p değeri
n		38	37	41	
DM (n,%)	var	2, %5,3	8, %21,6	6, %14,6	0,123
	yok	36, %94,7	29, %78,4	35, %85,4	
HT (n,%)	var	3, %7,9	11, %29,7	17, %41,5	0,003
	yok	35, %92,1	26, %70,3	24, %58,5	

DM:Diyabetes Mellitus, HT:Hipertansiyon

İstatistiksel analizde Monte Carlo kikare testi kullanılmıştır, p <0,05 anlamlıdır.

Hastaların 28'i (%24,1) hayatı boyunca en az bir kez düşük ile sonuçlanan gebelik yaşamıştı. Hastaların 39'u (%33,6) postmenopozal dönemde idi. Menopoz yaşı ortalama 47,1±5,8 idi. Hastaların hayatları boyunca adet görme süresi ortalama 32,5±5,8 idi. Menopoz durumunda Grup II ve Grup III'te Grup I'e göre anlamlı farklı izlendi(p<0,001). Menopoz yaşı ve adet başlama yaşı arasında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Hastaların adet gördüğü süre Grup I'de Grup II ve Grup III'e göre daha az izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Veriler Tablo 7 ve tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Düşük öyküsü, menopoz durumu ve grupların analizi.

		Grup I	Grup II	Grup III	p değeri
n		38	37	41	
Düşük Öyküsü (n,%)	var	7 %18,4	9 %24,3	11 %26,8	0,321
	yok	31 %81,6	28 %75,7	30 %73,2	
Menopoz Durumu (n,%)	var	3, %7,9	16, %43,2	20, %48,8	<0,001
	yok	35, %92,1	21, %56,8	21, %51,2	

İstatistiksel analizde Monte Carlo kikare testi kullanılmıştır, p <0,05 anlamlıdır.

Tablo 8: Grupların adet yaşı ve adet gördükleri süre.

	Grup I	Grup II	Grup III	Total	p değeri
n	38	37	41	116	
Adet Başlama Yaşı (mean±SS)	12,8±1,7	12,7±1,5	12,8±1,4	12,8±1,5	0,900
Adet Görülen Süre, yıl (mean±SS)	28,8±4,5	34,7±6,1	33,9±4,9	32,5±5,8	<0,001

Tek yönlü varyans analizi yapılmıştır, p <0,05 anlamlıdır.

Grup II'de 31 hasta (%83,8) adet düzenine sahip değilken Grup I'de 20 (%52,6), Grup III'te 26 (%63,4) hastanın adeti düzensizdi. Grup II'de Grup I'e göre göre adet düzensizliği yaşayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi(p=0,014).

Sigara kullanımında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi(p=0,622).

Grup I'de üç (%7,9), Grup II'de bir (%2,7) hasta over cerrahisi geçirmişti. Geçirilmiş over cerrahisinin gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi(p=0,158).

Operasyon öncesi transvajinal ultrasonografi ile endometrium Grup I'de Grup II ve Grup III' göre daha ince ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlıdır(p<0,001). Veriler tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9: Operasyon Öncesi Transvajinal Ultrasonografi ile Ölçülen Endometrium Kalınlığı

	Grup I	Grup II	Grup III	p değeri
n	38	37	41	
Endometrium Kalınlığı, mm (median, 25-75p)	7 (5-11)	11 (8-15,5)	12 (7,3-16)	<0,001

Tek yönlü varyans analizi yapılmıştır, p <0,05 anlamlıdır.

Tüm preparatların yedi tanesinde (%6) L1-CAM ekspresyonu izlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık izlenmedi (Tablo 10). Grup I ve Grup III'te bir tane %2, iki tane

%1'den az boyanma izlendi. Grup II'de bir tane %1'den az boyanma izlendi. L1-CAM ekspresyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi(p=0,936).

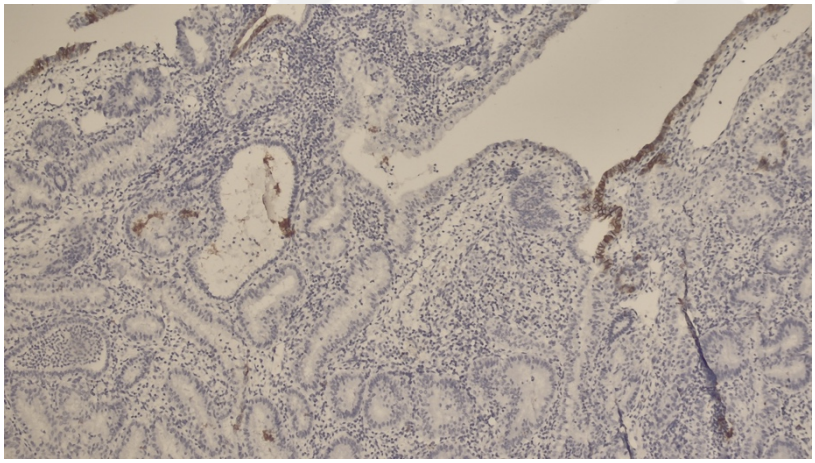
Tablo 10: Gruplar arasındaki L1-CAM ekspresyonu.

		Grup I	Grup II	Grup III	Toplam	p değeri
n		38 %32,7	37 %31,9	41 %35,4	116 100	
L1-CAM ile Boyanma (n,%)	var	3 %7,9	1 %2,7	3 %7,3	7 %6	0,698
	yok	35 %92,1	36 %97,3	38 %92,7	109 %94	

İstatistiksel analizde Monte Carlo kikare testi kullanılmıştır, p <0,05 anlamlıdır.

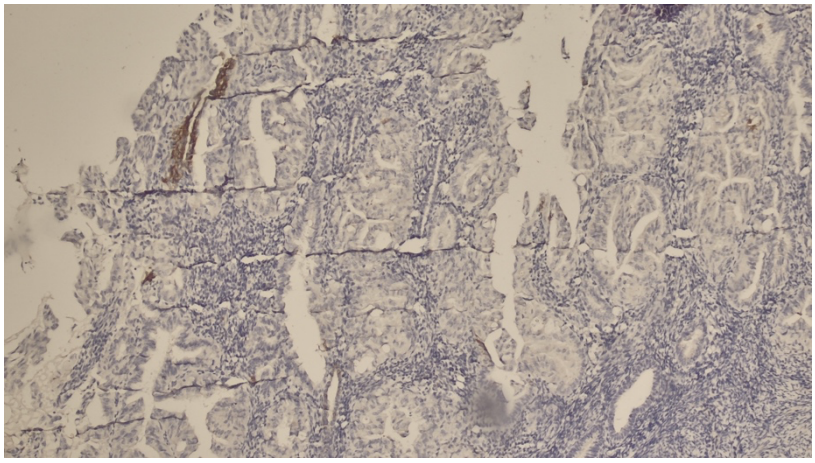
L1-CAM ile fokal pozitiflikler farklı büyütmelerle Resim 4, 5 ve 6'da gösterilmektedir.

Resim 4: EIN alanında L1-CAM ile fokal pozitiflik. (L1-CAM x20)



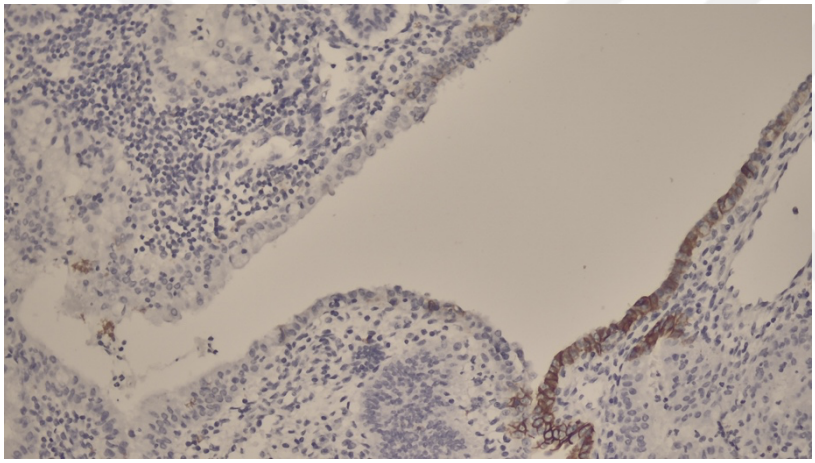
Mikroskobik görüntüler, bu çalışmaya dahil edilen olgulara ait doku örneklerinden elde edilmiş olup, ışık mikroskobu kullanılarak dijital ortamda kaydedilmiştir**.**

Resim 5: EIN alanında L1-CAM ile fokal pozitiflik. (L1-CAM x10)



Mikroskobik görüntüler, bu çalışmaya dahil edilen olgulara ait doku örneklerinden elde edilmiş olup, ışık mikroskobu kullanılarak dijital ortamda kaydedilmiştir**.**

Resim 6: EIN alanında L1-CAM ile fokal pozitiflik. (L1-CAM x20)



Mikroskobik görüntüler, bu çalışmaya dahil edilen olgulara ait doku örneklerinden elde edilmiş olup, ışık mikroskobu kullanılarak dijital ortamda kaydedilmiştir**.**

5. TARTIŞMA

Üreme çağındaki kadınların, gebelik dışında yaklaşık ayda bir gerçekleşen menstrüasyonun devamlılığını sağlayan östrojen ve progesteron hormonları, endometriumun siklik olarak proliferatif ve sekretuar fazlara geçişini düzenler. Bu hormonal dengenin bozulması; hücre proliferasyonu, apoptoz ve adezyon mekanizmalarını etkileyerek endometrial patolojilerin gelişimine zemin hazırlar.[19] Endometrial hiperplazi (EH), endometrial hücrelerin anormal proliferasyonudur ve hücrelerde nükleer atipinin histopatolojik varlığı, EH'nin tipini belirler.[28] Atipisiz EH'nin malign transformasyon riski yaklaşık %1 iken, atipili EH'de bu oran %25–59'a kadar çıkmaktadır.[3–7] Henüz kanser gelişmeden prognozu öngörebilecek ve tedavi kararlarını yönlendirebilecek bir belirtecin saptanması, endometrium kanseri için erken evrede önlem alma fırsatı sunabilir.

Bu çalışmada, histerektomi operasyonu yapılmış ve endometriumu normal olanlar, atipisiz hiperplastik ve atipili hiperplastik olan hastalar üç gruba ayrılarak demografik özellikler, klinik veriler ve L1-CAM ekspresyonu açısından karşılaştırıldı. Grup I, normal endometrium; Grup II, atipisiz endometrial hiperplazi; Grup III ise atipili endometrial hiperplazi olgularını temsil etmekteydi.

Bulgularımız, yaş, VKİ, HT ve menopoz durumu gibi faktörlerin endometrial hastalıkların seyri ve ciddiyeti üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, Grup I, Grup II ve Grup III arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı farklılıklar saptanmıştır (sırasıyla 43, 50 ve 50 yaş; $p<0,001$). Özellikle Grup I'in daha genç olması dikkat çekmektedir. Bu bulgu, yaşla birlikte EH'nin daha fazla görülebileceğini göstermektedir. Moore E. ve ark.[83] yaptıkları bir çalışmada EH insidansının 50–54 yaş grubunda en yüksek olduğu bildirilmiştir. Özellikle menopoz sonrası dönemde, hormonal değişikliklerin etkisiyle endometriumda malign dönüşüm riski artmaktadır.[84] Çalışmamızda menopoz durumu da benzer şekilde Grup II ve III'te daha yüksek oranda saptanmış, bu da yaş faktörünün EH gelişimi ile ilişkisini desteklemiştir ($p < 0,001$).

Literatürde, nullipar kadınlarda EH riskinin arttığı, çünkü gebeliklerin progesteron aracılığıyla koruyucu rol oynadığı ifade edilmektedir.[85] Gebelik ve doğum sayısının, EH gelişimi üzerindeki etkisi bazı çalışmalarda anlamlı bulunmuş olsa da çalışmamızda anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum; örneklem büyüklüğü, hasta grubunun demografik özellikleri ve hastalık gelişiminde rol oynayan diğer faktörlerin etkisiyle açıklanabilir. Ayrıca gebelik öyküsünün hormonal mekanizmalar yoluyla dolaylı koruyucu etkisinin, sadece sayısal

verilerle değil, ovulatuar siklus düzeni ve hormonal profil gibi değişkenlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir

Vücut kitle indeksi (VKİ) açısından Grup II ve Grup III hastalarının medyan değerleri Grup I'e göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Adipöz dokunun östrojen üretimindeki artışı, kronik inflamasyon ve insülin direnci gibi mekanizmalar, endometrial hücrelerde proliferasyonu teşvik ederek malign dönüşümü kolaylaştırmaktadır. Wise M R ve ark.[86] yaptıkları bir çalışmada VKİ ≥30 kg/m² olan kadınlarda atipili hiperplazi veya EK gelişme riskinin 4 kat arttığı bildirilmektedir. Ayrıca, VKİ ile EH riski arasında doz-yanıt ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bir sistematik derlemede[87] VKİ ≥25 olan kadınlarda endometrial kanser riskinin 3,85 kat, VKİ ≥30 olanlarda 5,25 kat ve VKİ ≥40 olanlarda 19,79 kat arttığı belirtilmiştir. Bulgularımız, bu patofizyolojik ilişkiyi destekler niteliktedir.

Metabolik hastalıklar açısından özellikle hipertansiyonun Grup II ve Grup III'te daha yaygın olması ($p = 0,003$), metabolik sendromun endometrial hastalıklarla ilişkisini ortaya koymaktadır. Bu, metabolik bozuklukların endometrium üzerindeki etkilerini anlamak açısından önem taşımaktadır. Literatürde hipertansiyonun endometrial kanser riskini yaklaşık %37 oranında artırdığı bildirilmiştir.[88] Özellikle insülin direnci, hiperglisemi ve dislipidemi gibi metabolik sendrom bileşenleri, endometrial hücre proliferasyonunu artırarak EH ve malign dönüşüm riskini yükseltmektedir.

Çalışmamızda, endometrium kalınlığı Grup II ve Grup III olgularında, Grup I'e kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Bu bulgu, endometrium kalınlığının artmasının, daha ileri düzeyde proliferatif aktivite ve hücresel atipi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Endometrium kalınlığı, özellikle postmenopozal kadınlarda malignite açısından önemli bir tarama ve değerlendirme aracıdır. Postmenopozal dönemde transvajinal ultrasonografi ile ölçülen endometrium kalınlığının 5 mm'nin üzerinde olması, endometrial patolojiler açısından ileri tetkik gerektiren bir eşik değerdir. Goldstein SR ve ark.[89] yaptıkları bir meta-analizde, 5 mm üzeri kalınlığa sahip postmenopozal kadınlarda endometrial kanser prevalansı %7,3 olarak bildirilmiştir.

Premenopozal kadınlarda ise endometrial kalınlık fizyolojik olarak değişkenlik gösterdiğinden, kalınlığın yorumlanmasında menstrüel siklusun fazı göz önüne alınmalıdır. Bununla birlikte, kalınlığın >12 mm olması çoğu kaynakta patolojik kabul edilmekte ve EH ile ilişkilendirilmektedir. Özellikle anovulatuar siklus geçiren ve uzun süreli östrojen maruziyeti olan hastalarda, endometriumda sürekli proliferasyon söz konusu olduğundan, bu kalınlık patolojik zeminin habercisi olabilir.

Literatürde, endometrial kalınlık ile histopatolojik tanı arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Smith-Bindman ve ark.[90] çalışmasında, endometrial kalınlığın 5 mm'yi geçmesi durumunda atipik hiperplazi ve endometrial kanser riskinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Ayrıca, atipili lezyonlara sahip kadınların çoğunun endometrial kalınlığı 8 mm'nin üzerindedir.

Çalışmamızda bu verilerle uyumlu şekilde, atipili hiperplazi gruplarında kalınlık artışı gözlenmiş olup, bu artışın tanı ve takipteki önemi vurgulanmalıdır. Bununla birlikte, endometrial kalınlığın tek başına tanısal yeterliliği sınırlı olabilir. Özellikle premenopozal dönemde, anamnez ve ek risk faktörleriyle birlikte değerlendirilmesi daha doğru sonuçlar verecektir.

Çalışmamızda, adet düzensizliği sıklığı gruplar arasında anlamlı şekilde farklılık göstermiştir. Grup II'de adet düzensizliği oranı %83,8 iken, Grup I'de bu oran %52,6 olarak tespit edilmiştir (p=0,014). Ayrıca, Grup II ve III'te adet görme süresi anlamlı olarak daha uzundu (sırasıyla 34,7 ve 33,9 yıl), Grup I'te ise bu süre 28,8 yıl olarak ölçülmüştür (p<0,001). Bu bulgular hem adet düzensizliği hem de uzun süren adet dönemlerinin, EH gelişiminde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Adet düzensizliği, özellikle anovulatuar sikluslarla karakterize hormonal dengesizliklerin bir yansımasıdır. Anovulasyon durumlarında koruyucu etkisi olan progesteron salgılanmaz; bu da endometriumun sürekli olarak östrojen etkisine maruz kalmasına neden olur. Sürekli östrojen stimülasyonu altında kalan endometrium, proliferatif aktiviteyi sürdürür ve zamanla hiperplaziye yatkın hale gelir. Literatürde de anovulatuar siklusların, özellikle PKOS olan kadınlarda, EH ve endometrial kanser riskini artırdığı defalarca gösterilmiştir.[91]

Adet görme süresi, yani menarştan menopoza kadar geçen toplam süre, endometriumun hormonal maruziyet süresini temsil eder. Sürenin uzun olması, endometrial hücrelerin mitotik aktiviteye daha uzun süre maruz kalmasına neden olur. Özellikle östrojenin anti-apoptotik etkisi, endometrial hücrelerde genetik hasar birikimiyle sonuçlanabilir. Dossus L. ve ark. yaptıkları bir çalışmada, >35 yıl adet gören kadınlarda endometrial kanser riskinin %2,5 kat arttığı bildirilmiştir.[92]

Bizim çalışmamızda da adet görme süresinin Grup II ve III'te anlamlı şekilde uzun olması, bu verilerle tutarlıdır. Bu bulgu, EH'nin sadece hormonal dengesizliklerle değil, aynı zamanda bu hormonlara maruziyet süresiyle de ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

L1-CAM ekspresyonunda, bazı çalışmalarda %10'un üzerindeki boyanma pozitif kabul edilmiş olup bunun endometrial kanserde kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmiştir.[81]

Bosse ve ark.[9] yaptıkları çalışmada %50'nin üzerini yüksek L1-CAM ekspresyonu olarak değerlendirmiştir. Çalışmamızda ise L1-CAM boyanması açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p = 0,698). Toplamda yalnızca 7 hastada (%6) L1-CAM pozitifliği izlenmiştir. Bu bulgu, çalışmamızda L1-CAM ekspresyonunun hastalık tipi veya şiddeti ile belirgin bir ilişkisi olmadığını düşündürmektedir. Literatürde de L1-CAM'in prekanseröz lezyonlar, özellikle atipili hiperplazi gibi erken evre patolojilerdeki rolü hala netlik kazanmamıştır. Çeşitli çalışmalar, L1-CAM'in daha çok epitelyal-mezenkimal geçiş süreciyle ilişkili olarak, tümör invazyonunun ilerleyen aşamalarında aktif hale geldiğini öne sürmektedir.[93] Bu nedenle L1-CAM'in endometrial hiperplazide tanı veya prognoz amacıyla kullanımının klinik olarak anlamlı bir katkı sağlamayacağını düşündürmektedir.

Ek olarak, L1-CAM'in ekspresyon düzeylerinin moleküler alt tiplerle de ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Gezer Ş. ve ark.[94] yaptıkları bir çalışmada L1-CAM ekspresyonunun p53 mutasyonuna sahip tümörlerde daha yüksek olduğu ve bu alt grubun daha agresif klinik seyir gösterdiği belirtilmektedir. Literatürde MSS/MSI ya da PTEN mutasyonları ile ilişkili lezyonlarda ise daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bu durum, L1-CAM'in yalnızca histopatolojik değil, aynı zamanda moleküler düzeydeki sınıflandırmalarla birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Sonuç olarak, çalışmamızda L1-CAM ekspresyonunun düşük oranda saptanması, incelenen olguların prekanseröz evrede olmasıyla ilişkili olabilir. Bu bulgu, L1-CAM'in invaziv endometrial karsinomlarda daha anlamlı bir belirteç olduğu yönündeki literatürle uyumludur.

Mevcut literatürde L1-CAM ekspresyonunun, bu çalışmada olduğu gibi normal endometrium, atipisiz ve atipili hiperplazi grupları temelinde karşılaştırıldığı benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yönüyle çalışmamız, literatüre katkı sağlayan özgün veriler sunmakla birlikte, elde edilen sonuçların daha geniş örneklemli ve moleküler düzeyde detaylandırılmış çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini göstermektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, normal endometrium, atipisiz endometrial hiperplazi ve atipili endometrial hiperplazi grupları karşılaştırılarak; endometrial patolojilerin oluşumuna etki eden demografik ve klinik faktörler ile L1-CAM ekspresyonunun olası rolü değerlendirildi. Bulgular, yaş, menopoz durumu, vücut kitle indeksi (VKİ), hipertansiyon varlığı, adet düzensizliği ve endometrium kalınlığı gibi parametrelerin endometrial hiperplazi ile anlamlı ilişkili olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak, bu çalışma; endometrial hiperplazinin gelişiminde etkili olan yaş, hormonal durum, vücut kitle indeksi gibi klinik faktörlerin önemini vurgularken, L1-CAM'in bu süreçteki yerinin henüz netleşmediğini göstermektedir. Gelecekte yapılacak olan çok merkezli, prospektif ve moleküler düzeyde kapsamlı çalışmalar ile L1-CAM'in tanısal ve prognostik değerinin daha iyi anlaşılması ve klinik kullanım potansiyelinin belirlenmesi mümkün olacaktır. Endometrial patolojilerde erken tanı ve risk sınıflandırması açısından biyobelirteçlerin rolü artarken, hasta yönetiminde multidisipliner ve bireyselleştirilmiş yaklaşımlar daha da önem kazanmaktadır.

7. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, histerektomi yapılan ve endometriumu normal, atipisiz hiperplastik veya atipili hiperplastik olarak raporlanan hastalarda L1-CAM (CD171) ekspresyonunun değerlendirilmesi amaçlandı. L1-CAM'in endometrial hiperplazi alt tiplerinde ekspresyon düzeyinin ortaya konularak, bu molekülün potansiyel prognostik veya tarama belirteci olarak kullanılabilirliği araştırıldı.

Yöntem: 2019–2024 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde çeşitli nedenlerle histerektomi yapılan 116 hastanın parafin bloklarından elde edilen doku kesitleri immünohistokimyasal olarak L1-CAM ile boyandı. Hastalar; normal endometrium (Grup I, n=38), atipisiz endometrial hiperplazi (Grup II, n=37) ve atipili endometrial hiperplazi (Grup III, n=41) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Demografik veriler, klinik özellikler ve L1-CAM ekspresyonu retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: L1-CAM ekspresyonu toplamda yalnızca 7 (%6) hastada saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,698). Yaş, VKİ ve menopoz durumu açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulundu (p<0,001). Özellikle Grup I hastalarının daha genç olması ve daha düşük VKİ değerlerine sahip olması dikkat çekiciydi. Atipili ve atipisiz EH gruplarında HT oranı anlamlı derecede yüksekti (p=0,003).

Sonuç: Bu çalışmada L1-CAM ekspresyonu, normal, atipisiz ve atipili endometrial dokular arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. L1-CAM'in EH alt tiplerinde rutin bir belirteç olarak kullanımı henüz yeterince desteklenmemektedir. Bununla birlikte yaş, VKİ ve menopoz gibi faktörlerin endometrial patolojiler üzerinde belirgin etkileri olduğu gözlemlenmiştir. Geniş örneklemli ve ileri moleküler analizlerin yapıldığı çalışmalarla L1-CAM'in tanı ve prognoz açısından değeri daha iyi anlaşılabilir.

Anahtar Kelimeler: Endometrial Hiperplazi, Atipili Hiperplazi, L1-CAM, İmmünohistokimya, Endometrium

8. ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the expression of L1-CAM (CD171) in patients who underwent hysterectomy and were reported to have normal, non-atypical hyperplastic, or atypical hyperplastic endometrium. The study investigated whether L1-CAM could serve as a prognostic or screening biomarker in endometrial hyperplasia subtypes.

Methods: Tissue sections obtained from paraffin blocks of 116 patients who underwent hysterectomy at Kocaeli University Department of Obstetrics and Gynecology between 2019 and 2024 were immunohistochemically stained for L1-CAM. Patients were categorized into three groups: normal endometrium (Group I, n=38), non-atypical endometrial hyperplasia (Group II, n=37), and atypical endometrial hyperplasia (Group III, n=41). Demographic data, clinical characteristics, and L1-CAM expression were retrospectively analyzed and compared among groups.

Results: L1-CAM expression was detected in only 7 (6%) patients, with no statistically significant difference among the groups ($p=0.698$). Significant differences were observed in age, BMI, and menopausal status ($p<0.001$). Group I patients were notably younger and had lower BMI. Hypertension was significantly more frequent in Groups II and III ($p=0.003$).

Conclusion: In this study, L1-CAM expression did not differ significantly between normal, non-atypical, and atypical endometrial tissues. These findings suggest that L1-CAM may not yet be a reliable marker for routine use in evaluating endometrial hyperplasia. However, clinical factors such as age, BMI, and menopausal status appear to have substantial effects on the development of endometrial pathology. Larger studies with advanced molecular analyses are needed to better elucidate the diagnostic and prognostic value of L1-CAM.

Keywords: Endometrial Hyperplasia, Atypical Hyperplasia, L1-CAM, Immunohistochemistry, Endometrium

9. EKLER

Ek 1 Etik Kurul Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 14.06.2024-E.611110

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-80418770-020-611110
Konu : 2024/259 Nolu Projeniz

Sayın Prof.Dr. Aydın ÇORAKÇI

GOKAEK-2024/10.9 **Prof. Dr. Aydın Çorakçı** sorumluluğunda yürütülmesi planlanan **2024/259** proje numaralı "Hiperplastik Olmayan, Atipisiz Hiperplastik ve Atipili Hiperplastik Endometriumda L1-CAM (CD171) Ekspresyonu" başlıklı proje değerlendirilmiş, (ASLIHAN HOCA)

KARAR: KABUL, PROJENİN YÜRÜTÜLMESİ UYGUNDUR.

Prof.Dr. Bülent KARA
Kurul Başkanı

Mevcut Elektronik İmzalar

BÜLENT KARA (Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu - Kurul Başkanı) 14.06.2024 16:10

Belge Doğrulama Kodu :BSDR4N3VZZ Belge Doğrulama Adresi :https://turkiye.gov.tr/kocaeli-universitesi-ebys

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi 41380 Umuttepe / KOCAELİ
Tel:90 262 303 70 04 Faks:90 262 303 70 03
E-Posta :tipdek@kocaeli.edu.tr Elektronik Ağ :http://tip.kocaeli.edu.tr/
Kep Adresi: kocaeliuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: Songül Gür
Sekreter
Telefon No: 7302

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

10. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17-48. doi:10.3322/CAAC.21763,
2. Wang L, Wei W, Cai M. A Review of the Risk Factors Associated with Endometrial Hyperplasia During Perimenopause. *Int J Womens Health*. 2024;16:1475. doi:10.2147/IJWH.S481509
3. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(5):562-571. doi:10.1016/J.JMIG.2012.05.009
4. Oliva E, Wilbur DC, Sebire NJ, Soslow RA. Tumors of the Uterine Corpus and Gestational Trophoblastic Diseases. *Tumors of the Uterine Corpus and Gestational Trophoblastic Diseases*. Published online January 2020. doi:10.55418/9781933477480
5. Antonsen SL, Ulrich L, Høgdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecol Oncol*. 2012;125(1):124-128. doi:10.1016/j.ygyno.2011.12.436
6. Shen Y, Yang W, Liu J, Zhang Y. Minimally invasive approaches for the early detection of endometrial cancer. *Mol Cancer*. 2023;22(1). doi:10.1186/S12943-023-01757-3,
7. Lathigara D, Kaushal D, Wilson RB. Molecular Mechanisms of Western Diet-Induced Obesity and Obesity-Related Carcinogenesis—A Narrative Review. *Metabolites*. 2023;13(5). doi:10.3390/METABO13050675,
8. Arlt MJE, Novak-Hofer I, Gast D, et al. Efficient Inhibition of Intra-Peritoneal Tumor Growth and Dissemination of Human Ovarian Carcinoma Cells in Nude Mice by Anti-L1-Cell Adhesion Molecule Monoclonal Antibody Treatment. *Cancer Res*. 2006;66(2):936-943. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-1818
9. Bosse T, Nout RA, Stelloo E, et al. L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: Pooled PORTEC trial results. *Eur J Cancer*. 2014;50(15):2602-2610. doi:10.1016/j.ejca.2014.07.014
10. Moncada-Madrazo M, Rodríguez Valero C. Embryology, Uterus. *StatPearls*. Published online 2025. Accessed May 18, 2025. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613528/
11. Cunha GR, Robboy SJ, Kurita T, et al. Development of the human female reproductive tract. *Differentiation*. 2018;103:46-65. doi:10.1016/j.diff.2018.09.001

12. The Female Reproductive System | Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 17th Edition | AccessMedicine | McGraw Hill Medical. Accessed May 18, 2025. https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3390&sectionid=281541518
13. Craig JM. The pathology of the female reproductive tract. *Am J Pathol*. 1979;94(2):105-120. Accessed May 18, 2025. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2042237/
14. McCluggage WG. My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings. *J Clin Pathol*. 2006;59(8):801-812. doi:10.1136/JCP.2005.029702,
15. Chaudhry R, Chaudhry K. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Uterine Arteries. *StatPearls*. Published online 2025. Accessed May 18, 2025. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489202/
16. Semere LG, Ko E, Johnson NR, et al. Endometrial Intraepithelial Neoplasia Clinical Correlates and Outcomes. *Obstetrics and gynecology*. 2011;118(1):21. doi:10.1097/AOG.0B013E31821D78AF
17. Gasner A, A AP. Physiology, Uterus. *StatPearls*. Published online July 30, 2023. Accessed May 18, 2025. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557575/
18. Blaustein Ancel, Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract. Published online 1994:319-325.
19. Kierszenbaum AL. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi.* (Demir R editör., ed.). Palme Yayıncılık; 2020.
20. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2011;113(1):3-13. doi:10.1016/J.IJGO.2010.11.011,
21. Fraser IS, Critchley HOD, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med*. 2011;29(5):383-390. doi:10.1055/S-0031-1287662,
22. Jain V, Munro MG, Critchley HOD. Contemporary evaluation of women and girls with abnormal uterine bleeding: FIGO Systems 1 and 2. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2023;162(Suppl 2):29. doi:10.1002/IJGO.14946

23. Leal CRV, Vannuccini S, Jain V, et al. Abnormal uterine bleeding: The well-known and the hidden face. *Journal of Endometriosis and Uterine Disorders*. 2024;6:100071. doi:10.1016/J.JEUD.2024.100071,
24. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, et al. The Management of Uterine Leiomyomas. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2015;37(2):157-178. doi:10.1016/S1701-2163(15)30338-8
25. Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer*. 1982;49(12):2547-2559. doi:10.1002/1097-0142(19820615)49:12<2547::AID-CNCR2820491224>3.0.CO;2-0,
26. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Przeglad Menopauzalny*. 2017;16(3):107-111. doi:10.5114/PM.2017.70589,
27. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and Reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 Adenocarcinoma: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2012;125(2):477-482. doi:10.1016/j.ygyno.2012.01.003
28. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56(2):403-412. doi:10.1002/1097-0142(19850715)56:2<403::AID-CNCR2820560233>3.0.CO;2-X,
29. Giri SK, Nayak BL, Mohapatra J. Thickened Endometrium: When to Intervene? A Clinical Conundrum. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2021;71(3):216-225. doi:10.1007/S13224-020-01415-4,
30. Vitale SG, Buzzaccarini G, Riemma G, et al. Endometrial biopsy: Indications, techniques and recommendations. An evidence-based guideline for clinical practice. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2023;52(6). doi:10.1016/j.jogoh.2023.102588
31. Trimble CL, Method M, Leitao M, et al. Management of endometrial precancers. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;120(5):1160-1175. doi:10.1097/AOG.0B013E31826BB121,
32. Reed SD, Voigt LF, Newton KM, et al. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia. *Obstetrics and Gynecology*. 2009;113(3):655-662. doi:10.1097/AOG.0B013E318198A10A,

33. Wildemeersch D, Dhont M. Treatment of nonatypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(5):1297-1298. doi:10.1067/mob.2003.346
34. Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: A systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):469-478. doi:10.1016/j.ajog.2015.03.037
35. Pal N, Broaddus RR, Urbauer DL, et al. Treatment of low-risk endometrial cancer and complex atypical hyperplasia with the levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;131(1):109-116. doi:10.1097/AOG.0000000000002390,
36. Wei J, Zhang W, Feng L, Gao W. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: A meta-analysis and systematic review. *Medicine*. 2017;96(37):e8034. doi:10.1097/MD.0000000000008034
37. Park JY, Kim DY, Kim TJ, et al. Hormonal therapy for women with stage IA endometrial cancer of all grades. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;122(1):7-14. doi:10.1097/AOG.0B013E3182964CE3,
38. CREASMAN W, ODICINO F, MAISONNEUVE P, et al. Carcinoma of the Corpus Uteri. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2006;95(SUPPL. 1). doi:10.1016/S0020-7292(06)60031-3,
39. Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(4):258-279. doi:10.3322/CAAC.21561,
40. Feinberg J, Albright B, Black J, et al. Ten-year comparison study of type 1 and 2 endometrial cancers: Risk factors and outcomes. *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(3):290-297. doi:10.1159/000493132,
41. Chelmow D, Brooks R, Cavens A, et al. Executive Summary of the Uterine Cancer Evidence Review Conference. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;139(4):626-643. doi:10.1097/AOG.0000000000004711,
42. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2023;162(2):383-394. doi:10.1002/IJGO.14923,

43. Murali R, Davidson B, Fadare O, et al. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2019;38(1):S40-S63. doi:10.1097/PGP.0000000000000491,
44. 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. *American Journal of Surgical Pathology*. 2000;24(9):1201-1208. doi:10.1097/00000478-200009000-00002,
45. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: Evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol*. 2013;129(2):277-284. doi:10.1016/j.ygyno.2013.02.023
46. Conlon N, Leitao MM, Abu-Rustum NR, Soslow RA. Grading uterine endometrioid carcinoma a proposal that binary is best. *American Journal of Surgical Pathology*. 2014;38(12):1583-1587. doi:10.1097/PAS.0000000000000327,
47. Altman AD, Ferguson SE, Atenafu EG, et al. Canadian high risk endometrial cancer (CHREC) consortium: Analyzing the clinical behavior of high risk endometrial cancers. *Gynecol Oncol*. 2015;139(2):268-274. doi:10.1016/j.ygyno.2015.09.001
48. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer*. 2006;94(5):642-646. doi:10.1038/SJ.BJC.6603012,
49. Mahdy H, Vadakekut ES, Crotzer D. Endometrial Cancer. *StatPearls*. Published online April 20, 2024. Accessed May 18, 2025. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525981/
50. Paleari L, Pesce S, Rutigliani M, et al. New insights into endometrial cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7). doi:10.3390/CANCERS13071496,
51. Correction to “FIGO staging of endometrial cancer”(Int J Gynecol Obstet., (2023), 162, (383–394), 10.1002/ijgo.14923). *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2024;166(3):1374. doi:10.1002/IJGO.15193,
52. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, et al. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1). doi:10.1038/S41572-021-00324-8,
53. Getz G, Gabriel SB, Cibulskis K, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73. doi:10.1038/NATURE12113,

54. Ramos-Nino ME. The role of chronic inflammation in obesity-associated cancers. *ISRN Oncol*. 2013;2013:1-25. doi:10.1155/2013/697521
55. Wondmkun YT. Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: Associations and therapeutic implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2020;13:3611-3616. doi:10.2147/DMSO.S275898,
56. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2009;19(3):398-405. doi:10.1016/s1472-6483(10)60175-7
57. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(6):1180-1189. doi:10.1200/JCO.2003.10.019,
58. Lee M, Piao J, Jeon MJ. Risk factors associated with endometrial pathology in premenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Yonsei Med J*. 2020;61(4):317-322. doi:10.3349/YMJ.2020.61.4.317,
59. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL. Society of gynecologic oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol*. 2015;136(1):3-7. doi:10.1016/j.ygyno.2014.09.009
60. Ryan NAJ, McMahon R, Tobi S, et al. The proportion of endometrial tumours associated with Lynch syndrome (PETALS): A prospective cross-sectional study. *PLoS Med*. 2020;17(9). doi:10.1371/JOURNAL.PMED.1003263,
61. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol*. 2021;15(3):790-800. doi:10.1002/1878-0261.12772,
62. Spanoudaki M, Giaginis C, Karafyllaki D, et al. Exercise as a Promising Agent against Cancer: Evaluating Its Anti-Cancer Molecular Mechanisms. *Cancers (Basel)*. 2023;15(21). doi:10.3390/CANCERS15215135,
63. Thomas R, Kenfield SA, Yanagisawa Y, Newton RU. Why exercise has a crucial role in cancer prevention, risk reduction and improved outcomes. *Br Med Bull*. 2021;139(1):100-119. doi:10.1093/BMB/LDAB019,
64. Njoku K, Agnew HJ, Crosbie EJ. Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Endometrial Cancer Survival: A Prospective Database Analysis. *Front Oncol*. 2022;12. doi:10.3389/FONC.2022.899262,

65. Sidorkiewicz I, Jóźwik M, Niemira M, Krętowski A. Insulin resistance and endometrial cancer: Emerging role for microRNA. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):1-25. doi:10.3390/CANCERS12092559,
66. Wang Y, Zeng X, Tan J, Xu Y, Yi C. Diabetes mellitus and endometrial carcinoma: Risk factors and etiological links. *Medicine (United States)*. 2022;101(34):E30299. doi:10.1097/MD.0000000000030299,
67. Stanciu S, Rusu E, Miricescu D, et al. Links between Metabolic Syndrome and Hypertension: The Relationship with the Current Antidiabetic Drugs. *Metabolites*. 2023;13(1). doi:10.3390/METABO13010087,
68. El Meouchy P, Wahoud M, Allam S, Chedid R, Karam W, Karam S. Hypertension Related to Obesity: Pathogenesis, Characteristics and Factors for Control. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20). doi:10.3390/IJMS232012305,
69. Habeshian TS, Peeri NC, De Vivo I, et al. Hypertension and Risk of Endometrial Cancer: A Pooled Analysis in the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2). *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2024;33(6):788-795. doi:10.1158/1055-9965.EPI-23-1444,
70. Sun LM, Kuo HT, Jeng L Bin, Lin CL, Liang JA, Kao CH. Hypertension and subsequent genitourinary and gynecologic cancers risk: A population-based cohort study. *Medicine (United States)*. 2015;94(16). doi:10.1097/MD.0000000000000753,
71. Zander H, Rawnaq T, von Wedemeyer M, et al. Circulating levels of cell adhesion molecule L1 as a prognostic marker in gastrointestinal stromal tumor patients. *BMC Cancer*. 2011;11:189. doi:10.1186/1471-2407-11-189
72. Doberstein K, Milde-Langosch K, Bretz NP, et al. L1CAM is expressed in triple-negative breast cancers and is inversely correlated with Androgen receptor. *BMC Cancer*. 2014;14(1):958. doi:10.1186/1471-2407-14-958
73. Schachner M. Neural recognition molecules and synaptic plasticity. *Curr Opin Cell Biol*. 1997;9(5):627-634. doi:10.1016/S0955-0674(97)80115-9
74. Brümmendorf T, Kenwrick S, Rathjen FG. Neural cell recognition molecule L1:From cell biology to human hereditary brain malformations. *Curr Opin Neurobiol*. 1998;8(1):87-97. doi:10.1016/S0959-4388(98)80012-3
75. Pfeifer M, Schirmer U, Geismann C, Schäfer H, Sebens S, Altevogt P. L1CAM expression in endometrial carcinomas is regulated by usage of two different promoter regions. *BMC Mol Biol*. 2010;11. doi:10.1186/1471-2199-11-64,

76. He W, Liu W, Liu X, Tan W. The mechanism of L1 cell adhesion molecule interacting with protein tyrosine kinase 2 to regulate the focal adhesion kinase–growth factor receptor-bound protein 2–son of sevenless–rat sarcoma pathway in the identification and treatment of type I high-risk endometrial cancer. *Cytojournal*. 2024;21(1):34. doi:10.25259/CYTOJOURNAL_50_2024
77. Dellinger TH, Smith DD, Ouyang C, Warden CD, Williams JC, Han ES. L1CAM is an independent predictor of poor survival in endometrial cancer - An analysis of The Cancer Genome Atlas (TCGA). *Gynecol Oncol*. 2016;141(2):336-340. doi:10.1016/j.ygyno.2016.02.003
78. Kiefel H, Pfeifer M, Bondong S, Hazin J, Altevogt P. Linking L1CAM-mediated signaling to NF-κB activation. *Trends Mol Med*. 2011;17(4):178-187. doi:10.1016/j.molmed.2010.11.005
79. Hua T, Liu S, Xin X, et al. Prognostic significance of L1 cell adhesion molecule in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(51):85196. doi:10.18632/ONCOTARGET.13236
80. Van Der Putten LJM, Visser NCM, Van De Vijver K, et al. L1CAM expression in endometrial carcinomas: an ENITEC collaboration study. *British Journal of Cancer 2016 115:6*. 2016;115(6):716-724. doi:10.1038/bjc.2016.235
81. Zeimet AG, Reimer D, Huszar M, et al. L1CAM in early-stage type i endometrial cancer: Results of a large multicenter evaluation. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(15):1142-1150. doi:10.1093/JNCI/DJT144,
82. Carico E, Atlante M, Giarnieri E. E-Cadherin and Alpha-Catenin Expression in Normal, Hyperplastic and Neoplastic Endometrium. In: *Anticancer Research December* . Vol 30. 12th ed. ; 2010:4993-4997.
83. Moore E, Shafi M. Endometrial hyperplasia. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2013;23(3):88-93. doi:10.1016/J.OGRM.2013.01.002
84. Cakmak Y, Oge T. The effect of age on prediction of concurrent endometrial cancer in patients with atypical endometrial hyperplasia. *Eur J Gynaecol Oncol*. 41:2020. doi:10.31083/j.ejgo.2020.04.5351
85. Pua T, Chuang L. Endocrinology of Patients with Endometrial Cancer. *The Global Library of Women's Medicine*. Published online 2016. doi:10.3843/GLOWM.10237
86. Wise MR, Gill P, Lensen S, Thompson JMD, Farquhar CM. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal

women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(5):598.e1-598.e8. doi:10.1016/j.ajog.2016.06.006

87. Wise MR, Jordan V, Lagas A, et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(6):689.e1-689.e17. doi:10.1016/j.ajog.2016.01.175
88. Drab A, Kanadys W, Malm M, Wdowiak K, Dolar-Szczasny J, Barczyński B. Association of endometrial cancer risk with hypertension- an updated meta-analysis of observational studies. *Scientific Reports 2024 14:1*. 2024;14(1):1-10. doi:10.1038/s41598-024-76896-8
89. Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2001;20(10):1025-1036. doi:10.7863/JUM.2001.20.10.1025
90. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA*. 1998;280(17):1510-1517. doi:10.1001/JAMA.280.17.1510,
91. Vlahos NF, Economopoulos KP, Fotiou S. Endometriosis, in vitro fertilisation and the risk of gynaecological malignancies, including ovarian and breast cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010;24(1):39-50. doi:10.1016/j.bpobgyn.2009.08.004
92. Dossus L, Allen N, Kaaks R, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: The European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer*. 2010;127(2):442-451. doi:10.1002/IJC.25050,
93. Kommoss FKF, Karnezis AN, Kommoss F, et al. L1cam further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *Br J Cancer*. 2018;119(4):480-486. doi:10.1038/S41416-018-0187-6,
94. Gezer Ş, Bayrak BY, Eser MD, Tunce EB. The impact of mismatch repair (MMR), p53, and LCAM-1 immunohistochemical expression on prognosis in low-risk endometrial cancer. *Ginekol Pol*. Published online February 15, 2025. doi:10.5603/GPL.101983