T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

ENDOMETRİUM HİPERPLAZİLERİ VE ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOMLARDA PTEN, ARID1A VE PAX2 EKSPRESYONUNUN AYIRICI TANIDAKİ ROLÜNÜN VE KLİNİKOPATOLOJİK PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hazal Taş Solak

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

ENDOMETRİUM HİPERPLAZİLERİ VE ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOMLARDA PTEN, ARID1A VE PAX2 EKSPRESYONUNUN AYIRICI TANIDAKİ ROLÜNÜN VE KLİNİKOPATOLOJİK PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hazal Taş Solak

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Hüsniye Esra Paşaoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ii
TEŞEKKÜR iv
KISALTMALAR v
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ viii
RESİM LİSTESİ ix
ÖZET x
ABSTRACT xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLER 4
2.2. ENDOMETRİAL KARSİNOMLAR 6
2.2.1. Epidemiyolojik Veriler 6
2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri 7
2.2.3. Histolojik Tipler 8
2.2.4 Derecelendirme Sistemi 19
2.2.5. Endometrial Kanserlerde Evreleme 20
2.2.6. Prognostik Faktörler 23
2.2.7. Endometrial Karsinomların Yönetimi 26
2.3. PTEN 26
2.4. ARID1A 27
2.5. PAX2 28
3. GEREÇ VE YÖNTEM 30
3.1 OLGU SEÇİMİ VE ÇALIŞMA GRUPLARININ BELİRLENMESİ 30
3.2 HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME 31
3.3. İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEM 31
3.4 İMMÜNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME 32
3.5 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 33
4.BULGULAR 34
4.1 DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULAR 34

4.2 HİSTOMORFOLOJİK BULGULAR....38
4.3 ENDOMETRİOİD İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ DEĞİŞİKLİKLERİ....39
4.4 İMMÜNHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA SONUÇLARI....43
4.4.1 PAX2 Ekspresyonu....43
4.4.2 ARID1A Ekspresyonu....47
4.4.3 PTEN Ekspresyonu....52
4.4.4 PAX2, ARID1A ve PTEN Ekspresyonlarının Birbiri ile İlişkisi....56
5. RESİMLER....57
6. TARTIŞMA....65
7. SONUÇLAR....83
KAYNAKLAR....89

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimime büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerini büyük bir istek ve heyecanla aktaran, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, eğitim sorumlumuz ve tez danışmanım Doç. Dr. Esra Paşaoğlu'na,

Asistanlığımın ilk yıllarında tanıştığım, patoloji eğitimine verdiği değeri her zaman takdir ettiğim eski klinik şefimiz Doç. Dr. Ümit Seza Tetikkurt'a,

İstanbul Tıp Fakültesi'deki rotasyonum süresince, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım başta ana bilim dalı başkanı Prof. Dr. Bilge Bilgiç olmak üzere, birlikte çalışma şansı bulduğum tüm hocalarıma, uzmanlara ve asistan arkadaşlarıma,

Tezime önemli katkılarda bulunan başta Uzm. Dr. Tuğçe Çay olmak üzere, Doç. Dr. Ceren Canbey, Uzm. Dr. Ali Muhammedoğlu, Uzm. Dr. Bilgen Özcan, Uzm. Dr. Nilsen Erdoğan, Uzm. Dr. Şule Özsoy, Uzm. Dr. Funda Emre, Uzm. Dr. Neslihan Berker, Uzm. Dr. Selva Kabul, Uzm. Dr. Aysel Çağlar'a, Uzm. Dr. Selçuk Cin'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, her biri bende ayrı ayrı izler bırakan ve yaşadığım deneyimlerde büyük katkıları olan kıdemlilerim Uzm. Dr. Çiğdem Öztürk ve Uzm. Dr. Tuğçe Bölme Şavlı ile asistan arkadaşlarım Dr. Evrim Erel Aktürk, Dr. Emel Cengiz Ceylan ve Dr. İrem Demir'e,

Tezimin teknik aşamalarında güler yüzüyle destek olan Damla Aslan'a ve başta Bilal Göçmen olmak üzere tüm teknisyenlerimiz ile sekreteryaya,

Her şeyden önce iyi bir insan olmanın önemini öğreten, sevgi ve desteklerini fazlasıyla hissettiren ve bugünlere gelebilmemde en büyük payı olan, başta canım annem ve babam olmak üzere, ağabeyim Emrah ve sevgili eşi Nergis, kardeşim Helin ile hayatımıza fazlasıyla renk katan biricik yeğenim Ömer Kayra'ya,

Çift olabilmenin ne demek olduğunu birlikte öğrendiğim, hayatıma anlam katan ve bu süreçte yaşadığım stresle mücadelemde beni yalnız bırakmayan ruh eşim Erkan Solak'a,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hazal Taş Solak

KISALTMALAR

AEH: Atipisiz endometrial hiperplazi

AJCC: Amerikan Ortak Kanser Komitesi

BKİ: Beden kitle indeksi

DM: Diabetes mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EİN: Endometrioid intraepitelyal neoplazi

EK: Endometrioid karsinom

FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu

HPV: Human papilloma virüs

HT: Hipertansiyon

H&E: Hematoksilen ve eozin

LVİ: Lenfovasküler invazyon

MELF: Mikrokistik, elonge ve fragmante

MMR: Yanlış eşleşme onarım sistemi

PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu

PAX2: Paired box 2

PAX8: Paired box 8

PI3K: Fosfatidilinositol-3-kinaz

SEİK: Seröz endometrial intraepitelyal neoplazi

TCGA: Kanser Genom Atlası Araştırma Ağı

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Endometrial epitelyal tümörler (1) 9

Tablo 2.2: Tip I ve Tip II endometrial karsinom özellikleri (40)..... 10

Tablo 2.3: Endometrial karsinomlarda yapısal ve sitolojik derecelendirme (35,85) 20

Tablo 2.4: FIGO 2018 cerrahi evreleme sistemi (87) 21

Tablo 2.5: AJCC 8. baskı TNM evrelemesi (88) 22

Tablo 2.6: AJCC'nin prognostik evre grupları (88)..... 23

Tablo 3.1: Çalışmada kullanılan antikorların özellikleri……...33

Tablo 4.1: Tüm olguların ve çalışma gruplarının yaş bilgileri……..34

Tablo 4.2: FIGO derecelerine göre ortalama yaş değerleri..... 34

Tablo 4.3: Adjuvan tedavi alan hastaların sayısal dağılımları ve yüzdeleri..... 35

Tablo 4.4: Önceki küretaj tanılarının FIGO derecelerine göre dağılımları..... 36

Tablo 4.5: Endometrioid karsinom ve endometrioid intraepitelyal neoplazi gruplarının risk faktörleri dağılımı..... 38

Tablo 4.6: Endometrioid intraepitelyal neoplazi değişikliklerinin FIGO derece ve evresi ile T evresine göre dağılımları..... 41

Tablo 4.7: Endometrioid intraepitelyal neoplazi değişikliklerinin PAX2, ARID1A ve PTEN ile ilişkisi..... 42

Tablo 4.8: PAX2 ekspresyonunun çalışma gruplarına göre dağılımları..... 44

Tablo 4.9: PAX2 ekspresyon skorlarının FIGO derecesi ve evresi ile T evresine göre dağılımı 45

Tablo 4.10: Myometrial invazyon, lenfovasküler invazyon ve adenomyozis ile PAX2 ekspresyonu ilişkisi..... 46

Tablo 4.11: Endometrioid karsinom risk faktörleri ile PAX2 ekspresyonu ilişkisi.. 47

Tablo 4.12: ARID1A skorlarının çalışma gruplarına göre dağılımı 48

Tablo 4.13: FIGO derecesi, FIGO evresi ve T evresi ile ARID1A ekspresyon skorlarının ilişkisi 49

Tablo 4.14: Myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon varlığı ve adenomyozis durumu ile ARID1A boyanma skorlarının ilişkisi 50

Tablo 4.15: Endometrioid karsinom risk faktörleri ve ARID1A ilişkisi 51

Tablo 4.16: PTEN ekspresyon skorlarının çalışma gruplarındaki dağılımı 52

Tablo 4.17: PTEN ekspresyon skorlarının histolojik derece, FIGO evresi ve T evresine göre dağılımı 53

Tablo 4.18: Çalışma grupları ve FIGO dereceleri ile PTEN tam kayıp ve boyanması arasındaki ilişki 53

Tablo 4.19: Myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon ve adenomyozis ile PTEN ilişkisi 54

Tablo 4.20: Endometrioid karsinom risk faktörleri ile PTEN boyanması ilişkisi 55

Tablo 4.21: ARID1A tam kaybı ile PAX2 ve PTEN tam kayıplarının ilişkisi 56

Tablo 4.22: PAX2 ve PTEN ekspresyonları ilişkisi 56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1: Olguların FIGO cerrahi evrelemesine göre erken ve ileri evre dağılım oranları 37

Şekil 4.2: Endometrioid intraepitelyal neoplazi grubundaki değişikliklerin dağılımı 40

Şekil 4.3: Endometrioid karsinom grubundaki endometrioid intraepitelyal neoplazi değişikliklerinin dağılımı 40

Şekil 4.4: Endometrioid intraepitelyal neoplazi değişikliklerinin sağkalım ile ilişkisi 42

Şekil 4.5: PAX2 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi 47

Şekil 4.6: ARID1A ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi 51

Şekil 4.7: PTEN ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi 55

RESİM LİSTESİ

Resim 5.1: Endometrioid intraepitelyal neoplazi değişiklikleri [A. Mikropapiller değişiklik (H&Ex200), B. Eozinofilik değişiklik (H&Ex200), C. Tubal değişiklik (silyalı) (H&Ex400) ve D. Tubal değişiklik (sekretuar) (H&Ex400)]..... 57

Resim 5.2: Endometrioid intraepitelyal neoplazi değişiklikleri [A. Hobnail değişiklik (H&Ex200), B. Skuamöz değişiklik (H&Ex200), C. Sekretuar değişiklik (H&Ex200), D. Müsinöz değişiklik (H&Ex400)]..... 58

Resim 5.3: PAX2 boyanma yüzdeleri; A. %0-33 boyanma (x100), B. %34-66 boyanma (x100), C. %67-100 boyanma (x100), D. %100 boyanma (x100) 59

Resim 5.4: PAX2 boyanma yoğunlukları; A. Zayıf boyanma (x400), B. Orta kuvvetli boyanma (x400), C. Güçlü boyanma (x400)..... 59

Resim 5.5: Endometrioid karsinom vakasında PAX2 ekspresyonunda tam kayıp (x100) 60

Resim 5.6: ARID1A boyanma yüzdeleri; A. %0-33 boyanma (x100), B. %33-66 boyanma (x100), C. %66-100 boyanma (x100), D. %100 boyanma (x100) 60

Resim 5.7: Endometrioid karsinomda ARID1A ekspresyon kaybı (x200)..... 61

Resim 5.8: PTEN boyanma yüzdeleri; A. %0-5 boyanma (x100), B. %5-25 boyanma (x100), C. %25-75 boyanma (x100), D. %75-100 boyanma (x100)..... 62

Resim 5.9: PTEN boyanma yoğunlukları; A. Zayıf boyanma (x400), B. Orta kuvvetli boyanma (x400), C. Güçlü boyanma (x400)..... 62

Resim 5.10: Endometrioid karsinomda PTEN ekspresyonunun tam kaybı (x100)... 63

Resim 5.11: A. Proliferatif endometriumda izole PTEN kaybı olan bezler (x100) B. Proliferatif endometriumda izole PAX2 kaybı olan bezler (x100) 63

Resim 5.12: Endometrioid karsinom olgusunda PAX2, ARID1A ve PTEN kaybı (A. H&Ex100, B. PAX2x100, C. ARID1Ax100, D. PTENx100) 64

ENDOMETRİUM HİPERPLAZİLERİ VE ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOMLARDA PTEN, ARID1A VE PAX2 EKSPRESYONUNUN AYIRICI TANIDAKİ ROLÜNÜN VE KLİNİKOPATOLOJİK PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Endometrioid karsinomlarda (EK), özellikle küretaj materyallerinde iyi diferansiye tümörler ile EİN ayrımında zorluklar yaşanmaktadır. EİN'lerde metaplastik değişikliklerle karışabilen, EK'lerle ayırıcı tanı zorluğu oluşturan çeşitli hücresel değişiklikler bulunmaktadır. Çalışmamızda EİN değişikliklerinin karsinogenezle ilişkisini, PAX2, ARID1A ve PTEN ekspresyonlarının ayırıcı tanıdaki olası rolünü, klinikopatolojik prognostik faktörler ve EİN değişiklikleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Proliferatif endometrium, atipisiz endometrial hiperplazi (AEH), EİN ve EK'den oluşan toplam 197 olgu çalışmaya dahil edildi. EİN değişiklikleri eozinofilik, mikropapiller, silyalı ve diğer (hobnail, skuamöz, müsinöz, sekretuar) olarak gruplandı. PAX2 için; boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi değerlendirilerek toplam skora göre üç grup belirlendi. ARID1A ekspresyonu; negatif, düşük, orta ve yüksek olarak skorlandı. PTEN ekspresyonu; boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi değerlendirilerek dört grup şeklinde skorlandı.

Bulgular: EİN değişiklikleri ile prognostik faktörler, karsinom gelişimi, PAX2, ARID1A ve PTEN ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışma grupları arasında PAX2, ARID1A ve PTEN ekspresyonu açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Proliferasyondan EK'ye doğru her üç belirteç için de, ekspresyon oranları azalmakta ve kaybolmaktadır. Boyanma skorlarına göre değerlendirildiğinde; PAX2 ile FIGO derecesi, myometrial invazyon derinliği, servikal stromal tutulum ve T evresi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Ekspresyonlar tam kayıp ve boyanma olarak ikiye ayrıldığında; PTEN ile FIGO derecesi, alt uterin segment tutulumu ve lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Okült karsinom varlığını tahmin etmek için EK olgularındaki EİN lezyonları ile EİN grubundaki boyanmalar karşılaştırıldığında; yalnızca ARID1A

tam kaybı ile anlamlı ilişki tespit edilmiştir (p<0,05). PAX2 ve ARID1A ile sağkalım arasında ilişki bulunmazken, PTEN zayıf boyanan grupta sağkalım daha düşük saptanmıştır.

Sonuç: PAX2, ARID1A ve PTEN ekspresyonunun birlikte kullanıldığında ayırıcı tanıda yardımcı olabileceği, prognostik faktörlerle ilişkilerinin cerrahi ve adjuvan tedavileri yönlendirebileceği, ARID1A tam kaybının okült karsinomu tahmin etmede yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Endometrioid karsinom, EİN değişiklikleri, PAX2, ARID1A, PTEN

EVALUATION OF THE ROLE OF PTEN, ARID1A AND PAX2 EXPRESSIONS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND THEIR RELATIONSHIP WITH CLINICOPATHOLOGICAL PROGNOSTIC PARAMETERS IN ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND ENDOMETRIOID ADENOCARCINOMA

ABSTRACT

Aim: In endometrioid carcinomas (EC), diagnostic difficulties are experienced between well-differentiated tumors and EIN, especially in curettage materials. There are various cellular changes that can be confused with metaplastic changes in EINs, which create difficulties in differential diagnosis with ECs. In our study, we aimed to investigate the relationship between EIN changes and carcinogenesis, the possible role of PAX2, ARID1A and PTEN expression in differential diagnosis, and its relationship with clinicopathological prognostic factors and EIN changes.

Materials and Methods: A total of 197 cases of proliferative endometrium, endometrial hyperplasia without atypia (AEH), EIN and EC were included in the study. EIN changes were grouped as eosinophilic, micropapillary, ciliated and others (hobnail, squamous, mucinous, secretory). For PAX2; staining intensity and staining percentage were evaluated and three groups were determined according to the total score. ARID1A expression was scored as negative, low, moderate, and high. PTEN expression was scored in four groups according to their staining intensity and staining percentage.

Results: There was no significant relationship between EIN changes with prognostic factors, carcinogenesis, PAX2, ARID1A and PTEN expressions. Significant differences were found between the study groups in terms of PAX2, ARID1A and PTEN expressions ($p<0.05$). The expression rates decreased and disappeared from proliferation to EC for all three markers. When evaluated according to the staining scores; a significant correlation ($p<0.05$) was found between PAX2 and FIGO grade, depth of myometrial invasion, cervical stromal involvement, T stage. When the expressions were divided into two groups as complete loss and staining; a significant relationship ($p<0.05$) was found between PTEN and FIGO grade, lower uterine segment involvement, lymphovascular invasion. In order to predict the

presence of occult carcinoma, when the EIN lesions in EC cases and the stainings in the EIN group were compared; significant correlation was found only cases with complete loss of ARID1A ($p<0.05$). While there was no relationship with the survival between PAX2 and ARID1A expressions, the survival rate was found to be lower in the weakly stained PTEN group.

Conclusion: It is thought that PAX2, ARID1A and PTEN expression can be helpful in differential diagnosis when they are used together. Their relationship with the prognostic factors may guide surgical and adjuvant treatment protocols, and ARID1A complete loss may guide the prediction of occult carcinoma.

Keywords: Endometrioid carcinoma, EIN changes, PAX2, ARID1A, PTEN

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri, uterin korpusun en sık görülen malignitesidir (1). Sıklığı ve ölüm oranı artan birkaç kanserden biridir (2–4). Uterin korpus kanserlerinin %83'ünden fazlasını endometrioid karsinomlar (EK) oluşturur (5). EK'ler glandüler, papiller ve solid yapıların çeşitli oranlarda birleşiminden oluşan malign epitelyal tümörlerdir. Sıklıkla postmenopozal kadınlarda görülürler ve ortalama görülme yaşı 63'tür. Hastalar klinik olarak çoğunlukla anormal uterin kanama şikayeti ile başvururlar. En önemli risk faktörü karşılanmamış östrojen maruziyetidir. Diğer risk faktörleri arasında erken menarş, geç menopoz, nulliparite, obezite, tamoksifen kullanımı, polikistik over sendromu ve östrojen salgılayan over tümörleri sayılabilir (6,7).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre uterin korpus kanserleri; EK, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, andiferansiye ve dediferansiye karsinomlar, mikst karsinom, mezonefrik adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, intestinal tip müsinöz karsinom ve mezonefrik benzeri adenokarsinom olmak üzere çeşitli histolojik alt tiplere ayrılır (1). Endometrial karsinomlarda evre, histolojik tip ve derece (grade), myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon varlığı ve hastanın yaşı en önemli prognostik faktörlerdir (8). Tümörün histolojik derecesi Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) kriterlerine göre belirlenir. %5'ten az solid alan içeren tümörler derece 1, %6-50 solid alan içerenler derece 2, %50'den fazla solid alan içerenler derece 3 olarak değerlendirilir (1). Hücrelerin çoğunda (>%50) şiddetli sitolojik atipi varlığında, derece 1 seviye arttırılır ancak sitolojik ve yapısal olarak uyumsuz bir tümör varlığında öncelikle seröz karsinom dışlanmalıdır (9). FIGO derece 1 ve 2 tümörler düşük dereceli, FIGO derece 3 tümörler ise yüksek dereceli olarak sınıflandırılır.

Bokhman'a göre EK'ler patogenetik olarak 2 ana gruba ayrılır (10). Tip I tümörler sıklıkla perimenopozal kadınlarda izlenen, yüksek östrojen maruziyetiyle ilişkili, indolent seyirli, düşük dereceli, östrojen ilişkili EK'lerdir. Öncü lezyonları endometrioid intraepitelyal neoplazi (EİN)'dir. Tip II tümörler ise daha ileri yaşta atrofik endometriumdan gelişen agresif gidişli, östrojenle ilişkisiz, seröz ve berrak

hücreli karsinomları içeren endometrioid dışı karsinomlardır. PTEN, ARID1A, mikrosatellit instabilitesi, KRAS ve CTNNB1 değişiklikleri Tip I tümörlerde, p53, p16, Her2/neu ve E-kaderin mutasyonları ve heterozigosite kaybı Tip II tümörlerde daha sıktır (11). Tip I tümörlerin prognozu Tip II tümörlere göre daha iyidir. Yapılan çalışmalarla ikili sınıflama sisteminin hastalıksız ve genel sağkalımı öngörmede yetersiz olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Klinik ve histomorfolojik olarak benzer özelliklerde olan tümörlerin gidişatındaki farklılıkların, tümörün genetik yapısından kaynaklanabileceği düşünülerek moleküler araştırmalar yapılmıştır. Buna göre; DSÖ 2020 sınıflamasında EK'lerin 4 moleküler alt tipi tanımlanmıştır: POLE ultramutasyonlu grup, yanlış eşleşme onarım sistemi (MMR) defektif grup, p53 mutant grup ve spesifik moleküler profili bulunmayan grup (1). Bu sınıflamaya göre POLE mutasyonlu grup iyi, MMR defektif ve spesifik moleküler profili bulunmayan grup orta derecede iyi, p53 mutant grup ise kötü prognozludur.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2014 yılına kadar kullanılan 4 aşamalı hiperplazi sınıflaması, Kurman ve ark. tarafından 1985'te yayınlanan çalışmaya dayanmaktadır (12). Buna göre hiperplaziler; basit atipisiz, kompleks atipisiz, basit atipili ve kompleks atipili olarak sınıflandırılmaktaydı. Kansere ilerleme riski en yüksek grup olan kompleks atipili hiperplazi tanısında patologlar arası uyum az olduğundan, yeni moleküler gelişmelerin de ışığında öncül lezyon sınıflandırmasında değişim ihtiyacı doğmuştur. Bu doğrultuda George L. Mutter ve ark. 2000 yılında kanser öncülü lezyonları "endometrioid intraepitelyal neoplazi (EİN)" olarak tanımlamayı önermiştir (13). Buna göre EİN tanısı için; bez alanı stroma alanından fazla olmalı, bez epitel hücreleri sitolojik olarak zemindeki bezlerden farklı olmalı, lezyonun en geniş lineer çapı 1 mm'den büyük olmalı, benign taklitçiler ve malignite dışlanmalıdır (14). Elde edilen sonuçlar, EİN tanısı alanların yaklaşık %39'unda 1 yıl içinde EK geliştiğini, 1 yıldan sonra ise kanser gelişme riskinin 45 kat arttığını göstermektedir (15).

Normal endometriumdan kansere giden süreçte birçok moleküler değişiklik rol oynar. Atipisiz endometrial hiperplazi (AEH) ve EİN olgularında, kansere progresyonu belirlemedeki rolleri açısından östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), p53, siklooksijenaz-2 (COX-2), PTEN, ARID1A, PAX2, HAND2, MLH1, MSH2 ve MSH6 gibi pek çok antikor araştırılmaktadır (14). Bu antikorların

kullanım amacı bir yandan arada kalınan vakalarda AEH ve EİN ayrımını yapmak, diğer yandan ise EİN tanısı almış vakaların kansere ilerleme riskini öngörmektir.

10q23.3'te bulunan fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN), klasik bir tümör baskılayıcı gendir ve ekspresyonu birçok kanser türünde önemli ölçüde azalır (16,17). PTEN'in genomik stabiliteyi, hücre döngüsünü, hücre farklılaşmasını, apoptozu ve gen ekspresyonunu kontrol eden çoklu sinyal yollarında rol oynadığı gösterilmiştir (16). Endometrial kanserlerde PTEN mutasyonları en yaygın genetik değişikliktir ve vakaların %37-83'ünde, özellikle de erken evrelerde tanımlanmıştır (18,19). Hatta PTEN mutasyonunun endometrial kanser gelişimindeki en erken olay olduğu düşünülmektedir (19).

Endometrial karsinomlarda mutasyona uğrayan diğer bir tümör baskılayıcı gen AT açısından zengin etkileşim alanı 1A (ARID1A)'dır. 1p36.11 bölgesinde bulunan ARID1A, SWI/ SNF kompleksinde yer alan anahtar proteinleri kodlar (20). SWI/ SNF kompleksi; diferansiasyon, proliferasyon, DNA onarımı ve tümör süpresyonu gibi temel süreçlerde rol oynar. EK'lerin yaklaşık %26-39'unda ARID1A genindeki mutasyona bağlı olarak ARID1A (BAF250a) protein kaybı saptanmıştır (21,22).

PAX2 (Paired box 2), 10q24.31'te yer alan, PAX2 proteinini kodlayarak hücre proliferasyonunu destekleyen ve embriyogenezde rol alan bir transkripsiyon faktörüdür. PAX2, kadınlarda uterus ve overlerin gelişimi için gereklidir ve endometriumun kendini yenilemesinde ve proliferasyonda önemli bir rolü vardır (23). Normal endometrial glandüler hücreler, immünohistokimyasal olarak PAX2'nin nükleer ekspresyonuna sahiptir. Endometrial malign transformasyonda PAX2 fonksiyon kaybının meydana geldiğini gösteren veriler mevcuttur (24).

Çalışmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde tanı almış, EK, EİN, AEH ve proliferatif endometrium örnekleri içeren toplam 197 vakada PTEN, ARID1A ve PAX2'nin immünhistokimyasal ekspresyon kaybı ile bu kayıpların tanıya katkısı ve klinikopatolojik prognostik faktörlerle ilişkisi araştırılmıştır. Ayrıca EİN lezyonlarında meydana gelen hücresel değişiklikler ve bu değişikliklerin tümörle ilişkisini incelemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLER

Endometrial hiperplazi, bez/stroma oranının arttığı, endometrial bezlerin düzensiz şekil ve boyutlarda çoğalmasıyla karakterize bir lezyondur. 1985 yılında Kurman ve ark. tarafından tanımlanan şekliyle sitolojik ve yapısal özelliklerine göre 4 gruba ayrılmıştır (12). 1994'ten 2014 yılına kadar DSÖ tarafından da kullanılan bu sınıflama; basit atipisiz hiperplazi, kompleks atipisiz hiperplazi, basit atipili hiperplazi ve kompleks atipili hiperplaziden oluşmakta olup kanser gelişme riskleri sırasıyla %1, %3, %8 ve %29'dur. DSÖ sınıflamasındaki 4 kategorinin subjektif yorumlanması, tanıların tekrarlanabilirliğinin düşük olması, özellikle kompleks atipili hiperplazi tanısındaki uyumun az olması ve farklı kategorilerin spesifik tedavi yöntemine yönlendirmiyor olması yeni sınıflama arayışına neden olmuştur. Diğer yandan öncül lezyonların moleküler özellikleri de araştırılmaya başlanmış ve endometrial kanserlerle benzer genetik özellikler gösterdikleri görülmüştür (14). George L. Mutter önderliğindeki Endometrial İşbirliği Grubu ("Endometrial Collobrative Group") 2000 yılında, karşılanmamış östrojen maruziyetiyle oluşan lezyonları endometrial hiperplazi, kanser öncülü lezyonları ise EİN olarak tanımlamayı önermiştir (13). Son olarak 2014 ve 2020 DSÖ sınıflamasında öncül lezyonlar, hormonal etki ile oluşan AEH ve monoklonal gelişen atipili endometrial hiperplazi/ EİN olmak üzere iki grupta sınıflandırılmıştır (1).

Atipisiz endometrial hiperplazi, belirgin sitolojik atipisi bulunmayan, düzensiz şekil ve boyutlardaki bez yapılarından oluşan endometrial lezyondur (1). Obezite, polikistik over sendromu ve *diabetes mellitus* (DM) gibi progesteronla karşılanmamış östrojen maruziyetinin arttığı durumlar risk faktörleridir. Hastalar genellikle perimenopozal dönemde anormal uterin kanama şikayetiyle başvururlar ve ultrasonografik olarak endometrium kalınlığında artış saptanır. Histopatolojik olarak bez/stroma oranı artmış alanda, düzensiz dağılmış, tübüler, dallanmış ve kistik bez yapılarından meydana gelir. Endometrial karsinom gelişme riski karşılanmamış östrojen maruziyetine bağlı 3-4 kat artarken, bu oran 10 yıllık maruziyet sonrası 10 kata kadar çıkar. İyi diferansiye endometrial karsinom gelişme riski %1-3'tür (1).

Atipik endometrial hiperplazi / EİN grubu artmış bez/stroma oranına sitolojik atipinin de eşlik ettiği, morfolojik olarak çevre normal endometriumdan farklı, monoklonal gelişen kanser öncüsü lezyonlardır (1,14). EİN, EK'nin prekürsör lezyonudur ve EK'ye progresyon oranı %20-50'dir (25). Ortalama görülme yaşı 50-55'tir. Hastalar kliniğe sıklıkla postmenopozal ya da perimenopozal kanama şikayetiyle başvurur. Hiperöstrojenizm ya da hiperöstrojenizme neden olan obezite, DM, polikistik over sendromu, erken menarş, geç menopoz, nulliparite, tamoksifen kullanımı ve östrojen salgılayan granüloza hücreli tümör gibi nedenler risk faktörleri arasındadır. EİN tanısı için 5 adet kriter tanımlanmıştır. Bu kriterlere göre; bez hacmi %55'ten fazla olmalı ve küçük büyütmede belirgin kalabalıklaşma dikkat çekmelidir. EİN epiteli sitolojik olarak zemindeki normal bezlerden farklı sitolojide olmalıdır. Bu sitolojik farklılık nükleus ve/veya sitoplazmadan kaynaklanabilir (14). Nükleuslarda yuvarlaklaşma, polarite kaybı nükleol belirginliği, sitoplazmada ise metaplastik odak benzeri farklılaşmalar izlenebilir. EİN kriterlerini taşıyan bölgenin boyutu 1 mm'den büyük olmalı, benign ve malign taklitçiler ekarte edilmelidir.

Endometrioid intraepitelyal neoplazi olarak tanı almış lezyonlarda çeşitli sitoplazmik ve nükleer değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bunlar; skuamöz, tubal (silyalı veya sekretuar), eozinofilik, müsinöz, sekretuar, kabara çivisi (hobnail) ve mikropapiller değişikliklerdir. Bu değişiklikler arasında daha nadir olarak kartilajinöz, osseöz, glial, sinovya benzeri değişiklikler ve endometrial ekstramedüller hematopoez yer alır. Bahsedilen değişikliklerin çoğunun kronik östrojenik uyarı ile geliştiği düşünülmekte olup, travma, polip ya da inflamasyonla da ilişkili olabilirler. Ancak EİN'deki bu değişikliklerin tümörle ilişkili olup olmadığını gösteren çalışma çok azdır. Mevcut nükleer ve sitoplazmik değişikliklerin prognostik önemi bilinmemektedir ve bu değişikliklere göre farklı EİN alt tipleri tanımlanmamıştır.

Atipik endometrial hiperplazi / EİN, EK ile çoğunlukla örtüşen moleküler değişiklikler içerir. AEH/EİN lezyonlarında en sık karşılaşılan mutasyonlar PTEN, ARID1A, PIK3CA, CTNNB1, KRAS, ARHGAP35, ARID5B, CHD4, CTCF ve ARID1B'dir (2). Kansere progresyonu belirlemedeki rolleri açısından ER, PR, p53, COX-2, PTEN, ARID1A, PAX2, HAND2, MLH1, MSH2 ve MSH6 gibi pek çok antikor araştırılmaktadır (14). Endometrial kanserlerin ve bunların öncüllerinin erken saptanması, morbidite ve mortaliteyi azaltmak için kritik önem taşır ve daha az invaziv

girişimlerle tedaviyi mümkün kılabilir (2).

Atipik endometrial hiperplazi / EİN'de sitolojik atipi yalnızca nükleer değişikliklerden kaynaklanmaz. Metaplazi benzeri sitoplazmik değişiklikler de sitolojik atipi kriterleri arasında yer alır. Bu değişiklikler skuamöz, tubal, eozinofilik, müsinöz, sekretuar, kabara çivisi (hobnail), mikropapiller, kartilajinöz, osseöz, glial, sinovya benzeri değişiklikler ve endometrial ekstramedüller hematopoezdir (14). Bahsedilen değişikliklerin östrojen fazlalığı, travma, polip zemini veya inflamasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir ancak tümörle ilişkisini gösteren çalışma yeterli sayıda değildir.

Seröz endometrial intraepitelyal karsinom (SEİK), seröz karsinomun öncü lezyonudur (26). İnvazyon içermeyen, seröz karsinomla benzer belirgin nükleer atipi içeren epitelyal hücrelerden meydana gelir. SEİK, genellikle seröz karsinomlara komşu alanlarda izlenir ancak tek başına da görülebilir. Daha çok yaşlı, postmenopozal hastalarda, atrofik endometrium zemininde gelişir. SEİK oluşumunda p53, FBXW7, PPP2R1A ve CCNE1 mutasyonları ile anöploidi gelişimi rol oynar.

Doğurganlık çağında, fertilite isteği olan EİN tanısı almış kadınlarda, histerektominin yanı sıra oral progestinler ve progestrin içeren rahim içi araçlar da tedavi seçenekleri arasındadır. Çoğunlukla oral progestin kullanan kadınları içeren bir meta-analizde, hastaların %65,8'inde tam yanıt görüldü (27). Yakın zamanda progestin içeren rahim içi araç kullanımı üzerine yapılan prospektif bir çalışmada ise, atipili kompleks hiperplazili olguların % 91'inin, endometrilal kanserli olguların % 54'ünün 12 ayda tam yanıt aldığı gösterildi (28).

2.2. ENDOMETRİAL KARSİNOMLAR

2.2.1. Epidemiyolojik Veriler

Endometrium kanseri, uterin korpus kanserlerinin büyük kısmını (Avrupa'da %80 (29), ABD'de > %90) oluşturur (1). Türkiye'de tüm yaş gruplarındaki kadınlar arasında %5,5'lik oranıyla en sık görülen 4. kanserdir (30). Dünya genelinde 6. sırada olup, 2. en sık jinekolojik kanserdir (1). Tüm dünyadaki insidansı 100.000'de 2,3-21,1 olup, 2020 yılında 417.000 kadının uterin korpus kanseri tanısı aldığı düşünülmektedir ve ölüm sayısı yaklaşık 97.000'dir (31). Özellikle Çin, Brezilya, Güney Afrika gibi

ülkelerde, endometrial karsinom insidansı son yıllarda artmaktadır (1,3). Sıklıkla postmenopozal kadınlarda, anormal uterin kanama şikayetiyle erken evrede tanı alırlar. Tüm dünyada kanserden ölümler arasında 14. sırada olmakla birlikte, mortalite oranları 100.000'de 0,8 ila 3 arasında değişmektedir (1,31). Yüksek gelirli ülkelerde 5 yıllık sağkalım oranları (ABD'de ~%80) iyidir (1).

2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Uzun süreli karşılanmamış östrojen maruziyeti, endometrial karsinom gelişiminde en önemli risk faktörüdür (1). Obezite, diyabet ve polikistik over sendromu gibi metabolik durumlar ve östrojen salgılayan tümörler ile ekzojen karşılanmamış östrojen kullanımı da kadınları endometrial karsinoma yatkın hale getirir (27). Diğer tüm kanserlerle karşılaştırıldığında, endometrial kanser, obezite ile en güçlü ilişkiye sahiptir. Erken menarş, geç menopoz, nulliparite ve kronik anovulasyon gibi östrojen maruziyetini arttıran diğer durumlar da endometrial kanser riskini arttırır. Memede antiöstrojenik, uterusta proöstrojenik etkileri olan tamoksifen kullanımında, hem endometrioid hem de endometrioid dışı karsinomların gelişim riski yaklaşık 2 kat artmaktadır, 5 yılı geçen kullanımlarda ise bu riskin 4 kata çıktığı belirtilmektedir (32,33). Endometrial kansere karşı koruma sağlayan faktörler arasında ise multiparite, ovulasyon, progestin tedavisi, kombine oral kontraseptif kullanımı ve 49 yaş öncesi menopoza girme durumu yer alır (34).

Endometrial kanser riski, toplam kalori alımı, toplam protein alımı, et, yumurta, süt, katı ve sıvı yağların tüketim sıklığı ile ilişkilidir. Bu diyet faktörleri, enerji kullanımının azalması ve sedanter yaşam, önemli bir risk faktörü olan obezitenin temel belirleyicileridir (35). Aktivitenin, vücut ağırlığından bağımsız olarak endometrial kanser riskini azalttığı ileri sürülmektedir (36).

Endometrial karsinom gelişiminde çeşitli moleküler yolaklar da rol oynamaktadır. MSI, KRAS, ARID1A, PTEN ve CTNNB1 mutasyonları en karakteristik moleküler değişikliklerdir. PTEN mutasyonu, endometrial kanser gelişiminde en erken meydana gelen ve en sık gelişen olaydır (18,19). Bokhman'ın önerdiği ikili sınıflama sistemine göre; Tip I tümörlerde daha çok mikrosatellit instabilite, PTEN, KRAS, PIK3CA ve CTNNB1 mutayonları izlenirken, Tip II tümörlerde p53 mutasyonu, birkaç kromozomda heterozigosite kaybı, STK15, p16, E-

kaderin ve HER2 değişiklikleri daha sıktır (18). Kanser Genom Atlası Araştırma Ağı'nın (TCGA) önerdiği 4 moleküler alt tip ise şöyledir: POLE ultramutasyonlu grup, MMR defektif grup, p53 mutant grup ve spesifik moleküler profili bulunmayan grup. Moleküler değişimlerin bir kısmının, henüz kanserin morfolojik değişiminin görülmediği normal dokuda geliştiği bilinmektedir. Bir kısmı ise kanser gelişim sürecinde, yeni mutasyonlarla eklenip süreci devam ettirmektedir. Buna göre, moleküler değişiklikler karsinogenezin hem sebebi hem de sonucudur.

Endometrial karsinom gelişiminde herediter bazı sendromlar da etkilidir. MLH1 ya da MLH2 yanlış eşleşme tamir genlerinde mutasyonu olan Lynch sendromlu kadınlarda, yaşam boyu endometrial karsinom gelişim riski %40-60 arasında olup ortalama yaş 48'dir (37,38). MSH6 mutasyonlu grupta ise ortalama yaş 53'tür. Lynch sendromu, tüm endometrial karsinomların %3'ünde, 50 yaş altı endometrial karsinomların ise %9'unda mevcuttur (27). İmmün kontrol noktası blokajı yapan tedavi rejimlerinin kullanımı ve kolon kanseri riskinin yüksek olması nedeniyle, Lynch sendromlu hastaların belirlenmesi önemlidir (27). Lynch sendromu olan seçilmiş hastalarda, histerektomi makul olan tedavi seçeneğidir (39). Cowden sendromu, PTEN tümör baskılayıcı genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır ve bir dizi benign durum ile meme, tiroid ve endometrium malignitelerindeki risk artışlarıyla tanımlanır. Cowden sendromlu kadınlarda yaşam boyu endometrial karsinom riski %5-10 iken bu oran genel popülasyonda % 2,6'ya karşılık gelmektedir (35). Yaşam boyu risk artışı göz önüne alındığında, Cowden sendromlu kadınların endometrial karsinom taraması, postmenopozal kadınlarda senelik ultrason ile, premenopozal kadınlarda ise, ailede tanı almış en küçük yaştan 5 yıl önce veya 35-40 yaşlarından itibaren her yıl biyopsi yapılması ile gerçekleştirilir (35).

2.2.3. Histolojik Tipler

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 sınıflamasında mevcut olan epitelyal endometrial karsinomlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

2.2.3.1. Endometrioid Karsinom: Uterin korpus kanserlerinin %83'ünden fazlasını EK'ler oluşturur (5). EK'ler, proliferatif endometriuma benzedikleri ve serviks, over veya tubada aynı histolojik görünüme sahip tümörleri tanımlamada

kullanılan terminoloji ile tutarlı oldukları için endometrioid olarak adlandırılır (35). Makroskopik olarak ekzofitik ya da infiltratif görünümdedir ve değişken derecelerde nekroz ve hemoraji içerirler. EK'lerin, Hematoksilen ve Eozin (H&E) boyalı mikroskobik incelemesinde; psödostratifiye eozinofilik sitoplazmalı kolumnar hücrelerden oluşan, değişik derecelerde glandüler, papiller ve solid yapılardan oluşan malign tümör infiltrasyonu saptanır. Hastaların yaklaşık %25'inde keratin incileri, interselüler köprüler ve eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşan skuamöz diferansiasyon mevcuttur. Bunun dışında sektretuar, küçük villöz olmayan papilla, mikroglandüler, iğsi hücreli ve seks kord benzeri hyalnize paternleri mevcut olup, bu paternler arasında gidişat açısından farklılık yoktur (1). Endometrial karsinomlarda evre, histolojik tip ve derece (grade), myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon varlığı ve hastanın yaşı en önemli prognostik faktörlerdir (8).

Tablo 2.1: Endometrial epitelyal tümörler (1)

Endometrioid adenokarsinom NOS - POLE ultramutasyonlu endometrioid karsinom - MMR defektif endometrioid karsinom - P53 mutant endometrioid karsinom - Spesifik moleküler profili bulunmayan endometrioid karsinom
Seröz karsinom NOS
Berrak hücreli adenokarsinom NOS
Andiferansiye karsinom NOS
Mikst adenokarsinom
Diğer Endometrial Karsinomlar - Mezonefrik adenokarsinom - Skuamöz hücreli karsinom NOS - Müsinöz karsinom, intestinal tip - Mezonefrik benzeri adenokarsinom
Karsinosarkom NOS

Bokhman'a göre endometrial karsinomlar Tip I ve Tip II olarak iki ana kategoriye ayrılmıştır (10). Tip I ve Tip II endometrial karsinomların özellikleri Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2: Tip I ve Tip II endometrial karsinom özellikleri (40)

Parametre	Tip I	Tip II
Yaş	50-60	60-70
Obezite	Yaygın	Nadir
Östrojenik stimülasyon	Yaygın	Nadir
Endometrium	Anovulatuar	Atrofik
Prekürsör	EİN	Endometrial glandüler displazi
Transizyon	Hızlı	Bilinmiyor
Tip	Endometrioid	Papiller seröz ya da mikst
Moleküler genetik	MSI, PTEN mutasyonu, PAX2 kaybı	P53 mutasyonu, 1p delesyonları; PAX2 kaybı
Ailesel	Herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu	
Yayılım	Lenf nodu	Periton
Eş zamanlı ovaryan	Yaygın	Nadir
Prognoz	İyi	Kötü

Bokhman'ın yaptığı sınıflandırma tanısal kategorizasyonu temsil etmemekle birlikte, sınıflandırmanın asıl amacı patogenezi aydınlatmaktır (35). Dualistik sınıflama sistemi hastalıksız ve genel sağkalımı öngörmede yetersiz olduğundan ve klinik-histomorfolojik olarak benzer özelliklerde olan tümörlerin gidişatındaki farklılıkların, tümörün genetik yapısından kaynaklanabileceği düşünülerek moleküler araştırmalar yapılmıştır. TCGA, genomik yapıyla ilişkili 4 grup karsinom tanımlamıştır: POLE ultramutasyonlu grup, MMR defektif grup, spesifik moleküler

profili bulunmayan grup (düşük kopya sayılı grup) ve p53 mutant (yüksek kopya sayılı) grup (1,41). POLE ultramutasyonlu grup daha genç hastalarda görülür. Sıklıkla yüksek dereceli, dağınık halde tümör dev hücreleri ve belirgin tümör infiltre eden lenfositler (TİL) içeren belirsiz morfolojili tümörlerdir (1). MMR defektif grup sıklıkla yüksek dereceli, belirgin TİL izlenen, müsinöz diferansiye, mikrokistik, elonge ve fragmante (MELF) invazyon paterni gösteren tümörlerdir. Lynch sendromu ile ilişkili olabilirler (1). İmmünhistokimyasal olarak MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 boyalarıyla değerlendirilirler. p53 mutant grup çoğunlukla diffüz sitonükleer atipili, glandüler veya solid yapılardan oluşan yüksek dereceli tümörlerdir (1). İmmünhistokimyasal olarak p53 boyasıyla değerlendirilirler. Diffüz kuvvetli nükleer ekspresyon, nükleer ekspresyonun tamamen kaybı ve sitoplazmik boyanması, mutasyon benzeri boyanmayı gösterir. Spesifik moleküler profili bulunmayan grupta ise tümörler morfolojik olarak düşük derecelidir, sıklıkla skuamöz diferansiasyon ve skuamöz morül yapıları içerir ve genellikle TİL gözlenmez (1). Diğer moleküler grupların dışlanması ile tanı alır. POLE ultramutasyonlu grubun prognozu iyiyken, MMR defektif grubun prognozu orta, düşük kopya sayılı grubun prognozu iyi ve orta arasındadır, p53 mutant grup ise kötü prognozludur (1,41).

Endometrioid karsinomun prekürsör lezyonu EİN'dir ve iyi diferansiye EK ve EİN ayrımı stromal invazyon varlığına göre yapılır. Bez yapıları arasında stroma kaybı, dezmoplastik stroma varlığı ya da kompleks yapılanma EK tanısı lehinedir (1). EK'lerin bazı durumlarda endoservikal adenokarsinomlardan ayrımı zor olabilir. Düşük dereceli EK'lerde ER ve PR ile diffüz güçlü immünreaktivite izlenirken, p16 ile yamasal boyanma görülür. Bu immünprofil, p16 diffüz pozitif, ER ve PR negatif *Human Papilloma Virus* (HPV) ilişkili endoservikal karsinom ya da p16, ER ve PR negatif HPV'den bağımsız endoservikal adenokarsinom ile ayrımında yardımcıdır olabilir (1). Yüksek dereceli EK'lerin ise seröz karsinomlarla ayırıcı tanısı gerekebilir. Yüksek dereceli EK'ler çoğunlukla solid yapıda olup, sitolojik atipi seröz karsinomlara göre daha azdır. ARID1A, PTEN ya da MMR protein kayıpları da EK'leri destekler (1). Özellikle immünhistokimyasal boyamalarda tümörler arasında örtüşmeler olduğundan, tanı aşamasında yalnızca immünhistokimya ile yorum yapılması, yanlış tanılara sebebiyet verebilir. EK'ler ayrıca; PAX8 (Paired box 8),

pansitokeratin, epitelyal membran antijeni, CA125, BerEP4, B.72.3 ve CK7 eksprese ederler. CK20 ile immünreaktivite izlenmez.

2.2.3.2. Seröz Karsinom: Seröz karsinomlar, diffüz ve belirgin sitolojik atipi içeren, tipik olarak papiller yapıda olan ancak glandüler ve solid yapılanma da gösterebilen karsinomlardır (1). Papiller yapılanma seröz karsinoma özgü değildir, diğer endometrial karsinomlarda da görülebilir. Bu nedenle papiller seröz karsinom terminolojisi yerine, yapıdan ziyade sitolojik atipiyi vurgulayan seröz karsinom terminolojisi tercih edilmiştir (35). Hastaların çoğunluğu postmenopozal olup ortalama yaş EK'lerden yüksektir. Tanı anında vakaların %40-50'sinde, sıklıkla lenf nodu, periton ve omentumu içeren uterus dışı metastazlar mevcuttur (42,43). Seröz karsinomlar tüm endometrial karsinomların yaklaşık %10'unu oluşturur (1,35), ancak endometrial karsinom ilişkili ölümlerin %40'ından sorumludur (1,42,43). Hastalar çoğunlukla multipardır ayrıca risk faktörleri arasında meme karsinomu ve/veya tamoksifen kullanımı da mevcut olup obeziteyle ilişkisi EK'lerden daha azdır (1). Makroskopik olarak uterus çoğunlukla küçük, endometrium atrofiktir. Tümör genellikle ekzofitik ve papiller yapıdadır, makroskopik olarak tümör derinliğini saptamak güçtür. Seröz karsinomlar kompleks dallanan papiller yapılardan ve/veya yarık benzeri boşluklar oluşturmuş kribriform karakterli glandüler alanlardan meydana gelir. Glandlar nadiren düzgün, yuvarlak sınırlı da olabilir, solid büyüme paterni izlenebilir. Sitolojik atipi yüksek derecelidir, belirgin pleomorfizm, hiperkromazi ve artmış mitotik aktivite saptanır. Hücreler eozinofilik ya da berrak sitoplazmalı olup poligonaldir ancak hobnail hücreler de görülebilir (35). Vakaların yarısında çok çekirdekli dev hücreler, dev çekirdekli hücreler, bizar formlar, üçte birinde ise psammomatöz kalsifikasyonlar seçilir (35). Glandüler yapılar etrafında boşluklar görülebilir, LVİ sıktır.

Seröz karsinomların öncül lezyonu, yüzey epiteli veya glandüler epitelden gelişebilen, polip yüzeyinde görülebilen SEİK'lerdir. SEİK varlığında invaziv karsinom olmamasına rağmen, zayıf koheziv tümör hücrelerinin dökülmesi ve implantasyonu yoluyla over, periton ve omentum metastazı olabileceği unutulmamalıdır (44,45). Bu nedenle SEİK tanısı alan hastalara total histerektomi yanında lenf nodu diseksiyonu da uygulanmalı, evreleme cerrahisi yapılmalıdır.

Seröz karsinomların hemen hemen hepsinde mutasyon paternli p53 boyanması görülür, ayrıca tipik olarak p16, IMP3 ve HMGA2'nin yaygın ekspresyonu mevcuttur (1). ERBB2 (HER) overekspresyonu görülebilir, ER ve PR boyanması değişkendir (1). Ayrıca seröz karsinomlar pansitokeratin, epitelyal membran antijeni, CA125, BerEP4, B72.3, CK7 ve vimentin eksprese ederler, CK20 ile boyanma izlenmez (35). Seröz karsinomların %90'ında mutasyona uğramış gen TP53 tümör süpresör genidir, ayrıca FBXW7 (%22), PPP2R1A (22%), CHD4 (%13), PIK3R1 (%13), SPOP (%5), ve TAF1 (bilinmeyen oranda) mutasyonları da görülebilir (35). FBXW7 ve SPOP genleri, bir dizi protein substratının ubikitin aracılı degradasyonunda yer alan proteinleri kodlar, özellikle FBXW7, siklin E, cMYC, NOTCH1 ve MCL1'in bozulmasını teşvik eder (35). Seröz karsinomların %35'inde HER2 ekspresyonu/amplifikasyonunun arttığı gösterilmiştir (46).

Seröz karsinomlar ve villoglandüler karsinomların ayrıcı tanısı yapılmalıdır. Villoglandüler karsinomlarda da papiller yapılanma izlenebilir ancak seröz karsinomlardaki gibi papiller tafting ve sitolojik atipi izlenmez. EK ve seröz karsinomların ayrıcı tanısında da yine sitolojik atipi önemlidir. EK'lerde sitolojik atipi derecesi genellikle 1-2 olup, bez yapılarının lümenleri düzgün sınırlıdır, derece 3 EK'ler ise seröz karsinomlardan farklı olarak daha çok solid yapılanma gösterirler. Seröz karsinomlarda EK'lerin aksine PTEN, B-Katenin, ARID1A ve MMR protein değişiklikleri oldukça nadirdir, ER ve PR ekspresyonu değişkendir (1). Buna karşılık p53 mutasyonu, p16 ekspresyonu ve EK'ye göre yüksek Ki67 indeksi tipiktir (35). Özellikle yaşlı hastalarda papiller sinsityal eozinofilik değişiklikler, seröz karsinom ile karışabilir, ancak bu lezyonlarda fibrovasküler korlu papiller yapılar izlenmez, hücreler küçüktür, sitolojik atipi ve mitoz izlenmez (35). Seröz karsinomlar mikst karsinomun bir komponenti olabilir, POLE mutasyonlu ve belirsiz tümörlerde seröz benzeri özellikler özellikler izlenebilir (1). Endometrium, tuba ve over seröz karsinomları bir arada bulunduğunda, net invazyon görülmese bile primer çoğunlukla endometriumdur. Böyle vakalarda over tutulumu genellikle bilateraldir, hiler vasküler boşluklarda tümör hücre kümeleri ve parankimde tümör nodülleri ile karakterizedir (35). Ayrıca primer over seröz karsinomunun aksine WT1 ekspresyonu nadirdir.

Seröz karsinomlarda tedavi yaklaşımı histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi ile birlikte omentektomi, peritoneal sitoloji örneklemesi ve pelvik/paraaortik lenf nodu örneklemesi veya sentinel lenf nodu değerlendirmesi dahil dikkatli cerrahi evreleme şeklindedir. Oldukça agresif davranışları göz önüne alındığında, adjuvan tedavi, minimal uterin seröz karsinom olarak nitelendirilenler (SEİK ve 1 cm'den küçük seröz karsinom) hariç tüm tümörler için düşünülmelidir (35). Endometriuma sınırlı tümörlerde prognoz oldukça iyidir, ekstra uterin yayılımda ise prognoz kötüleşir (1). Nüks etmiş veya ileri evre HER2 pozitif seröz karsinomlarda karboplatin ve paklitaksel rejimine trastuzumab eklenmesinin de fayda sağladığı gösterilmiştir (47).

2.2.3.3. Berrak Hücreli Karsinom: Berrak hücreli karsinomlar, papiller, tübülokistik ve/veya solid yapılanma gösteren, berrak ya da eozinofilik sitoplazmalı pleomorfik, poligonal, küboidal, düz veya hobnail hücrelerden oluşan karsinomlardır (1). Ortalama hasta yaşı 7. dekadın ortaları veya sonlarıdır (48,49). Hastalar çoğunlukla postmenopozal kanama şikayetiyle başvururlar ancak özellikle ileri evre hastalarda anormal servikal sitoloji de görülebilir (50). Hastalığın prevalansı %1 ila %6 arasındadır (35). Etiyolojisi bilinmemektedir (1). Makroskopik olarak diğer endometrial karsinomlardan belirgin farkları yoktur (35). Mikroskobik incelemede papiller yapılanma baskın olmak üzere, tübülokistik ve solid yapısal paternler de görülebilir. Papillalar çoğunlukla kısa boyutlu, yuvarlak şekilli ve hyalinize stromalıdır. Kor yapılarında ödematöz ve miksomatöz değişiklikler de gözlenebilir. Tübülokistik alanlar, kistik genişlemeler içeren değişik boyutlarda tübüler ya da glandüler yapılardan oluşur. Solid paternde tümör hücreleri düzensiz yuvalar ve tabakalar halinde düzenlenir. Tümör hücreleri eozinofilik ya da berrak sitoplazmalı, poligonal, kübik ve özellikle kistlerin iç yüzündeki bölgelerde düz şekillidir. Sitoplazmadaki berraklaşmanın sebebi glikojen birikimidir. İntrasitoplazmik PAS pozitif, diyastaza dirençli eozinofilik hyalen cisimcikler (*targetoid* hücreler) yaygın olarak görülmese de karakteristiktir (51). Nükleer pleomorfizm değişkendir, ancak en azından fokal orta/şiddetli sitolojik atipi mevcuttur (48,52). Mitoz görülebilir ancak sık değildir. Berrak hücreli karsinomlarda tipik olarak HNF1β (% 100), Napsin A (~% 90) ve AMACR (~% 75) ile immünreaksiyon izlenir, bu belirteçler arasında HNF1β, berrak hücreli birçok tümörde de eksprese edildiği için, en az spesifik olandır (51).

Olguların 1/3'ünde anormal p53 boyanması, yarısında p16 overekspresyonu mevcuttur (51). Ayrıca PAX8, CK7, CAM 5.2, BerEP4 ve 34βE12 ile pozitif boyanırken, CK20, WT1, ER ve PR negatiftir (51). En yaygın mutasyonlar; TP53 (%46), PIK3CA (%36), PPP2R1 (%36), FBXW7 (%25), ARID1A (%21), PIK3R1 (%18), SPOP (18%) CCNE1 (% 18) ve ERBB2 (% 11)'dir (35). TCGA'nın moleküler sınıflamasına göre ise ~%33 TP53 mutasyonu, ~%20 MMR bozukluğu ve ~%6 POLE mutasyonu izlenir (51). Berrak hücreli karsinomun ayırıcı tanısında, sekretuar karsinom, seröz karsinom ve yolk sac tümörü bulunur. Sekretuar karsinom yapısal olarak daha glandüler olup sitolojik atipisi daha azdır. Berrak hücreli karsinomlar da seröz karsinomlar kadar atipiktir ancak seröz karsinomlarda tübülokistik büyüme paterni, berrak sitoplazma ve hyalinize stroma görülmez (35). Nadiren endometriumda da görülebilen yolk sac tümörü, genç hastalarda izlenir, berrak hücreli karsinomlarda bulunmayan *Schiller-Duval* cisimcikleri içerir, serum AFP düzeyleri yükselir ve immünhistokimyasal olarak da AFP ile immünreaktivite izlenir (35). 5 yıllık genel sağkalım oranları %55 ve %78 arasındadır (48,49,53).

2.2.3.4. Andiferansiye/Dediferansiye Karsinom: Endometriumun andiferansiye karsinomu herhangi bir yönde hücre farklılaşması olmayan, malign epitelyal neoplazidir (1). Dediferansiye karsinom ise, andiferansiye komponent yanında, diferansiye olan kısımlar (FIGO derece 1 ya da 2 EK) da içeren tümörlerdir (1). Hastalar peri/postmenopozal olabilirler ve ortalama görülme yaşı 55'tir. Başvuru şikayetleri sıklıkla postmenopozal kanama ve daha geri planda abdominal ağrıdır. Andiferansiye karsinomlar tüm endometrial karsinomların yaklaşık %2'sini oluşturur (1). Makroskopik olarak andiferansiye karsinom geniş, polipoid, 2-15 cm boyutlu polipoid kitleler şeklindedir, nekroz sıktır ve alt uterin segment tutulumu çoğu hastada mevcuttur (1). Andiferansiye karsinom tabakalar oluşturmuş, monoton görünümlü, küçük-orta boyutlu, nükleus/sitoplazma oranı artmış, diskoheziv hücrelerden oluşur. Gland yapısı görülmez ancak nadiren keratinizasyon bulunabilir (1). Daha az sıklıkla miksoid stroma, pleomorfik, iğsi ya da rabdoid hücreler görülebilir. Mitotik aktivite yüksek (> 25 mitoz/2mm^2), coğrafik nekroz sıktır. Andiferansiye karsinomların %40'ı, çoğunlukla FIGO derece 1 ve 2 EK'lerden oluşan diferansiye bir komponent içerir, yüksek dereceli diferansiye komponent (FIGO derece 3 EK ve seröz karsinom) de çok nadiren görülebilir (54,55). Andiferansiye karsinomların, lenfoma, plazmasitom,

yüksek dereceli endometrial stromal sarkom ve küçük hücreli karsinomlarla ayrıcı tanısı yapılmalıdır (1). İmmünhistokimyasal olarak hücrelerde epitelyal membran antijeni, CK8/18 ve vimentin ekspresyonu görülürken, ER, PR, E-kaderin, PAX8 ve pansitokeratin sıklıkla negatiftir. Kromogranin, sinaptofizin ve CD138 ile vakaların bir kısmında düşük seviyede ekspresyon görülür (35). Vakaların yaklaşık yarısında MLH1 ve PMS2 ekspresyonu kayıptır (51). PTEN, PIK3CA ve/veya PIK3R1 mutasyonlarını içeren PI3K yolağının aktivasyonu tümörlerin yarısından çoğunda izlenir (54,56). SMARCA4 (BRG1), SMARCB1 (INI1) veya hem ARID1A hem de ARID1B'yi içeren inaktive edici mutasyonların varlığı andiferansiye/dediferansiye karsinom tanısını destekler (57). POLE mutasyonu varlığı iyi prognozla ilişkilidir (58). SWI/SNF protein defekti izlenen grup daha agresif seyirlidir (59,60). MMR proteinlerinde kayıp prognostik değildir ancak immunoterapi gibi teröpatik imkanlar sunabilir (1). Andiferansiye/dediferansiye karsinomlar agresif tümörlerdir, hastaların %50'si tanı anında evre III ya da evre IV olup, lenf nodu yayılımı sıktır (61). Andiferansiye/dediferansiye karsinomların sağkalım oranları FIGO derece 3 EK'lerden oldukça kötüdür (%25'e karşı %60) (61).

2.2.3.5. Mikst Karsinom: Mikst karsinomlar, en az bir komponenti seröz ya da berrak hücreli karsinom olan, iki veya daha fazla endometrial karsinom tipinden oluşan tümörlerdir. H&E kesitlerde tanınabilecek düzeyde herhangi bir miktardaki seröz ya da berrak hücreli karsinom, mikst karsinom tanısı vermek için yeterlidir (62). Mikst endometrioid ve seröz karsinomlar, tüm endometrial karsinomların yaklaşık %10'unu oluşturur (63). En sık görülen kombinasyon endometrioid ve seröz karsinom birlikteliğidir (62). Endometrial karsinomun küçük bir parçası seröz karsinom bileşeninden oluştuğunda, hastanın, saf seröz karsinom hastaları ile aynı prognoza ve metastaz riskine sahip olduğu öne sürülmüştür (64). Genellikle tümör her bir bileşenin moleküler özelliklerini sergiler ancak bazı örtüşen özellikler ve bir takım moleküler belirsizlikler olabilir (65). Endometrial karsinomun en az iki tipi histolojik ve immünhistokimyasal olarak tanımlanmalıdır. Bu tanı kategorisi endometrioid, berrak hücreli ve seröz karsinomların değişik morfolojik varyantları veya belirsiz morfolojili karsinom, dediferansiye karsinom ve karsinosarkom için kullanılmamalıdır (1). Bu tümörlerin davranışı yüksek dereceli bileşen tarafından belirlenir (66). Bu nedenle bu

tümörler, seröz ya da berrak hücreli komponentlerin yüzdesine bakılmaksızın yüksek dereceli olarak raporlanır (1).

2.2.3.6. Diğer Endometrial Karsinomlar: Mezonefrik adenokarsinom mezonefrik kalıntıların malign transformasyonu sonucu gelişir ve en sık serviskte izlenir (67). Primer uterin mezonefrik karsinom tanısı için servikal orijin dışlanmalıdır (1). Mezonefrik benzeri adenokarsinom, mezonefrik benzeri farklılaşmaya benzeyen adenokarsinomdur. Tüm endometrial karsinomların yaklaşık %1'ini oluşturur (68). Mezonefrik ve mezonefrik benzeri adenokarsinomların etiyolojisi bilinmemektedir (1). Primer skuamöz hücreli karsinom, tamamen skuamöz farklılaşmaya sahip karsinomdur ve tüm endometrial karsinomların %0,5'inden azını oluşturur (1). Primer skuamöz hücreli karsinom; kronik inflamatuar durum, uzun süreli piyometra, iktiyozis uteri, ışınlanma öyküsü ve HPV ile ilişkilendirilmiştir (69,70). Primer gastrik (gastrointestinal) tip müsinöz karsinomlar, müsinöz gastrik/gastrointestinal özellikleri olan çok nadir tümörlerdir (71). Etiyolojisinde bilinen spesifik bir özellik yoktur. Mezonefrik ve mezonefrik benzeri karsinomların patogenezinde büyük ölçüde 1q kazançlı KRAS mutasyonları ve daha az oranda ARID1A mutasyonları rol oynar (72–74). Nadir durumlarda yüksek riskli HPV dışında, primer endometrial skuamöz hücreli karsinom için ayırt edici moleküler değişiklik tanımlanmamıştır. Gastrointestinal tip müsinöz endometrial karsinomlar MMR defektif olabilir (75). Skuamöz hücreli karsinomlar makroskopik olarak kesit yüzeyleri keratinizasyona bağlı beyaz renkli kondilom benzeri görünüme sahip olabilir ya da diğer tümörlerden belirgin bir fark görülmeyebilir (69,70). Mezonefrik ve mezonefrik benzeri karsinomlar; papiller, duktal, retiform, solid ya da iğsi yapılanma gösteren, lümeninde kolloid benzeri eozinofilik materyale sahip küçük bezler ya da tübüllerden oluşan çeşitli histolojik özellikler içerir (1). Tümör hücreleri; veziküler nükleuslu, sıklıkla angülasyon ve üst üste binme gösteren orta derecede atipik hücrelerdir. İmmünhistokimyasal olarak ER ve PR komplet negatiftir, p53 ile mutasyonel boyanma izlenmez (1). Tipik olarak diffüz GATA3 ekspresyonu (çok solid ve iğsi alanlar dışında) ile değişken derecelerde TTF1, kalretinin ve CD10 (luminal) boyanması mevcuttur (72,73,76,77). GATA3 ve TTF1, ters bir boyanma paterni gösterebilir (77). Mezonefrik benzeri adenokarsinom yeni tanımlanmış bir antite olup, sınırlı sayıda veri, agresif davranışa işaret eder (68,72). Primer endometrial skuamöz hücreli karsinom, diğer bölgelerde görülen

skuamöz hücreli karsinomlara özgü malign özellikleri sergiler ancak bazı durumlarda glikojenize epitelden oluşan ve geniş alanlar kaplayan, aldatıcı derecede sakin görünen morfoloji sergileyebilir (69,70). Gastrik tip müsinöz karsinom, goblet hücresi içerebilen ve müsin sekrete eden epitelle çevrili glandlardan meydana gelir (71). Nükleus tipik olarak düşük derecelidir. Skuamöz ve müsinöz karsinomların gidişatı, evre ile bağlantılıdır (1).

2.2.3.7. Karsinosarkom: Karsinosarkomlar, yüksek dereceli karsinomatöz ve sarkomatöz komponent içeren bifazik tümörlerdir. Yeni DSÖ sınıflamasında "karsinosarkom" terimi, "malign mikst müllerian tümör" terimine tercih edilmiştir (1). Karsinosarkomlar, tüm uterin malignitelerin yaklaşık %5'ini oluşturur (51). EK'lerde olduğu gibi karsinosarkomlar da, obezite, ekzojen hormon kullanımı ve tamoksifen kullanımı gibi hiperöstrojenizme yol açan faktörlerle ilişkilidir, ayrıca hastaların yaklaşık %37'sinde pelvik radyasyon öyküsü mevcuttur (51). Hastalar çoğunlukla vajinal kanama şikayetiyle başvurur ancak abdominal ağrı ya da palpabl kitle şeklinde de ortaya çıkabilir. Makroskopik incelemede tümör, endometrial boşluğu dolduran polipoid bir lezyon veya komşu pelvik organları sıkıştıran ve deforme eden hacimli ve heterojen bir uterin kitle olarak ortaya çıkabilir (51). Nekroz, kanama ve kistik dejenerasyon sıktır. Tümörler tipik olarak keskin sınırla ayrılan, her bir bileşeni rahatça farkedilebilen epitelyal ve mezenkimal komponentten meydana gelir. Vakaların %40-60'ında sarkomatöz komponent baskındır (52). Karsinomatöz bileşen en sık seröz, daha az sıklıkla yüksek dereceli bir endometrioid morfoloji sergiler; ek olarak, tipik berrak hücreli, skuamöz, küçük hücreli nöroendokrin veya andiferansiye karsinom alanları da gözlemlenebilir. Mezenkimal komponent genellikle spesifiye edilemeyen yüksek dereceli sarkomdan oluşur ancak heterolog elemanlar (rabdomyosarkom, kondrosarkom, nadiren osteosarkom) da gözlenebilir (1). Derin myometrial invazyon ve LVİ, tümörlerin sırasıyla %30-45 ve %36-40'ında mevcuttur (78,79). Karsinosarkom metastazlarının morfolojisi değişkendir ancak vakaların yaklaşık %90'ı karsinomatöz komponenti içerir (80). Karsinosarkomların %60-78'i yüksek kopya sayılı, %22-38'i düşük kopya sayılı, %5'inden azı ise POLE ultramutasyonlu ya da MMR defektif olarak gruplandırılır (81,82). FIGO evre I-II hastalığı olanlarda 5 yıllık sağkalım oranı %60 iken, evre III ve IV olanlarda sırasıyla %25 ve %10'dur (78,83). İleri evreye ek olarak, boyutun 5 cm'den büyük olması,

myometrial invazyon oranının %50'den fazla olması, LVİ ve sarkom alanlarının baskınlığı, bağımsız kötü prognostik farktörlerdir (1). Sarkomatöz bileşende heterolog elemanların varlığı (özellikle rabdomyosarkom), bazı çalışmalarda daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (51). Hastalarda histerektomi ve salpingo-ooferektomi yanında bölgesel lenfadenektomi, omentektomi ve peritoneal biyopsileri içeren evreleme cerrahisi uygulanır. Sisplatin bazlı kemoterapiler metastatik hastalığı olan hastalarda ilerlemeyi önlerken, radyoterapi bölgesel nükslerin görülme sıklığını azaltabilir (51).

2.2.4 Derecelendirme Sistemi

Endometrial karsinomların derecelendirmesinde yapısal ve sitolojik özellikler değerlendirilir (Tablo 2.3). Histolojik alt tiplerin belirlenmesine ek olarak histolojik derecenin belirlenmesi de tadavinin planlanması ve prognozun belirlenmesinde önemlidir. Düşük dereceli tümörler genellikle korpusa sınırlıdır ve prognozları iyidir, yüksek dereceli tümörlerde ise prognoz daha kötüdür. Endometrial tümörlerin yapısal derecelendirmesi FIGO derecelendirme sistemine göre yapılır. Buna göre; %5'ten az solid alan içerenler derece 1, %6-50 arası solid alan içerenler derece 2, %50'den fazla solid alan içerenler derece 3 olarak değerlendirilir (1). Solid alanlar değerlendirilirken skuamöz diferansiasyon alanları solid komponente dahil edilmemelidir. Tümörler ayrıca nükleer olarak da derecelendirilmelidir. Yuvarlak, lenfositin 2-3 katı boyutlu, düzgün şekilli, belirgin kromatin kümeleşmesi ve belirgin nükleolleri olmayan nükleuslar derece 1, lenfosit çapının 6 katından büyük boyutlu, düzensiz şekilli, pleomorfik, kaba kromatinli, belirgin bir veya daha fazla makronükleol içeren nükleuslar derece 3, derece 1 ve 3 arasında özellikleri olan nükleuslar da derece 2 olarak değerlendirilir (35). FIGO derecelendirmesi ile uyumsuz, belirgin sitolojik atipi varlığında (tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında), derece 1 basamak yükseltilir. Ancak böyle bir durumda seröz karsinom olasılığı da dışlanmalıdır (1). Prognostik olarak anlamlı bir fark yaratan tümörleri tanımlamak ve tekrarlanabilirliği arttırmak için, derece 1 ve 2 tümörlerin düşük dereceli, derece 3 tümörlerin yüksek dereceli olarak sınıflandırıldığı ikili derecelendirme sistemi önerilmiştir (84). Seröz karsinom, berrak hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinomlar FIGO sistemi ile derecelendirilmemelidir, ilk ikisi tanımı gereği yüksek derecelidir (85).

Tablo 2.3: Endometrial karsinomlarda yapısal ve sitolojik derecelendirme (35,85)

Yapısal Özellikler	FIGO Derece	Sitolojik Özellikler
%5'ten az solid alan	1	Oval/elonge nükleuslar, gruplaşma göstermeyen kromatin, küçük nükleoller, az sayıda mitoz
%6-50 arası solid alan	2	Derece 1 ve 3 arası özellikler
%50'den fazla solid alan	3	Büyük/pleomorfik nükleuslar, kaba kromatin, belirgin nükleoller, çok sayıda mitoz

2.2.5. Endometrial Kanserlerde Evreleme

1988 yılına kadar klinik bulgulara dayalı olan evreleme sistemi, FIGO tarafından cerrahi ve histopatolojik bulgulara dayanarak güncellendi (86). Endometrial kanser evrelemesi, myometrial invazyon derecesi, servikal stromal tutulum, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz gibi çeşitli faktörleri içermektedir (85). Günümüzde endometrial kanser, FIGO ve Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından oluşturulmuş kriterlere göre evrelenmektedir.

FIGO evrelemesi (Tablo 2.4) 2018 yılında revize edilmiş olup evreler, derece 1, 2 ve 3 tümörlerin tümü için kullanılmaktadır. Endoservikal glandüler tutulum evre II değil, evre I olarak raporlanmalı, pozitif batın sitolojisi ayrıca belirtilmelidir (87).

Tablo 2.4: FIGO 2018 cerrahi evreleme sistemi (87)

Evre I	Tümör uterin korpusta sınırlı
IA	Tümör myometriumun yarısından azına invaze
IB	Tümör myometriumun yarısına ya da yarısından fazlasına invaze
Evre II	Tümör servikal stromaya invaze ancak uterusta sınırlı
Evre III	Lokal ve/veya bölgesel tümör yayılımı
IIIA	Tümör uterin ve/veya adneksiyal serozaya invaze
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial yayılım mevcut
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu mevcut
IIIC1	Pelvik lenf nodu metastazı mevcut
IIIC2	Pelvik lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın paraaortik lenf nodu metastazı mevcut
Evre IV	Tümör mesane ya da bağırsak mukozasına invaze ve/veya uzak metastaz mevcut
IVA	Tümör mesane ve/veya bağırsak mukozasına invaze
IVB	İntraabdominal metastaz ve inguinal lenf nodu tutulumları da dahil uzak metastaz mevcut

Amerikan Ortak Kanser Komitesi'nin önerdiği TNM evrelemesine göre tümör derinliği (T), lenf nodu durumu (N) ve metastaz varlığı (M) değerlendirilmektedir. AJCC'nin 2017 yılında yayınlanan 8. baskısına göre uterin korpus tümörleri TNM evrelemesi ve evre grupları Tablo 2.5 ve Tablo 2.6'da özetlenmiştir (88). Metastaz sadece sentinel lenf nodu biyopsisinde tespit edildiyse N kategorisinin sonuna (sn) eki eklenmelidir (88).

Tablo 2.5: AJCC 8. baskı TNM evrelemesi (88)

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
T1	Tümör korpus uteriye sınırlı, endoservikal glandüler tutulum dahil
T1a	Tümör endomertiuma sınırlı ya da myometriumun yarısından azına invaze
T1b	Tümör myometriumun yarısından fazlasına invaze
T2	Tümör servikal stromal dokuya invaze ancak uterusta sınırlı (Endoservikal glandüler tutulumu İÇERMEZ.)
T3	Tümör seroza, adneks, vajina veya parametriuma invaze
T3a	Tümör seroza ve/veya adnekse invaze (direkt yayılım veya metastaz)
T3b	Vajinal tutulum (direkt yayılım ya da metastaz) veya parametrial tutulum
T4	Tümör mesane ve/veya bağırsak mukozasına invaze (büllöz ödem tümörü T4 olarak sınıflamak için yeterli değildir)
Bölgesel Lenf Nodu (N)	
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N0(i+)	Bölgesel lenf nodunda 0,2 mm'den küçük izole tümör hücreleri mevcut
N1	Pelvik lenf nodu metastazı
N1mi	Pelvik lenf noduna 0,2 mm'den büyük, 2 mm'den küçük metastaz
N1a	Pelvik lenf nodunda 2 mm'den büyük metastaz
N2	Pelvik lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın paraaortik lenf nodu mestastazı varlığı
N2mi	Pelvik lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın paraaortik lenf nodunda 0,2 mm'den büyük, 2 mm'den küçük mestastaz varlığı
N2a	Pelvik lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın paraaortik lenf nodunda 2 mm'den büyük mestastaz varlığı
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut (inguinal lenf nodu, intraperitoneal, akciğer, karaciğer veya kemik metastazları dahil) (pelvik ve paraaortik lenf nodları, vajen, uterus serozası ve adneks metastazı hariç)

Tablo 2.6: AJCC'nin prognostik evre grupları (88)

T	N	M	Evre Grubu
T1	N0	M0	I
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T3a	N0	M0	IIIA
T3b	N0	M0	IIIB
T1-T3	N1/N1mi/N1a	M0	IIIC1
T1-T3	N2/N2mi/N2a	M0	IIIC2
T4	Herhangi N	M0	IVA
Herhangi T	Herhangi N	M1	IVB

Korpusa sınırlı endometrial karsinomlar evre I olup, primer endometrial karsinomların yaklaşık dörtte üçü evre I'dir (85). Evreleme, histerektomi materyalinin cerrahi ve patolojik olarak incelenmesine dayanmaktadır (85). Endometrial kanserlerde doğru tedavi seçeneğini belirleme ve prognozu öngörmede önemlidir.

2.2.6. Prognostik Faktörler

Birçok değişken endometrial adenokarsinomların davranışını etkiler. Bu değişkenler klinik ve patolojik faktörler olarak ayrılabilir. Klinik faktörler ırk, hastanın tanı anındaki yaşı ve tümör evresidir (34). Patolojik faktörler ise; tümör derecesi, histolojik tip, tümör boyutu, myometrial invazyon derinliği, vasküler invazyon ve tümörün uterus dışında retroperitoneal lenf nodlarına, periton boşluğuna veya adneksle yayılmasıdır (34). Ayrıca TCGA çalışmasında ortaya çıkan yeni moleküler sınıflama da endometrial kanserlerde prognostik bilgi sağlar.

Yaşlı hastalar, gençlere kıyasla daha yüksek evre ve derecesi olan tümörlere sahiptir, bu olay sağkalımı etkilemektedir. Ancak spesifik olarak, 50 yaşından sonra

sağkalım oranı %80'in altına düşer ve sağkalımdaki bu düşüş, hastaların cerrahi evresindeki veya tümörün derecesindeki farklılıklarla ilgili değildir (89). Beyaz ırk, siyah ırka göre daha yüksek bir sağkalım oranına sahiptir, bu bulgu, kısmen siyah kadınlar arasında daha yüksek evreli ve daha yüksek dereceli tümörler ile açıklanmaktadır. Ek olarak, siyah ırkta seröz karsinom gelişme olasılığı daha yüksektir. 136 siyah, 135 beyaz ırktan hastanın 10 yıllık sağkalımını karşılaştıran bir çalışmada, sağkalım oranları sırasıyla %40 ve %72 olarak bulunmuştur (90).

Histolojik tip, endometrial karsinomda önemli bir prognostik faktördür. Düşük dereceli EK ve müsinöz adenokarsinom, iyi prognoz ile ilişkilidir, aksine, seröz, berrak hücreli, yüksek dereceli endometrioid ve andiferansiye karsinomlar, %30 ila %70 arasında değişen 5 yıllık sağkalım oranları ile kötü prognozla ilişkilidir (51).

Tümörün evresi, endometrial karsinom için bilinen en önemli prognostik faktördür ancak çoğu vaka, iyi prognozlu olan evre I'de teşhis edilir (34). Evre I tümörlü hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %94, evre 2 tümörlerde %84 ve evre 3 tümörlerde %72 olarak bildirilmiştir (91).

Myometrial invazyon erken evreli endometrial karsinomlarda, ekstrauterin yayılım, pelvik ve paraaortik lenf nodlarına metastaz riski ile ilişkili olduğundan, bağımsız prognostik bir faktördür (51). Klinik olarak evre I tümörü olan 400 hastada yapılan çalışmada, endometriuma sınırlı tümörü olanlarda 5 yıllık sağkalım %93, myometriumun üst 1/3'üne invaze olanlarda %91, orta 1/3'üne invaze olanlarda %84 ve alt 1/3'üne invaze olanlarda %59 olarak bulunmuştur (91).

Lenfovasküler invazyon, tümör nüksünün bağımsız bir prediktörüdür ve artmış lenf nodu metastazı riski ile ilişkilidir (51). Fokal ile yaygın LVİ (≥ 5 damar) ayrımının prognostik olarak farklı olabileceği belirtilmiştir (92,93). MELF tipi invazyon LVİ ile ilişkilidir ancak çok değişkenli bir analizde kötü prognozla ilişkili bulunmamıştır (94).

Klinik evre I hastalarda lenf nodu metastazlarının sıklığı, myometrial invazyonun derinliği ve tümör derecesi ile ilişkilidir. Pelvik lenf nodlarında metastaz olan hastaların prognozu, paraaortik lenf nodları pozitif olan hastalardan daha iyidir (51).

Servikal stromal invazyon, FIGO evre II'ye karşılık gelir; doğrudan invazyon veya lenfatik yayılmaya sekonder olarak ortaya çıkabilir. Evre II tümörü olan hastalar,

diğer prognostik faktörlerle (derin myometrial invazyon, yüksek histolojik derece vb.) eşleşen evre I tümörlü hastalarla karşılaştırıldığında, sağkalımda istatistiksel bir fark yoktur (51). Yine de radyasyon tedavisi amaçlı servikal tutulumun varlığı ve yaygınlığı belirtilmelidir.

Adneksiyal tutulum, serozal invazyon ve peritoneal sitolojinin pozitif olması, evre IIIa endometrial kanser göstergesidir. İzole adneksiyal yayılımı olan hastalarda bildirilen 5 yıllık hastalıksız sağkalım %71 ila %86 arasında değişmektedir (95). Serozal invazyon, yüksek oranda uzak yayılım ve kötü prognozla ilişkilidir (96). Ekstrauterin hastalık bölgesinin sayısı, hastalığın nüksü ve prognozu ile ilişkilendirilmiştir. Bir, iki, üç veya daha fazla ekstrauterin hastalığı olan, patolojik evre III hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranlarının %68, %56 ve %0 olduğu saptanmıştır (97).

Pozitif peritoneal sitoloji; yüksek histolojik derece, derin myometrial invazyon ve ekstrauterin yayılım ile ilişkilendirilmiştir. Bu özellik, güncel FIGO evrelemesinden çıkarılmıştır (51).

Hormon reseptörlerinin, endometrial kanserlerde prognozu öngörmede önemli olduğu düşünülmektedir. Yüksek ER ve PR seviyeleri iyi prognozla ilişkiliyken, yüksek HER2 seviyesi kötü gidişat ile ilişkilidir (98).

2013 yılında TCGA, cerrahi sonrası hasta yönetimi açısından prognozu tahmin edebilecek 4 moleküler alt grup tanımlamıştır: POLE ultramutasyonlu grup, MMR defektif-hipermutasyonlu grup, p53 mutant- yüksek kopya sayılı grup ve spesifik moleküler profili bulunmayan- düşük kopya saylı grup (41). P53 mutant-yüksek kopya sayılı grubun, düşük kopya sayılı gruba göre 3–5 kat daha fazla olan ölüm veya progresyon/hastalık nüksü riski mevcuttur ancak klinikopatolojik faktörlere göre ayarlandıktan sonra bu risk 2 kat olarak hesaplanmıştır (99). Bu, bir yandan, TP53 mutasyonunun güçlü ve bağımsız bir prognostik değere sahip olduğunu, diğer yandan diğer klinikopatolojik faktörlerin prognozun kötüleşmesinde hala önemli olduğunu göstermektedir (100). MMR defektif grup, düşük kopya sayılı gruba kıyasla 1.5-2 kat artmış risk gösterir ve bu, klinikopatolojik faktörler için ayarlama yapıldıktan sonra önemsiz hale gelir (100). POLE mutasyonlu grup ise prognozu en iyi olan gruptur (1).

2.2.7. Endometrial Karsinomların Yönetimi

Histerektomi ve bilateral salfingo-ooferektomiyi içeren cerrahi yaklaşım, endometrial karsinom tedavisinin temelini oluşturur. Yüksek dereceli tümörlerde ve tutulum açısından şüpheli durumlarda peritoneal sitoloji, pelvik ve paraaortik lenf nodu örneklemesi ile omentum örneklemesi yapılabilir. Yüksek dereceli ve endometrioid dışı kanserlerde, derin myometrial invazyon, servikal ve adneksiyal tutulum varlığında, en sık görülen lokal nüks komplikasyonunu engellemek için brakiterapi ya da eksternal radyoterapi uygulanabilir (51). Yaygın hastalığı olan hastalarda progestasyonel hormonlar ve sitotoksik kemoterapi rejimleri kullanılır. Düşük dereceli endometrial kanserlerde, doğurganlık hedefi olan kadınlara yönelik progestinlerle tedavi seçeneği de mevcuttur ancak bu tedavi sadece karsinomun ilerlemesini durdurmak veya yavaşlatmak için kullanılır (51). Hastada okült ileri evre kanserin veya subklinik adneksiyal tutulumun olabileceği ve hastalığın progrese olabileceği unutulmamalı, sıkı klinik takip yapılmalıdır.

2.3. PTEN

Fosfataz ve tensin homoloğu, insan sporadik kanserlerinde yaygın olarak inaktive edilen bir tümör baskılayıcı gendir. İlk olarak 1997 yılında iki bağımsız araştırma grubu tarafından beyin, prostat ve mesane tümörlerinde sıkça delesyon gösterdiği görülen 10q23.3 üzerinde çalışılırken tespit edildi (101,102). Germline PTEN mutasyonları ayrıca, otozomal dominant sendromu olan hastalarda saptandı, bu hastalıklar PTEN hamartomatöz tümör sendromları olarak adlandırılır (103). Bu sendrom çok sayıda hamartom varlığı, çeşitli organlarda kanser yatkınlığı ve nörolojik semptomlarla karakterizedir. Kanseri indüklemek için tam bir inaktivasyona ihtiyaç duyan ve retinoblastom geni çalışmalarına dayanan klasik tümör baskılayıcı modellerin aksine PTEN fonksiyonunun kısmi kaybı bile, karsinogenez ve kanser ilerlemesi üzerinde dramatik bir etkiye sahiptir (103,104). PTEN, sınıf I fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K), AKT ve rapamisinin mekanik hedefi (mTOR) tarafından tanımlanan, genomik stabilite, hücre döngüsü, hücre farklılaşması, apoptoz ve gen ekspresyonu dahil olmak üzere, çok çeşitli temel hücresel süreçleri kontrol eden sinyal yolunun önemli bir negatif düzenleyicisidir (105–107). PTEN proteini, PI3K-AKT sinyal yolağındaki, PIP3'ü defosforile ederek bifosfanata çeviren bir lipid

fosfatazdır. Fonksiyonel PTEN proteininin olmaması PI3K'nın etkisini yitirmesine ve kontrolsüz PIP3 üretimine neden olur. Şimdiye kadar, over kanseri, kolorektal kanser, meme kanseri ve mide kanseri dahil olmak üzere, PTEN'in insan kanserlerinde sıklıkla mutasyona uğradığını bildiren bir dizi çalışma mevcuttur (16). Bu yolun hedeflenmesi, kanser tedavisi için çekici bir strateji haline gelmiş ve aktive edilmiş PI3K sinyaline karşı koymak için tasarlanmış çok sayıda bileşiğin geliştirilmesine yol açmıştır. Ancak klinik başarı, B hücre malignitelerinin tedavisi için, PI3K delta inhibitörü olarak kullanılan idelalisibin onaylanmasıyla sınırlıdır (105). Endometrial kanserlerde PTEN mutasyonları en yaygın genetik değişikliktir ve vakaların %37-83'ünde, özellikle de erken evrelerde tanımlanmıştır (18,19). EK patogenezinde kapsamlı deneysel çalışmalar yoluyla, östrojenin PTEN ekspresyonunu inhibe ettiği bulunmuştur (108–110). Buna ek olarak Lin ve arkadaşları, endometrial kanser riskini azaltan kombine oral kontraseptif veya levonorgestrelli rahim içi araç kullanan kadınların normal endometriyumunda, PTEN kaybının daha az sıklıkta olduğunu bildirmiştir (111,112).

PTEN kaybı, AEH, EİN ve EK'lerde ayırıcı tanıda, prekürsör lezyonlardan kanser gelişme riskini öngörmede ve prekürsör lezyonlara eşlik eden eş zamanlı kanser varlığının araştırılmasında kullanılmaktadır. Böylelikle hasta yönetimine katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Ayrıca EK'ler, gelişebilecek hedefe yönelik tedavi seçeneklerine adaydır. TCGA'nın moleküler sınıflamasına göre, POLE ultramutasyonlu, MMR defektif-hipermutasyonlu, spesifik moleküler profili bulunmayan-düşük kopya sayılı ve p53 mutant-yüksek kopya sayılı gruplarda PTEN mutasyonu oranı sırasıyla %94, %88, %77 ve %15'tir (41). Bu da PTEN'in prognostik önemi olabileceğini düşündürmektedir.

2.4. ARID1A

Endometrial karsinomlarda mutasyona uğrayan diğer bir tümör baskılayıcı gen ARID1A'dır. ARID1A, ATP'ye bağlı polimorfik BRG / BRM ile ilişkili faktör (BAF) kromatin yeniden modelleme biriminin çekirdek üyesidir (113). 1p36.11 bölgesinde bulunan ARID1A geni, SWI / SNF kromatin yeniden modelleme kompleksinin anahtar bileşeni olan BAF250a proteinini kodlar (20,114). ARID1A, SWI / SNF kompleksindeki tüm bileşenlerde en yüksek mutasyon oranına sahiptir (113). SWI / SNF kompleks mutasyonları, tüm insan kanser türlerinin %20'sinde bulunur (115,116)

ve bu kompleks; diferansiasyon, proliferasyon, DNA onarımı ve tümör süpresyonu gibi temel süreçlerde rol oynar. ARID1A mutasyonları, çoğunlukla çerçeve kayması veya anlamsız mutasyon şeklinde olup, tümör süpresör genlerin karakteristik bir özelliği olan protein ekspresyonunda azalma ve işlev kaybına neden olur (117). ARID1A inaktivasyonunun potansiyel olarak c-myc'yi içererek hücre döngüsünde ilerlemeyi arttırdığı ve böylece kanser hücrelerinde kontrolsüz hücresel proliferasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir (21). ARID1A en sık endometriozis ile ilişkili olan berrak hücreli ve endometrioid over kanserleri ile uterin EK'lerde mutanttır (118). Hem düşük hem de yüksek dereceli EK'lerin yaklaşık %30-40'ında mutasyona uğrar, ancak seröz endometrial karsinomlarda mutasyon izlenmez (21,22,119). Endometrial karsinomun moleküler genetik yapısı, TCGA tarafından kapsamlı bir şekilde aydınlatılmış ve ARID1A (% 33), PTEN (% 65), PIK3CA (%53) ve CTNNB1 (%30) dahil olmak üzere iyi bilinen kanser sürücü genlerinde somatik mutasyonların yüksek frekansları tespit edilmiştir (41,120). Bazı çalışmalar, ARID1A mutasyonunun MMR eksikliği ve normal p53 ekspresyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (121,122). Ayrıca kompleks atipili hiperplazide ARID1A kaybı, malign transformasyon ve eşzamanlı EK ile ilişkili bulunmuştur (123). Epitelyal-mezenkimal transformasyon ile myometrial invazyonu kolaylaştırdığı düşünülmüştür (124).

ARID1A ekspresyonunun kaybı EK'lerde karsinogenezde önemli rol oynar. Bu nedenle, ARID1A ekspresyon kaybının, EK'lerde nüksü, tedavi yanıtını ve genel sağkalımı tahmin etmedeki yararını belirlemek önemlidir. Spesifik moleküler profili bulunmayan moleküler alt grupta ARID1A kaybının, kötü prognozla ilişkili olabileceğini gösteren çalışma mevcuttur (125). Ayrıca ARID1A mutasyonları gibi epigenetik sürücü mutasyonların, tümör immün fenotipini, T hücre bağışıklığını ve kanser immünoterapisinin etkinliğini şekillendirebileceği düşünülmektedir (113).

2.5. PAX2

PAX2 geni (10q24.31), embriyogenezde ve hücre proliferasyonunun desteklenmesinde aktif bir transkripsiyon faktörü olan PAX2 proteinini (Paired-box protein 2) kodlar (126). PAX2, kadınlarda uterus ve overlerin gelişimi için gereklidir ve endometriumun kendini yenilemesinde ve hücre proliferasyonunda önemli bir rolü vardır (23). Ayrıca merkezi sinir sistemi, göz, kulak ve genitoüriner sistemin normal

gelişiminde de rol oynar. Wolfian kanal türevleri ile böbreklerde ekspresyonu tanımlanmıştır ve renal hücreli karsinom, Wilms tümörü ve nefrojenik adenomun tanısal bir belirteci olarak kullanılabilir (127). Müllerian kanal türevlerinin (fallop tüpleri, uterus, serviks ve üst vajina) bir belirteci olarak da tanımlanmıştır (128).

Normal endometrial glandüler hücreler, immünohistokimyasal olarak PAX2'nin nükleer ekspresyonuna sahiptir. Proliferatif endometriumdaki bezlerin, sekretuar endometrium ve alt uterin segmentlerdeki bezlerden daha yüksek düzeyde PAX2 boyanmasına sahip olduğu görülmüştür (128).

Endometrial malign transformasyonda PAX2 fonksiyon kaybının meydana geldiğini gösteren veriler mevcuttur (24), ancak bazı çalışmalarda EK'de ekspresyonun arttığı da gösterilmiştir (129–131). Hücre kültüründeki deneyler, PAX2 geninin östrojen ve tamoksifen tarafından endometrial karsinom hücre hatlarında aktive edildiğini, ancak normal endometriumda aktivasyonun gerçekleşmediğini ve PAX2'nin endometrial karsinogenezde olası bir anahtar düzenleyici olduğunu göstermektedir (23). PAX2'nin, normal endometriumda hipermetileyken, endometrial karsinomlarda hipometile olduğu saptanmıştır (23).

Yapılan çalışmalarda PAX2'nin, EİN'in EK'ye ilerlemesini ve progresyonsuz genel sağkalımı tahmin etmede yararlı olabileceği düşünülmektedir (132). Bazı çalışmalarda ayrıca, EİN'in kansere ilerleme riski yanında, progestin tedavisine yanıtın tahmininde de kullanılabileceği bildirilmiştir (127). Böylelikle PAX2 immünhistokimyası kullanılarak EİN için risk grupları oluşturulabilir, fazla ve az tedavi riskleri engellenebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 OLGU SEÇİMİ VE ÇALIŞMA GRUPLARININ BELİRLENMESİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, hastane otomasyon sisteminden 1 Ocak 2011-1 Ocak 2020 tarihleri arasında küretaj veya histerektomi materyalleri ile tanı almış toplam 225 olgu belirlendi. Parafin bloklarına ulaşılamayan 8 olgu, bloklarındaki hedef doku miktarı immünhistokimyasal değerlendirmeye yetmeyen 3 olgu, EK tanısı yanında SEİK tanısı da almış 1 olgu, doku takibinden kaynaklı olduğunu düşündüğümüz immünhistokimyasal boyanması yapılamayan 3 olgu, takiplerine ulaşılamayan 4 olgu ile sonraki biyopsisinde karsinom tanısı almış 9 EİN olgusu değerlendirmeye alınmadı. 97'si EK (39'u FIGO derece 1, 42'si FIGO derece 2, 16'sı FIGO derece 3), 33'ü EİN, 37'si AEH ve 30'u proliferatif endometrium olmak üzere toplam 197 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların H&E boyalı lamları arşivden alınarak retrospektif olarak yeniden değerlendirildi.

Olgu seçiminde, eski DSÖ sınıflamasına göre; basit atipisiz hiperplazi, kompleks atipisiz hiperplazi ve kompleks atipili hiperplazi tanısı almış hiperplazi olguları EİN sınıflamasına göre yeniden değerlendirildi. Daha önce kompleks atipili hiperplazi tanısı almış 31 olgu EİN grubuna dahil edildi, ayrıca atipisiz hiperplaziler grubunda değerlendirilen 2 olgu, değerlendiren her 2 patoloğun da (HTS, EP) ortak görüşü ile EİN kategorisine eklendi. Daha saf bir grup oluşturmak için sonraki biyopsisinde karsinom tanısı almış EİN vakaları çalışma dışına alındı.

Endometrioid adenokarsinomlarda histolojik derece, myometrial invazyon derinliği, adenomyozis durumu, uterin seroza, alt uterin segment ve servikal stroma tutulumları, diğer doku ve organ tutulumları, TNM evresi, polip zemini ile EİN varlığı ve EİN değişiklikleri verileri, patoloji raporları ile birlikte hazır H&E kesitler yeniden değerlendirilerek belirlendi. Hasta yaşı bilgileri patoloji raporlarından elde edildi. Hastanın 2. primer tümör varlığı, hastalıksız ve genel sağkalım süreleri, nüks ve ölüm varlığı, tanı anındaki menopoz, beden kitle indeksi (BKİ) ve parite durumu, hipertansiyon (HT) ve DM varlığı, ve advujan/neoadjuvan tedavi alıp almadığı verilerine, hastane otomasyon sistemimiz ile Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'mizin kayıtlarından ve hastalar aranarak ulaşıldı.

Projemiz, 15 Mayıs 2020 tarihli toplantının 2020.05.1.11.043 numaralı kararında belirtilen yazı ile Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Bkz. EK 1). Çalışmamıza ait tez konusu onay formu EK 2'de sunulmuştur.

3.2 HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME

Histomorfolojik parametrelerin değerlendirilmesi, EİN sınıflandırmasının oluşturulması ile EİN değişikliklerinin belirlenmesi ve parafin blokların seçimi iki patolog tarafından (HTS, EP), birbirlerinden bağımsız şekilde yapıldı. Uyumsuzluk olan vakalarda, çok başlı mikroskopta birlikte inceleme yapılarak karar verildi.

Histolojik derece (1/ 2/ 3), myometrial invazyon derinliği (<%50/≥%50), adenomyozis durumu (yok/ mevcut, kanser içermeyen/ mevcut, kanser içeren), uterin seroza tutulumu (var/ yok), alt uterin segment tutulumu (var/ yok), servikal stromal tutulum (var/ yok), diğer doku ve organ tutulumları, LVİ (var/ yok) ile T ve FIGO evreleri değerlendirildi.

Değerlendirilecek hazır parafin bloklar, yeterli lezyonel doku ve normal doku bulunan, EK olgularında mümkünse EİN içeren bloklar arasından seçildi. EİN değişiklikleri eozinofilik, mikropapiller, tubal, hobnail, sekretuar, skuamöz, müsinöz değişiklikler ve değişiklik yok olarak sınıflandırıldı (133,134).

3.3. İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEM

PAX2 ve ARID1A antikorları ile immünhistokimyasal analiz için seçilen bloklar, mikrotom ile 2 mikron kalınlığında kesilerek pozitif şarjlı lamlara alındı. Kesitler 60°C sıcaklıktaki etüvde 1 saat bekletilerek deparafinize edildi. Etüvden alınan kesitler oda sıcaklığında 10 dakika bekletildikten sonra Ventana BenchMark XT otomatik boyama cihazında (Roche, İndianapolis, ABD) multimer teknolojiye dayalı XT DAB V3 protokolü ile güçlendirici kullanılarak boyandı. Boyama işlemi bittikten sonra cihazdan alınan kesitler 5-10 dakika sabunlu suda yıkandı. Kurutularak %96'lık alkol ve ksilenden geçirilen lamlar, otomatik film kapama cihazında (Sakura, Tissue-Tek Film) kapatıldı.

PTEN antikoru ile immünhistokimyasal analiz için seçilen bloklar, mikrotom ile 2 mikron kalınlığında kesilerek pozitif şarjlı lamlara alındı. Hazırlanan kesitler,

Leica Bond III cihazında (Leica, Illionis, ABD), deparafinizasyon işleminden sonra, Leica Bond Polymer Refine Detection wDAB sekonder kiti ile Leica Bond Epitope Retrieval 2 RTU (EDTA pH:8,8) antijen geri kazanım solüsyonu uygulanarak boyandı. Cihazdan çıkarılan lamlar, %96'lık alkol ve ksilenden geçirilerek entellan ile kapatıldı.

Kullanılan her 3 antikorun klonu, markası, dilüsyon oranı ve inkübasyon süresi Tablo 3.1'de özetlenmiştir.

3.4 İMMÜNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

İmmünhistokimyasal değerlendirme ışık mikroskopu ile (Olympus CX53) yapıldı.

ARID1A değerlendirmesi için lenfositler, endotelyal hücreler ve stromal hücrelerdeki nükleer ekspresyon pozitif internal kontrol olarak kabul edildi. İnternal kontrolü pozitif olan olgularda, epitel hücrelerinin tamamında kayıp varsa olgu negatif olarak sınıflandırıldı. Pozitif boyanan olgular ise boyanma oranlarına göre düşük (0-%33), orta (%33-%66) ve yüksek (%66-100) ekspresyon gösterenler olarak gruplandı (135).

PAX2 immünhistokimyasal boyası için; boyanma yoğunluğu (0; negatif, 1; zayıf, 2; orta kuvvetli, 3; güçlü) ve boyanma yüzdesi (0; 0, 1; %0-33, 2; %34-66, 3; %67-100) ayrı olarak değerlendirilerek toplam skor (0 ve 6 arasında) belirlendi (136). Buna göre; 0/6; PAX2'nin tam kaybı, 2-3/6; azalmış ekspresyon olarak değerlendirildi (136,137). PAX2 için normal bez epiteli ve yüzey epitelindeki nükleer ekspresyon, pozitif internal kontrol olarak kabul edildi.

PTEN immünhistokimyasal boyası; boyanma yoğunluğu (0; negatif, 1; zayıf pozitif, 2; orta pozitif, 3; güçlü pozitif) ve boyanma yüzdesine göre (%0-5; 0 (negatif), %5-25; 1 (düşük), %25-75; 2 (orta), >%75; 3 (yüksek)) değerlendirilerek toplam skor negatif (0), + (1,2), ++ (3,4) ve +++ (5,6) şeklinde gruplandırıldı (138). Normal endometrium ve stromadaki panselüler ekspresyon pozitif internal kontrol olarak kabul edildi.

Tablo 3.1: Çalışmada kullanılan antikorların özellikleri

Antikor	Klon	Marka	Dilüsyon	İnkübasyon Süresi
PAX2	EP235 Rabbit Monoclonal Antibody	Cell Morque (Kaliforniya, ABD)	1:50	1 sa 32 dk
ARID1A	GTX129533 Rabbit Polyclonal Antibody	Genetex (Kaliforniya, ABD)	1:200	52 dk
PTEN	6H2.1 Mouse Monoclonal Antibody	DAKO (Kaliforniya, ABD)	1:70	40 dk

3.5 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalısmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli değişkenler için ortalama değer, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler; kesikli değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. Başlangıç analizleri olarak normal dağılımın değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Bağımsız iki grup arası karşılaştırmalarda, nonparametrik verilerde ki-kare testleri, uygulandı. İkiden fazla bağımsız gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik verilerde one-way ANOVA testi, non parametrik verilerde ki-kare testleri uygulandı; sağkalım analizleri için Kaplan-Meier sağkalım analizi gruplar arası sağkalım eğrilerini karşılaştırmak için Log rank analizi (Mantel Cox) kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

4.BULGULAR

4.1 DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULAR

Çalışmamıza katılan 197 kişinin yaş ortalaması 51,6±9,6 yıl olup, histolojik tanı kategorilerine göre minimum ve maksimum yaşlar, medyan yaş, yaş ortalamaları ve standart sapma değerleri Tablo 4.1'de verilmiştir. EK grubunun yaş ortalaması 56,9±9,4, EİN grubunun yaş ortalaması 49,3±8,5, AEH grubunun yaş ortalaması 44,9±5,1 ve proliferasyon grubunun yaş ortalaması 45,5±4,1'dir. 4 grup bir arada değerlendirildiğinde yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,670).

Tablo 4.1: Tüm olguların ve çalışma gruplarının yaş bilgileri

Histolojik Tanılar	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama ± standart sapma
EK (n=97)	26	82	57	56,9±9,4
EİN (n=33)	34	71	48	49,3±8,5
AEH (n=37)	36	54	46	44,9±5,1
Proliferasyon (n=30)	38	54	45	45,5±4,1
Toplam (n=197)	26	82	50	51,6±9,6

Endometrioid karsinomlarda FIGO derece 1, 2 ve 3 olgularının ortalama yaşları hesaplanmıştır (Tablo 4.2). FIGO dereceleri ile yaş ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,724).

Tablo 4.2: FIGO derecelerine göre ortalama yaş değerleri

Histolojik derece	Ortalama±standart sapma	p değeri
FIGO derece 1 (n=39)	54,5±7,6	0,724
FIGO derece 2 (n=42)	60,7±9,3	
FIGO derece 3 (n=16)	53,1±10,3	

Endometrioid karsinom olgularının 97'sine (%100), EİN olgularının 29'una (%88), AEH olgularının 2'sine (%5), proliferasyon olgularının 20'sine (%67)

histerektomi (total abdominal histerektomi, total laparoskopik histerektomi veya vajinal histerektomi uygulanmış olgular ve yanında salpingo-ooferektomi yapılmamış ya da salpenjektomi, unilateral salpingo-ooferektomi ya da bilateral salpingo-ooferektomi yapılmış olgular dahil) uygulanmıştır. EİN grubundakilerin 4'ünde (%12), AEH grubundakilerin 35'inde (%95), proliferasyon grubundakilerin 10'unda (%33) küretaj materyali incelenmiştir. FIGO derece 1 EK olgularının 4'üne [%10,3; 3'ü pelvik (%7,7), 1'i pelvik ve paraaortik (%2,6)], FIGO derece 2 EK olgularının 27'sine [%64,3; 8'i pelvik (%19,1), 19'u pelvik ve paraaortik (%45,2)], FIGO derece 3 EK olgularının 11'ine [%68,8; 5'i pelvik (%31,3), 6'sı pelvik ve paraaortik (%37,5)] lenfadenektomi uygulanmıştır. FIGO derece 1 olguların 1'inden (%2,6), FIGO derece 2 olguların 3'ünden (%7,1), FIGO derece 3 olguların 3'ünden (%18,8) periton sıvısı tarafımıza gönderilmiştir. FIGO derece 1 ve derece 2 olguların periton sıvılarında malign hücre görülmezken, FIGO derece 3 olguların 1'inde (%6,3) malign sitoloji saptanmıştır. EK olgularımızın hiçbiri, neoadjuvan kemoterapi /radyoterapi almamıştır. Cerrahi sonrası advujan tedaviler Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3: Adjuvan tedavi alan hastaların sayısal dağılımları ve yüzdeleri

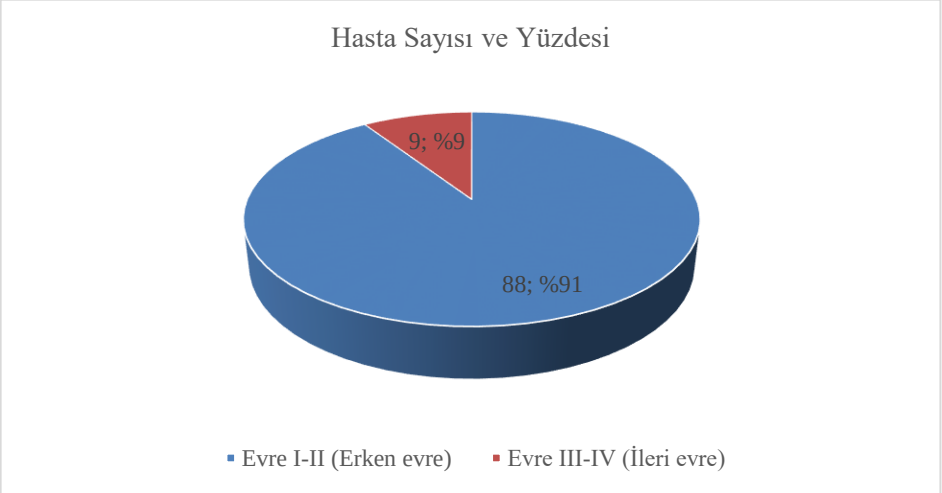
Adjuvan Tedavi	Hasta sayısı (%)
Kemoterapi	3 (%3,1)
Radyoterapi	11 (%11,3)
Brakiterapi	16 (%16,5)
Kemoterapi+Radyoterapi	3 (%3,1)
Radyoterapi+Brakiterapi	7 (%7,2)
Kemoterapi+Brakiterapi	2 (%2,1)
Kemoterapi+Radyoterapi+Brakiterapi	4 (%4,1)
Adjuvan tedavi almayanlar	49 (%50,5)
Bilinmeyen	2 (%2,1)

Endometrioid karsinom olgularımızın histerektomiden önce yapılmış küretaj materyallerindeki tanılar saptanmıştır. Küretaj tanısı karsinom olanlar bir grup, küretaj tanısı karsinom dışı olanlar diğer grup olarak sınıflandırılıp FIGO dereceleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir ($p<0,001$). Buna göre küretajında karsinom dışı tanı almış EK'lerin FIGO derece 1 olma ihtimali daha yüksektir. Elde edilen bulgular Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4: Önceki küretaj tanılarının FIGO derecelerine göre dağılımları

Önceki küretaj tanısı	FIGO derece 1	FIGO derece 2	FIGO derece 3
Fizyolojik (polip, faz vs)	1 (%2,6)	0 (%0)	1 (%6,3)
Atipisiz hiperplaziler	1 (%2,6)	0 (%0)	0 (%0)
Kompleks atipili hiperplazi	20 (51,3)	3 (%7,1)	0 (%0)
Karsinom	17 (%43,5)	39 (%92,9)	15 (%93,7)

Endometrioid karsinom grubumuzda (n=97) FIGO cerrahi evrelemesine göre; 67 olgu evre IA (%69,1), 15 olgu evre IB (%15,4), 6 olgu evre II (%6,2), 3 olgu evre IIIA (3,1), 1 olgu evre IIIB (%1,0), 2 olgu evre IIIC1 (%2,1), 1 olgu evre IIIC2 (%1,0), ve 2 olgu evre IVB (%2,1) olarak evrelenmiştir. İstatistiksel analizde EK grubu erken evre (I-II) ve ileri evre (III-IV) olarak 2 gruba ayrılmıştır. Buna göre; 88 olgumuzun (%91) erken evre, 9 (%9) olgumuzun ise ileri evre olduğu saptanmıştır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Olguların FIGO cerrahi evrelemesine göre erken ve ileri evre dağılım oranları

TNM evrelemesine göre; EK'lerin 69'u T1a (%71,2), 15'i T1b (%15,4), 7'si T2 (%7,2), 4'ü T3a (%4,1) ve 2'si T3b (%2,1) olarak evrelenmiştir. Olguların 37'si N0 (%38,1), 4'ü N1a (%4,1), 1'i N2a (%1,0) ve 55'i Nx (%56,8) olarak raporlanmıştır. İlki omentum ve peritonda, diğeri batın içi iliak bölgede olmak üzere, 2 olguda (%2,1) uzak metastaz bulunduğundan bu olgular M1 olarak değerlendirilmiştir.

Endometrioid karsinom olgularının operasyon öncesi bakılan CA125 seviyeleri 37 olguda normal (%38,1), 12 olguda yüksek iken (%12,4), 48 olguda (%49,5) tetkik edilmemiştir.

Endometrioid karsinom olgularının 5'inde (%5,2), EİN olgularının 3'ünde (%9,0) 2. primer malign tümör tespit edilmiştir. EK olgularındaki 2. primer tümörlerin, 2'si memenin özellik göstermeyen invaziv karsinomu, 1'i bazal hücreli karsinom, 1'i kolon müsinöz adenokarsinomu ve 1'i overin müsinöz borderline tümörü iken, EİN olgularının 1'i memenin özellik göstermeyen invaziv karsinomu, 1'i adult granüloza hücreli tümör ve 1'i tiroid papiller mikrokarsinom tanısı almıştır. Kolon müsinöz adenokarsinomu tanısı alan olgumuzun, kolon tümörüne uygulanan immünhistokimyasal çalışmada MSH2 ve MSH6'da kayıp saptanmış; miksrosatellit instabil olarak değerlendirilmiştir. Ancak 2. primer odağı bulunan olguların hiçbirinde klinik açıdan genetik sendrom araştırılmamıştır. EİN olgularından 1'inde (%3,0) ayrıca gastrointestinal stromal tümör mevcuttur.

Karsinom olgularımızın 1'inde (%1,0) vajende, 4'ünde (%4,1) vajen dışında nüksler saptanmıştır. EK tanısı almış 97 olgumuzun 8'i (%8,2) exitus olmuştur. Olgularımızın takip süreleri en az 1 ay, en fazla 73 ay olmak üzere ortalama 36,8 ay olarak bulunmuştur.

Endometrioid karsinom ve EİN olgularında risk faktörleri olduğu bilinen menopoz durumu, BKİ, HT ve DM varlığı ile parite durumları araştırılmıştır. EK olgularımızın 1'inde (%1,0), EİN olgularımızın 4'ünde (%12,1) BKİ durumu, EİN olgularımızın 1'inde (%3,0) HT ve DM varlığı, 4'ünde (%12,1) parite durumu

bilgisine ulaşılamamıştır. EK ve EİN olgularımızda saptanan risk faktörleri, Tablo 4.5'te özetlenmiştir.

Tablo 4.5: Endometrioid karsinom ve endometrioid intraepitelyal neoplazi gruplarının risk faktörleri dağılımı

Risk Faktörleri	EK	EİN
Menopoz durumu		
Pre/perimenopoz	25 (%25,8)	21 (%63,6)
Postmenopoz	72 (%74,2)	12 (%36,4)
Parite		
Nullipar	14 (%14,4)	2 (%6,1)
Primipar	9 (%9,3)	2 (%6,1)
Multipar	74 (%76,3)	25 (%75,7)
Bilinmeyen	0 (%0)	4 (%12,1)
BKİ durumu		
Normal	4 (%4,1)	0 (%0)
Kilolu	23 (%23,7)	8 (%24,2)
Obez	69 (%71,2)	21 (%63,7)
Bilinmeyen	1 (%1,0)	4 (%12,1)
HT varlığı		
Var	51 (%52,6)	12 (%36,4)
Yok	46 (%47,4)	20 (%60,6)
Bilinmeyen	0 (%0)	1 (%3,0)
DM varlığı		
Var	40 (%41,2)	10 (%30,3)
Yok	57 (%58,8)	22 (%66,7)
Bilinmeyen	0 (%0)	1 (%3,0)

4.2 HİSTOMORFOLOJİK BULGULAR

Çalışmamızdaki 197 olgunun 97'si (%49,2) EK, 33'ü (%16,8) EİN, 37'si (%18,8) AEH ve 30'u (%15,2) proliferatif endometriumdan oluşmaktadır. EK olgularımızın 39'u (%40,2) FIGO derece 1, 42'si (%43,3) FIGO derece 2, 16'sı (%16,5) FIGO derece 3'tür. FIGO derece 3 olan olgularımızın 1'inde yapısal derece 2 iken, nükleer derece 3'tür. Bu olgumuz dışında diğer olgularımızın yapısal ve nükleer dereceleri birbiri ile uyumlu bulunmuştur.

Myometrial invazyon yüzdesi %0 ile %99 arasında değişmektedir. Olguların hiçbirinde uterin seroza tutulumu mevcut değildir. Myometrial invazyon yüzdesi ortalama %31,24±25,92 olarak saptanmıştır. Myometrial invazyon yüzdesi, EK olgularının 76'sında (%78,4) %50'nin altındayken, 21'inde (%21,6) %50 ya da %50'nin üstündedir.

Endometrioid karsinom olgularının 36'sında (%37,1) adenomyozis saptanmamıştır. Olguların 45'inde (%46,4) tümör içermeyen adenomyozis bulunurken, 16'sında (%16,5) tümör içeren adenomyozis mevcuttur.

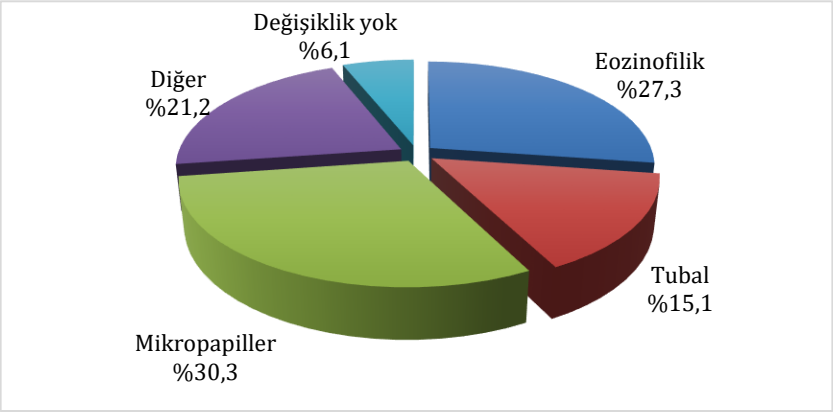
Olguların 19'unda (%19,6) alt uterin segment tutulumu mevcutken, 78'inde (%80,4) alt uterin segment tutulumu saptanmamıştır. 10 olguda (%10,3) servikal stromal tutulum görülürken, 87 (%89,7) olguda servikal stromal tutulum izlenmemiştir.

Karsinom olgularının 3'ünde (%3,1) over, 1'inde (%1,0) tuba, 1'inde (%1,0) over ve tuba tutulumu mevcuttur. 57 (%58,8) olguda LVİ saptanırken, 40 (%41,2) olguda LVİ görülmemiştir.

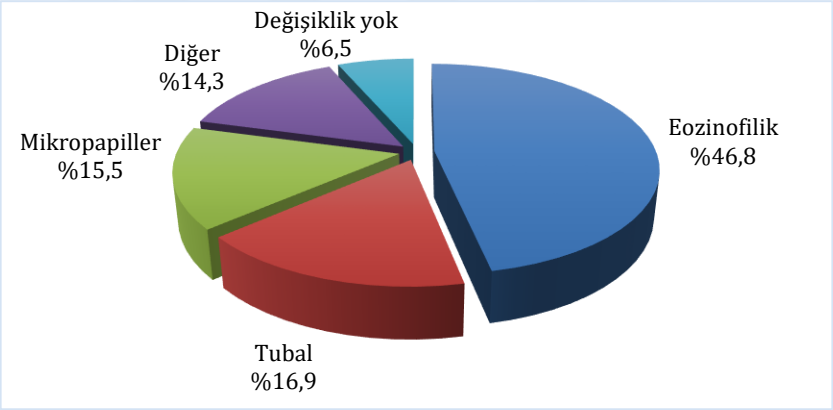
4.3 ENDOMETRİOİD İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ DEĞİŞİKLİKLERİ

97 EK olgusunun 77'sinde (%79,4) EİN varlığı saptanmıştır. Bu 77 olgudaki EİN'lerde ve histolojik tanısı EİN olan olgularda eozinofilik, mikropapiller, tubal, skuamöz, sekretuar, müsinöz ve hobnail değişiklikler değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler baskın olan EİN değişikliklerine göre yapılmıştır. EK olgularının 72'sinde (%93,5), EİN olgularının 31'inde (%93,9) değişiklik saptanmıştır. EK olgularının 14'ünde 2 (%18,2), 1'inde 3 (%1,03) farklı değişiklik saptanmıştır. EİN olgularının 7'sinde 2 farklı değişiklik saptanırken, 3 farklı değişiklik saptanan EİN olgusu mevcut değildir. Eozinofilik, mikropapiller ve tubal değişiklik içerenler ayrı ayrı gruplanırken, diğerleri grubuna; skuamöz, sekretuar, müsinöz ve hobnail değişiklikler içeren EİN'ler dahil edilmiştir. EİN değişikliklerinde osseöz, kartilajinöz, glial ve sinovya benzeri değişiklikler ile ekstramedüller hematopoez saptanmamıştır. EK grubunda en sık saptanan EİN değişikliği eozinofilik değişiklik (36/77; %46,8) iken, EİN grubunda mikropapiller değişikliktir (10/33; %30,3). EİN ve EK grubundaki EİN değişikliklerinin dağılımı Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'te verilmiştir. Her iki grup

arasında, EİN değişiklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,164).



Şekil 4.2: Endometrioid intraepitelyal neoplazi grubundaki değişikliklerin dağılımı



Şekil 4.3: Endometrioid karsinom grubundaki endometrioid intraepitelyal neoplazi değişikliklerinin dağılımı

İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasına rağmen, oran olarak eozinofilik değişiklik EK grubunda EİN'e kıyasla yüksek bulunmuştur (%46,8'e karşı %27,3). Mikropapiller değişiklik oranı ise EİN grubunda EK grubuna göre daha yüksektir (%30,3'e karşı %15,5).

Endometrioid intraepitelyal neoplazi değişiklikleri histolojik derece (FIGO) ve FIGO evresi ile değerlendirildiğinde, tubal değişiklik oranı en yüksek FIGO derece 2'de (%46,2), mikropapiller değişiklik oranı en yüksek FIGO derece 1'de ve diğer değişiklikler en yüksek oranda FIGO derece 1'de saptanmıştır. Eozinofilik değişiklik

oranı FIGO derece 1 ve 2'de birbirine yakındır (sırasıyla %41,7 ve %44,4). EİN değişiklikleri ve FIGO dereceleri arasında istastitiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,083). Erken evre (I-II) olgularındaki değişiklik oranları (tubal; %84,6, mikropapiller; %91,7, eozinofilik; %97,2, diğer; %100), ileri evre olgulardaki değişiklik oranlarından (tubal; %15,4, mikropapiller; %8,3, eozinofilik; %2,8, diğer; %0) daha yüksektir. FIGO evresi ve değişiklikler arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (p=0,290). T evresi açısından bakıldığında ise tüm değişiklikler T1 evresinde yoğunlaşmıştır, istatistiksel olarak T evresi ve EİN değişiklikleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,735). EİN değişikliklerinin FIGO derece ve evresi ile T evresine göre dağılımları Tablo 4.6'da özetlenmiştir.

Tablo 4.6: Endometrioid intraepitelyal neoplazi değişikliklerinin FIGO derece ve evresi ile T evresine göre dağılımları

	Tubal n (%)	Mikropapiller n (%)	Eozinofilik n (%)	Diğer n (%)	p
Histolojik derece					
FIGO derece 1	3 (23,1)	7 (58,3)	15 (41,7)	9 (81,8)	
FIGO derece 2	6 (46,2)	4 (33,4)	16 (44,4)	2 (18,2)	0,083
FIGO derece 3	4 (30,7)	1 (8,3)	5 (13,9)	0 (0)	
FIGO evresi					
Erken evre (I-II)	11 (84,6)	11 (91,7)	35 (97,2)	11 (100)	0,290
İleri evre (III-IV)	2 (15,4)	1 (8,3)	1 (2,8)	0 (0)	
T evresi					
1	11 (84,6)	11 (91,7)	32 (88,9)	11 (100)	
2	1 (7,7)	0 (0)	3 (8,3)	0 (0)	0,735
3	1 (7,7)	1 (8,3)	1 (2,8)	0 (0)	
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

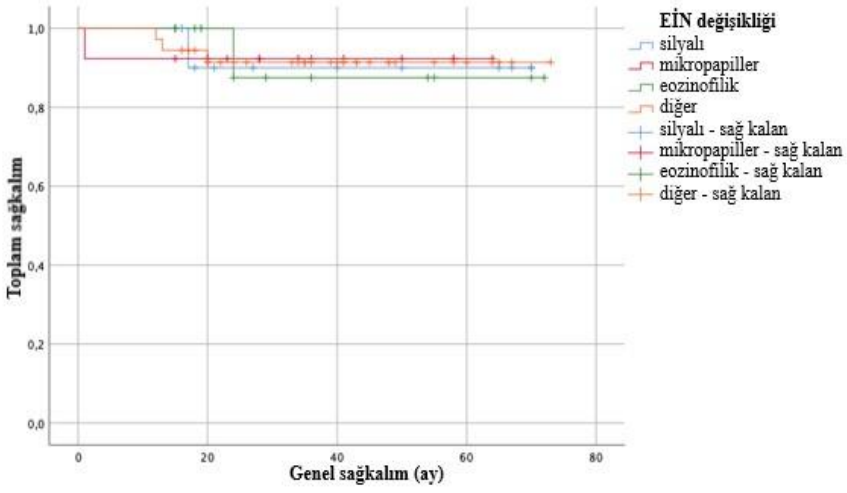
Endometrioid intraepitelyal neoplazi değişiklikleri ile PAX2 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,974). Ancak tüm değişiklik gruplarında PAX2'nin tam kayıp oranı, azalmış ekspresyon ve kayıp olmaması durumlarına göre yüksektir (Tablo 4.7). EİN değişiklikleri ile ARID1A boyanma skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,342). Oransal olarak bakıldığında, EİN değişikliklerinin çoğu negatif ve düşük ekspresyon skorlarında yoğunlaşmıştır (Tablo 4.7). EİN değişikliklerinde PTEN

boyanma skorları homojen dağılım göstermiş olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,390) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Endometrioid intraepitelyal neoplazi değişikliklerinin PAX2, ARID1A ve PTEN ile ilişkisi

	Tubal n (%)	Mikropapiller n (%)	Eozinofilik n (%)	Diğer n (%)	p
PAX2 ekspresyonu					
Ekspresyon kaybı	9 (69,2)	9 (75,0)	26 (72,2)	9 (81,8)	
Azalmış ekspresyon	3 (23,1)	2 (16,7)	8 (22,2)	1 (9,1)	0,974
Kayıp yok	1 (7,7)	1 (8,3)	2 (5,6)	1 (9,1)	
ARID1A skor					
Negatif	5 (38,5)	9 (75,0)	16 (44,5)	4 (36,4)	
Düşük ekspresyon	7 (53,8)	2 (16,7)	17 (47,2)	5 (45,4)	0,342
Orta ekspresyon	0 (0)	1 (8,3)	3 (8,3)	1 (9,1)	
Yüksek ekspresyon	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	
PTEN puanı					
Negatif	4 (30,8)	5 (41,7)	14 (38,9)	7 (63,6)	
+	4 (30,8)	2 (16,7)	7 (19,4)	3 (27,3)	0,390
++	1 (7,6)	4 (33,3)	8 (22,3)	0 (0)	
+++	4 (30,8)	1 (8,3)	7 (19,4)	1 (9,1)	

Endometrioid intraepitelyal neoplazi değişiklikleri ile sağkalım arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,999) (Şekil 4.4)



Şekil 4.4: Endometrioid intraepitelyal neoplazi değişikliklerinin sağkalım ile ilişkisi

4.4 İMMÜNHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA SONUÇLARI

4.4.1 PAX2 Ekspresyonu

PAX2 ekspresyonu, tam kayıp, azalmış ekspresyon ve kayıp yok olarak skorlanmıştır. PAX2 ekspresyonu tam kayıp olmuş 83 vakanın büyük çoğunluğunu (71/83; %85,5) EK olguları oluşturmaktadır. Azalmış ekspresyon görülen 38 vakadaki dağılım EK ve EİN olgularında birbirine yakındır (sırasıyla 17/38; %44,7 ve 18/38; %47,4). Kayıp olmayan 76 vakada ise çoğunluğu AEH ve proliferasyon olguları oluşturmaktadır (sırasıyla 32/76; %42,1 ve 30/76; %39,5). Histolojik tanılar açısından bakıldığında, EK olgularının çoğunda tam kayıp (71/97; %73,2), EİN olgularının çoğunda azalmış ekspresyon (18/33; %54,5) görülürken, AEH olgularının büyük kısmında (32/37; %86,5) ekspresyon kaybı izlenmemiştir. Proliferasyon vakalarında tam kayıp ve azalmış ekspresyon görülmezken, olguların tümü (30/30; %100), kayıp yok olarak sınıflandırılmıştır. Çalışma grupları ile PAX2 ekspresyon kaybı arasında yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.8). AEH ile EİN ($p<0,001$) ve EİN ile EK ($p<0,001$) arasında PAX2 ekspresyon skorları açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. Ayrıca EK ve EİN olguları tam kayıp ve boyanma şeklinde iki grup olarak değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Tam kayıp olan vakaların EK olma ihtimali, EİN olma ihtimaline göre yüksektir (%85,5'a karşı %12).

EK olgularındaki EİN lezyonları ve EİN olgularının boyanmaları karşılaştırıldığında tam kayıp, azalmış ekspresyon ve kayıp yok olarak değerlendirildiğinde; tam kayıp olan vakaların %65,5'ini EK, %34,5'ini EİN olguları oluşturmuş ve aradaki farklılık anlamlı olmasa da anlamlı olmaya yakın saptanmıştır ($p=0,061$). Tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirilmesinde ise anlamlı ilişki görülmemiştir ($p=0,539$).

Tablo 4.8: PAX2 ekspresyonunun çalışma gruplarına göre dağılımları

	Tam kayıp n (%)	Azalmış ekspresyon n (%)	Kayıp yok n (%)	p
Histolojik tanı				
EK	71 (85,5)	17(44,7)	9 (11,8)	
EİN	10 (12)	18 (47,4)	5 (6,6)	**<0,001**
AEH	2 (2,4)	3 (7,9)	32 (42,1)	
Proliferasyon	0 (0)	0 (0)	30 (39,5)	

Histolojik derece ile PAX2 ekspresyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında; tam kayıp olan vakaların çoğunluğu FIGO derece 1 ve 2 olgulardan oluşmaktadır (sırasıyla 31/71; %43,7 ve 32/71; %45,1). FIGO derece 1 olan 6 olguda (6/17; %35,3), FIGO derece 2 olan 9 olguda (9/17; %52,9) ve FIGO derece 3 olan 2 olguda (2/17; %11,8) azalmış ekspresyon saptanırken, ekspresyon kaybı olmayanlarda FIGO derece 3 görülme oranının (6/9; %66,7) diğer gruplardan fazla olduğu görülmüştür. PAX2 ekspresyon skorları ile histolojik derece arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (p<0,001). Tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirildiğinde; histolojik derece ve PAX2 arasında anlamlı olmasa da anlamlı olmaya yakın p değeri bulunmuştur (p=0,068). Histolojik derecelere göre PAX2 ekspresyonunun dağılımı Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

FIGO evreleri açısından bakıldığında erken ve ileri evrelerde tam kayıp (sırasıyla 67/71; %94,4 ve 4/71; %5,6), azalmış ekspresyon (sırasıyla 13/17; %76,5 ve 4/17; %23,5) ve kayıp olmayan vakaların (sırasıyla 8/9; %88,9 ve 1/9; %11,1) çoğunluğu erken evre lehinedir (Tablo 4.9). FIGO evreleri erken ve ileri evre olarak gruplandığında, PAX2 ekspresyonları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,072). Tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirildiğinde bulunan p değeri anlamlı olmasa da anlamlı olmaya yakın bulunmuştur (p=0,055). T evresi ile karşılaştırıldığında ise tam kayıp ve ekspresyon kaybı olan olguların T1 evresinde yoğunlaştığı (sırasıyla 64/71; %90,1 ve 14/17; %82,4) gözlenmiştir. T evresi ve PAX2 ekspresyon kaybı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,043) (Tablo 4.9). PAX2'de ekspresyon kaybı ve azalmış ekspresyon olan olguların T1 evresinde olma ihtimali yüksektir.

Tablo 4.9: PAX2 ekspresyon skorlarının FIGO derecesi ve evresi ile T evresine göre dağılımı

	Tam kayıp n (%)	Azalmış ekspresyon n (%)	Kayıp yok n (%)	p
Histolojik derece				
FIGO derece 1	31 (43,7)	6 (35,3)	2 (22,2)	**<0,001**
FIGO derece 2	32 (45,1)	9 (52,9)	1 (11,1)	
FIGO derece 3	8 (11,3)	2 (11,8)	6 (66,7)	
FIGO evresi				
Erken evre	67 (94,4)	13 (76,5)	8 (88,9)	0,072
İleri evre	4 (5,6)	4 (23,5)	1 (11,1)	
T evresi				
1	64 (90,1)	14 (82,4)	6 (66,7)	**0,043**
2	5 (7,0)	0 (0)	2 (22,2)	
3	2 (2,8)	3 (17,6)	1 (11,1)	
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Myometrial invazyon derinliği düşük (<%50) ve yüksek olan vakalarla (≥%50) PAX2 ekspresyon skorları karşılaştırıldığında, PAX2 ekspresyonunda tam kayıp ve azalmış ekspresyon oranlarının myometrial invazyon derinliği düşük olan vakalarda (sırasıyla 59/71; %83,1 ve 13/17; %76,5), PAX2'de kayıp görülmeyen vaka oranlarının ise myometrial invazyon derinliği yüksek olan vakalarda yoğunlaştığı görülmüştür (Tablo 4.10). Myometrial invzayon derinliği düşük ve yüksek olan vakalarda, PAX2 ekspresyon kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,029). Buna göre tam kayıp ve azalmış ekspresyon oranı, myometrial invazyon derinliği düşük olan grupta yüksektir.

Lenfovasküler invazyon saptanan/saptanmayan olgularda PAX2 ekspresyon skorları homojen dağılım gösterdiğinden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,309) (Tablo 4.10).

Adenomyozis varlığı ile PAX2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,395) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Myometrial invazyon, lenfovasküler invazyon ve adenomyozis ile PAX2 ekspresyonu ilişkisi

	Tam kayıp n (%)	Azalmış ekspresyon n (%)	Kayıp yok n (%)	p
Myometrial invazyon derinliği				
<%50	59 (83,1)	13 (76,5)	4 (44,4)	**0,029**
≥%50	12 (16,9)	4 (23,5)	5 (55,6)	
Lenfovasküler invazyon				
Yok	45 (63,4)	8 (47,1)	4 (44,4)	0,309
Var	26 (36,6)	9 (52,9)	5 (55,6)	
Adenomyozis				
Yok	33 (41,2)	15 (45,5)	8 (61,5)	0,395
Var/tümör içermeyen	37 (46,3)	12 (36,4)	5 (38,5)	
Var/tümör içeren	10 (12,5)	6 (18,1)	0 (0)	

Alt uterin segment tutulumu ile PAX2 ekspresyon skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,456). Tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirildiğinde de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,271).

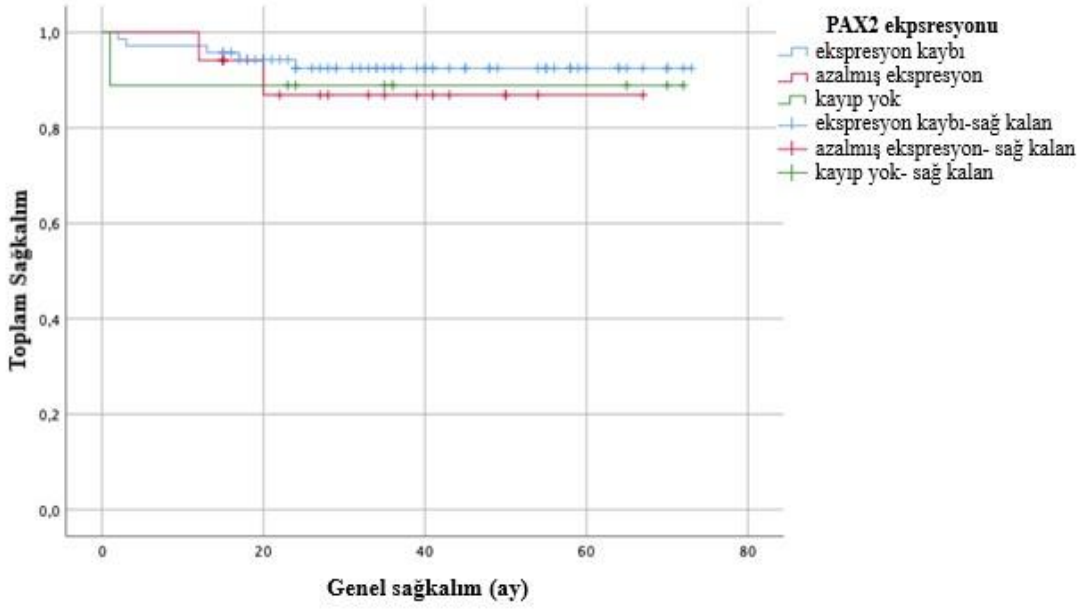
Servikal stromal tutulumun PAX2 ekspreyonu ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (p=0,049). PAX2 ekspresyonu arttıkça servikal stromal tutulum ihtimali artmaktadır. PAX2 tam kayıp ve boyanma şeklinde değerlendirildiğinde servikal stromal tutulum ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p= 0,080).

Endometrioid karsinom risk faktörlerinin (menopoz, parite ve BKİ durumları) PAX2 ekspresyon değişikliklerini etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. Buna göre; PAX2 ekspresyonu ile menopoz (p=0,852) ve parite durumları (p=0,920) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.11). BKİ durumu ile de anlamlı ilişki saptanmamış olup anlamlı olmaya yakın p değeri bulunmuştur (p=0,051). PAX2 boyanmasında tam kayıp ve azalmış ekspresyon görülme oranı obez olgularda (sırasıyla 53/71; %74,6 ve 12/16; %75), BKİ'si nomal ve kilolu olanlara göre daha yüksektir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Endometrioid karsinom risk faktörleri ile PAX2 ekspresyonu ilişkisi

	Tam kayıp n (%)	Azalmış ekspresyon n (%)	Kayıp yok n (%)	p
Menopoz durumu				
Premenopoz	18 (25,4)	4 (23,5)	3 (33,3)	0,852
Postmenopoz	53 (74,6)	13 (76,5)	6 (66,7)	
Parite durumu				
Nullipar	10 (14,1)	2 (11,8)	2 (22,2)	0,920
Primipar	7 (9,9)	1 (5,9)	1 (11,1)	
Multipar	54 (76,1)	14 (82,4)	6 (66,7)	
BKİ durumu				
Normal	2 (2,8)	0 (0)	2 (22,2)	0,051
Kilolu	16 (22,5)	4 (25)	3 (33,3)	
Obez	53 (74,6)	12 (75)	4 (44,4)	

PAX2 ekspresyonu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,761) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5: PAX2 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

4.4.2 ARID1A Ekspresyonu

ARID1A ekspresyonu; negatif, düşük ekspresyon, orta ekspresyon ve yüksek ekspresyon olarak 4 grup halinde skorlanmıştır. AEH ve proliferasyon grubundaki olgularda negatif skor görülmezken, skoru negatif olanlarda en yüksek payı EK grubu

(48/50; %96) oluşturmuştur. Düşük ekspresyon skoru grubunda 39 EK olgusu (39/70; %55,7), 26 EİN olgusu (26/70; %37,1) ve 5 AEH olgusu (5/70; %7,2) izlenirken, düşük ekspresyon skoru bulunan proliferasyon olgusu görülmemiştir. Orta ekspresyon skoru bulunan olgularda çoğunluğu AEH grubu oluştururken (12/22; %54,6), yüksek ekspresyon skoru bulunan grubu ağırlıklı olarak AEH ve proliferasyon olguları oluşturmuştur (sırasıyla 20/55; %36,3 ve 29/55; %52,7). EK, EİN, AEH ve proliferasyon gruplarında ARID1A ekspresyon skorları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. (p<0,001) (Tablo 4.12). Benign gruptan malign gruba doğru gidildikçe ARID1A ekspresyon oranı azalmıştır. ARID1A skoru negatif olan vakalarda EK olma ihtimalinin daha yüksek olduğu görülmüştür. AEH ile EİN (p<0,001) ve EİN ile EK (p<0,001) arasında ARID1A ekspresyon skorları açısından yapılan değerlendirme istatistiksel olarak anlamlıdır. EK ve EİN olguları ARID1A'nın tam kaybı açısından değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001).

ARID1A ekspresyon skorları açısından değerlendirildiğinde; EK grubundaki EİN lezyonları ile EİN grubundaki boyanmalar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (0,211). Tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirildiğinde ise anlamlı farklılık mevcuttur (p=0,042). Tam kayıp olan EİN lezyonlarının 17'si (%89,5) EK grubundayken 2'si (%10,5) EİN grubundadır.

Tablo 4.12: ARID1A skorlarının çalışma gruplarına göre dağılımı

	Negatif n (%)	Düşük ekspresyon n (%)	Orta ekspresyon n (%)	Yüksek ekspresyon n (%)	p
Histolojik tanı					**<0,001**
EK	48 (96)	39 (55,7)	7 (31,8)	3 (5,5)	
EİN	2 (4)	26 (37,1)	2 (9,1)	3 (5,5)	
AEH	0 (0)	5 (7,2)	12 (54,6)	20 (36,3)	
Proliferasyon	0 (0)	0 (0)	1 (4,5)	29 (52,7)	

Histolojik derece ile ARID1A boyanma skorları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,784). FIGO derece 1, 2 ve 3 olguların büyük çoğunluğu, negatif ve düşük ekspresyon skorlarında yoğunlaşmıştır (Tablo 4.13).

FIGO cerrahi evrelemesi ile ARID1A ekspresyonları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,175). ARID1A skorlarının tümünün erken evre olgularda, ileri evre olgulara göre yüksek oranda olduğu görülmüştür (Tablo 4.13). T evresi ile karşılaştırıldığında tüm skor grupları T1 evresinde yoğunlaşırken, ARID1A boyanması ve T evresi arasında da istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,785) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: FIGO derecesi, FIGO evresi ve T evresi ile ARID1A ekspresyon skorlarının ilişkisi

	Negatif	Düşük ekspresyon	Orta ekspresyon	Yüksek ekspresyon	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
Histolojik derece					0,784
FIGO derece 1	22 (45,8)	14 (35,9)	2 (28,6)	1 (33,3)	
FIGO derece 2	20 (41,7)	17 (43,6)	3 (42,8)	2 (66,7)	
FIGO derece 3	6 (12,5)	8 (20,5)	2 (28,6)	0 (0)	
FIGO evresi					0,175
Erken evre (I-II)	42 (87,5)	38 (97,4)	6 (85,7)	2 (66,7)	
İleri evre (III-IV)	6 (12,5)	1 (2,6)	1 (14,3)	1 (33,3)	
T evresi					0,785
1	41 (85,4)	35 (89,7)	5 (71,4)	3 (100)	
2	3 (6,3)	3 (7,7)	1 (14,3)	0 (0)	
3	4 (8,3)	1 (2,6)	1 (14,3)	0 (0)	
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Myometrial invazyon derinliği ile ARID1A skorları karşılaştırıldığında, tüm skor gruplarında myometrial invazyon derinliğinin düşük grupta yoğunlaştığı görülürken, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,850) (Tablo 4.14). LVİ'si olan ve olmayan olgulardaki ARID1A boyanma skor grupları, büyük ölçüde LVİ olan vakalarda toplanmıştır (Tablo 4.14). Yapılan istatistiksel analizde, LVİ ve ARID1A boyanma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,954). Adenomyozis ve ARID1A arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,645) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon varlığı ve adenomyozis durumu ile ARID1A boyanma skorlarının ilişkisi

	Negatif	Düşük ekspresyon	Orta ekspresyon	Yüksek ekspresyon	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
Myometrial invazyon derinliği					
<%50	37 (77,1)	32 (82,1)	5 (71,4)	2 (66,7)	0,850
≥%50	11 (22,9)	7 (17,9)	2 (28,6)	1 (33,3)	
Lenfovasküler invazyon					
Yok	27 (56,3)	24 (61,5)	4 (57,1)	2 (66,7)	0,954
Var	21 (43,8)	15 (38,5)	3 (42,9)	1 (33,3)	
Adenomyozis					
Yok	19 (38)	30 (46,9)	4 (50)	3 (75)	0,645
Var/tümör içermeyen	24 (48)	27 (42,2)	3 (37,5)	0 (0)	
Var/tümör içeren	7 (14)	7 (10,9)	1 (12,5)	1 (25)	

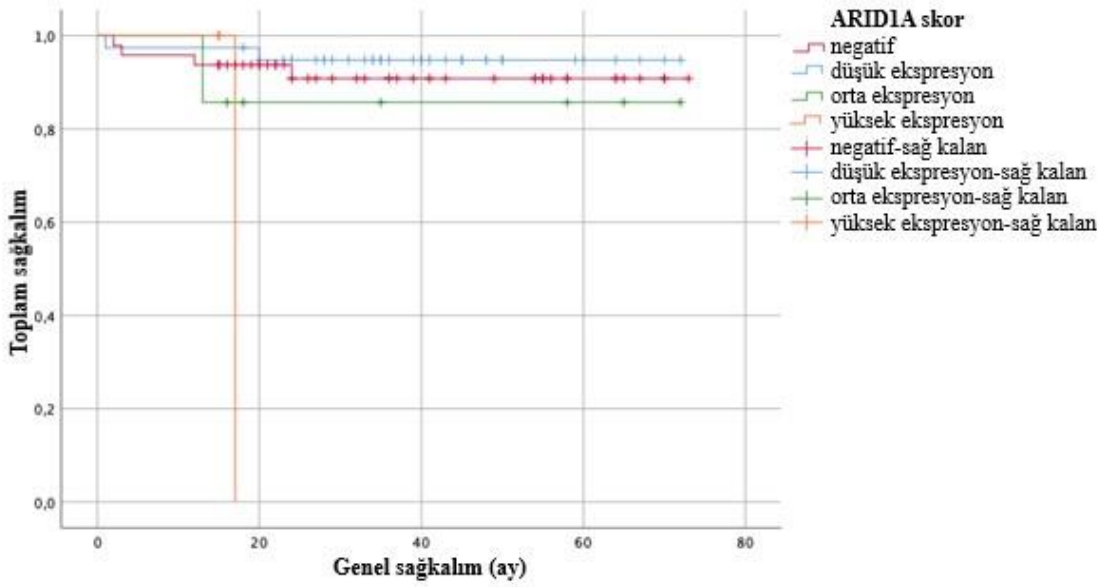
ARID1A skorları ile alt uterin segment ve servikal stromal tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0,534 ve p=0,368). ARID1A tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirildiğinde de alt uterin segment ve servikal stromal tutulum arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (sırasıyla p=0,414 ve p=0,973).

Endometrioid karsinom risk faktörlerinden menopoz durumu (p=0,238), parite durumu (p=0,752) ve BKİ durumu (0,288) ile ARID1A ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: Endometrioid karsinom risk faktörleri ve ARID1A ilişkisi

	Negatif	Düşük ekspresyon	Orta ekspresyon	Yüksek ekspresyon	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
Menopoz durumu					0,238
Premenopoz	10 (20,8)	14 (35,9)	1 (14,3)	0 (0)	
Postmenopoz	38 (79,2)	25 (64,1)	6 (85,7)	3 (100)	
Parite durumu					0,752
Nullipar	8 (16,7	4 (10,3)	2 (28,6)	0 (0)	
Primipar	5 (10,4)	4 (10,3)	0 (0)	0 (0)	
Multipar	35 (72,9)	31 (79,5)	5 (71,4)	3 (100)	
BKİ durumu					0,288
Nomal	2 (4,3)	1 (2,6)	1 (14,3)	0 (0)	
Kilolu	10 (21,3)	8 (20,5)	3 (42,9)	2 (66,7)	
Obez	35 (74,5)	30 (76,9)	3 (42,9)	1 (33,3)	

ARID1A ekspresyon skorları ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,163) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6: ARID1A ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

4.4.3 PTEN Ekspresyonu

PTEN ekspresyonunda; boyanmayan olgular negatif (-), boyanan olgular ise +, ++ ve +++ olarak skorlanmıştır. EK, EİN, AEH ve proliferasyon gruplarındaki PTEN skorlarının karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 4.16). Negatif skor grubunu büyük oranda EK olguları oluşturmaktadır. Proliferasyon grubunda ekspresyonun tam kaybı (negatif skor) görülmezken, bu gruptaki olguların çoğunda (26/30; %86,7) yüksek ekspresyon (+++) izlenmiştir. AEH grubunda 1 olguda negatif skor izlenirken, vakaların büyük kısmı ++ ve +++ skor gruplarında yoğunlaşmıştır. EK ve EİN grupları arasındaki değerlendirmede PTEN skorlaması ile anlamlı fark saptanmazken (p=0,393), tam kayıp ve boyanma açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001). AEH ve EİN arasında yapılan istatistiksel analizde de PTEN skorları ile aradaki fark anlamlı saptanmıştır (p<0,001).

Hem skorlanarak değerlendirildiğinde hem de kayıp/boyanma olarak değerlendirildiğinde; EK grubundaki EİN lezyonları ile EİN grubundaki boyanmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p=0,762 ve p=0,623).

Tablo 4.16: PTEN ekspresyon skorlarının çalışma gruplarındaki dağılımı

	Negatif (-)	+	++	+++	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
Histolojik tanı					**<0,001**
EK	33 (82,5)	24 (57,1)	20 (50)	20 (26,7)	
EİN	6 (15)	10 (23,8)	8 (20)	9 (12)	
AEH	1 (2,5)	6 (14,3)	10 (25)	20 (26,7)	
Proliferasyon	0 (0)	2 (4,8)	2 (5)	26 (34,7)	

Histolojik dereceler ile PTEN ekspresyon skorları arasında anlamlı ilişki bulunamasa da anlamlı olmaya yakın fark saptanmıştır (p=0,050). Negatif skor grubunun çoğunu FIGO derece 1'ler oluştururken, pozitif gruplarda büyük kısım FIGO derece 2'lerden oluşmaktadır (Tablo 4.17). Tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirildiğinde FIGO dereceleri ile PTEN ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,002) (Tablo 4.18). FIGO cerrahi evrelemesi ve

T evresi ile PTEN skorlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (sırasıyla p=0,188 ve p=0,338) (Tablo 4.17). Olguların çoğunluğu FIGO erken evrede ve T1 evresinde kümelenmiştir.

Tablo 4.17: PTEN ekspresyon skorlarının histolojik derece, FIGO evresi ve T evresine göre dağılımı

	Negatif n (%)	+ n (%)	++ n (%)	+++ n (%)	p
Histolojik derece					
FIGO derece 1	21 (63,6)	7 (29,2)	6 (30)	5 (25)	0,050
FIGO derece 2	10 (30,3)	11 (45,8)	10 (50)	11 (55)	
FIGO derece 3	2 (6,1)	6 (25)	4 (20)	4 (20)	
FIGO evresi					
Erken evre	31 (93,9)	20 (83,3)	20 (100)	17 (85)	0,188
İleri evre	2 (6,1)	4 (16,7)	0 (0)	3 (15)	
T evresi					
1	31 (93,9)	19 (79,2)	17 (85)	17 (85)	0,338
2	1 (3)	2 (8,3)	3 (15)	1 (5)	
3	1 (3)	3 (12,5)	0 (0)	2 (10)	
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Tablo 4.18: Çalışma grupları ve FIGO dereceleri ile PTEN tam kayıp ve boyanması arasındaki ilişki

	Tam kayıp n (%)	Tam kayıp yok n (%)	p
Histolojik tanı			
EK	33 (82,5)	64 (40,8)	
EİN	6 (15)	27 (%17,2)	**<0,001**
AEH	1 (2,5)	36 (%22,9)	
Proliferasyon	0 (0)	30 (19,1)	
Histolojik derece			
FIGO derece 1	21 (63,6)	18 (28,1)	**0,002**
FIGO derece 2	10 (30,3)	32 (50)	
FIGO derece 3	2 (6,1)	14 (21,9)	

Myometrial invazyon derinliği, LVİ ve adenomyozis ile PTEN skorlaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (sırasıyla p=0,397; p=0,244 ve p=0,146) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19: Myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon ve adenomyozis ile PTEN ilişkisi

	Negatif (-) n (%)	+ n (%)	++ n (%)	+++ n (%)	p
Myometrial invazyon derinliği					0,397
<%50	28 (84,8)	19 (79,2)	13 (65)	16 (80)	
≥%50	5 (12,5)	5 (20,8)	7 (35)	4 (20)	
LVİ					0,244
Yok	24 (72,7)	12 (50)	11 (55)	10 (50)	
Var	9 (27,3)	12 (50)	9 (45)	10 (50)	
Adenomyozis					0,146
Yok	16 (42,1)	17 (50)	10 (38,5	13 (46,4)	
Var/tümör içermeyen	17 (44,7)	9 (26,5)	15 (57,7)	13 (46,4)	
Var/tümör içeren	5 (13,2)	8 (23,5)	1 (3,8)	2 (7,1)	

Alt uterin segment tutulumu ile PTEN skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,085). PTEN tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirildiğinde ise, alt uterin segment tutulumu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,016). PTEN kaybı görülen vakaların %6,1'inde (n=2) alt uterin segment tutulumu gözlenirken, tam kayıp olmayan vakaların %26,6'sında (n=17) alt uterin segment tutulumu izlenmiştir.

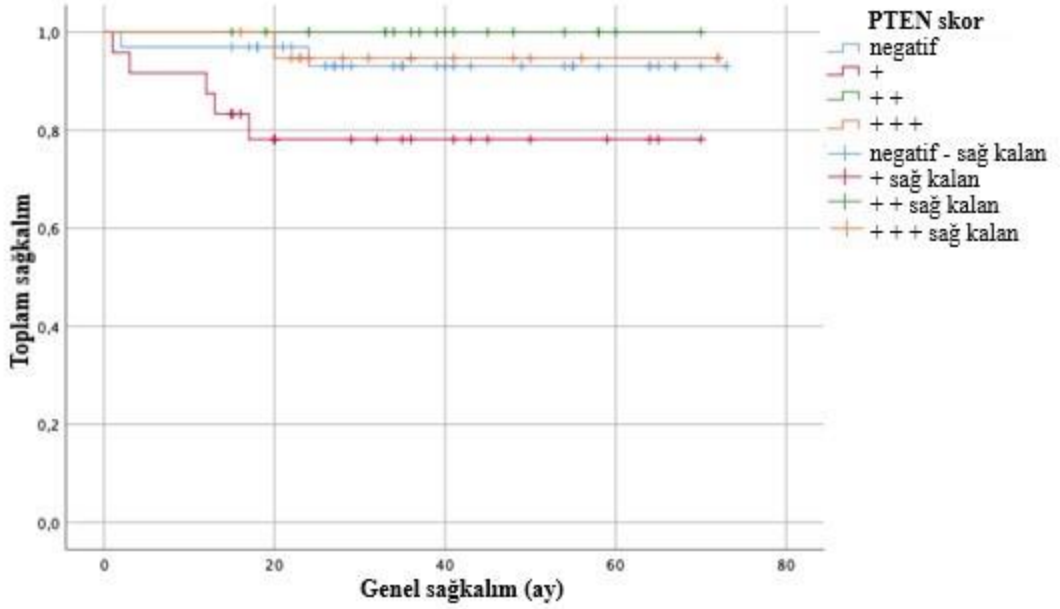
Servikal stromal tutulum ile PTEN ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (PTEN skorlarına göre değerlendirildiğinde p=0,332; tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirildiğinde p=0,090).

Endometrioid karsinom risk faktörleri olan menopoz durumu (p=0,918), DM varlığı (p=0,997), parite durumu (0,969) ve BKİ durumu (p=0,365) ile PTEN boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.20).

Tablo 4.20: Endometrioid karsinom risk faktörleri ile PTEN boyanması ilişkisi

	Negatif (-) n (%)	+ n (%)	++ n (%)	+++ n (%)	p
Menopoz durumu					
Premenopoz	9 (27,3)	7 (29,2)	5 (25)	4 (20)	0,918
Postmenopoz	24 (72,7)	17 (70,8)	15 (75)	16 (80)	
DM varlığı					
Yok	19 (57,6)	14 (58,3)	12 (60)	12 (60)	0,997
Var	14 (42,4)	10 (41,7)	8 (40)	8 (40)	
Parite durumu					
Nullipar	5 (15,2)	4 (16,7)	3 (15)	2 (10)	0,969
Primipar	4 (12,1)	2 (8,3)	2 (10)	1 (5)	
Multipar	24 (72,7)	18 (75)	15 (75)	17 (85)	
BKİ durumu					
Normal	0 (0)	2 (8,7)	1 (5)	1 (5)	0,365
Kilolu	6 (18,2)	7 (30,4)	7 (35)	3 (15)	
Obez	27 (81,8)	14 (60,9)	12 (60)	16 (80)	

PTEN skorlaması ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş olup, PTEN '+' olan grubun daha düşük sağkalıma sahip olduğu görülmüştür (p=0,038) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7: PTEN ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

4.4.4 PAX2, ARID1A ve PTEN Ekspresyonlarının Birbiri ile İlişkisi

ARID1A ve PAX2 tam kaybı arasındaki ilişkiye bakıldığında, ARID1A tam kaybı ve PAX2 tam kaybı olan vakaların oranı yüksek saptanmış olup, boyanmalar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 4.21). ARID1A tam kayıp olmayan ve PTEN tam kayıp olmayan vakaların oranı da yüksek bulunmuş olup, boyanmalar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,045) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21: ARID1A tam kaybı ile PAX2 ve PTEN tam kayıplarının ilişkisi

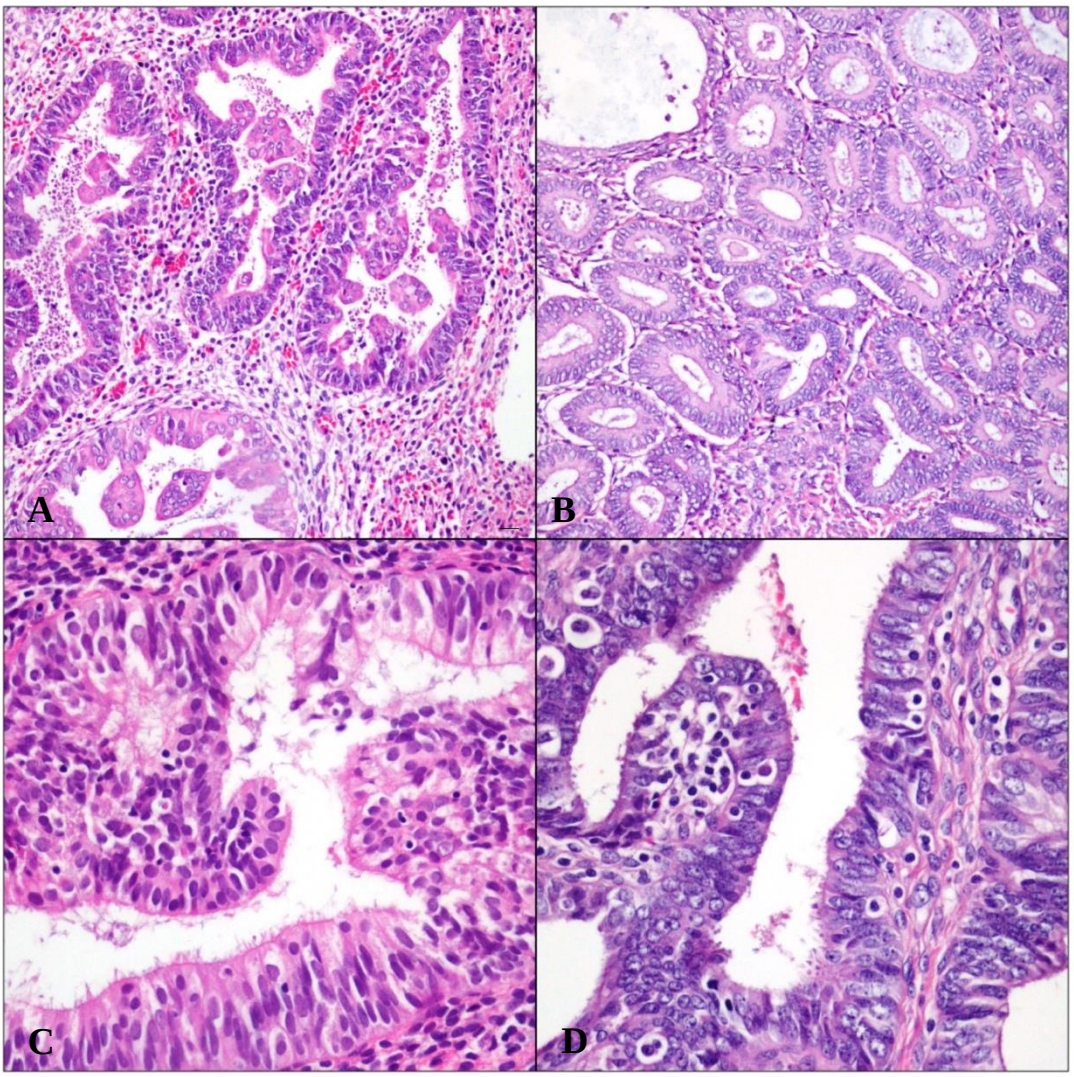
	ARID1A ekspresyonu		
	Tam kayıp	Tam kayıp yok	
	n (%)	n (%)	p
PAX2			**<0,001**
Tam kayıp	43 (89,6)	28 (57,1)	
Tam kayıp yok	5 (10,4)	21 (42,9)	
PTEN			**0,045**
Tam kayıp	21 (43,8)	12 (24,5)	
Tam kayıp yok	27 (56,3)	37 (75,5)	

PAX2 ve PTEN boyalarındaki tam kayıp ve boyanma durumları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,683) (Tablo 4.22).

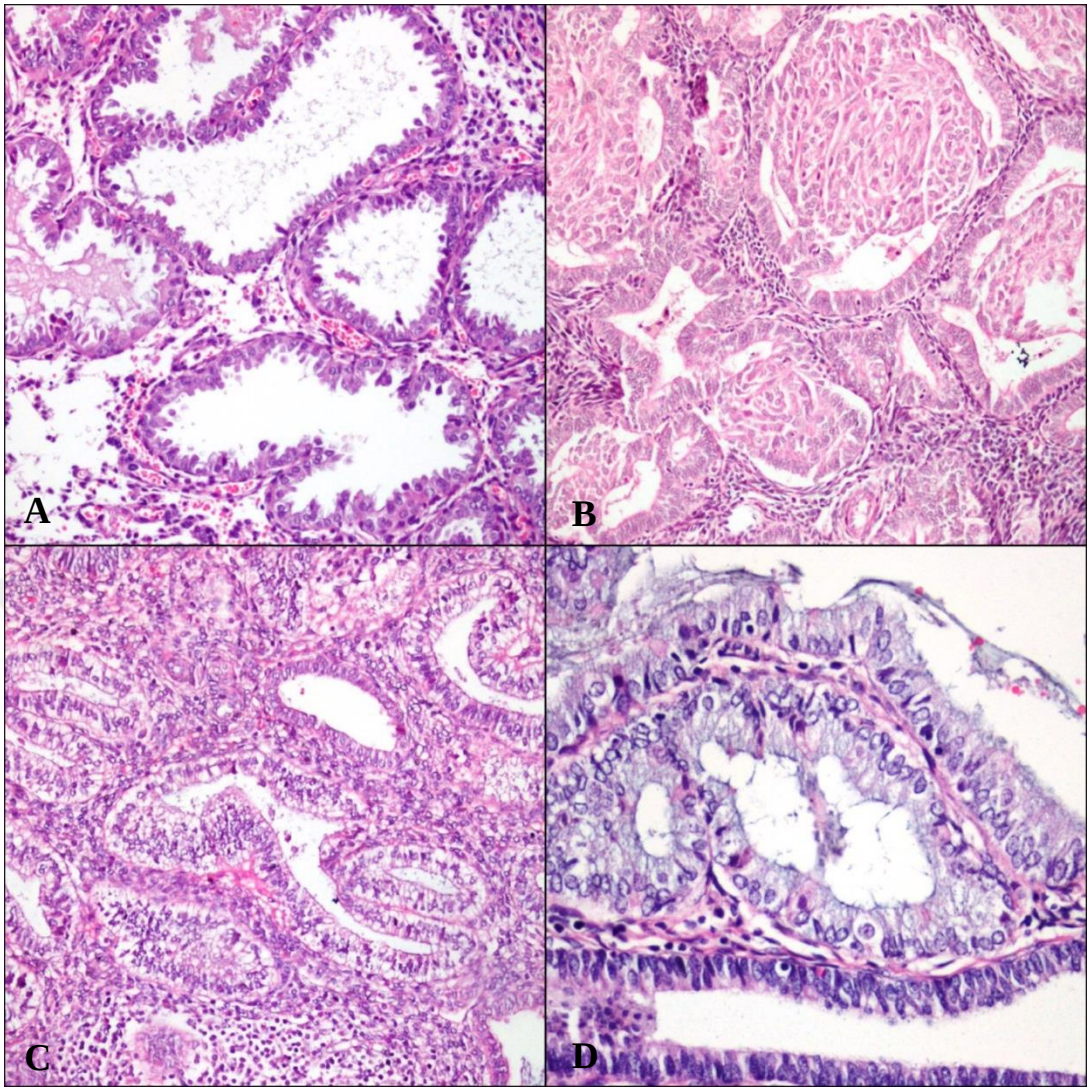
Tablo 4.22: PAX2 ve PTEN ekspresyonları ilişkisi

	PAX2 ekspresyonu		
	Tam kayıp	Tam kayıp yok	
	n (%)	n (%)	p
PTEN			0,683
Tam kayıp	25 (35,2)	8 (30,8)	
Tam kayıp yok	46 (64,8)	18 (69,2)	

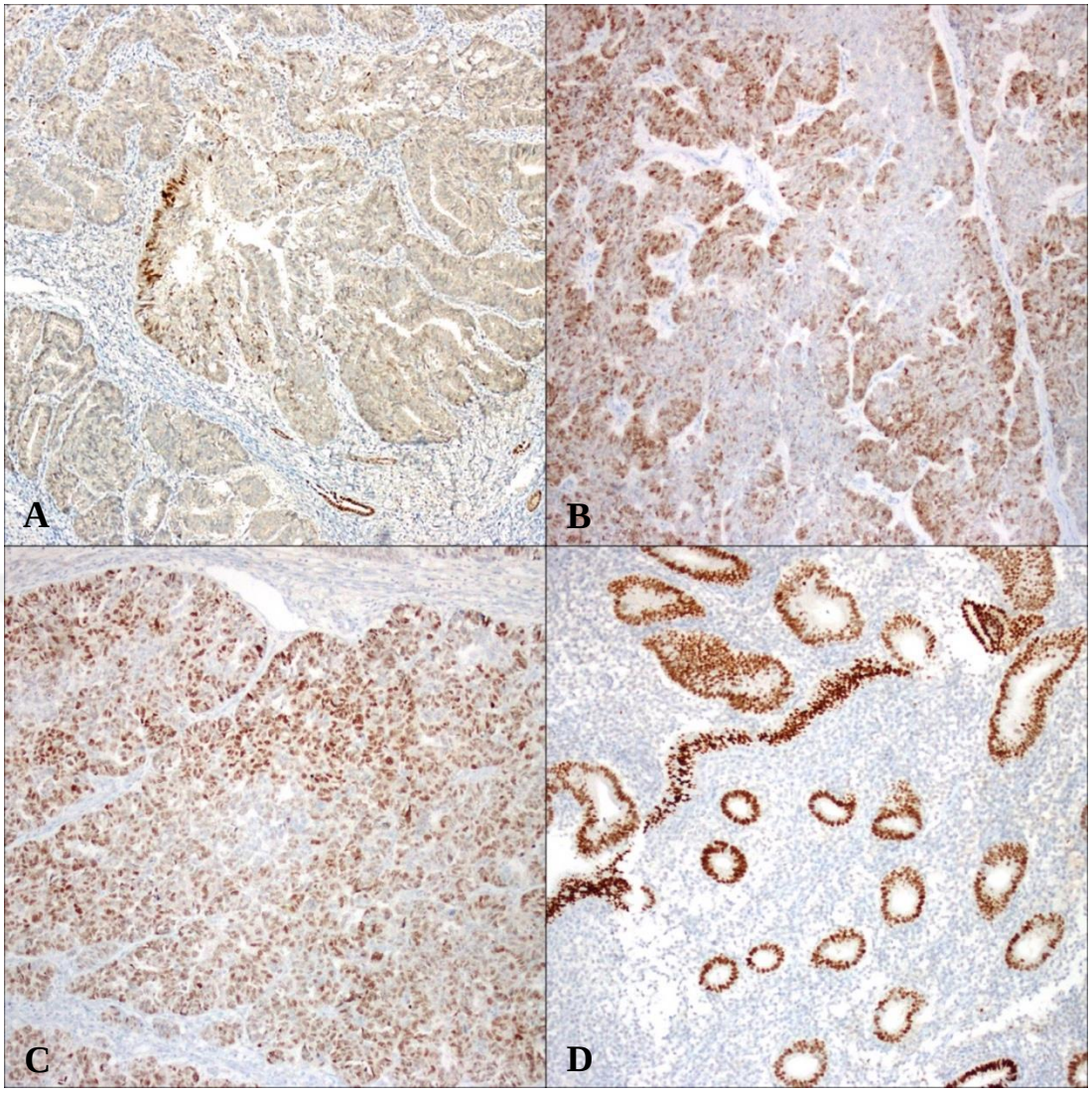
5. RESİMLER



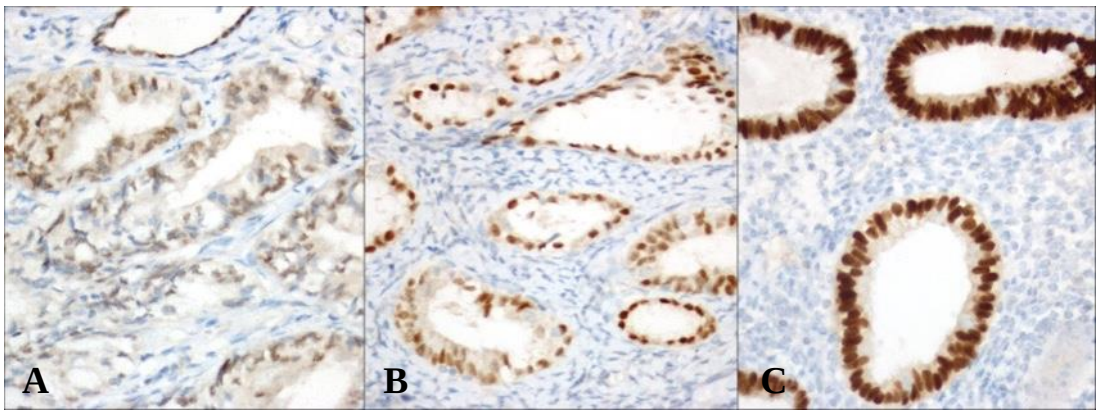
Resim 5.1: Endometrioid intraepitelyal neoplazi değişiklikleri [A. Mikropapiller değişiklik (H&Ex200), B. Eozinofilik değişiklik (H&Ex200), C. Tubal değişiklik (silyalı) (H&Ex400) ve D. Tubal değişiklik (sekretuar) (H&Ex400)]



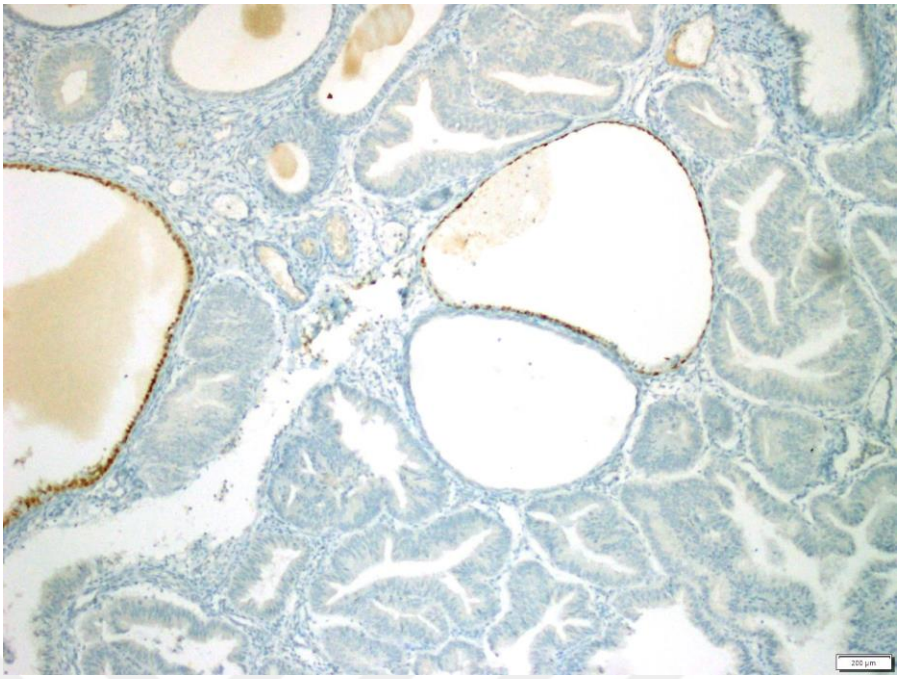
Resim 5.2: Endometrioid intraepitelyal neoplazi değişiklikleri [A. Hobnail değişiklik (H&Ex200), B. Skuamöz değişiklik (H&Ex200), C. Sekretuar değişiklik (H&Ex200), D. Müsinöz değişiklik (H&Ex400)]



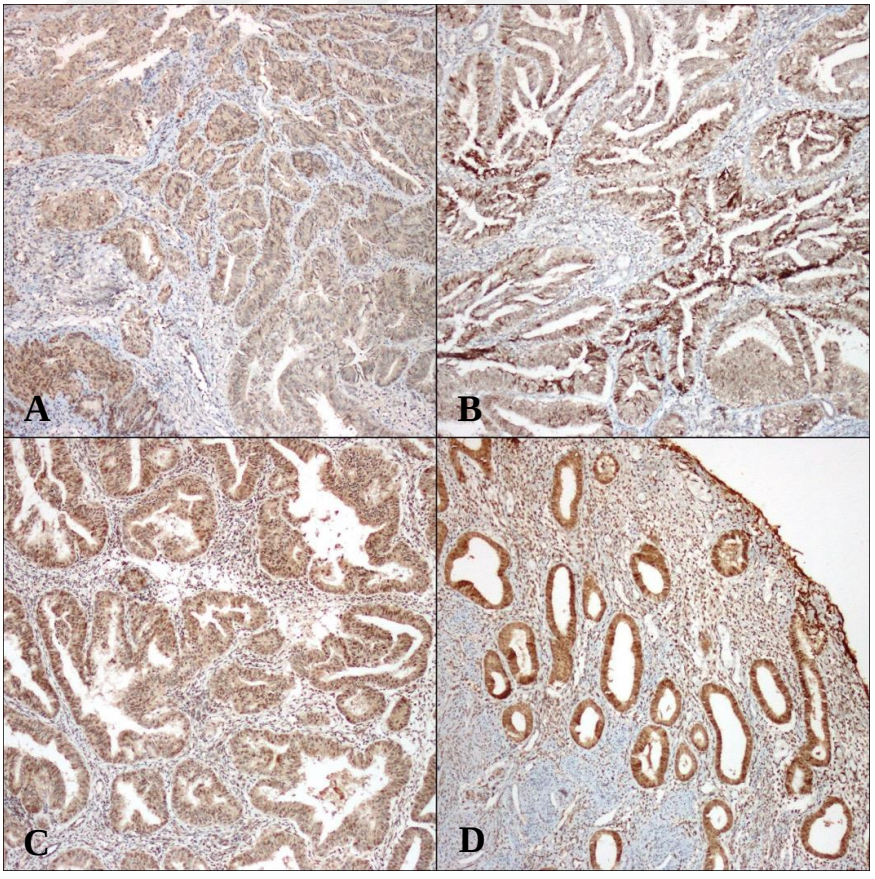
Resim 5.3: PAX2 boyanma yüzdeleri; A. %0-33 boyanma (x100), B. %34-66 boyanma (x100), C. %67-100 boyanma (x100), D. %100 boyanma (x100)



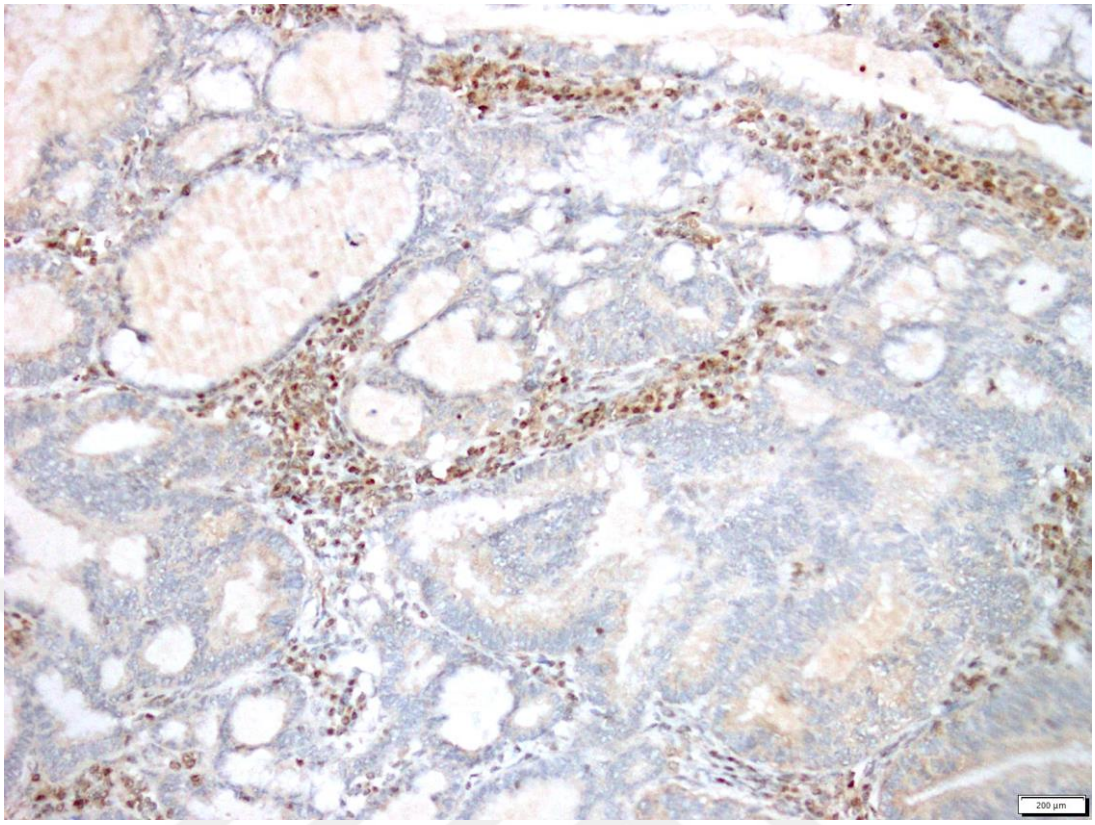
Resim 5.4: PAX2 boyanma yoğunlukları; A. Zayıf boyanma (x400), B. Orta kuvvetli boyanma (x400), C. Güçlü boyanma (x400)



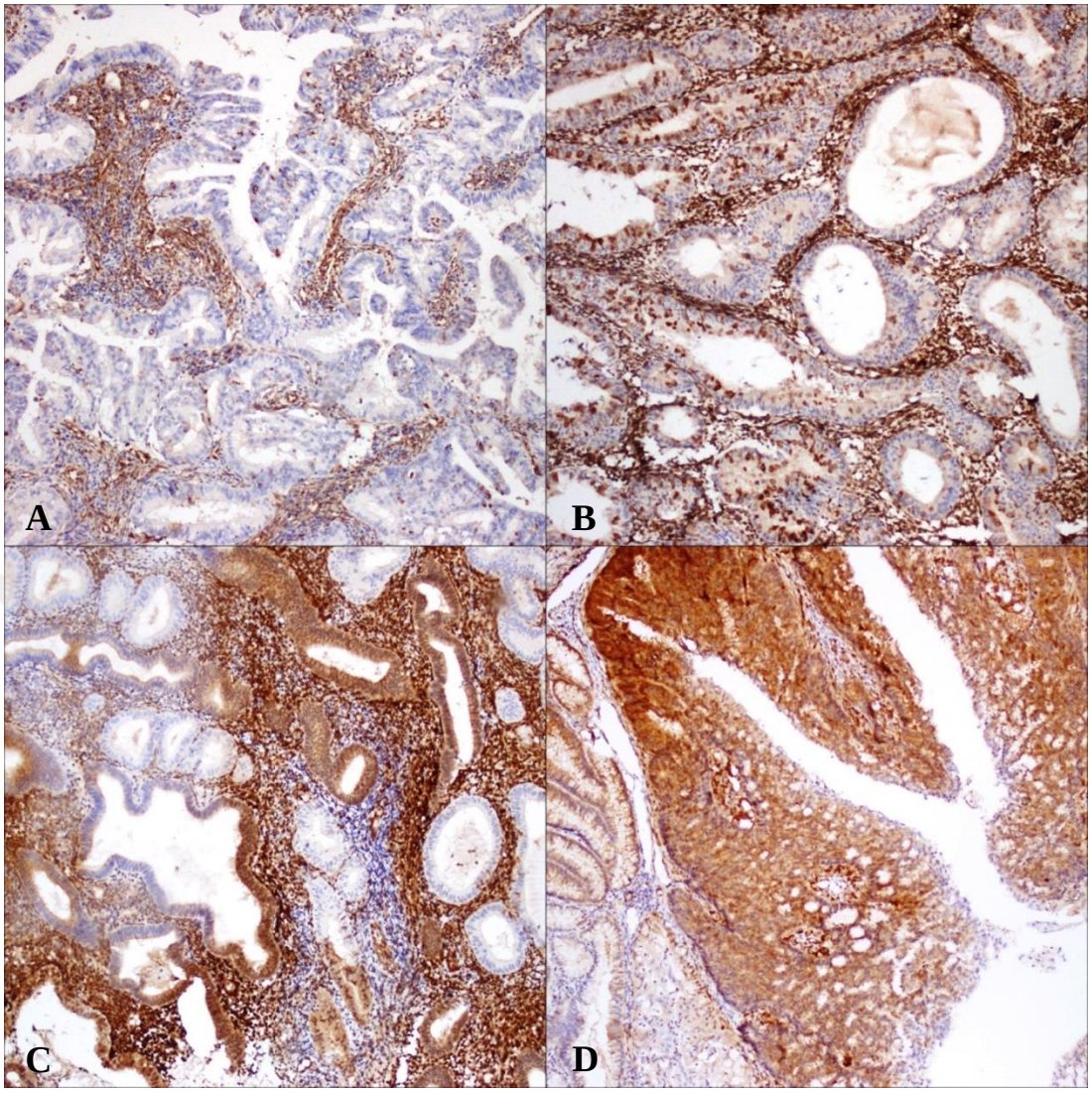
Resim 5.5: Endometrioid karsinom vakasında PAX2 ekspresyonunda tam kayıp (x100)



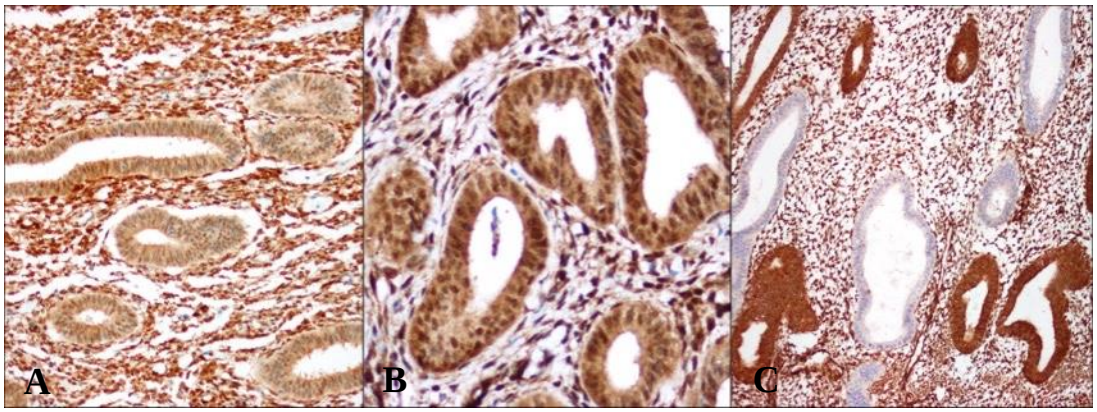
Resim 5.6: ARID1A boyanma yüzdeleri; A. %0-33 boyanma (x100), B. %33-66 boyanma (x100), C. %66-100 boyanma (x100), D. %100 boyanma (x100)



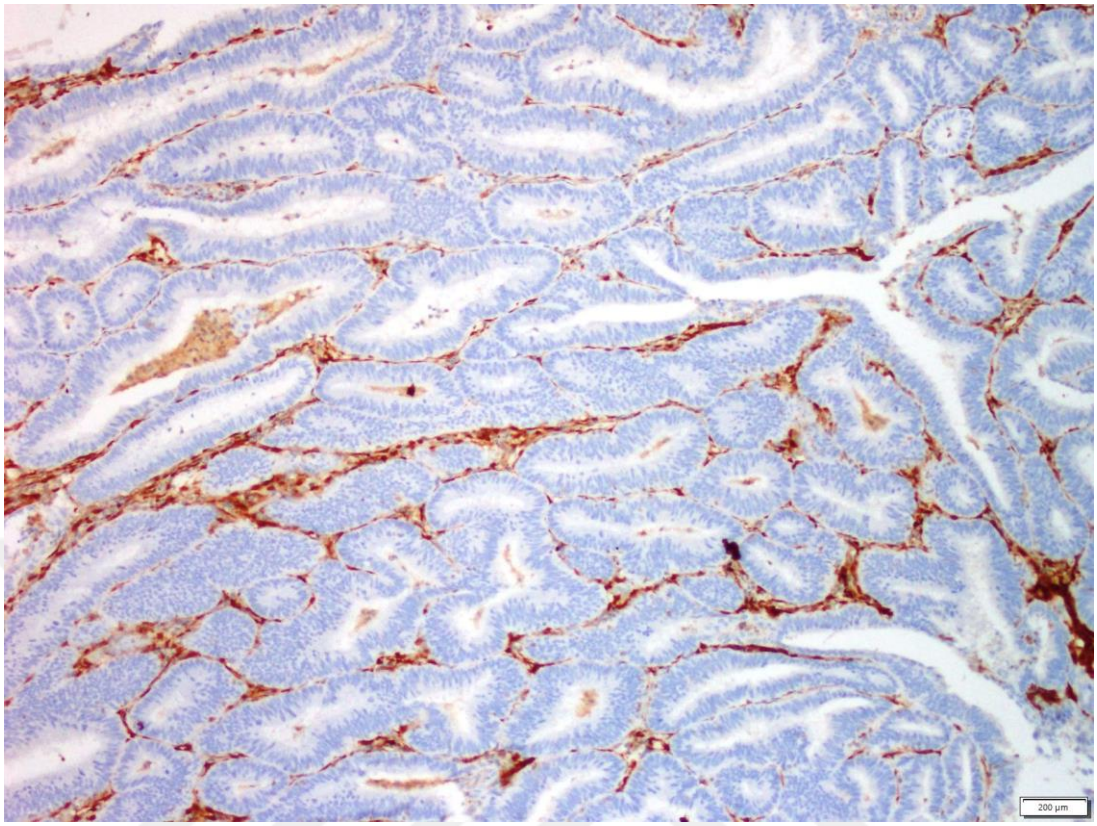
Resim 5.7: Endometrioid karsinomda ARID1A ekspresyon kaybı (x200)



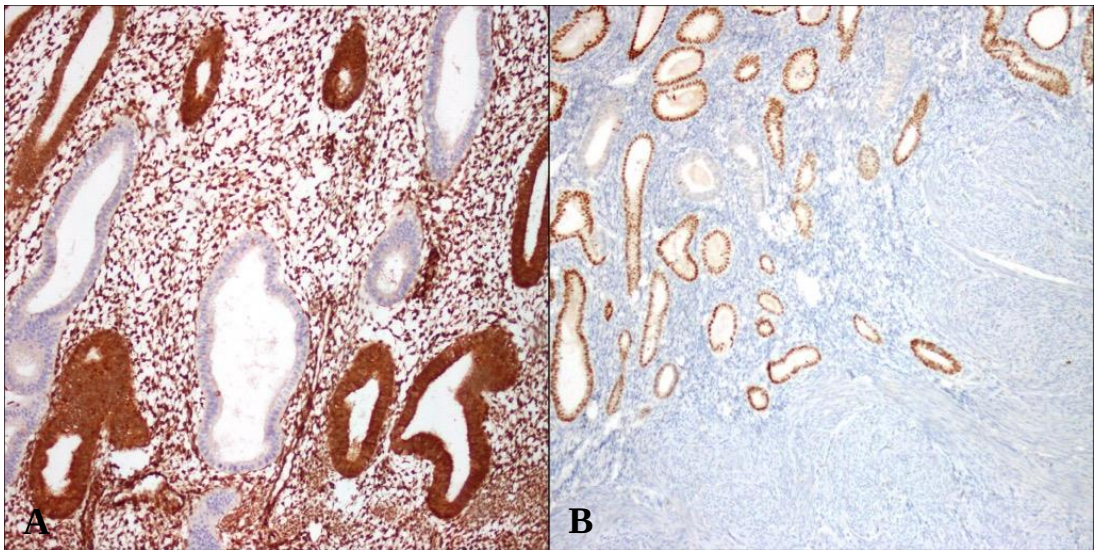
Resim 5.8: PTEN boyanma yüzdeleri; A. %0-5 boyanma (x100), B. %5-25 boyanma (x100), C. %25-75 boyanma (x100), D. %75-100 boyanma (x100)



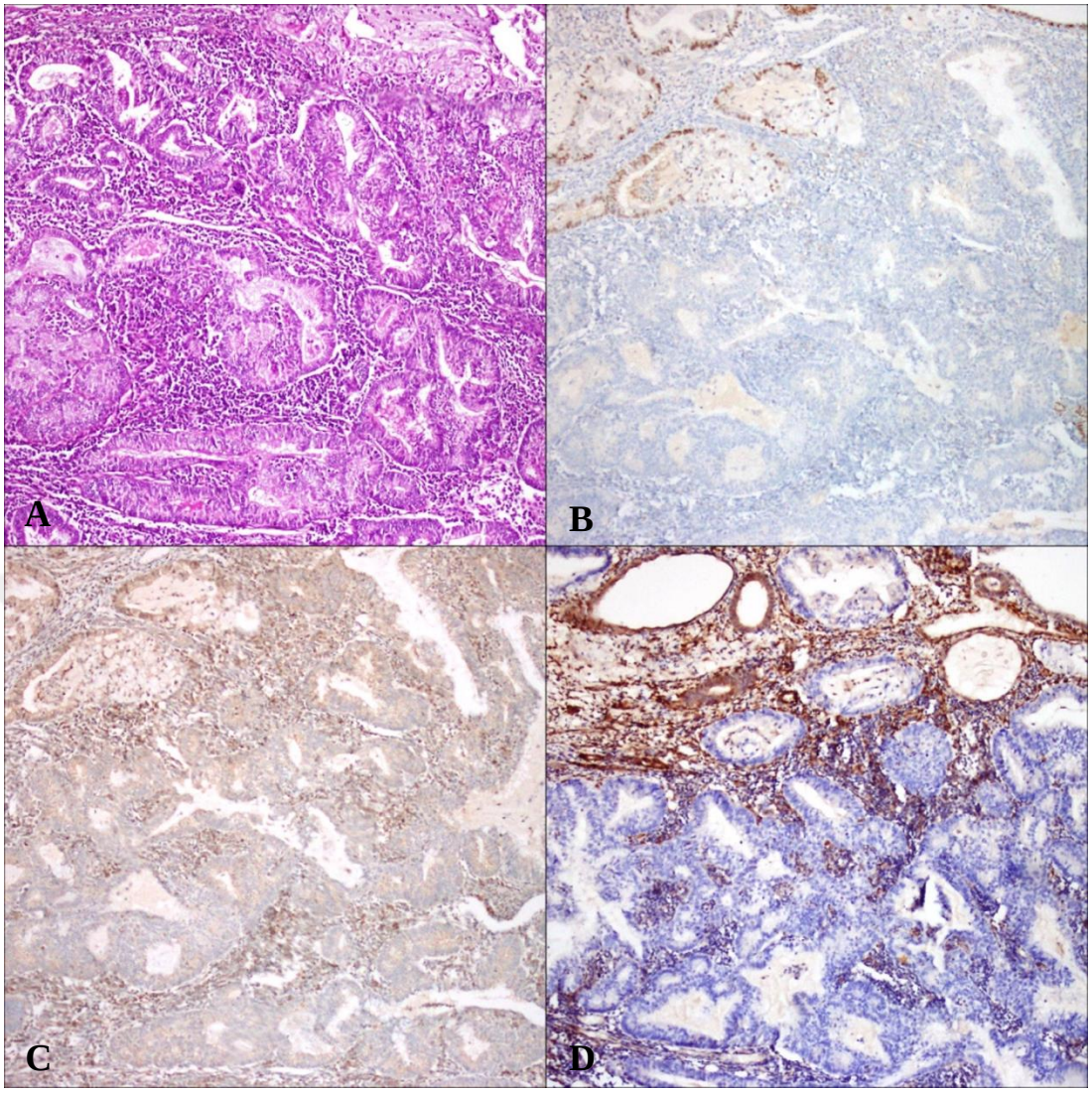
Resim 5.9: PTEN boyanma yoğunlukları; A. Zayıf boyanma (x400), B. Orta kuvvetli boyanma (x400), C. Güçlü boyanma (x400)



Resim 5.10: Endometrioid karsinomda PTEN ekspresyonunun tam kaybı (x100)



Resim 5.11: A. Proliferatif endometriumda izole PTEN kaybı olan bezler (x100) B. Proliferatif endometriumda izole PAX2 kaybı olan bezler (x100)



Resim 5.12: Endometrioid karsinom olgusunda PAX2, ARID1A ve PTEN kaybı (A. H&Ex100, B. PAX2x100, C. ARID1Ax100, D. PTENx100)

6. TARTIŞMA

Endometrium kanseri, uterin korpusun en sık görülen malignitesidir ve endometrium kanserlerinin büyük çoğunluğunu EK'ler oluşturur, ortalama yaş 63'tür (1). Çalışmamızdaki EK'lerde ortalama yaş 56,9 olup literatürde bildirilen ortalama yaşa göre düşük bulunmuştur. Bu durumun yaşam tarzı değişiklikleri, genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüş olup, çalışmamız etiyolojiyi aydınlatmaya yönelik bir çalışma olmadığından kesin yorum yapılamamıştır. Farley ve arkadaşlarının 328 EK'den oluşan çalışmasında; yaş ve FIGO dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (89). Çalışmamızda da benzer şekilde FIGO dereceleri ve yaş arasındaki ilişki, istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Endometrioid karsinomlarda en önemli prognostik faktör evredir ve EK'lerin çoğu erken evrede tanı alır (34). Çalışmamızdaki EK olgularının da çoğu (82/97; %84,5) tanı anında FIGO evre I olarak bulunmuştur. Düşük riskli tümörü (iyi diferansiye ve <%50 myometrial invazyonu bulunan) bulunan hastalarda lenf nodu pozitivitesi %5'ten az olarak bildirilmiştir (87). Bu doğrultuda FIGO derece 1 EK olgularının 4'üne (%10,3), FIGO derece 2 EK olgularının 27'sine (%64,3), FIGO derece 3 EK olgularının 11'ine (%68,8) lenfadenektomi uygulanmıştır.

Endometrioid karsinomların prekürsör lezyonu EİN'dir. Çalışmamızdaki EİN olgularının yaş ortalaması 49,3 olarak bulunmuştur ve literatürdeki yaş aralığına (50-55) yakındır (1). 97 EK olgusunun 77'sinde (%78,8) EİN saptanmıştır. EK olgularındaki EİN lezyonları ve EİN olguları, gösterdikleri baskın epitelyal sitoplazmik değişikliklere göre gruplara ayrılmıştır.

Endometrial hiperplazilerde ve poliplerde epitelyal sitoplazmik değişiklikler sıklıkla görülmektedir (134) ancak EİN'lerdeki hücresel değişiklikler literatürde yeterince irdelenmemiştir Carlson ve Mutter'in 83 EİN olgusundan oluşan çalışmasında; en yaygın görülen değişiklikler skuamöz ve tubal (sekretuar) değişiklik olup, tüm vakaların %47'sinin epitelyal sitoplazmik değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (133). Bizim çalışmamızda EK olgularındaki EİN lezyonlarında en sık eozinofilik (%46,8), EİN olgularında ise en sık mikropapiller (%30,3) değişiklik saptanmıştır. EİN olgularında saptanan değişiklik oranı %93,9 iken, EK olgularında saptanan değişiklik

oranı %93,5'tur. Yine aynı çalışmada EİN lezyonlarının %39,3'ünün polip zemininden geliştiği saptanırken bizim çalışmamızda bu oran EİN grubu için %57,6, EK grubu için %34,0'dır (133). EİN değişiklikleri ile polip zemininden gelişme oranının ve EİN değişikliği görülme sıklığının farklı bulunması, etiyolojik ve çevresel faktörlerden kaynaklanabileceği gibi, genetik faktörlerden de kaynaklanabilir. Her iki çalışmada da yeterli vaka sayısının bulunmayışı ve gözlemciler arası farklılıklar da benzer sonuçlar bulunamamasının sebebi olabilir.

Carlson ve Mutter'in çalışmasında ayrıca, olgu sayısı çok az olmasına rağmen (n=4), müsinöz değişiklik ile eş zamanlı tümör varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (133). Çalışmamızda EK ve EİN olgularındaki değişiklikler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (p=0,164). EK olgularında en sık saptadığımız eozinofilik değişiklikler, karsinogenez sürecine bağlı normal epitelden malign epitele dönüşümdeki nonspesifik bir değişim olabilir. EK ve EİN olguları arasında fark saptayamamamız vaka sayımızın azlığından da kaynaklanabilir. Aynı şekilde literatürde bulunan anlamlı farkın da vaka sayısının azlığında kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Endometrioid karsinom olgularındaki EİN değişiklikleri ile FIGO derecesi, FIGO evresi ve T evresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Evreler açısından bakıldığında, değişikliklerin çoğu erken evrelerde yoğunlaşmıştır (FIGO erken evresinde; %95,9, T1 evresinde; %92,8). Bunun sebebi, değişiklik mekanizmalarının erken evrede etki göstermesi olabileceği gibi, vaka sayısının tümör evrelerinde orantısız dağılması da olabilir. Daha geniş çaplı ve çok merkezli prospektif çalışmalarla EİN değişikliklerine sebep olan etiyolojik faktörler belirlenebilir, bu değişikliklerin karsinogenez sürecindeki etkisi, moleküler alt tiplere göre değişikliklerin sıklığı ve genetik temeli araştırılabilir.

Literatürde EİN değişiklikleri ile PAX2, ARID1A ve PTEN arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır. Mevcut çalışmamızda EİN değişiklikleri ile PAX2, ARID1A ve PTEN ekspresyonu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durumun sebebi; EİN değişikliklerinin gelişiminde başka mutasyonların rol alması olabilir. Neoplastik gelişim sürecinde EİN değişikliklerinin gerçekten etkili olup olmadığını aydınlatmak için, daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca

EİN değişiklikleri TCGA tarafından tanımlanan moleküler alt tiplemeye göre sınıflandırıldığında, histomorfolojik olarak gidişatı öngörmede faydalı olabileceği düşünülerek, bu yönde çalışmalar yapmak yararlı olabilir.

PAX2, 10q24.31'te yer alan, PAX2 proteinini kodlayarak hücre proliferasyonunu destekleyen ve embriyogenezde rol alan bir transkripsiyon faktörüdür. Endometrial malign transformasyonda PAX2 fonksiyon kaybının meydana geldiğini gösteren veriler mevcuttur (24). Rewcastle ve arkadaşlarının proliferatif endometrium, EİN ve EK içeren 348 olguda yaptığı çalışmada; PAX2 ekspresyonunun proliferasyondan EK'ye doğru progresif olarak azaldığı belirtilmiştir (132). Allison ve arkadaşları (127), Strissel ve arkadaşları (131) ile Monte ve arkadaşlarının (130) çalışmasında de benzer sonuçlar gösterilmiştir. Biz de mevcut çalışmamızda, proliferatif endometrium, AEH, EİN ve EK gruplarında PAX2 ekspresyon skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulduk ($p<0,001$). PAX2 ekspresyon oranları, proliferasyondan karsinoma gidildikçe azalmaktaydı. Ayrıca AEH ile EİN ($p<0,001$) ve EİN ile EK ($p<0,001$) arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuçlara göre PAX2 değişikliklerinin karsinogenezde erken olay olduğu ve tanısal açıdan arada kalınan durumlarda yardımcı bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünüldü. Çalışma gruplarımızda PAX2'deki tam kayıp ve boyanmalar karşılaştırıldığında da ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). PAX2'yi boyanma yoğunluğu ve yüzdelerine göre skorlamak ile tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirmenin çalışma grupları ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlara ulaştırdığını tespit ettik. PAX2 değerlendirmesinde kafa karışıklığına neden olmaması için, tek tip skorlama sisteminin belirlenmesi, günlük rutin kullanım açısından rahatlık sağlayabilir.

Kahraman ve arkadaşlarının (129), 121 olguda yaptığı çalışmada proliferasyon fazından EK'ye doğru PAX2 ekspresyonunun arttığı belirtilmiştir. Bu sonuçlar proliferasyondan EK'ye doğru azalan ekspresyon oranları bildirdiğimiz çalışmamız ile uyuşmamaktadır. Bu durum, bahsedilen çalışmalarda kullanılan antikor klonlarının bizim çalışmamızdan ve literatürde belirtilen diğer çalışmalardan farklı olması ile açıklanabilir. Zhang ve arkadaşlarının (139) yaptığı çalışmada da, farelere transplante edilen insan endometrial karsinom hücrelerindeki PAX2 ekspresyonunun, normal glandüler endometriumdan yüksek olduğu saptanmıştır ve ekspresyon artışı "Western

Blot" yöntemiyle gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre, protein ekspresyonlarını etkileyen ve aydınlanmayı bekleyen birden fazla moleküler yolak olduğu düşünülebilir.

Rewcastle ve ark. (132), EİN lezyonlarını PAX2 ekspresyonlarına göre düşük ve yüksek riskli olarak 2 gruba ayırarak, yüksek riskli EİN olgularındaki progresyonsuz sağkalımın, düşük riskli EİN olgularından yüksek olduğunu saptamıştır. Ayrıca yüksek riskli EİN olgularının düşük risklilere göre EK'ye progresyonunu yüksek olarak bulmuşlardır (132). Bizim çalışmamızda EK tanısı almış olgularda, önceki tanıları EİN olan küretaj materyalleri yerine, EK'lerin içerdiği EİN lezyonları ve karsinoma ilerlememiş saf EİN olguları değerlendirilmiştir. Bunun sebebi retrospektif olarak tasarlanan çalışmamızda, EK olgularının önceki biyopsilerinde EİN ya da belirsiz tanı alanların sayıca az olması (n=23; %23,7), saptanan 23 vakanın da 9'unun dış merkez tanılı olmasıdır. Ayrıca önceki tanısı EİN ya da belirsiz olan EK olgularının küretaj ve histerektomileri arasında geçen ortalama süre 2,6 aydır. Bu sürecin karsinom progresyonundan ziyade, küretaj materyalinde saptanamayan mevcut okült karsinomu yansıtabilceği düşünülerek EİN olgularında progresyon olasılığı araştırılmamıştır. Çalışmamızda PAX2 ekspresyon skorları ve EK grubundaki EİN lezyonları ile EİN grubundaki boyanmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anlamlı olmaya yakın farklılık saptanırken (p=0,061), tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirildiğinde anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,539). Bu durum PAX2'nin immünhistokimyasal olarak okült karsinom varlığını değerlendirmede yardımcı olamayacağını düşündürmüştür.

Çalışmamızda, histerektomisinde EK tanısı almış olguların küretaj materyalleri değerlendirildiğinde; karsinom dışı tanı ile raporlanmış grubun histerektomi tanısının FIGO derece 1 olma ihtimali, FIGO derece 2 ve 3 olma ihtimalinden yüksek bulunmuştur (p<0,001). Küretaj materyallerinde iyi diferansiye tümörler ile prekanseröz lezyonlar arasında kalınması, günlük pratikte sık karşılaşılan bir durumdur. Bu sonuca göre; çalışmamızda bulduğumuz EİN ve EK olguları ile PAX2 ekspresyonu arasındaki anlamlı ilişki (p<0,001) küretaj materyallerinde arada kalınan vakalarda tek başına yeterli olmasa bile, histomorfolojik değerlendirmeye yardımcı olabileceğini düşündürmüştür.

Monte ve arkadaşlarının (130), normal proliferatif endometrium, EİN ve endometrial adenokarsinom tanısı almış 305 vakada yaptığı çalışmada, 191 proliferatif endometrium olgusunda %35,6 oranında PAX2 kaybı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda normal proliferatif endometriumda PAX2'de tam kayıp ve azalmış ekspresyon saptanmamıştır. Bunun sebebi PAX2 değerlendirmesindeki farklılıklar olabilir. Bizim çalışmamızda PAX2 değerlendirmesi boyanma yüzdesi ve yoğunluğuna göre skorlara ayrılmış ya da tam kayıp ve boyanmalar değerlendirilmiştir. Bahsedilen çalışmada kayıp olan tek bir bez yapısının görülmesiyle olgu PAX2 kayıp olarak sınıflanmıştır.

Kahraman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (129), PAX2 ekspresyonu ile evre, histolojik derece, myometrial invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı arasında korelasyon bulunamamıştır. Rewcastle ve arkadaşlarının çalışmasında (132), PAX2 ekspresyonu ile FIGO evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Karakuş ve arkadaşlarının (140) 180 olguda yaptığı çalışmada; histolojik derece, anjiolenfatik invazyon, lenf nodu metastazı, evre ve serviks cerrahi sınırı tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşılamamıştır. Cao ve arkadaşlarının (141) 71'i endometrial karsinom olmak üzere 124 vakada yaptığı çalışmada, FIGO derecelerindeki artış ile PAX2 ekspresyon kaybı arasında korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda FIGO derecesi ile PAX2 ekspesyon skorları arasındaki ilişki, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Histolojik derece grupları açısından bakıldığında tam kayıp oranı derece 1'den 3'e doğru oransal olarak azalırken (%79,5; %76,2; %50,0), PAX2 ekspresyon kaybı görülmeyen EK vakalarının FIGO derece 3 olma ihtimali daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi vaka sayımızın az olması ya da olgularımızın TCGA'nın yeni moleküler sınıflamasına göre alt gruplara ayrılmamış olması olabilir. FIGO derece 3 EK'lerimizin gelişmesinde farklı moleküler yolaklar rol almış olabilir. T evresi ile PAX2 ekspresyon skorları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı iken FIGO evresi ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu sonuca göre; PAX2 tam kaybı olan vakaların T1 evresinde olma ihtimali yüksektir. Tam kayıp oranlarının ileri evrelerde düşük bulunmasının sebebi ileri evredeki vaka sayımızın azlığı olabilir. PAX2 ekspresyon skorları ve myometrial invazyon derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,029$). PAX2 tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirildiğinde; myometrial invazyon derecesi ile anlamlı

olmasa da anlamlı olmaya yakın ilişki saptanmıştır (p=0,061). Tam kayıp ve azalmış ekspresyon gruplarında olguların çoğunluğunu myometrial invazyon derecesi <%50 olan olgular oluşturmaktadır. Bu sonuçların, PAX2 ekspresyonunun myometrial invazyon ihtimalinin yüksek olduğunu gösterebileceği düşünülmüş olup, vaka sayımız az ve dengesiz dağılmış olduğundan kesin yorum yapılamamıştır. Servikal stromal tutulumun PAX2 ekspreyon skorları ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır (p=0,049). PAX2 ekspresyonu arttıkça servikal stromal tutulum ihtimali artmaktadır. Bu sonuçlara göre; PAX2 eksprese etmeye devam eden tümörlerde servikal stromal tutulum ve myometrial invazyonun yüksek olması (≥%50) olasılığı bildirilerek, cerrahi tedavi seçenekleri yönlendirilebilir. LVİ, adenomyozis ve alt uterin segment tutulumu ile PAX2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Mevcut çalışmamız ve literatürdeki diğer çalışmalar, sadece histomorfolojik özelliklere dayalıdır, vakalar yeni moleküler alt tiplere göre değerlendirilmemiştir. Yeni moleküler alt tiplemeye göre revize edilmiş, vaka sayısı fazla olan çok merkezli çalışmalar, klinikopatolojik prognostik faktörler ve PAX2 arasındaki ilişkiyi belirlemede daha faydalı olabilir.

Wu ve ark. (23) endometrial kanser hücre hatlarında PAX2 ekspresyonunu tanımlayarak, tamoksifen ve östrojenin PAX2 mRNA ekspresyonunu aktive edebildiğini, ancak normal endometrial numunelerde aktive edemediklerini belirtmişlerdir. Çalışmamızdaki obez olguların tam kayıp ve azalmış ekspresyon gruplarında yoğunlaşmış olmasının, karşılanmamış östrojenden kaynaklı olabileceği düşünülmüş ancak BKİ ve PAX2 arasında anlamlı olmaya yakın p değeri bulunmuştur (p=0,051). Menopoz ve parite durumu gibi karşılanmamış östrojen seviyesini arttıran diğer risk faktörleri ile PAX2 arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yeterli sayıdaki olgu ile yapılacak çalışmalar, risk faktörleri ile ilişkiyi aydınlatmada yardımcı olabilir.

Endometrial karsinomlarda mutasyona uğrayan diğer bir tümör baskılayıcı gen ARID1A'dır. ARID1A mutasyonu seröz karsinom dışındaki endometrial kanserlerin %30-40'ında meydana gelir (21,22,119). ARID1A, en sık endometriozis ilişkili ovaryan berrak hücreli ve endometrioid tümörler ile EK'lerde mutanttır (118). ARID1A mutasyonları gibi epigenetik sürücü mutasyonların tümör immün fenotipini, T hücre bağışıklığını ve kanser immünoterapisini şekillendirebileceği düşünülmektedir (113). Bitler ve ark. (142), ARID1A mutasyonlu hücrelerde

apopitozu tetikleyen EZH2 küçük molekül inhibitörü GSK126 ile SWI/SNF ve EZH2 metiltransferaz arasındaki antagonistik aktiviteyi hedefleme potansiyelini vurgulamıştır. Sonraki çalışmalarında ise, ARID1A mutasyonlu over tümörlerinin küçük moleküllü HDAC6 inhibitörü ACY1215 ile *in vivo* tedavi edilmesinin sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir (143). Shen ve ark. (144), ARID1A kaybı olan kanser hücrelerini *in vitro* ve *in vivo* PARP inhibitörlerine (talozaparib) karşı duyarlı hale getirerek, ARID1A mutant tümörleri olan hastalar için potansiyel bir terapötik strateji sağlayacağını belirtmiştir. Terapötik hedef olma ihtimali yüksek olan ARID1A kaybının nüksü, tedavi etkisini ve sağkalımı tahmin etmedeki yararını belirlemek önemlidir.

Guan ve ark. (21), farklı organ kanserleri içeren 995 olguda somatik ARID1A mutasyon analizi ve immünhistokimyasal ARID1A boyanmasını karşılaştırdıkları çalışmada, mutasyon durumu ile immünhistokimyanın korele olduğunu bulmuştur. Mevcut çalışmamızdaki antikor klonu Guan ve arkadaşlarının kullandığı klondan farklı olup, sınırlayıcı bir faktör olarak, kayıplar moleküler yöntemlerle araştırılmamıştır.

Zhang ve arkadaşlarının (135) 134 vakada yaptığı çalışma sonucunda; EK'lerde %25 oranında tam kayıp olmasına karşılık, normal endometrial dokuda, kompleks endometrial hiperplazide ve atipik endometrial hiperplazide tam kayıp izlenmemiştir. Bizim de çalışmamızda, normal proliferatif endometrium ve AEH'de tam kayıp görülmezken, EK grubunda %49,5, EİN grubunda %6,0 oranında tam kayıp izlenmiştir. Her iki çalışmada da aynı şekilde değerlendirilen ARID1A boyasında, değişiklik sebebinin farklı klonların kullanılması olduğu düşünüldü.

Raffone ve ark. (145), endometrial hiperplazilerin ARID1A ile ilişkisini değerlendiren çalışmalarla yaptığı meta-analizde, premalign endometrial hiperplazilerde ARID1A kaybının yüksek spesifite gösterdiğini, dolayısıyla arada kalınan durumlarda, tek başına yeterli olmasa da, premalign endometrial hiperplazi değerlendirmelerinde kullanılabileceğini belirtmiştir. Ayrıca premalign endometrial hiperplazideki ekspresyon kaybı ile okült kanser varlığı arasındaki ilişkiyi anlamlı bularak, kayıp varlığında daha dikkatli değerlendirme gerektiği sonucuna varılmıştır (145). Vierkoetter ve ark. (146), EİN vakalarında ARID1A kaybı

gözlemlemediklerini, ARID1A kaybının kanseri belirlemede daha spesifik olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda ise AEH ve EİN vakaları arasında ARID1A ekspresyon skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunarak ($p<0,001$) ARID1A'nın arada kalınan durumlarda yardımcı olabileceği teyit edilmiştir. Vierkoetter ve arkadaşları ile farklı sonuç bulunmasından, vaka sayısının az olması ve kullanılan antikor klonunun farklı olması sorumlu olabilir. ARID1A skorları açısından değerlendirildiğinde EK grubundaki EİN lezyonları ile EİN grubundaki boyanmalar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (0,211). Tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirilmesinde ise anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,042$). Tam kayıp olan vakaların 17'si (%89,5) EK grubundayken 2'si (%10,5) EİN grubundadır. Bu sonuçlara göre; tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirildiğinde, ARID1A tam kayıp vakalarda, okült karsinom olasılığının göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündük.

Zhang ve ark. (135), normal endometrial dokuyla kıyaslandığında, endometrial karsinomda ortalama ARID1A yoğunluğunu belirgin olarak azalmış bulmuştur. Kösemettin Döver ve arkadaşlarının (147) 212 olguluk çalışmasında; normal endometrial dokular, basit ve kompleks atipisiz hiperplaziler ile basit atipili hiperplazilere göre, kompleks atipili hiperplaziler ve EK'lerde ARID1A kaybı anlamlı bulunmuştur. Yen ve arkadaşlarının (123) 103 olgudan oluşan çalışmasında; ARID1A ekspresyon kaybının kompleks atipili hiperplazi olgularında nadir olduğu ve ARID1A kaybı görülen endometrial örneklerin histerektomilerinde, EK görülme ihtimalinin (%93,8) yüksek olduğu saptanmış, ancak ARID1A retansiyonunun, histerektomide EK çıkma olasılığını tamamen ekarte edemeyeceği belirtilmiştir. Biz de çalışma gruplarımızda, proliferasyondan EK'ye doğru ekspresyon oranının azaldığını, bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulduk ($p<0,001$). Ayrıca AEH-EİN ($p<0,001$) ile EİN-EK ($p<0,001$) arasında karşılaştırma yapıldığında da aradaki fark anlamlıdır. Werner ve arkadaşlarının (20) çalışmamızdan farklı olarak atipili hiperplazi ve tümör arasında ARID1A ekspresyonu açısından anlamlı fark olmadığını belirtmesi, çalışmalarda moleküler yöntemlerle henüz analiz edilmemiş antikor klonumuzdan kaynaklı olabileceği gibi, Werner ve arkadaşlarının çalışmalarında kullandıkları "microarray" yönteminde de kaynaklanabilir.

Zhang ve ark. (135), ARID1A ekspresyonu ile evre, myometrial invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı arasında korelasyon bulamazken, tümör diferansiasyonu ile anlamlı fark bulmuştur. Bahsedilen çalışmada, yüksek dereceli EK ve berrak hücreli karsinomdaki ARID1A ekspresyon seviyeleri seröz karsinoma göre daha düşük bulunmuştur (135). Kösemettin Döver ve ark. (147) ARID1A kaybı ile tümör derecesi arasında ilişki saptamamıştır. Rahman ve ark. (119), 111 EK olgusunda yaptığı çalışmada, FIGO evresi, tümör derecesi, derin myometrial invazyon ve LVİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığını belirtmiştir. Yen ve ark. (123), 65 EK içeren çalışmada, ARID1A ekspresyon kaybı ile myoinvazyon arasında ilişki bularak, ARID1A immünhistokimyasının myometrial invazyon riskinin göstergesi olabileceğini savunmuştur. Werner ve arkadaşlarının (20), 535 olguda "microarray" yöntemi ile yaptıkları çalışmada, EK'lerde, genç yaştaki derece 1 ve 2 tümörü bulunan hastalarda ARID1A kaybı ile derin myometrial invazyon ve diploid kanser hücreleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. ARID1A kaybının, TGF- β sinyalini ortadan kaldırarak tümör infiltrasyonu ve metastazı teşvik ettiği gösterilmiştir (148). Bizim çalışmamızda histolojik derece, FIGO ve T evresi, myometrial invazyon derinliği, LVİ, alt uterin segment ve servikal stromal tutulum ile ARID1A ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır. ARID1A ile klinikopatolojik prognostik parametreler arasında ilişki bulamamış olmamız, vaka sayımızın azlığından ya da kullandığımız antikor klonundan (GTX129433) kaynaklı olabilir. Ayrıca Zhen ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi bazı çalışmalarda farklı histolojik alt tiplerin kullanılmasının da farklı sonuçlara katkısı olabilir.

De Leo ve ark. (125) TCGA'nın moleküler sınıflamasına göre ayırdıkları 125 primer endometrial tümörde, spesifik moleküler profili bulunmayan gruptaki ARID1A mutasyonunun, kötü prognoz ve erken rekürrensi gösterdiğini belirtmiştir. POLE hipermutasyonlu, MMR defektif ve p53 mutant gruplarda ise ARID1A kaybı spesifik klinikopatolojik özelliklerle ilişkili değildir (125). Çalışmamızdaki olgular TCGA moleküler alt tiplerine göre değerlendirilmemiş olup, yalnızca histomorfolojik sınıflama yapılmıştır. Aradaki farkın bu durumdan kaynaklandığı düşünülmekte olup, moleküler alt tiplere yönelik daha geniş kapsamlı, çok merkezli çalışmalar gerekmektedir.

Wiegand ve ark. (22), yüksek dereceli (FIGO derece 3) tümörlerdeki ARID1A kayıp oranını (%39), düşük dereceli (FIGO derece 1 ve 2) tümörlerden (%29) daha fazla bulmuştur. Bizim çalışmamızda ise düşük dereceli tümörlerdeki kayıp oranı (%51,9), yüksek dereceli tümörlerden (%37,5) fazladır. Wiegand ve ark. (22), ayrıca 9 kompleks atipili hiperplazi olgusunda ARID1A ekspresyonunda kayıp olmadığını, dolayısıyla da normal endometrium ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını belirtmiştir. Bizim çalışmamızda ise proliferatif endometriumdan EK'ye doğru kayıp oranının arttığı ve aradaki farkın anlamlı olduğu saptandı. Guan ve ark. (21), ARID1A mutasyonunun tümördeki bazı hücre klonlarında meydana geldiğini, dolayısıyla ekspresyonda coğrafik dağılım olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda da, ARID1A ekspresyonunda heterojen boyanmalar izlenmiştir. Dolayısıyla Wiegand ve arkadaşlarının kompleks atipili hiperplazilerde ARID1A kaybı bulamamış olması, değerlendirmenin "microarray" yöntemiyle yapılmış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Heckl ve ark. (149) uterin EK, ovaryan EK, uterin berrak hücreli karsinom ve ovaryan berrak hücreli karsinom içeren 97 olguda yaptıkları çalışmalarında; tümör derecesi ile ARID1A ekspresyonu arasında anlamlı sonuç bulamazken, ileri evre hastalardaki (FIGO evre III ve IV) ARID1A kaybının, FIGO evre I hastalara göre anlamlı olduğu sonucuna ulaşmıştır. Werner ve ark. (20), EK'lerde ileri evre olgularda (FIGO evre III ve IV) ARID1A kaybının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuştur. Bizim çalışmamızda, FIGO ve T evreleri ile ARID1A ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durumun sebebi vaka sayımızın azlığı ve özellikle de ileri evredeki olgu sayımızın az olması (FIGO ileri evre olgu sayısı; 9, T3 evresi olgu sayısı;6) olabilir. Ayrıca çalışmamızda endometrioid dışı karsinomlar değerlendirilmemiştir.

TCGA çalışmasında (41), yüksek derececeli EK'nin genetik orijininin, düşük ve orta dereceli EK'den farklı olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da FIGO derece 3 tümörlerde ARID1A kaybı düşük dereceli tümörlerden daha az saptanmıştır. Yüksek dereceli tümörlerin genetik orijinindeki farklılığın bu duruma katkısı olabilir. Ayrıca ARID1A mutasyonunun karsinogenezin erken aşamalarında meydana geldiği ve progresyondan ziyade başlangıçta görev aldığı

da düşünülebilir. Mevcut çalışmamıza benzer çalışmaların, daha geniş vaka serilerinde ve yeni TCGA moleküler sınıflamasına göre yapılması yararlı olabilir.

Yen ve ark. (123), ARID1A ekspresyonu ile parite, menopoz durumu ve BKİ durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulamamıştır. Werner ve ark (20), ARID1A ekspresyon kaybı ile menopoz durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptamamıştır. Rahman ve ark. (119), menopoz ve BKİ durumları ile ARID1A ekspresyonu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmiştir. Mevcut çalışmamızda da BKİ, menopoz ve parite durumları ile ARID1A ekspresyonu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Zhang ve ark. (135), ARID1A ekspresyon kaybının, klinik evre ve sağkalımla ilişkisiz olduğu sonucuna varmıştır. Rahman ve ark. (119), ARID1A ekspresyonu ile, progresyonsuz ve genel sağkalım arasında ilişki saptamamıştır. Werner ve ark. (20), EK'lerde ARID1A ekspresyonu ile hastalıksız ve genel sağkalım arasında anlamlı ilişki olmadığını bildirmiştir. Allo ve ark. (121), yüksek dereceli endometrial kanserler ile yaptıkları çalışmada, tümör evresi ve progresyonsuz sağkalım ile ARID1A arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamamıştır. Mao ve ark. (117) ARID1A ekspresyon kaybının, tümör progresyonu ve kötü klinik gidişle ilgili olduğunu belirtmiştir. Heckl ve ark. (149), uterin EK, ovaryan EK, uterin berrak hücreli karsinom ve ovaryan berrak hücreli karsinom içeren 97 olguda yaptıkları çalışmalarında, ARID1A ekspresyon kaybı olan vakalardaki genel sağkalımı, kayıp olmayan vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulmuştur. Çalışmamızda ARID1A ekspresyonu ve sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak EİN ve EK vakalarında bulunan ARID1A kaybı, mevcut mutasyonun tümör gelişiminde ve karsinogenezin erken evrelerinde meydana geldiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda endometrioid dışı karsinomların kullanılmaması ve vaka sayımızın az olması ilişki bulunamamasında etken olabilir. Literatürdeki karışıklığın giderilmesi, geniş popülasyonlarda, histomorfolojik değerlendirme yanında TCGA'nın moleküler sınıflanmasına göre gruplanmış vakalarda yapılacak çalışmalarla mümkün olabilir.

Katagiri ve arkadaşları (150), 60 ovaryan berrak hücreli karsinom olgusu ile yaptğı çalışmada, ARID1A kaybının kötü prognozla ilişkili olduğunu belirtmiştir.

Fadare ve ark. (151), endometrial berrak hücreli karsinomlarda yaptıkları çalışmada; ARID1A ekspresyon kaybının kötü prognostik faktör olduğunu belirtmiştir. Itamochi ve ark. (152), 112 ovaryan berrak hücreli karsinomda yaptıkları çalışmada, erken evredeki (FIGO evre I ve II) hastalardaki 5 yıllık genel sağkalım oranlarının ARID1A ekspresyon kaybı olan olgularda, kayıp olmayan olgulara göre daha düşük olduğunu saptamıştır. Bu sonuçlara göre; çalışmamızda ARID1A kaybının kötü prognoz ile ilişkili bulunamaması organ ve histolojik tipe spesifik moleküler değişikliklerle açıklanabilir.

PTEN, insan sporadik kanserlerinde yaygın olarak inaktive edilen bir tümör baskılayıcı gendir. Endometrial kanserlerde PTEN mutasyonları en yaygın genetik değişikliktir ve vakaların %37-83'ünde, özellikle de erken evrelerde tanımlanmıştır (18,19).

Travaglino ve ark. (99) EİN'lerde PTEN ekspresyonunu araştıran 18 çalışmayı dahil ettikleri meta-analizde, komplet kaybın EİN olgularının %40'ında, benign endometrial hiperplazilerin ise %10'unda olduğunu saptamıştır. Bizim çalışmamızda EİN olgularındaki tam kayıp oranı %18,1 iken, AEH grubundaki tam kayıp oranı %2,7'dir. Herhangi bir PTEN kayıp bezi değerlendiren çalışmalarda sensitivite, spesifite ve genel doğruluk oranı düşük bulunmuş, bazı bezlerdeki kayıpların spontan regrese olabileceği belirtilmiştir (99). %10 ve %50 boyanma eşiğini değerlendiren çalışmalarda da doğruluk oranı düşük iken, ekspresyon yoğunluğunu değerlendirmenin, doğruluk oranının orta olduğu tek yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (99). Çalışmamızda PTEN ekspresyonları boyanma yüzdesi ve yoğunluğuna göre 4 grupta skorlanmış olup, ayrıca tam kayıp ve boyanma şeklinde 2 grup da oluşturulmuştur. Literatürdeki farklı sonuçlara, değerlendirme farklılıklarının sebep olabileceği düşünüldü. Diğer immünhistokimyasal boyalara göre panselüler boyanması nedeniyle daha zor değerlendirilen ve teknik aşamalarında sorun yaşanabilen PTEN boyasının optimal şartlarda incelenebilmesi için, herkes tarafından kabul gören, doğruluk oranı yüksek standart değerlendirme kriterleri gereklidir.

Mutter ve ark. (153) normal görünümlü endometrial bezlerde, inaktivasyon mutasyonu veya delesyon ile oluşan PTEN negatif bez oranını %43 olarak saptamıştır. Yang ve ark. (111) ise, bu oranı %19 olarak bulmuştur. Bizim çalışmamızda

proliferasyon grubunda PTEN kaybı olan izole bezler görülen vakaların oranı, Yang ve arkadaşlarına benzer şekilde %23'tür. Bu oranın, Mutter ve arkadaşlarından farklı olmasının sebebi, çalışmalarında morfometrik analiz kullanmaları olabileceği gibi, hastalarla ilgili genetik, epigenetik ve çevresel değişiklikler ile çalışmamızın tek merkezde yapılan retrospektif bir çalışma olması da olabilir. Benign endometriumda PTEN mutasyonlarının, histomorfolojik bulgular ortaya çıkmadan oluştuğu, ancak karsinogenezde tek başına yetersiz olduğu düşünülmektedir. İzole PTEN kayıp bezlerin spontan gerileyebileceği de göz önüne alındığında, değerlendirme yapılırken herhangi bir kayıp bez varlığını PTEN kaybı olarak değerlendirmenin doğru bir yaklaşım olmayacağı düşüncesindeyiz.

Raffone ve ark. (154), 18 çalışmayı dahil ettikleri meta-analizde, PTEN ekspresyonunun benign ve premalign endometrial hiperplazi ayrımında düşük tanısal kullanılabilirliğe sahip olduğunu, sensitivite ve spesifisitesinin düşük olduğunu, dolayısıyla bağımsız bir tanı testi için yetersiz olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda, AEH ve EİN grupları arasındaki PTEN ekspresyon seviyeleri, istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıydı. Mevcut meta-analizle farklı sonuçlar bulmamız, hasta popülasyonlarının farklı genetik, epigenetik ve çevresel faktörlere maruz kalmış olması, kullanılan antikorun klonları ve antikoru değerlendiren gözlemciler arası farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Ancak biz de klinik gidişata yön vermesi açısından PTEN'in tek başına yetersiz olduğu ve diğer antikorlar tarafından desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz. PTEN ekspresyon kaybını değerlendirmek progresyonu tahmin etmede tek başına yardımcı olmasa da, histomorfolojik değerlendirme ile kombinasyonda, tanıya ulaşmada yardımcı olabilir.

Raffone ve ark. (155), 9 restrospektif çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizde, endometrial hiperplazide PTEN kaybının endometrial kanser gelişim risk artışı ile ilişkili olduğunu, bunun prognostik önem taşıdığını ancak yine de prognostik olarak kullanılabilirliğinin düşük olduğunu belirtmiştir. Ayrıca PTEN ekspresyon kaybının progresyondan çok eş zamanlı kanser varlığını gösterdiği savunulmuştur (155). Çalışmamızda EK olgularında mevcut EİN lezyonları değerlendirilmiş olup, EİN vakalarının progresyonundan çok okült karsinom varlığını değerlendirmek amaçlanmıştır. Bu nedenle EK grubundaki EİN lezyonları ile EİN grubunun PTEN ekspresyonları karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

EİN olgularındaki PTEN boyanmasının okült karsinomu göstermede yetersiz olduğu düşünülmüştür.

Kösemettin Döver ve ark. (147), 212 olguda yaptıkları çalışmada, kontrol grubunda PTEN kaybı görmezken, ekspresyon kaybının atipili endometrial hiperplazi ve EK'lerde anlamlı şekilde yüksek bulmuştur ($p<0,01$). Yang ve ark. (111), PTEN kaybını endometrial kanserlerde, benign endometriuma göre daha sık olarak saptamıştır. Lee ve ark. (156) miRNA'lar ve PTEN durumunu araştırdıkları çalışmada, PTEN kaybı oranını, endometrial karsinom ve kompleks atipili hiperplazide, basit hiperplaziye göre daha yüksek bulmuştur. Çalışmamızda da bahsedilen çalışmalara benzer sonuçlar saptanmıştır.

Vierkoetter ve ark. (146), çalışmamıza zıt olarak, 113 olguda yaptıkları çalışmada, kanser vakalarındaki PTEN kaybının EİN olgularından sık olmasına rağmen, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmiştir. Endometrial karsinogenezde, PTEN tek moleküler yol olmadığından birkaç belirteç ile birlikte kullanımının, kanser riskini göstermede daha iyi olabileceği sonucuna varılmıştır (146). Çalışmadaki vaka sayısının az olması ve PTEN değerlendirmelerinin çalışmamızdan farklı oluşu, bu değişikliğin sebebi olabilir.

Karakuş ve ark. (140), PTEN ekspresyonunu EK ve atipili hiperplazilerde benzer bularak, PTEN mutasyonunun kanser gelişiminin erken evrelerinde ortaya çıktığını savunmuştur. Lacey ve ark. (157), 138 olguda yaptıkları çalışmada, düzensiz proliferatif endometrium ve endometial hiperplazideki PTEN kaybının, endometrial karsinoma ilerleme riskini arttırmadığını saptamıştır. Düzensiz proliferatif endometrium ve endometrial karsinomdaki PTEN kaybı %47 oranında bulunmuş ve PTEN'in karsinogenezde erken gelişen olay olduğu düşünülmüştür (157). Çalışmamızda; PTEN tam kayıp ve boyanma şeklinde değerlendirildiğinde, EİN ve EK arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır. PTEN ekspresyon skorlarına göre değerlendirildiğinde ise; AEH ve EİN arasında fark saptanırken, EİN ve EK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Aradaki farkın sebebinin, Lacey ve arkadaşlarının çalışmadaki dokuları, herhangi bir PTEN kaybı gözlenen bez olduğunda, kayıp olarak değerlendirilmesi olduğunu düşündük.

Erkanlı ve ark. (158), çalışmamıza benzer şekilde PTEN ekspresyonundaki azalmanın hiperplazi ve karsinomlarda proliferasyona göre anlamlı olduğunu bildirmiştir. Ayrıca PTEN ekspresyonunun histolojik derece, myometrial invazyon derinliği ya da LVİ ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (158). Karakuş ve arkadaşlarının (140) 180 olguda yaptığı çalışmada; histolojik derece, anjiolenfatik invazyon, lenf nodu metastazı, evre ve serviks cerrahi sınır tutulumu ile PTEN ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşılamamıştır. Bizim çalışmamızda da myometrial invazyon derinliği ile PTEN arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. PTEN skorlaması yapıldığında histolojik derece ve LVİ ile ilişki saptanmazken, tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirildiğinde anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla 0,002 ve 0,045). Bu sonuçlara göre PTEN ekspresyon kaybı, iyi diferansiye tümörler ile LVİ yapmamış tümörlerde daha yüksek orandaydı. Farklı sonuçların olgu sayısının azlığına ve PTEN değerlendirmelerin farklı olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Erkanlı ve ark. (158) ayrıca, PTEN ekspresyonunu ortalama sağkalım ile ilişkili bulup PTEN pozitif durumun iyi sağkalım oranlarıyla ilişkili olduğunu ve evre ile bağımsız prognostik olduğunu savunmuştur. Literatürde bazı yazarlar PTEN pozitif durumun iyi prognozla ilişkili olduğunu düşünürken (159), bazı çalışmalarda PTEN kaybı artışının (160) ve PTEN negatif durumun (161,162) iyi prognozla ilgili olduğunu savunulmuştur. Bizim çalışmamızda da PTEN skoru ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş olup, PTEN skor "+" olan grubun daha düşük sağkalıma sahip olduğu görülmüştür (p=0,038). PTEN tam kayıp ve boyanma şeklinde değerlendirildiğinde ise sağkalımla ilişki saptanmamıştır. Bu sonucun sebebi, çalışmamızda sadece 8 olgunun exitus olması ve bu olguların çoğunun "+" grupta toplanması olabilir. Literatürdeki çelişkinin giderilmesi için daha fazla vakanın değerlendirildiği çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Stavropoulos ve ark. (138) 99 olguda yaptıkları çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde LVİ ile PTEN skorlaması arasında ilişki saptamamıştır. Çalışmamızdan farklı olarak, histolojik derece ile ilişki saptanmazken, klinik evre ve myometrial invazyon derinliği ile PTEN skorlaması ilişkili bulunmuştur. Aynı şekilde skorladığımız PTEN için farklı sonuçlar bulmamızın sebebi, Stravlopoulos ve arkadaşlarının çalışmalarında endometrioid dışı karsinomlar da kullanması olabilir.

Ayrıca çalışmalarında kullandıkları antikor klonu da (MMAC) bizim kullandığımızdan farklıdır.

Kösemettin Döver ve ark. (147), EK'lerde histolojik derece ve PTEN ekspresyonu arasında anlamlı sonuç saptamamıştır. Çalışmamızda PTEN ekspresyon skorlaması ile histolojik derece arasında anlamlı olmaya yakın ilişki bulduk. Tam kayıp ve boyanma şeklinde değerlendirildiğinde ise, iyi diferansiye tümörlerdeki PTEN kaybı oranını anlamlı derecede daha yüksek bulduk (p=0,002). Daniilidou ve arkadaşları (160), 61 vakada yaptıkları çalışmada, histolojik derece ve evre ile PTEN ekspresyonu arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtmiştir. PTEN'i ekspresyon skorlarına göre ve tam kayıp/boyanma olarak değerlendirdiğimizde histolojik derece ile anlamlı olmaya yakın ilişki saptadık (sırasıyla p=0,050 ve p=0,068), iyi diferansiye tümörlerde tam kayıp oranı daha yüksekti. Tam kayıp ve boyanma şeklinde değerlendirdiğimizde FIGO evresi ile anlamlı olmaya yakın ilişki mevcuttu (p=0,055), erken evre karsinomlarda tam kayıp oranı daha yüksekti. Skorlama sistemine göre evre ile ilişki saptanmamıştır (p=0,188). Ekspresyonları değerlendirme şekillerinin farklılığı ve gözlemciler arası değişiklikler, farklı sonuçlar bulunmasına sebep olmuş olabilir.

Rewcastle ve arkadaşlarının (132), 348 olguda "microarray" ile yaptıkları çalışmada, proliferasyon fazı ile EİN olgularında PTEN kaybı oranı aynı bulunmuştur (%11). Ayrıca EİN progresyonu ile PTEN durumunun ilişkisiz olduğu savunulmuştur (132). Biz çalışmamızda proliferasyon olgularında tam kayıp saptamazken, EİN olgularındaki tam kayıp oranını %18,2 olarak bulduk. Ayrıca değerlendirme yaparken progresyondan ziyade okült karsinom varlığı ile ilişki saptamak için histerektomisi EK olan EİN olguları yerine EK olgularında mevcut EİN lezyonlarını inceledik. Sonraki histerektomisi EK olan EİN olguları az sayıda olup ortalama takip süreleri de progresyonu öngörmede yetersizdi (2,6 ay). Bizim çalışmamızda tam kayıp ve boyanma şeklinde skorlandığında PTEN ile FIGO evresi arasında anlamlı olmaya yakın ilişki mevcutken (p=0,055), Rewcastle ve arkadaşları anlamlı sonuç bulamamıştır (132). Mevcut fark, Rewcastle ve arkadaşlarının kullandığı "microarray" yönteminden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca farklı değerlendirme yöntemlerinin de farklı sonuçlar elde edilmesine sebep olduğunu gördük. Herkes tarafından kabul gören

değerlendirme yöntemini ve PTEN antikorunun çalışması için gerekli optimal koşulları belirlemeye yönelik çalışmalar gerekmektedir.

Endometrioid karsinom gelişiminde, BKİ, menopoz, parite durumları, DM ve HT varlığı, polikistik over sendromu gibi çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Lacey ve ark. (157), obezite gibi endometrial risk farktörleri ve PTEN arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığını belirtmiştir. Yang ve ark. (111), BKİ, parite durumu, menopoz durumu ve DM varlığı ile PTEN ekspresyonu arasından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamamıştır. Mevcut çalışmamızda da BKİ, menopoz durumu, parite durumu ve DM ile PTEN ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Ayhan ve arkadaşları (118) 114 EİN olgusunda yaptıkları çalışmada, ARID1A ve PTEN'in birlikte kaybının raslantısal değil, anlamlı olduğunu saptamıştır. Buna göre; ARID1A'nın PTEN inaktivasyonu için önemli bir bekçi rolü yaptığı belirtilmiş, sporadik PTEN kaybı olan normal endometrial bezler de olduğundan, PTEN kaybının tek başına yetersiz olduğu, yanında ARID1A kaybı gibi ek moleküler değişiklikler olması gerektiği sonucuna varılmıştır (118). Rahmanto ve arkadaşlarının (148), mürin modelleri ve insan endometrial hücresi içeren hücre kültürlerindeki çalışmasında, endometrial epitelde tek başına ARID1A'nın koşullu kaybının neoplastik gelişim için yetersiz olduğu, PTEN kaybının da eşlik etmesi ile myometrial invazyon olmaksızın karsinoma ilerleyen endometrial hiperplaziye yol açabileceği belirtilmiştir. Yine literatürde, EK'lerde ARID1A ve PTEN'in birlikte kaybını gösteren farklı çalışmalar mevcuttur (41,163). Rahman ve ark. (119) 111 EK olgusunda yaptıkları çalışmada; ARID1A ve PTEN ekspresyonları arasında korelasyon olmadığını belirtmiştir. Bosse ve ark. da (122), 146 vakada yaptıkları çalışmada, ARID1A kaybı ile PTEN değişiklikleri arasında anlamlı ilişki saptamamıştır. Çalışmamızda, tam kayıp olan ARID1A ve PTEN vakaları arasında anlamlı ilişki saptadık. TCGA'nın moleküler sınıflamasına göre; alt tiplerdeki farklı ARID1A ve PTEN mutasyonu oranları, literatürdeki çelişkinin sebebi olabilir. Ayrıca mevcut çalışmalardaki vaka sayılarının, ARID1A ve PTEN immünhistokimyalarındaki değerlendirmelerin ve gözlemciler arası farklılığın da bu ayrıma sebep olabileceği düşünülmektedir.

Karakuş ve ark. (140), PTEN ve PAX2 boyalarının korele olduğunu belirtmiştir. Endometrial hiperplazilerde PAX2 ve PTEN'in senkron kayıpları daha önce de bildirilmiştir (130,164). Ørbo ve ark. (165) PAX2 ve PTEN ekspresyonlarında tedavi etkisini araştırdıkları 153 olguluk çalışmada, birçok vakada ekspresyon kaybında overlap olduğunu saptamıştır. Literatürde ayrıca PTEN'in PAX2, ARID1A, Bcl-2 ve β-katenin gibi belirteçlerle birlikte kullanımının, kanser gelişim riskini stratifiye edebileceği belirtilmiştir (137,166–169). Çalışmamızda PTEN ekspresyon kaybı ve PAX2 ekspresyon kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken, ARID1A kaybı ile anlamlı ilişki mevcuttur. Bulduğumuz sonucun literatür ile çelişmesinin sebebi, vaka sayımızın az olması ya da mevcut tümörlerimizin farklı moleküler değişikliklerden kaynaklanması olabilir. Bu durumu aydınlatmak için çok merkezli daha geniş popülasyonda yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde EK'lerde PAX2 ve ARID1A'nın birlikte kaybını değerlendiren çalışma saptanmamıştır. Çalışmamızda; PAX2 ve ARID1A tam kayıp vakaların yüksek oranda örtüştüğü ve aradaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Histomorfolojik değerlendirmenin yanında bu belirteçlerin bir arada kullanımının faydalı olabileceği düşünülmektedir.

7. SONUÇLAR

Çalışmamızda proliferatif endometrium, AEH, EİN ve EK olgularında PAX2, ARID1A ve PTEN ekspresyonlarının ayırıcı tanıdaki rolü ve klinikopatolojik prognostik parametrelerle ilişkisi ile EİN değişikliklerinin tümör gelişiminde etkili olup olmadığı araştırılmıştır.

Elde ediler sonuçlar şu şekildedir:

1. Çalışmamızdaki EK'lerde ortalama yaş 56,9'dur ve bu ortalama literatürdeki yaş ortalamasından düşüktür.
2. Çalışma grupları ve FIGO dereceleri ile yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
3. Olgularımızın çoğu erken evrede (FIGO evre I ve II) tanı almıştır.
4. EİN grubunun yaş ortalaması 49,3 olup literatürdeki yaş aralığına (50-55) yakındır.
5. EK grubundaki EİN lezyonlarında en sık eozinofilik değişiklik izlenirken, EİN grubunda en sık mikropapiller değişiklik görülmüştür. EK ve EİN grupları arasında EİN değişiklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
6. EK olgularındaki EİN değişiklikleri ile FIGO derecesi, FIGO evresi ve T evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.
7. EK olgularından EİN değişiklikleri ile PAX2, ARID1A ve PTEN immünhistokimyasal boyaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
8. PAX2 boyanması, proliferayondan EK'ye doğru oransal olarak azalmaktadır. Çalışma gruplarının PAX2 boyanması farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tam kayıp olan vakalardaki oran EK'den proliferasyona doğru azalmaktadır.

9. Proliferatif endometrium olgularımızda izole PAX2 kayıp bezler olmakla birlikte, skorlama sistemize göre PAX2 kayıp skorlu proliferasyon vakası saptanmamıştır.
10. AEH ve EİN vakaları ile EİN ve EK vakaları arasında yapılan karşılaştırmada da PAX2 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık saptanmıştır.
11. PAX2 skorlamasına göre değerlendirildiğinde; EK grubundaki EİN lezyonları ile EİN grubundaki boyanmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın farklılık saptanırken, tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirilmesinde ise anlamlı farklılık görülmemiştir. Okült karsinom değerlendirmesinde PAX2'nin tek başına yardımcı olamayacağını ancak ARID1A'ya destek olabileceğini düşündük.
12. Histolojik derece grupları açısından bakıldığında PAX2 tam kayıp oranı derece 1'den 3'e doğru oransal olarak azalırken (%79,5; %76,2; %50,0), PAX2 ekspresyon kaybı görülmeyen EK vakalarının FIGO derece 3 olma ihtimali daha yüksek bulunmuştur. FIGO dereceleri ve PAX2 kaybı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
13. Myometrial invazyon derinliği <%50 olan vakalarda tam kayıp ve azalmış ekspresyon oranları yüksektir. Myometrial invazyon derinliği ve PAX2 kaybı arasında anlamlı ilişki mevcut olup, kayıp olmayan vakalarda %50'den fazla invazyon olma ihtimali yüksektir.
14. PAX2 ekspresyonu tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirildiğinde, myometrial invazyon derinliği ile anlamlı olmaya yakın p değeri saptanmıştır.
15. Servikal stromal tutulumunun PAX2 ekspreyonu ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu gözlenmiştir. PAX2 ekspresyonu arttıkça servikal stromal tutulum ihtimali artmaktadır. PAX2 tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirildiğinde ise anlamlı fark bulunamamıştır.
16. LVİ, adenomyozis ve alt uterin segment tutulumu ile PAX2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

17. EK risk faktörlerinden BKİ durumu ile PAX2 ekspresyonu arasında anlamlı olmaya yakın ilişki izlemiştir. Obez hastalarda tam kayıp olma ihmali daha yüksektir. Menopoz ve parite durumları ile PAX2 ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır.
18. T evresi ile PAX2 ekspresyon skorları arasında anlamlı ilişki mevcutken, FIGO evresi ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. PAX2 kaybı olan olguların T1 evresinde olma ihtimali yüksektir.
19. PAX2 ekspresyonu ile sağkalım arasında ilişki saptanmamıştır.
20. Çalışma grupları ve ARID1A ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Aynı şekilde EİN ile EK grupları arasında da ARID1A ekspresyonu açısından anlamlı farklılık izlenmiştir. ARID1A tam kayıp olan vakaların EK olma ihtimali daha yüksektir.
21. AEH ve EİN grupları arasında ARID1A ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Tam kayıp ve düşük ekspresyon skorlarında EİN ihtimali, orta ve yüksek ekspresyon skorlarında AEH ihtimali yüksektir.
22. ARID1A ekspresyon skorlarına göre değerlendirildiğinde; EK grubundaki EİN lezyonları ile EİN grubundaki boyanmalar arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirildiğinde ise anlamlı farklılık saptanmıştır. Tam kayıp olan vakaların 17'si (%89,5) EK grubundayken 2'si (%10,5) EİN grubundadır. ARID1A tam kaybının okült karsinom varlığını tahmin etmede yardımcı olabileceği düşüncesindeyiz.
23. ARID1A ekspresyonu ile, FIGO derecesi, FIGO ve T evresi, myometrial invazyon derecesi, LVİ, adenomyozis, alt uterin segment tutulumu ve servikal stromal tutulum gibi prognostik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
24. Endometrial karsinom risk faktörleri olan BKİ, parite ve menopoz durumları ile ARID1A boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir.

25. ARID1A ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
26. PTEN ekspresyonu skorlanarak değerlendirildiğinde, çalışma grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. EİN ve EK grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde, bu skorlama sistemine göre anlamlı farklılık bulunamamıştır.
27. AEH ve EİN grupları arasında yapılan değerlendirmede ise, PTEN ekspresyonu açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmiş olup, negatif ve '+' skor gruplarında EİN olma ihtimali daha yüksekken, '++' ve '+++' skor gruplarında AEH oranı daha yüksektir.
28. PTEN tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirildiğinde; çalışma grupları ve EİN ile EK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. PTEN kayıp vakaların EK olma ihtimali daha fazladır.
29. PTEN skorlanarak ve tam kayıp/boyanma olarak değerlendirildiğinde; EK grubundaki EİN lezyonları ile EİN grubundaki boyanmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (sırasıyla p=0,762 ve p=0,623). Okült karsinom varlığını tahmin etmede PTEN immünhistokimyasal boyasının yararlı olamayacağını düşündük.
30. PTEN ekspresyon skorlarına göre değerlendirildiğinde; histolojik derece (FIGO) ile anlamlı olmaya yakın ve LVİ ile anlamsız ilişki mevcutken, tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirildiğinde ilişkiler anlamlı saptanmıştır. PTEN tam kayıp olan olguların FIGO derece 1 olma ihtimali yüksekken, LVİ yapmış olma ihtimali düşüktür.
31. PTEN ekspresyon skorları; alt uterin segment tutulumu ile ilişkisizken, tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirildiğinde PTEN kaybıyla alt uterin segment tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur. PTEN kaybı görülen vakaların %6,1'inde (n=2) alt uterin segment tutulumu gözlenirken, tam kayıp olmayan vakaların %26,6'sında (n=17) alt uterin segment tutulumu gözlenmiştir.

32. PTEN ekspresyonu ile FIGO ve T evresi, myometrial invazyon derecesi, adenomyozis ve servikal stromal tutulum gibi prognostik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
33. Endometrial karsinom risk faktörleri olan BKİ durumu, parite durumu, menopoz durumu ve DM varlığı ile PTEN boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
34. PTEN boyanma yüzdesi ve yoğunluğuna göre 4 grupta incelendiğinde; sağkalım ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş olup, PTEN '+' olan grubun daha düşük sağkalıma sahip olduğu görülmüştür.
35. PTEN tam kayıp ve boyanma olarak değerlendirildiğinde ise sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
36. PAX2 ve PTEN boyanmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
37. PAX2 ve ARID1A boyanmaları arasında anlamlı ilişki saptanmış olup, PAX2 tam kayıp vakalarda ARID1A'nın da tam kayıp olma ihtimali yüksektir.
38. ARID1A ve PTEN ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmiş olup, ARID1A'da tam kayıp izlenmeyen olgularda, PTEN'de de tam kayıp görülmemiştir.

Literatürde PAX2, ARID1A ve PTEN değerlendirmesi için kullanılan birçok skorlama sistemi bulunmaktadır. Çalışmamızdaki istatistiksel analizlerde, aynı boyayı farklı şekillerde değerlendirmenin, farklı sonuçlara yol açtığını gözlemledik. Kafa karışıklığı yaratan bu durum, rutin kullanım açısından sıkıntı oluşturmaktadır. Her üç belirteç için de, moleküler durumu en iyi şekilde gösteren uniform skorlama sistemi gerekmektedir.

Çalışmamızda EİN değişiklikleri ile karsinogenez arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde çok az üzerinde durulmuş EİN değişikliklerinin moleküler gelişimine ışık tutacak çalışmalar yapılması, tümör gelişimini tahmin etmede patologlara histomorfolojik açıdan rahatlık sağlayabilir.

Çalışmamızda PAX2, ARID1A ve PTEN boyalarının diagnostik ve prognostik rolleri değerlendirilmiş olup, tam kayıp olarak değerlendirildiğinde tüm boyalarda AEH, EİN, EK geçişlerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu doğrultuda, tek başına yetersiz olsalar da, özellikle ARID1A ve PAX2 ya da ARID1A ve PTEN kombinasyonlarının, arada kalınan durumlarda ayırıcı tanıya yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda bazı prognostik parametrelerle immünhistokimyasal boyalar arasında anlamlı ilişki saptanmıştır, bu sonuçlara göre cerrahi tedavi ve adjuvan tedavi seçenekleri açısından klinisyen yönlendirilebilir. Ancak çalışma sonuçlarımıza göre, mevcut boyaların prognostik açıdan ziyade diagnostik olarak faydalı olacağı düşüncesindeyiz.

Okült karsinom varlığını tahmin etmek için EK grubundaki EİN lezyonları ile EİN grubundaki boyanmaları karşılaştırarak, ARID1A tam kaybının bu konuda yardımcı olabileceği sonucuna vardık. Tedavi seçenekleri açısından arada kalınan, 40 yaş civarı, ailesini henüz tamamlamamış ya da cerrahi tedavi için riskli konumdaki ileri yaş hastalarda, ARID1A boyanmasına göre medikal tedavi seçeneklerinin değerlendirilebileceği düşüncesindeyiz.

Prognostik ve diagnostik ilişkilerinin kapsamlı şekilde incelenmesi için, daha geniş popülasyonda, yeni moleküler sınıflamaya göre revize edilmiş olgularla, immünhistokimyanın genetik testler ile desteklendiği çalışmalar yapılmasını öneriyoruz.

KAYNAKLAR

1. Kim K-R, Lax SF, Lazar AJ, Longacre TA, Malpica A, Matias-guiu X, et al. Tumors of Uterine Corpus. In: Lokuhetty D, White VA, Cree IA (Editors) Female Genital Tumors,WHO Classification of Tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2020. p. 245–308.
2. Li L, Yue P, Song Q, Yen T, Asaka S, Wang T, et al. Genome-wide mutation analysis in precancerous lesions of endometrial carcinoma. J Pathol. 2021 Jan;253(1):119–28.
3. Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Bray F, Jemal A. International Patterns and Trends in Endometrial Cancer Incidence, 1978–2013. JNCI J Natl Cancer Inst. 2018 Apr 1;110(4):354–61.
4. Constantine GD, Kessler G, Graham S, Goldstein SR. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. J Womens Health. 2019 Feb 1;28(2):237–43.
5. Casey MJ, Summers GK, Crotzer D. Endometrial Cancer. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Mar 15]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525981/
6. Ali AT. Reproductive Factors and the Risk of Endometrial Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2014 Mar;24(3):384–93.
7. Zucchetto A, Serraino D, Polesel J, Negri E, De Paoli A, Dal Maso L, et al. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. Eur J Cancer Prev. 2009 Aug;18(4):316–21.
8. Steinbakk A, Malpica A, Slewa A, Skaland I, Gudlaugsson E, Janssen EAM, et al. Biomarkers and microsatellite instability analysis of curettings can predict the behavior of FIGO stage I endometrial endometrioid adenocarcinoma. Mod Pathol. 2011 Sep;24(9):1262–71.
9. Bartosch C, Manuel Lopes J, Oliva E. Endometrial Carcinomas: A Review Emphasizing Overlapping and Distinctive Morphological and Immunohistochemical Features. Adv Anat Pathol. 2011 Nov;18(6):415–37.
10. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 1983 Feb;15(1):10–7.
11. Liu FS. Molecular Carcinogenesis of Endometrial Cancer. Taiwan J Obstet Gynecol. 2007 Mar;46(1):26–32.
12. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The Behavior of Endometrial Hyperplasia. A long-Term Study of "Untreated" Hyperplasia in 170 Patients: Obstet Gynecol Surv. 1986 Jan;41(1):58–61.
13. Mutter GL. Endometrial Intraepithelial Neoplasia (EIN): Will It Bring Order to Chaos? Gynecol Oncol. 2000 Mar;76(3):287–90.
14. Öz Atalay F, Müezzinoğlu B, Usubütün A. Endometrial Prekanseröz Lezyonlar ve Endometrial Kanserlerde Son Gelişmeler. In: Koyuncuoğlu M (Editor) Jinekopatolojide Güncel Gelişmeler. 1. Ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p. 14–25.
15. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, Diest PJ van, Uyterlinde AM, Ørbo A, et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts

disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. Cancer. 2005;103(11):2304–12.

16. Tao Y, Liang B. PTEN mutation: A potential prognostic factor associated with immune infiltration in endometrial carcinoma. Pathol - Res Pract. 2020 Jun;216(6):152943.

17. Milella M, Falcone I, Conciatori F, Cesta Incani U, Del Curatolo A, Inzerilli N, et al. PTEN: Multiple Functions in Human Malignant Tumors. Front Oncol [Internet]. 2015 Feb 16 [cited 2021 Apr 14];5. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4329810/

18. Matias-Guiu X, Prat J. Molecular pathology of endometrial carcinoma. Histopathology. 2013 Jan;62(1):111–23.

19. Mutter GL. Altered PTEN Expression as a Diagnostic Marker for the Earliest Endometrial Precancers. J Natl Cancer Inst. 2000 Jun 7;92(11):924–30.

20. Werner HMJ, Berg A, Wik E, Birkeland E, Krakstad C, Kusonmano K, et al. ARID1A loss is prevalent in endometrial hyperplasia with atypia and low-grade endometrioid carcinomas. Mod Pathol. 2013 Mar;26(3):428–34.

21. Guan B, Mao T-L, Panuganti PK, Kuhn E, Kurman RJ, Maeda D, et al. Mutation and loss of expression of ARID1A in uterine low-grade endometrioid carcinoma. Am J Surg Pathol. 2011 May;35(5):625–32.

22. Wiegand KC, Lee AF, Al-Agha OM, Chow C, Kalloger SE, Scott DW, et al. Loss of BAF250a (ARID1A) is frequent in high-grade endometrial carcinomas. J Pathol. 2011 Jul;224(3):328–33.

23. Wu H, Chen Y, Liang J, Shi B, Wu G, Zhang Y, et al. Hypomethylation-linked activation of PAX2 mediates tamoxifen-stimulated endometrial carcinogenesis. Nature. 2005 Dec;438(7070):981–7.

24. Zhai QJ, Ozcan A, Hamilton C, Shen SS, Coffey D, Krishnan B, et al. PAX-2 Expression in Non-neoplastic, Primary Neoplastic, and Metastatic Neoplastic Tissue: A Comprehensive Immunohistochemical Study. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2010 Jul;18(4):323–32.

25. Liu J. Diseases of the Female Genital Tract. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC (Ed) Robbins Basic Pathology. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 713–51.

26. Sherman ME. Theories of Endometrial Carcinogenesis: A Multidisciplinary Approach. Mod Pathol. 2000 Mar;13(3):295–308.

27. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. Longo DL, editor. N Engl J Med. 2020 Nov 19;383(21):2053–64.

28. Westin SN, Fellman B, Sun CC, Broaddus RR, Woodall ML, Pal N, et al. Prospective phase II trial of levonorgestrel intrauterine device: nonsurgical approach for complex atypical hyperplasia and early-stage endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol. 2021 Feb;224(2):191.e1-191.e15.

29. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. Eur J Cancer. 2015 Jun;51(9):1164–87.

30. Türkyılmaz M, Baran Deniz E, Dündar S, Kavak Ergün A, Sevinç A, Tütüncü S et al. Türkiye kanser istatistikleri [Internet]. 2016 [cited 2021 Mar 14]; Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2016.pdf

31. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [Internet]. [cited 2021 Mar 14];n/a(n/a). Available from: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21660

32. Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, Schwartz SM, Liff J, McGann-Maloney E, et al. Tamoxifen Therapy for Breast Cancer and Endometrial Cancer Risk. JNCI J Natl Cancer Inst. 1999 Oct 6;91(19):1654–62.

33. Swerdlow AJ, Jones ME, British Tamoxifen Second Cancer Study Group. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. J Natl Cancer Inst. 2005 Mar 2;97(5):375–84.

34. Soliman PT, Lu KH. Neoplastic Diseases of the Uterus: Endometrial Hyperplasia, Endometrial Carcinoma, Sarcoma: Diagnosis and Management. In: Lobo RA, Gershenson DM, Lentz GM, Valea FA (Ed) Comprehensive Gynecology [Internet]. 7th ed. China: Elsevier; 2017 [cited 2021 Apr 27]. p. 714–32. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323322874000326

35. Ellenson LH, Ronnett BM, Soslow RA, Lastra RR, Kurman RJ. Endometrial Carcinoma. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett MR (Ed) Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 7th ed. Cham, Switzerland: Springer; 2019. p. 473–533.

36. Voskuil DW, Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van Leeuwen FE, Task Force Physical Activity and Cancer. Physical activity and endometrial cancer risk, a systematic review of current evidence. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2007 Apr;16(4):639–48.

37. Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Gareth Evans D, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. Gut. 2018 Jul;67(7):1306–16.

38. Ryan NAJ, Morris J, Green K, Lalloo F, Woodward ER, Hill J, et al. Association of Mismatch Repair Mutation With Age at Cancer Onset in Lynch Syndrome. JAMA Oncol. 2017 Dec;3(12):1702–6.

39. Schmeler KM, Lynch HT, Chen L, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, et al. Prophylactic Surgery to Reduce the Risk of Gynecologic Cancers in the Lynch Syndrome [Internet]. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa052627. Massachusetts Medical Society; 2009 [cited 2021 Apr 25]. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa052627

40. Toma H, Scisciona A. Endometrial Cancer. In: Ferri's Clinical Advisor [Internet]. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 516–8. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323713337003076?scrollTo=%23hl0000417

41. Canser Genom Atlas Reserch Network, Kandoth C, Schutz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature. 2013;497(7447):67–73.

42. Ueda SM, Kapp DS, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Husain A, et al. Trends in demographic

and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. Am J Obstet Gynecol. 2008 Feb 1;198(2):218.e1-218.e6.

43. Fader AN, Boruta D, Olawaiye AB, Gehrig PA. Uterine papillary serous carcinoma: epidemiology, pathogenesis and management. Curr Opin Obstet Gynecol. 2010 Feb;22(1):21–9.

44. Soslow RA, Pirog E, Isacson C. Endometrial Intraepithelial Carcinoma With Associated Peritoneal Carcinomatosis. Am J Surg Pathol. 2000 May;24(5):726–32.

45. Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ, Sherman ME. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. Am J Surg Pathol. 2000 Jun;24(6):797–806.

46. Buza N, English DP, Santin AD, Hui P. Toward standard HER2 testing of endometrial serous carcinoma: 4-year experience at a large academic center and recommendations for clinical practice. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 2013 Dec;26(12):1605–12.

47. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2018 Jul 10;36(20):2044–51.

48. Fadare O, Zheng W, Crispens MA, Jones HWI, Khabele D, Gwin K, et al. Morphologic and other clinicopathologic features of endometrial clear cell carcinoma: a comprehensive analysis of 50 rigorously classified cases. Am J Cancer Res. 2013 Jan 18;3(1):70–95.

49. Abdulfatah E, Sakr S, Thomas S, Al-Wahab Z, Mutch DG, Dowdy S, et al. Clear Cell Carcinoma of the Endometrium: Evaluation of Prognostic Parameters in a Multi-institutional Cohort of 165 Cases. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. 2017 Oct;27(8):1714–21.

50. Cetinkaya N, Selcuk İ, Ozdal B, Meydanli MM, Gungor T. Diagnostic Impacts of Serum CA-125 Levels, Pap Smear Evaluation, and Endometrial Sampling in Women with Endometrial Clear Cell Carcinoma. Oncol Res Treat. 2016;39(5):283–8.

51. Matias-Guiu X, Parra-Herran C. Endometrial Glandular Neoplasia. In: Nucci M, Parra-Herran C (Ed) Gynecologic Pathology. 2nd ed. Canada: Elsevier; 2021. p. 333–406.

52. Murali R, Davidson B, Fadare O, Carlson JA, Crum CP, Gilks CB, et al. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. Int J Gynecol Pathol. 2019 Jan;38(Iss 1 Suppl 1):S40–63.

53. Olawaiye AB, Leath CA. Contemporary management of uterine clear cell carcinoma: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) review and recommendation. Gynecol Oncol. 2019 Nov;155(2):365–73.

54. Rosa-Rosa JM, Leskelä S, Cristóbal-Lana E, Santón A, López-García MA, Muñoz G, et al. Molecular genetic heterogeneity in undifferentiated endometrial carcinomas. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 2016 Nov;29(11):1390–8.

55. Hoang LN, Lee Y-S, Karnezis AN, Tessier-Cloutier B, Almandani N, Coatham M, et al. Immunophenotypic features of dedifferentiated endometrial carcinoma – Insights from BRG1/INI1-deficient tumors. Histopathology. 2016 Oct;69(4):560–9.

56. Kuhn E, Ayhan A, Bahadirli-Talbott A, Zhao C, Shih I-M. Molecular characterization of

undifferentiated carcinoma associated with endometrioid carcinoma. Am J Surg Pathol. 2014 May;38(5):660–5.

57. Coatham M, Li X, Karnezis AN, Hoang LN, Tessier-Cloutier B, Meng B, et al. Concurrent ARID1A and ARID1B inactivation in endometrial and ovarian dedifferentiated carcinomas. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 2016 Dec;29(12):1586–93.

58. Espinosa I, Lee C-H, D'Angelo E, Palacios J, Prat J. Undifferentiated and Dedifferentiated Endometrial Carcinomas With POLE Exonuclease Domain Mutations Have a Favorable Prognosis. Am J Surg Pathol. 2017 Aug;41(8):1121–8.

59. Köbel M, Hoang LN, Tessier-Cloutier B, Meng B, Soslow RA, Stewart CJR, et al. Undifferentiated Endometrial Carcinomas Show Frequent Loss of Core Switch/Sucrose Nonfermentable Complex Proteins. Am J Surg Pathol. 2018 Jan;42(1):76–83.

60. Ramalingam P, Croce S, McCluggage WG. Loss of expression of SMARCA4 (BRG1), SMARCA2 (BRM) and SMARCB1 (INI1) in undifferentiated carcinoma of the endometrium is not uncommon and is not always associated with rhabdoid morphology. Histopathology. 2017 Feb;70(3):359–66.

61. Clement PB, Stall JN, Young RH (Ed.). Endometrial Hyperplasia and Carcinoma. In: Atlas of Gynecologic Surgical Pathology. 4th ed. China: Elsevier; 2020. p. 188-236.e12.

62. Rabban JT, Gilks CB, Malpica A, Matias-Guiu X, Mittal K, Mutter GL, et al. Issues in the Differential Diagnosis of Uterine Low-grade Endometrioid Carcinoma, Including Mixed Endometrial Carcinomas: Recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists. Int J Gynecol Pathol. 2019 Jan;38:S25.

63. Lawrenson K, Pakzamir E, Liu B, Lee JM, Delgado MK, Duncan K, et al. Molecular Analysis of Mixed Endometrioid and Serous Adenocarcinoma of the Endometrium. PLoS ONE [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2021 Apr 22];10(7). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4488511/

64. Quddus MR, Sung CJ, Zhang C, Lawrence WD. Minor Serous and Clear Cell Components Adversely Affect Prognosis in "Mixed-Type" Endometrial Carcinomas: A Clinicopathologic Study of 36 Stage-I Cases. Reprod Sci. 2010 Jul 1;17(7):673–8.

65. Coenegrachts L, Garcia-Dios DA, Depreeuw J, Santacana M, Gatius S, Zikan M, et al. Mutation profile and clinical outcome of mixed endometrioid-serous endometrial carcinomas are different from that of pure endometrioid or serous carcinomas. Virchows Arch Int J Pathol. 2015 Apr;466(4):415–22.

66. Li W, Li L, Wu M, Lang J, Bi Y. The Prognosis of Stage IA Mixed Endometrial Carcinoma. Am J Clin Pathol. 2019 Oct 7;152(5):616–24.

67. Jiang L-L, Tong D-M, Feng Z-Y, Liu K-R. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine cervix with rare lung metastases: A case report and review of the literature. World J Clin Cases. 2020 May 6;8(9):1735–44.

68. Kolin DL, Costigan DC, Dong F, Nucci MR, Howitt BE. A Combined Morphologic and Molecular Approach to Retrospectively Identify KRAS-Mutated Mesonephric-like Adenocarcinomas of the Endometrium. Am J Surg Pathol. 2019 Mar;43(3):389–98.

69. Goodman A, Zukerberg LR, Rice LW, Fuller AF, Young RH, Scully RE. Squamous cell carcinoma of the endometrium: a report of eight cases and a review of the literature. Gynecol Oncol. 1996 Apr;61(1):54–60.

70. Horn L-C, Richter CE, Einenkel J, Tannapfel A, Liebert U-G, Leo C. p16, p14, p53, cyclin D1, and steroid hormone receptor expression and human papillomaviruses analysis in primary squamous cell carcinoma of the endometrium. Ann Diagn Pathol. 2006 Aug;10(4):193–6.

71. Wong RW-C, Ralte A, Grondin K, Talia KL, McCluggage WG. Endometrial Gastric (Gastrointestinal)-type Mucinous Lesions: Report of a Series Illustrating the Spectrum of Benign and Malignant Lesions. Am J Surg Pathol. 2020 Mar;44(3):406–19.

72. Euscher ED, Bassett R, Duose DY, Lan C, Wistuba I, Ramondetta L, et al. Mesonephric-like Carcinoma of the Endometrium: A Subset of Endometrial Carcinoma With an Aggressive Behavior. Am J Surg Pathol. 2020 Apr;44(4):429–43.

73. Mirkovic J, McFarland M, Garcia E, Sholl LM, Lindeman N, MacConaill L, et al. Targeted Genomic Profiling Reveals Recurrent KRAS Mutations in Mesonephric-like Adenocarcinomas of the Female Genital Tract. Am J Surg Pathol. 2018 Feb;42(2):227–33.

74. Na K, Kim H-S. Clinicopathologic and Molecular Characteristics of Mesonephric Adenocarcinoma Arising From the Uterine Body. Am J Surg Pathol. 2019 Jan;43(1):12–25.

75. Trippel M, Imboden S, Papadia A, Mueller MD, Mertineit N, Härmä K, et al. Intestinal differentiated mucinous adenocarcinoma of the endometrium with sporadic MSI high status: a case report. Diagn Pathol [Internet]. 2017 May 12 [cited 2021 Apr 22];12. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5427532/

76. McFarland M, Quick CM, McCluggage WG. Hormone receptor-negative, thyroid transcription factor 1-positive uterine and ovarian adenocarcinomas: report of a series of mesonephric-like adenocarcinomas. Histopathology. 2016 Jun;68(7):1013–20.

77. Pors J, Cheng A, Leo JM, Kinloch MA, Gilks B, Hoang L. A Comparison of GATA3, TTF1, CD10, and Calretinin in Identifying Mesonephric and Mesonephric-like Carcinomas of the Gynecologic Tract. Am J Surg Pathol. 2018 Dec;42(12):1596–606.

78. Matsuo K, Takazawa Y, Ross MS, Elishaev E, Podzielinski I, Yunokawa M, et al. Significance of histologic pattern of carcinoma and sarcoma components on survival outcomes of uterine carcinosarcoma. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2016 Jul;27(7):1257–66.

79. Abdulfatah E, Lordello L, Khurram M, Van de Vijver K, Alosh B, Bandyopadhyay S, et al. Predictive Histologic Factors in Carcinosarcomas of the Uterus: A Multi-institutional Study. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. 2019 May;38(3):205–15.

80. Ferguson SE, Tornos C, Hummer A, Barakat RR, Soslow RA. Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. Am J Surg Pathol. 2007 Nov;31(11):1653–61.

81. McConechy MK, Hoang LN, Chui MH, Senz J, Yang W, Rozenberg N, et al. In-depth molecular profiling of the biphasic components of uterine carcinosarcomas. J Pathol Clin Res. 2015 Apr 9;1(3):173–85.

82. Cherniack A, Shen H, Walter V, Stewart C, Murray B, Bowlby R, et al. Integrated Molecular

Characterization of Uterine Carcinosarcoma. Cancer Cell. 2017 Mar 13;31(3):411–23.

83. Gonzalez Bosquet J, Terstriep SA, Cliby WA, Brown-Jones M, Kaur JS, Podratz KC, et al. The impact of multi-modal therapy on survival for uterine carcinosarcomas. Gynecol Oncol. 2010 Mar;116(3):419–23.

84. Soslow RA, Tornos C, Park KJ, Malpica A, Matias-Guiu X, Oliva E, et al. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. Int J Gynecol Pathol. 2019 Jan;38(Iss 1 Suppl 1):S64–74.

85. Murdock TA, Veras EFT, Kurman RJ, Mazur MT. Endometrial Carcinoma. In: Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings. 3rd ed. Cham, Switzerland: Springer; 2019. p. 261–332.

86. Lehman MB, Hart WR. Simple and complex hyperplastic papillary proliferations of the endometrium: a clinicopathologic study of nine cases of apparently localized papillary lesions with fibrovascular stromal cores and epithelial metaplasia. Am J Surg Pathol. 2001 Nov;25(11):1347–54.

87. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. Int J Gynecol Obstet. 2018 Oct;143:37–50.

88. Denny L. Gynaecological Tumours. In: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Ed) TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons; 2017. p. 170–3.

89. Farley JH, Nycum LR, Birrer MJ, Park RC, Taylor RR. Age-specific survival of women with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. Gynecol Oncol. 2000 Oct;79(1):86–9.

90. Aziz H, Rotman M, Hussain F, Smith G, Chan E, Choi K, et al. Poor survival of black patients in carcinoma of the endometrium. Int J Radiat Oncol. 1993 Sep 30;27(2):293–301.

91. Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, Gliedman J, Bundy BN, Voet R, et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. Cancer. 1991 Nov 15;68(10):2293–302.

92. Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JWM, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2015 Sep;51(13):1742–50.

93. Qian Y, Pollom EL, Nwachukwu C, Seiger K, von Eyben R, Folkins AK, et al. Extent of Lymphovascular Space Invasion May Predict Lymph Node Metastasis in Uterine Serous Carcinoma. Gynecol Oncol. 2017 Oct;147(1):24–9.

94. Euscher E, Fox P, Bassett R, Al-Ghawi H, Ali-Fehmi R, Barbuto D, et al. The Pattern of Myometrial Invasion As a Predictor of Lymph Node Metastasis or Extrauterine Disease in Low Grade Endometrial Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2013 Nov;37(11):1728–36.

95. Connell PP, Rotmensch J, Waggoner S, Mundt AJ. The significance of adnexal involvement in endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 1999 Jul;74(1):74–9.

96. Ashman JB, Connell PP, Yamada D, Rotmensch J, Waggoner SE, Mundt AJ. Outcome of endometrial carcinoma patients with involvement of the uterine serosa. Gynecol Oncol. 2001 Aug;82(2):338–43.

97. Greven KM, Curran WJ, Whittington R, Fanning J, Randall ME, Wilder J, et al. Analysis of failure patterns in stage III endometrial carcinoma and therapeutic implications. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989 Jul;17(1):35–9.

98. Zhang Y, Zhao D, Gong C, Zhang F, He J, Zhang W, et al. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 2015 Jun 25;13(1):208.

99. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Mascolo M, Pignatiello S, Mollo A, et al. PTEN immunohistochemistry in endometrial hyperplasia: which are the optimal criteria for the diagnosis of precancer? APMIS. 2019 Apr;127(4):161–9.

100. Raffone A, Travaglino A, Mascolo M, Carbone L, Guida M, Insabato L, et al. TCGA molecular groups of endometrial cancer: Pooled data about prognosis. Gynecol Oncol. 2019 Nov;155(2):374–83.

101. Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang SI, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. Science. 1997 Mar 28;275(5308):1943–7.

102. Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, Yung WK, Lin H, Ligon AH, et al. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. Nat Genet. 1997 Apr;15(4):356–62.

103. Álvarez-Garcia V, Tawil Y, Wise HM, Leslie NR. Mechanisms of PTEN loss in cancer: It's all about diversity. Semin Cancer Biol. 2019 Dec;59:66–79.

104. Knudson AG. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 1971 Apr;68(4):820–3.

105. Fruman DA, Rommel C. PI3K and Cancer: Lessons, Challenges and Opportunities. Nat Rev Drug Discov. 2014 Feb;13(2):140–56.

106. Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB Signaling: Navigating Downstream. Cell. 2007 Jun 29;129(7):1261–74.

107. Pulido R. PTEN: a yin-yang master regulator protein in health and disease. Methods San Diego Calif. 2015 May;77–78:3–10.

108. Lian Z, De Luca P, Di Cristofano A. Gene expression analysis reveals a signature of estrogen receptor activation upon loss of Pten in a mouse model of endometrial cancer. J Cell Physiol. 2006 Aug;208(2):255–66.

109. Vilgelm A, Lian Z, Wang H, Beauparlant SL, Klein-Szanto A, Ellenson LH, et al. Akt-mediated phosphorylation and activation of estrogen receptor alpha is required for endometrial neoplastic transformation in Pten+/- mice. Cancer Res. 2006 Apr 1;66(7):3375–80.

110. Joshi A, Wang H, Jiang G, Douglas W, Chan JSY, Korach KS, et al. Endometrial Tumorigenesis in Pten+/− Mice Is Independent of Coexistence of Estrogen and Estrogen Receptor α. Am J Pathol. 2012 Jun;180(6):2536–47.

111. Yang HP, Meeker A, Guido R, Gunter MJ, Huang GS, Luhn P, et al. PTEN expression in benign human endometrial tissue and cancer in relation to endometrial cancer risk factors. Cancer Causes Control. 2015 Dec;26(12):1729–36.

112. Lin M-C, Burkholder KA, Viswanathan AN, Neuberg D, Mutter GL. Involution of latent endometrial precancers by hormonal and non hormonal mechanisms. Cancer. 2009 May 15;115(10):2111–8.

113. Li J, Wang W, Zhang Y, Cieślik M, Guo J, Tan M, et al. Epigenetic driver mutations in ARID1A shape cancer immune phenotype and immunotherapy. J Clin Invest. 130(5):2712–26.

114. Wilson BG, Roberts CWM. SWI/SNF nucleosome remodellers and cancer. Nat Rev Cancer. 2011 Jun 9;11(7):481–92.

115. Kadoch C, Hargreaves DC, Hodges C, Elias L, Ho L, Ranish J, et al. Proteomic and Bioinformatic Analysis of mSWI/SNF (BAF) Complexes Reveals Extensive Roles in Human Malignancy. Nat Genet. 2013 May 5;45(6):592–601.

116. Workman JL, Kingston RE. Alteration of nucleosome structure as a mechanism of transcriptional regulation. Annu Rev Biochem. 1998;67:545–79.

117. Mao T-L, Ardighieri L, Ayhan A, Kuo K-T, Wu C-H, Wang T-L, et al. Loss of ARID1A Expression Correlates with Stages of Tumor Progression in Uterine Endometrioid Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2013 Sep;37(9):1342–8.

118. Ayhan A, Mao T, Suryo Rahmanto Y, Zeppernick F, Ogawa H, Wu R, et al. Increased proliferation in atypical hyperplasia/endometrioid intraepithelial neoplasia of the endometrium with concurrent inactivation of ARID1A and PTEN tumour suppressors. J Pathol Clin Res. 2015 Jul;1(3):186–93.

119. Rahman M, Nakayama K, Rahman MT, Katagiri H, Katagiri A, Ishibashi T, et al. Clinicopathologic analysis of loss of AT-rich interactive domain 1A expression in endometrial cancer. Hum Pathol. 2013 Jan;44(1):103–9.

120. Soumerai TE, Donoghue MTA, Bandlamudi C, Srinivasan P, Chang MT, Zamarin D, et al. Clinical Utility Of Prospective Molecular Characterization In Advanced Endometrial Cancer. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2018 Dec 1;24(23):5939–47.

121. Allo G, Bernardini MQ, Wu R-C, Shih I-M, Kalloger S, Pollett A, et al. ARID1A loss correlates with mismatch repair deficiency and intact p53 expression in high-grade endometrial carcinomas. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 2014 Feb;27(2):255–61.

122. Bosse T, ter Haar NT, Seeber LM, Diest PJ v, Hes FJ, Vasen HF, et al. Loss of ARID1A expression and its relationship with PI3K-Akt pathway alterations, TP53 and microsatellite instability in endometrial cancer. Mod Pathol. 2013 Nov;26(11):1525–35.

123. Yen T-T, Miyamoto T, Asaka S, Chui MH, Wang Y, Lin S-F, et al. Loss of ARID1A expression in endometrial samplings is associated with the risk of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 2018 Sep;150(3):426–31.

124. Wilson MR, Reske JJ, Holladay J, Wilber GE, Rhodes M, Koeman J, et al. ARID1A and PI3-kinase pathway mutations in the endometrium drive epithelial transdifferentiation and collective invasion. Nat Commun [Internet]. 2019 Aug 7 [cited 2021 Apr 29];10. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6686004/

125. De Leo A, de Biase D, Lenzi J, Barbero G, Turchetti D, Grillini M, et al. ARID1A and

CTNNB1/β-Catenin Molecular Status Affects the Clinicopathologic Features and Prognosis of Endometrial Carcinoma: Implications for an Improved Surrogate Molecular Classification. Cancers [Internet]. 2021 Feb 25 [cited 2021 Apr 29];13(5). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7956405/

126. Shang Y. Hormones and cancer. Cell Res. 2007 Apr;17(4):277–9.

127. Allison KH, Upson K, Reed SD, Newton KM, Doherty J, Swisher EM, et al. PAX2 loss by immunohistochemistry occurs early and often in endometrial hyperplasia. Int J Gynecol Pathol. 2015;15.

128. Tong G-X, Chiriboga L, Hamele-Bena D, Borczuk AC. Expression of PAX2 in papillary serous carcinoma of the ovary: immunohistochemical evidence of fallopian tube or secondary Müllerian system origin? Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 2007 Aug;20(8):856–63.

129. Kahraman K, Kiremitci S, Taskin S, Kankaya D, Sertcelik A, Ortac F. Expression pattern of PAX2 in hyperplastic and malignant endometrium. Arch Gynecol Obstet. 2012 Jul;286(1):173–8.

130. Monte NM, Webster KA, Neuberg D, Dressler GR, Mutter GL. Joint loss of PAX2 and PTEN expression in endometrial precancers and cancer. Cancer Res. 2010 Aug 1;70(15):6225–32.

131. Strissel PL, Ellmann S, Loprich E, Thiel F, Fasching PA, Stiegler E, et al. Early aberrant insulin-like growth factor signaling in the progression to endometrial carcinoma is augmented by tamoxifen. Int J Cancer. 2008;123(12):2871–9.

132. Rewcastle E, Varhaugvik AE, Gudlaugsson E, Steinbakk A, Skaland I, van Diermen B, et al. Assessing the prognostic value of PAX2 and PTEN in endometrial carcinogenesis. Endocr Relat Cancer. 2018 Dec;25(12):981–91.

133. Carlson JW, Mutter GL. Endometrial Intraepithelial Neoplasia Is Associated With Polyps And Frequently Has Metaplastic Change. Histopathology. 2008 Sep;53(3):325–32.

134. Murdock TA, Veras EFT, Kurman RJ, Mazur MT. Precursors of Endometrial Carcinoma. In: Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings. 3rd ed. Cham,Switzerland: Springer; 2019. p. 225–59.

135. Zhang Z, Xiao S, Sun G, Liu Y, Zhang F, Yang H, et al. The Clinicopathologic Significance of the Loss of BAF250a (ARID1A) Expression in Endometrial Carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2014 Mar;24(3):534–40.

136. Trabzonlu L, Muezzinoglu B, Corakci A. BCL-2 and PAX2 Expressions in EIN which Had Been Previously Diagnosed as Non-Atypical Hyperplasia. Pathol Oncol Res. 2019 Apr;25(2):471–6.

137. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Mascolo M, Insabato L, Mollo A, et al. PAX2 in endometrial carcinogenesis and in differential diagnosis of endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019 Mar;98(3):287–99.

138. Stavropoulos A, Varras M, Vasilakaki T, Varra V-K, Tsavari A, Varra F-N, et al. Expression of p53 and PTEN in human primary endometrial carcinomas: Clinicopathological and immunohistochemical analysis and study of their concomitant expression. Oncol Lett. 2019 May;17(5):4575–89.

139. Zhang L-P, Shi X-Y, Zhao C-Y, Liu Y-Z, Cheng P. RNA interference of pax2 inhibits growth

of transplanted human endometrial cancer cells in nude mice. Chin J Cancer. 2011 Jun;30(6):400–6.

140. Karakuş E. PTEN, PAX2 and PINCH protein expression in normal endometrium, endometrial hyperplasia, and endometrioid adenocarcinomas. J Clin Anal Med [Internet]. 2013 [cited 2021 Feb 3];9(2). Available from: http://www.bayrakol.org/en/2018/march2018/original-article/item/1594-pten-pax2-and-pinch-protein-expression-in-normal-endometrium-endometrial-hyperplasia-and-endometrioid-adenocarcinomas

141. Cao D, Gown AM, Vang RS, Kurman RJ, Ronnett BM. Expression of PAX2 in endometrial hyperplasia and carcinomas: Immunohistochernical analysis of 136 cases. In: Laboratory Investigation. New York: Nature Publishing Group; 2007. p. 191A-191A.

142. Bitler BG, Aird KM, Garipov A, Li H, Amatangelo M, Kossenkov AV, et al. Synthetic lethality by targeting EZH2 methyltransferase activity in ARID1A-mutated cancers. Nat Med. 2015 Mar;21(3):231–8.

143. Bitler BG, Wu S, Park PH, Hai Y, Aird KM, Wang Y, et al. ARID1A-mutated ovarian cancers depend on HDAC6 activity. Nat Cell Biol. 2017 Aug;19(8):962–73.

144. Shen J, Peng Y, Wei L, Zhang W, Yang L, Lan L, et al. ARID1A Deficiency Impairs the DNA Damage Checkpoint and Sensitizes Cells to PARP Inhibitors. Cancer Discov. 2015 Jul 1;5(7):752–67.

145. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Cieri M, Mascolo M, Mollo A, et al. Diagnostic and prognostic value of ARID1A in endometrial hyperplasia: a novel marker of occult cancer. APMIS. 2019 Sep;127(9):597–606.

146. Vierkoetter K, Wong J, Ahn HJ, Shimizu D, Kagami L, Terada K. Using gene expression in patients with endometrial intraepithelial neoplasia to assess the risk of cancer. Gynecol Oncol Rep. 2018 Feb 27;24:24–6.

147. Kösemetin Döver D, Aydın A, Senol S, Bostancı E, Kılıccı C. Endometriyal hiperplazi ve endometrioid endometrium karsinomunun tanısında PTEN, MLH1, ARID1A ve β-katenin, biyolojik belirteçlerin yararları. Zeynep Kamil Tıp Bül. 2018 Mar 5;49(1):65–71.

148. Suryo Rahmanto Y, Shen W, Shi X, Chen X, Yu Y, Yu Z-C, et al. Inactivation of Arid1a in the endometrium is associated with endometrioid tumorigenesis through transcriptional reprogramming. Nat Commun [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Apr 28];11. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264300/

149. Heckl M, Schmoeckel E, Hertlein L, Rottmann M, Jeschke U, Mayr D. The ARID1A, p53 and ß-Catenin statuses are strong prognosticators in clear cell and endometrioid carcinoma of the ovary and the endometrium. PLoS ONE [Internet]. 2018 Feb 16 [cited 2021 Jun 23];13(2). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5815611/

150. Katagiri A, Nakayama K, Rahman MT, Rahman M, Katagiri H, Nakayama N, et al. Loss of ARID1A expression is related to shorter progression-free survival and chemoresistance in ovarian clear cell carcinoma. Mod Pathol. 2012 Feb;25(2):282–8.

151. Fadare O, Renshaw IL, Liang SX. Does the Loss of ARID1A (BAF-250a) Expression in Endometrial Clear Cell Carcinomas Have Any Clinicopathologic Significance? A Pilot Assessment. J Cancer. 2012 Mar 10;3:129–36.

152. Itamochi H, Oumi N, Oishi T, Shoji T, Fujiwara H, Sugiyama T, et al. Loss of ARID1A expression is associated with poor prognosis in patients with stage I/II clear cell carcinoma of the ovary. Int J Clin Oncol. 2015 Oct 1;20(5):967–73.

153. Mutter GL, Ince TA, Baak JPA, Kust GA, Zhou X-P, Eng C. Molecular Identification of Latent Precancers in Histologically Normal Endometrium. Cancer Res. 2001 Jun 1;61(11):4311–4.

154. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Campanino MR, Mollo A, De Placido G, et al. Loss of PTEN expression as diagnostic marker of endometrial precancer: A systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019 Mar;98(3):275–86.

155. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Viggiani M, Giampaolino P, Insabato L, et al. PTEN expression in endometrial hyperplasia and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2019 Jun;299(6):1511–24.

156. Lee H, Choi HJ, Kang CS, Lee HJ, Lee WS, Park CS. Expression of miRNAs and PTEN in endometrial specimens ranging from histologically normal to hyperplasia and endometrial adenocarcinoma. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 2012 Nov;25(11):1508–15.

157. Lacey JV, Mutter GL, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA, Rush BB, et al. PTEN Expression in Endometrial Biopsies as a Marker of Progression to Endometrial Carcinoma. Cancer Res. 2008 Jul 15;68(14):6014–20.

158. Erkanli S, Kayaselcuk F, Haberal A, Demirhan B. Expression of survivin, PTEN and p27 in normal, hyperplastic, and carcinomatous endometrium. Int J Gynecol Cancer. 2006;7.

159. Kanamori Y, Kigawa J, Itamochi H, Sultana H, Suzuki M, Ohwada M, et al. PTEN expression is associated with prognosis for patients with advanced endometrial carcinoma undergoing postoperative chemotherapy. Int J Cancer. 2002;100(6):686–9.

160. Daniilidou K, Frangou-Plemenou M, Grammatikakis J, Grigoriou O, Vitoratos N, Kondi-Pafiti A. Prognostic significance and diagnostic value of PTEN and p53 expression in endometrial carcinoma. A retrospective clinicopathological and immunohistochemical study. J BUON Off J Balk Union Oncol. 2013 Mar;18(1):195–201.

161. Mackay HJ, Gallinger S, Tsao MS, McLachlin CM, Tu D, Keiser K, et al. Prognostic value of microsatellite instability (MSI) and PTEN expression in women with endometrial cancer: results from studies of the NCIC Clinical Trials Group (NCIC CTG). Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2010 May;46(8):1365–73.

162. Akiyama-Abe A, Minaguchi T, Nakamura Y, Michikami H, Shikama A, Nakao S, et al. Loss of PTEN expression is an independent predictor of favourable survival in endometrial carcinomas. Br J Cancer. 2013 Sep 17;109(6):1703–10.

163. Hoadley KA, Yau C, Hinoue T, Wolf DM, Lazar AJ, Drill E, et al. Cell-of-Origin Patterns Dominate the Molecular Classification of 10,000 Tumors from 33 Types of Cancer. Cell. 2018 Apr 5;173(2):291-304.e6.

164. Quick CM, Laury AR, Monte NM, Mutter GL. Utility of PAX2 as a Marker for Diagnosis of Endometrial Intraepithelial Neoplasia. Am J Clin Pathol. 2012 Nov;138(5):678–84.

165. Ørbo A, Arnes M, Lysså LM, Straume B. Expression of PAX2 and PTEN Correlates to Therapy

Response in Endometrial Hyperplasia. Anticancer Res. 2015;9.

166. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Insabato L, Mollo A, Placido GD, et al. Loss of B-cell lymphoma 2 immunohistochemical expression in endometrial hyperplasia: A specific marker of precancer and novel indication for treatment. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018;97(12):1415–26.

167. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, De Luca C, Mollo A, Mascolo M, et al. Immunohistochemical Nuclear Expression of β-Catenin as a Surrogate of CTNNB1 Exon 3 Mutation in Endometrial Cancer. Am J Clin Pathol. 2019 Apr 2;151(5):529–38.

168. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Insabato L, Mollo A, Placido GD, et al. Immunohistochemical predictive markers of response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: A systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019;98(9):1086–99.

169. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Insabato L, Mollo A, De Placido G, et al. PTEN as a predictive marker of response to conservative treatment in endometrial hyperplasia and early endometrial cancer. A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Dec;231:104–10.