

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ENDOMETRİUM KANSERLERİNDE GENETİK ALT
GRUPLARIN, TÜMÖR MİKROÇEVRESİNİN, T HÜCRELERİNDE
EKSPRESE EDİLEN LAG-3 İMMÜN KONTROL NOKTASI
İNHİBİTÖRÜNÜN VE TÜMÖR HÜCRELERİNDE EKSPRESE
EDİLEN T HÜCRE FONKSİYONUNU DÜZENLEYEN VISTA, PD-
L1 VE GAL-3 MOLEKÜLLERİNİN EKSPRESYONUNUN
PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. DİLARA İREM ARSLAN KAHRAMAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ÖZLEM ERDEM

**ANKARA
AĞUSTOS 2021**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ENDOMETRİUM KANSERLERİNDE GENETİK ALT
GRUPLARIN, TÜMÖR MİKROÇEVRESİNİN, T HÜCRELERİNDE
EKSPRESE EDİLEN LAG-3 İMMÜN KONTROL NOKTASI
İNHİBİTÖRÜNÜN VE TÜMÖR HÜCRELERİNDE EKSPRESE
EDİLEN T HÜCRE FONKSİYONUNU DÜZENLEYEN VISTA, PD-
L1 VE GAL-3 MOLEKÜLLERİNİN EKSPRESYONUNUN
PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. DİLARA İREM ARSLAN KAHRAMAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ÖZLEM ERDEM

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2020-26
proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
AĞUSTOS 2021**

TEŞEKKÜRLER

Tüm eğitim sürecimde ve tez çalışması boyunca üzerimdeki emeği çok büyük olan ve bana çok destek olan tez danışmanım Prof. Dr. Özlem Erdem'e çok teşekkür ederim.

Bütün asistanlık dönemim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Leyla Memiş, Prof. Dr. Ayşe Dursun, Prof. Dr. Gülen Akyol, Prof. Dr. Aylar Poyraz, Prof. Dr. Nalan Akyürek, Prof. Dr. İpek Işık Gönül, Doç. Dr. Güldal Esendağlı, Doç. Dr. Pınar Uyar Göçün ve Doç. Dr. Özgür Ekinci'ye teşekkürlerimi sunarım. Her türlü sorum ve danıştığım konularda gösterdikleri destek için Öğr. Gör. Dr. Betül Ögüt ve Öğr. Gör. Dr. Mehmet Arda İnan'a ayrıca minnettarım.

Asistanlık süresince desteklerini hep hissettiğim Dr. Elif Acar, Dr. Aysu Sadioğlu, Dr. Selcen Yonat, Dr. Elif Kolay, Dr. Arzu Erdemir, Dr. Kübra Çalışkan, Dr. Yelda Günsoy Kılıç, Dr. Ceren Bilkan Öge, Dr. Tuğba Körpeoğlu, Dr. Merve Turan ve Dr. Berkay Şimşek'e çok teşekkür ederim. Ayrıca, tezimin laboratuvardaki prosedürlerini ilerleten ve bizlere yardımcı olan tüm personelimize teşekkür ederim.

Son olarak, iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan, beni bugünlere getiren canım annem Soley Arslan, canım babam Duran Arslan, biricik kız kardeşlerim Elif Arslan ve Gülfem Arslan'a ve her zaman desteğini yanıbaşımnda hissettiğim canım eşim Gökhan Kahraman'a çok teşekkür ederim.

Dr. Dilara İrem Arslan Kahraman

Ankara, 2021



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

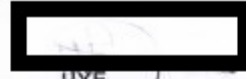
Adı ve Soyadı	Dilara İrem Arslan Kahraman
Baba Adı	Duran
Doğum Yeri/Tarihi	30.07.1992
Diploma Tarihi / Diploma No	27.06.2016/16-392-070
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Tıbbi Patoloji
İhtisas Süresi	Yıl: 3 Ay: 10
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Endometrium Kanserlerinde Genetik Alt Grupların, Tümör Mikroçevresinin, T Hücrelerinde Ekspresye Edilen LAG-3 İmmün Kontrol Noktası inhibitörünün ve Tümör Hücrelerinde Ekspresye Edilen T Hücre Fonksiyonunu düzenleyen VISTA, PD-L1 ve GAL-3 Moleküllerinin Ekspresyonunun Prognostik Faktörler ile ilişkisi

JÜRİ KARARI: Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Dilara İrem Arslan Kahraman'ın "Endometrium Kanserlerinde Genetik Alt Grupların, Tümör Mikroçevresinin, T Hücrelerinde Ekspresye Edilen LAG-3 İmmün Kontrol Noktası inhibitörünün ve Tümör Hücrelerinde Ekspresye Edilen T Hücre Fonksiyonunu düzenleyen VISTA, PD-L1 ve GAL-3 Moleküllerinin Ekspresyonunun Prognostik Faktörler ile ilişkisi" konulu tezi, bölümümüz araştırmaya görevlilerinden Dr. Dilara İrem Arslan Kahraman tarafından sunulmuştur. Tez sınavında başarılı bulunmuştur. Uzmanlık sınavına girmesi uygundur. Gereğini bilgilerinize arz ederiz.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof. Dr. Özlem Erdem



ÜYE
Prof. Dr. İpek Işık Gönül



ÜYE
Prof. Dr. Asuman Nihan Haberal Reyhan

İÇİNDEKİLER

Teşekkür

Kabul ve Onay

İçindekiler

Kısaltmalar

Tablolar Dizini

Resimler Dizini

Grafikler Dizini

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Epidemiyoloji	4
2.2. Risk Faktörleri	5
2.2.1. Uzun süreli Etkisi Karşılanmamış Östrojen Maruziyeti	5
2.2.2. Obezite.....	5
2.2.3. Genetik Faktörler.....	6
2.2.4. Diğer Risk Faktörleri.....	6
2.3. Endometrial Epitelyal Tümörler ve Prekürsörlerinin Sınıflandırması ...	7
2.3.1. Endometrial Epitelyal Tümörlerin Geleneksel ve Moleküler Sınıflandırması	7
2.3.2. Endometrial Epitelyal Tümörlerin Dünya Sağlık Örgütü'ne Göre Sınıflandırması	10

2.4. DNA Yanlış Eşleşme (Mismatch) Tamiri ve Mikrosatellit İnstabilitesi..	35
2.5. p53.....	38
2.6. Tümör Mikroçevresi, Tümörü İnfiltre Eden Lenfositler ve Tümör İlişkili Makrofajlar.....	39
2.6.1. Genel Bilgiler	39
2.6.2. CD3	41
2.6.3. CD8	42
2.6.4. CD163	43
2.7. İmmün Sistemden Kaçış	44
2.7.1. PD-L1	45
2.7.2. VISTA	46
2.7.3. LAG-3	48
2.8. GAL-3.....	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	52
3.1. Olguların Seçilmesi.....	52
3.2. Klinikopatolojik Özellikler	52
3.3. Histopatolojik Değerlendirme	53
3.4. İmmünhistokimyasal Boyama Yöntemleri	53
3.5. İmmünhistokimyasal Boyamaların Değerlendirilmesi	57
3.5.1. MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6'nın Değerlendirilmesi.....	57
3.5.2. p53'ün Değerlendirilmesi.....	58

3.5.3. CD3 ve CD8'in Değerlendirilmesi.....	58
3.5.4. CD163'ün Değerlendirilmesi	59
3.5.5. PD-L1'in Değerlendirilmesi.....	59
3.5.6. VISTA'nın Değerlendirilmesi	59
3.5.7. LAG-3'ün Değerlendirilmesi	60
3.5.8. GAL-3'ün Değerlendirilmesi	60
3.6. İstatistiksel Analiz	60
4. BULGULAR	62
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler	62
4.2. Histopatolojik Özellikler.....	62
4.3. Mikrosatellit İnstabilitesi Varlığı ile Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması	67
4.4. Mikrosatellit İnstabilitesi Varlığı ile p53, CD3, CD8, CD163, PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonunun Karşılaştırılması	71
4.5. Mikrosatellit İnstabilitesi Varlığı ile Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	73
4.6. p53 Mutasyonu Varlığı ile Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması.....	73
4.7. p53 Mutasyonu Varlığı ile CD3, CD8, CD163, PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonunun Karşılaştırılması	78
4.8. p53 Mutasyonu Varlığı ile Demografik ve Klinikopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması	80
4.9. CD3 ile Belirlenen Stromal ve İntraepitelyal TİL Oranı ile Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması	81

4.10. CD3 ile Belirlenen Stromal ve İntraepitelyal TİL Oranı ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonunun Karşılaştırılması	86
4.11. CD3 ile Belirlenen Stromal ve İntraepitelyal TİL Oranı ile Demografik ve Klinikopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması	88
4.12. CD8 ile Belirlenen Stromal ve İntraepitelyal TİL Oranı ile Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması.....	90
4.13. CD8 ile Belirlenen Stromal ve İntraepitelyal TİL Oranı ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonunun Karşılaştırılması	95
4.14. CD8 ile Belirlenen Stromal ve İntraepitelyal TİL Oranı ile Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	97
4.15. CD163 ile Belirlenen TİM Sayısı ile Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması	99
4.16. CD163 ile Belirlenen TİM Sayısı ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonunun Karşılaştırılması	103
4.17. CD163 ile Belirlenen TİM Sayısı ile Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	104
4.18. PD-L1 Ekspresyonu ile Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması	105
4.19. PD-L1 Ekspresyonu ile VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonlarının Karşılaştırılması	109
4.20. PD-L1 Ekspresyonu ile Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	110
4.21. VISTA Ekspresyonu ile Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması	111
4.22. VISTA Ekspresyonu ile Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	114
4.23. LAG-3 Ekspresyonu ile Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması	114
4.24. LAG-3 Ekspresyonu ile Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	118

4.25. GAL-3 Ekspresyonu ile Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması	118
4.26. GAL-3 Ekspresyonu ile Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	122
4.27. Genel ve Hastalısız Sağkalım Analizleri	123
5. TARTIŞMA	129
5.1. Mikrosatellit İnstabilitesi Varlığı ile Klinik ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki	129
5.2. Mikrosatellit İnstabilitesi Varlığı ile p53, CD3, CD8, CD163, PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonu Arasındaki İlişki	132
5.3. Mikrosatellit İnstabilitesi Varlığı ile Genel ve Hastalısız Sağkalım Arasındaki İlişki	135
5.4. p53 Mutasyonu Varlığı ile Klinik ve Histopatolojik Özelliklerin Arasındaki İlişki	136
5.5. p53 Mutasyonu Varlığı ile CD3, CD8, CD163, PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonu Arasındaki İlişki	139
5.6. p53 Mutasyonu Varlığı ile Genel ve Hastalısız Sağkalım Arasındaki İlişki	140
5.7. CD3 Ekspresyonu ile Klinik ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki	141
5.8. CD3 Ekspresyonu ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonu Arasındaki İlişki	142
5.9. CD3 Ekspresyonu ile Genel ve Hastalısız Sağkalım Arasındaki İlişki	143
5.10. CD8 Ekspresyonu ile Klinik ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki	143
5.11. CD8 Ekspresyonu ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonu Arasındaki İlişki	145

5.12. CD8 Ekspresyonu ile Genel ve Hastalısız Sağkalım Arasındaki İlişki	146
5.13. CD163 Ekspresyonu ile Klinik ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki	146
5.14. CD163 Ekspresyonu ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonu Arasındaki İlişki	148
5.15. CD163 Ekspresyonu ile Genel ve Hastalısız Sağkalım Arasındaki İlişki	148
5.16. PD-L1 Ekspresyonu ile Klinik ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki	149
5.17. PD-L1 Ekspresyonu ile VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonu Arasındaki İlişki	151
5.18. PD-L1 Ekspresyonu ile Genel ve Hastalısız Sağkalım Arasındaki İlişki	151
5.19. VISTA Ekspresyonu ile Klinik ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki	152
5.20. VISTA Ekspresyonu ile Genel ve Hastalısız Sağkalım Arasındaki İlişki	153
5.21. LAG-3 Ekspresyonu ile Klinik ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki	154
5.22. LAG-3 Ekspresyonu ile Genel ve Hastalısız Sağkalım Arasındaki İlişki	155
5.23. GAL-3 Ekspresyonu ile Klinik ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki	155
5.24. GAL-3 Ekspresyonu ile Genel ve Hastalısız Sağkalım Arasındaki İlişki	157
5.25. Çalışmanın Kısıtlılıkları	158
6. SONUÇLAR	159

7. KAYNAKLAR.....	163
8. ÖZET	183
9. SUMMARY	185
10. ÖZGEÇMİŞ	187



KISALTMALAR

AJCC: American Joint on Cancer Committee

AKT: Protein Kinaz B

AMACR: α -metilaçil-koenzim-A rasemaz

ARID1A: AT bakımından zengin etkileşimli alan içeren protein 1A (AT-rich interactive domain-containing protein 1A)

BBA: Mikroskopik büyük büyütme alanı

bFGF: Temel fibroblast büyüme faktörü

CD163: Cluster of Differentiation 163

CD3: Cluster of Differentiation 3

CD4: Cluster of Differentiation 4

CD8: Cluster of Differentiation 8

CS: Cowden sendromu

CTNNB1: Katenin beta 1

DAB: 3,3'-diaminobenzidin

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EDTA: Etilenediamin tetraasetik asit

EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü

EİN: Endometrial intraepitelyal neoplazi

EK: Endometrioid karsinom

EMA: Epitelyal membran antijeni

ER: Östrojen reseptörü

FBWX7: F-box/WD tekrar içeren protein 7

FDA: Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)

FGFR2: Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 2

FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

GADD45: Growth Arrest and DNA Damage-inducible 45

GAL-3: Galektin-3

GTP: Guanin trifosfat

HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2

HNF-1B: Hepatosit Nükleer Faktör-1 beta

HPV: Human Papilloma Virüs

KPS: Kombine pozitif skor

KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Virus

KTA: Karbonhidrat tanıma alanları

LAG3: Lenfosit aktivasyon geni-3

L1CAM: L1 hücre adezyon molekülü (L1 cell adhesion molecule)

LS: Lynch sendromu

LVI: Lenfovasküler invazyon

MA: Mezonefrik adenokarsinom

MBA: Mezonefrik benzeri adenokarsinom

MDM2: Murine Double Minute 2

MELF: Mikrokistik, elonge ve fragmente

MHC I: Major histocompatibility complex class I

MLH1: mutL homolog 1

MMMT: Malign mikst müllerian tümör

MMR: Yanlış eşleşme tamiri (Mismatch repair)

MSH2: mutS homolog 2

MSH6: mutS homolog 6

MSI: Mikrosatellit instabil

MSS: Mikrosatellit stabil

MTOR: Rapamisinin memeli hedefi (Mammalian target of rapamycin)

NK: Natural killer

OD: Otozomal dominant

PAX2: Paired box 2

PAX8: Paired box 8

PCOS: Polikistik Over Sendromu

PD-1: Programmed cell death protein 1

PD-L1: Programmed death ligand-1

PIK3CA: Fosfatidilinozitol-4,5-Bisfosfat 3-Kinaz Katalitik Subunit Alfa

PIK3R1: Fosfoinozotid-3-Kinaz Regulator Subunit 1

PMS2: Postmeiotic segregation increased 2

PPP2R1A: Protein fosfataz 2 scaffold subunit alfa

PR: Progesteron reseptörü

PTEN: Fosfataz ve tensin homolog (Phosphatase and tensin homolog)

PUMA: p53 upregulated modulator of apoptosis

RPL22: Ribozomal protein L22

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results Programme

SEİK: Seröz endometrial intraepitelyal karsinom

SHK: Skuamöz hücreli karsinom

SK: Seröz karsinom

SMARCA1: SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily A, Member 1

SMARCA2: SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily A, Member 2

SMARCB1: SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily B, Member 1

SPOP: Benek tipi BTB/POZ proteini (Speckle type BTB/POZ protein)

SWI/SNF: Switch/sucrose nonfermenting

ŞHK: Şeffaf hücreli karsinom

TAF1: TATA kutusuna bağlanan protein ilişkili faktör 1 (TATA-Box Binding Protein Associated Factor 1)

TCGA: Kanser genom atlası (The Cancer Genome Atlas)

TİL: Tümörü infiltre eden lenfositler

TİM: Tümör ilişkili makrofajlar

TMÇ: Tümör mikroçevresi

TTF1: Tiroid transkripsiyon faktörü-1

TWEAK: Tumor necrosis factor (TNF)-like weak inducer of apoptosis

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Uterin Korpusun Epitelyal Tümörleri ve Prekürsörleri (Dünya Sağlık Örgütü 2020 Sınıflaması)

Tablo 2: Uterus-Endometrium Tümörlerinin TNM ve FIGO Evrelemesi, T-Primer Tümör Evrelemesi

Tablo 3: Uterus-Endometrium Tümörlerinin TNM ve FIGO Evrelemesi, N-Bölgesel Lenf Nodları

Tablo 4: Uterus-Endometrium Tümörlerinin TNM ve FIGO Evrelemesi, M-Uzak Metastaz

Tablo 5: Endometrium Tümörlerinin Evre Grupları

Tablo 6: İmmünohistokimyasal antikorların isim, klon, markaları ve çalışmada pozitif kontrol olarak kullanılan dokular

Tablo 7: MMR Protein Ekspresyonunun Yorumlanması

Tablo 8: Endometrial karsinom olgularının demografik ve klinik özellikleri

Tablo 9: Endometrial karsinom olgularının histopatolojik özellikleri

Tablo 10: Mikrosatellit instabilitesi olan tümörlerin mikrosatellit ekspresyon kaybı paternleri

Tablo 11: Mikrosatellit instabilitesi varlığı ile histopatolojik verilerin karşılaştırılması

Tablo 12: Mikrosatellit instabilitesi varlığı ile CD3, CD8, CD163, PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 ekspresyonunun karşılaştırılması

Tablo 13: Mikrosatellit instabilitesi varlığı ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 14: p53 mutasyonu varlığı ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 15: p53 mutasyonu varlığı ile CD3, CD8, CD163, PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 ekspresyonunun karşılaştırılması

Tablo 16: p53 mutasyonu varlığı ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 17: CD3 ile belirlenen stromal TİL oranı ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 18: CD3 ile belirlenen intraepitelyal TİL oranı ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 19: CD3 ile belirlenen stromal TİL oranı ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 ekspresyonunun karşılaştırılması

Tablo 20: CD3 ile belirlenen intraepitelyal TİL oranı ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 ekspresyonunun karşılaştırılması

Tablo 21: CD3 ile belirlenen stromal TİL oranı ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 22: CD3 ile belirlenen intraepitelyal TİL oranı ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 23: CD8 ile belirlenen stromal TİL oranı ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 24: CD8 ile belirlenen intraepitelyal TİL oranı ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 25: CD8 ile belirlenen stromal TİL oranı ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 ekspresyonunun karşılaştırılması

Tablo 26: CD8 ile belirlenen intraepitelyal TİL oranı ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 ekspresyonunun karşılaştırılması

Tablo 27: CD8 ile belirlenen stromal TİL oranı ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 28: CD8 ile belirlenen intraepitelyal TİL oranı ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 29: CD163 ile belirlenen TİM sayısı ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 30: CD163 ile belirlenen TİM sayısı ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 ekspresyonunun karşılaştırılması

Tablo 31: CD163 ile belirlenen TİM sayısı ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 32: PD-L1 ekspresyonu ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 33: PD-L1 ekspresyonu ile VISTA, LAG-3 ve GAL-3 ekspresyonlarının karşılaştırılması

Tablo 34: PD-L1 ekspresyonu ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 35: VISTA ekspresyonu ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 36: VISTA ekspresyonu ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 37: LAG-3 ekspresyonu ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 38: LAG-3 ekspresyonu ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 39: GAL-3 ekspresyonu ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 40: GAL-3 ekspresyonu ile demografik ve klinikopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 41: Endometrial karsinom vakalarının tek ve çok değişkenli genel sağkalım analizi

Tablo 42: Endometrial karsinom vakalarının tek ve çok değişkenli hastalıksız sağkalım analizi

Tablo 43: CD163 ekspresyonu ve sağkalım süreleri ile ilişkisi

Tablo 44: GAL-3 ekspresyonu ve sağkalım süreleri ile ilişkisi

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Endometrial karsinomlarda histolojik tümör tiplerine örnekler

Resim 2: Lenfovasküler invazyon örnekleri

Resim 3: MELF paterninde invazyon örnekleri

Resim 4: MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı örnekleri

Resim 5: Mutant tip p53 ekspresyonu örnekleri

Resim 6: Wild tip ekspresyon gösteren seröz karsinom örneklerinin histopatolojik görünümleri

Resim 7: Stromal CD3 ekspresyonu örnekleri

Resim 8: İntraepitelyal CD3 ekspresyonu örnekleri

Resim 9: Stromal CD8 ekspresyonu örnekleri

Resim 10: İntraepitelyal CD8 ekspresyonu örnekleri

Resim 11: CD163 ekspresyonu örnekleri

Resim 12: PD-L1 ekspresyonu örnekleri

Resim 13: VISTA ekspresyonu örnekleri

Resim 14: LAG-3 ekspresyonu örnekleri

Resim 15: GAL-3 ekspresyonu örnekleri

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: CD163 ekspresyonunun kümülatif sağkalım oranı ve sağkalım süresi üzerine etkisi

Grafik 2: GAL-3 ekspresyonunun kümülatif sağkalım oranı ve sağkalım süresi üzerine etkisi



1. GİRİŞ

Endometrial karsinom, gelişmiş ülkelerde kadın genital sistemin en sık görülen tümörüdür. Tüm dünyada kadınlarda görülen 6. en sık, Türkiye’de ise kadınlarda görülen 4. en sık kanser türüdür (1, 2). Vakaların büyük kısmı postmenopozal dönemdeki hastalarda görülmektedir (3).

Endometrial kanserlerin büyük kısmında uzamış etkisi karşılanmamış östrojen maruziyeti etiyolojide önemli bir yer tutmaktadır (4). Bunun dışında obezite, Lynch sendromu (LS) ve Cowden sendromu (CS) gibi genetik yatkınlık oluşturan durumlar, fiziksel aktivite ve diyet ile ilişkili faktörler endometrial karsinomu gelişiminde risk artışına neden olabilir (5-9).

Endometrial kanserlerin sınıflandırılmasında geleneksel olarak Bokhman’ın 1983 yılında yaptığı, epidemiyoloji, histopatoloji ve klinik özelliklerine göre endometrial kanserleri tip 1 ve tip 2 olmak üzere ikiye ayıran sınıflandırma sistemi uzun süre boyunca kullanılmıştır (10). Geleneksel sınıflandırmadaki yetersizlikler ve tedavi için daha iyi şekilde hedef belirlemek amacıyla genomik bir sınıflandırma oluşturma fikri ortaya atılmıştır (11). Kanser genom atlas projesi (“The Cancer Genome Atlas” (TCGA)) ile birlikte endometrial karsinomlar; *POLE* ultramutasyone, mikrosatellit instabilitesi (MSI) olan hipermutasyone, kopya sayısı düşük ve kopya sayısı yüksek grup olarak dört yeni moleküler prognostik alt tipte sınıflandırılmıştır (12).

Tümör mikroçevresi (TMÇ) çeşitli hücreler ve mediatörlerden oluşmaktadır (13). Tümörü infiltre eden lenfositler (TİL), son yıllarda farklı tümör tiplerinde prognostik önem taşımaları ve immünoterapi için hedef olarak klinik çeşitli

alışmalar ve tedavilerde yer almaları nedeniyle gittikçe artan bir önem kazanmaktadır. Endometrial karsinomlarda TİL’lerin prognoz ile ilişkisini gösteren çalışmalar kısıtlıdır. MSI endometrial karsinomlar ile TİL’lerin ilişkisi sıklıkla araştırmaların konusu olmuştur. TCGA alışması ile endometrial karsinomların *POLE* ultramutasyone alt tipindeki tümörlerin immün kontrol nokta inhibitörlerinden fayda görebilme olasılığı ile birlikte bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç artış göstermektedir (14, 15). Tümör ilişkili makrofajlar (TİM), dolaşımdaki monositlerin tümörlü dokuya geçişi ile oluşan ve tümör progresyonuna katkıda bulunan hücrelerdir. Ancak, zaman zaman TİM’lar antitümöral yönde de etkide bulunabilir. Özellikle tümör progresyonuna katkıda bulunmalarına yol açan özellikleri nedeniyle TİM’ler de immünoterapi hedefi olmaya adaydır (16).

Tümör hücrelerinde, bu hücreleri vücuttaki normal hücrelerden ayırabilecek farklı antijen ekspresyonları izlenir. T hücreleri bu antijenleri T hücre reseptörleri aracılığı ile tanır. T hücre yanıtı “İmmün kontrol noktası” denilen kostimülatör ve inhibitör etkilerin düzenlendiği bir mekanizma ile dengede tutulur (17, 18). Ancak, tümör hücrelerinin varlığı ile immün kontrol noktalarına ait proteinlerin ekspresyonu değişir. Böylece tümör hücreleri immün sistemden kaçmak için bir direnç mekanizması oluşurmaktadır. İmmün kontrol noktalarına karşı geliştirilen terapötik ajanlar ise kanser tedavisinde yeni bir dönem başlatmıştır (19).

Bu alışmada, TCGA alışması ile oluşturulan genetik alt gruplardan immünhistokimyasal olarak belirlenebilecek olası alt gruplar tespit edilerek, bu grupların klinik ve histopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesi, ayrıca olgu serimizdeki endometrial karsinomların tümör mikroçevresinin değerlendirilmesi ve

olası genetik alt gruplar ve tümör mikroçevresi ile immün kontrol noktası molekülleri olan PD-L1, VISTA, LAG-3 ve tümör hücrelerinde eksprese edilen GAL-3'ün ekspresyonlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Elde edilen sonuçların endometrial karsinomların prognozunu belirlemede ve hastaların konvansiyonel tedaviler dışındaki tedavi seçeneklerini öngörmek konusunda literatüre katkı sağlayacağı düşünülmüştür.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Endometrial karsinom, gelişmiş ülkelerde kadın genital sistemin en sık görülen tümörü iken, tüm dünyada kadınlarda görülen 6. en sık, Türkiye’de ise kadınlarda görülen 4. en sık kanser türüdür (1, 2). 2020 yılında tüm dünyada 417.367 kişi endometrial karsinom tanısı alırken, 97.370 kişi ise endometrial karsinom nedeniyle yaşamını kaybetmiştir (1). Türkiye Kanser İstatistikleri’nin verilerine göre Türkiye’de endometrial karsinom insidansı 2016 yılında 100.000’de 10.5’tir (2). Gelişmiş ülkelerde endometrial kanseri insidansı (%11.1) gelişmekte olan ülkelere göre (%3,0) daha yüksektir (1). Vakaların büyük kısmı postmenopozal hastalardan oluşmakta olup, ortalama tanı yaşı 61’dir (3). 40 yaş altı vakalar toplam endometrial karsinom vakalarının yaklaşık %3’ünü oluşturmaktadır (20). Türkiye’de ise endometrial karsinom tanısı alan hastaların büyük kısmı 55-79 yaş aralığındadır (2). Siyahi ırkta, beyaz ırka göre endometrioid olmayan tümörler ve az diferansiye tümörlerin görülme sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür (21). SEER (“Surveillance, Epidemiology and End Results Programme”) veri tabanından alınan bilgilere göre, tüm yaşlardaki endometrial karsinomu olan hastaların 5 yıllık sağ kalımı 2010-2016 yıllarındaki verilere bakıldığında %82,9’dur. Sağ kalım oranları lokalize tümörü olan hastalarda %95’e çıkmakta olup, bölgesel ileri evre hastalık ve uzak metastazı olan hastalarda sırasıyla %69,4 ve %17,3’e düşmektedir (22).

Endometrial karsinom vakalarının yaklaşık %75’i erken evrelerde tanı almaktadır. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu’na göre (International

Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)) evre I ve II olan hastaların 5 yıllık genel sağ kalımları %74-91 iken, evre III veya IV vakalarda bu oranlar sırasıyla %57-66 ve %20-26'ya kadar düşmektedir (23).

2.2. Risk Faktörleri

2.2.1. Uzun Etkisi Karşılanmamış Östrojen Maruziyeti

Tip I endometrial kanserlerin büyük kısmında uzun etkisi karşılanmamış östrojen maruziyeti etiyolojide önemli bir yer tutmaktadır. Erken menarş, geç menopoza, nulliparite, infertilite ve östrojen replasman tedavisi uzun etkisi karşılanmamış östrojen maruziyetine neden olur (4). Menopozal semptomları azaltmak için kullanılan östrojen replasman tedavisi, endometrial kanser riskini süreyle doğru orantılı olarak artırır. Beraberinde progestinlerin kullanımı ise bu riski azaltmaya yardımcı olur (24, 25). Kronik anovulasyon, polikistik over sendromu (PCOS), östrojen üreten tümörler ve yağ dokuda androjenin östrojene periferik dönüşümü gibi karşılanmamış endojen östrojen maruziyeti nedenleri de endometrial kanserin risk faktörleri arasındadır (26). Meme kanseri tedavisinde kullanılan, memede östrojen reseptör antagonisti ancak endometriumda östrojen reseptör agonisti olan tamoksifen kullanımı ise endometrial kanser insidansını 3,2 kat artırır (27).

2.2.2. Obezite

Normal kilodaki kadınlarda yaşam boyu endometrial karsinoma yakalanma riski %2-3 iken bu oran obez kadınlarda %9-10'dur (5). Yapılan meta-analizlerde

beden k t le indeksindeki 5 kg/m²'lik artışın endometrial kanser gelişimi ile orantılı olarak artış gösterdiği görülmüştür (28).

2.2.3. Genetik faktörler

Endometrial karsinomun genetik risk faktörleri arasında Lynch sendromu (LS) ve Cowden sendromu (CS) yer almaktadır.

LS, mutL homolog 1 (*MLH1*), mutS homolog 2 (*MSH2*), mutS homolog 6 (*MSH6*) ve postmeiotic segregation increased 2 (*PMS2*) DNA mismatch tamir (Mismatch repair-MMR) genlerinde germline patogenetik varyantlar bulunması sonucunda oluşan otozomal dominant (OD) kalıtım gösteren bir sendromdur (29, 30). LS olan hastalarda yaşam boyu kümülatif endometrial karsinom gelişim riski %71'e kadar yükselmektedir (6). LS olan hastalar daha genç yaşlarda karsinom tanısı alırken, endometrial karsinoma ek olarak kolorektal ve ovaryan kanserlerin görülme sıklığı da artmıştır (31).

CS, nadir görülen OD kalıtılan bir kanser predispozisyon sendromudur. Fosfataz ve tensin homolog ("Phosphatase and tensin homolog" (*PTEN*)) geni bu sendromda en sık mutasyona uğrayan gendir. CS olan hastalarda, gastrointestinal kanalda hamartomatöz polip varlığı ve meme, endometrium, kolon, tiroid ve renal kanser görülme sıklığında artış mevcuttur (7).

2.2.4. Diğer Risk Faktörleri

Düşük fiziksel aktivite endometrial kanser riskini artırmakta olup, yüksek yağ oranı ve yüksek glisemik indekse sahip, düşük sebze/meyve tüketimi içeren

beslenme şeklinin de risk artışına katkı sağladığı kanıtlanmıştır (8, 9, 32). Diyabetes mellitus, metabolik sendrom ve endometriozis, endometrial karsinom gelişiminde rol alan risk faktörleri arasındadır (33-35).

2. 3. Endometrial Epitelyal Tümörler ve Prekürsörlerinin Sınıflandırması

2.3.1. Endometrial Epitelyal Tümörlerin Geleneksel ve Moleküler Sınıflandırması

Bokhman, 1983 yılında endometrial kanserleri epidemiyoloji, histopatoloji ve klinik özelliklerine göre tip 1 ve tip 2 olmak üzere ikiye ayırmıştır. Tip 1 endometrial kanserler, genellikle etkisi karşılanmamış östrojen etkisine maruz kalan premenopozal/perimenopozal hastalarda görülmektedir. Bu tümörlerin prototipi endometrioid karsinom olup, endometrial hiperplazi zemininden gelişmektedir. Tip 1 endometrial karsinomlar genellikle düşük dereceli ve lokalize tümörler olup, histerektomi ile kür olmaktadır. Tip 2 endometrial kanserler ise, daha ileri yaştaki hastalarda, atrofik endometrium zemininde gelişen tümörlerdir. Tip 2 endometrial tümörler genellikle endometrioid olmayan histolojide olup, yüksek dereceli seröz karsinom ve şeffaf hücreli karsinom gibi alt tiplerdir ve daha agresif klinik gidiş göstermektedir (10). Yapılan bazı genetik çalışmalar ile bu iki grupta sık görülen genetik değişikliklerin de farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir; tip I endometrial karsinomlarda *PTEN*, Kirsten Rat Sarcoma Virus (*KRAS*), Katenin beta 1 (*CTNNB1*) ve Fosfatidilinozitol-4,5-Bisfosfat 3-Kinaz Katalitik Subunit Alfa (*PIK3CA*) genlerinde mutasyonlar ve mikrosatellit instabilitesi (MSI) sık görülürken, tip II endometrial karsinomlarda *TP53* mutasyonu ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (*HER2*) gen amplifikasyonu daha sık görülmektedir

(11, 36, 37). Ancak, FIGO derece 3 olan tümörler ve şeffaf hücreli karsinomlar içerisinde bu ikili sınıflandırmaya uymayan tümörler mevcuttur. FIGO derece 3 endometrioid karsinomların bir kısmı, seröz karsinomlara benzer şekilde p53 ve p16 aşırı ekspresyonu ve agresif davranış gösterebilir ve seröz karsinomlar ile benzer genetik profile sahip olabilir (38-41). Ayrıca, tümörler FIGO kriterlerine göre derecelendirilirken, özellikle yüksek dereceli tümörlerde yapılan değerlendirmelerde patologlar arası uyumun çok yüksek olmadığı görülmüştür (42, 43).

Erken evre endometrial karsinomlarda cerrahi tedavi yeterli iken, yüksek riskli endometrial karsinomlarda adjuvan radyoterapi ve/veya kemoterapi rekürrens riskini azaltmak için önerilmektedir (44, 45). Tedavi için kullanılan temel risk sınıflandırma sistemleri karşılaştırıldığında, rekürrens ve lenf nodu metastazlarının öngörülmesinde mevcut risk sınıflandırma sistemlerinin yetersiz kalabildiği görülmüştür (46).

Geleneksel sınıflandırmadaki yetersizlikler ve tedavi için daha iyi şekilde hedef belirlemek amacıyla genomik bir sınıflandırma oluşturma fikri ortaya atılmıştır (11). Örneğin; yüksek dereceli endometrial karsinomların yaklaşık %25'inde *TP53* mutasyonu bulunmakta olup, bu tümörler seröz karsinomlara benzer davranış göstermektedir. Kanser genom atlas projesi ("The Cancer Genome Atlas" (TCGA)) ile birlikte somatik kopya sayısı değişiklikleri, ekzon sekans analizi, multiplatform alt tip sınıflandırmaları, yapısal aberasyonlar ve yolaklarda meydana gelen değişikliklerin değerlendirilmesi ile endometrial karsinomlar; *POLE* ultramutasyone, mikrosatellit instabilitesi (MSI) olan hipermutasyone,

kopya sayısı düşük ve kopya sayısı yüksek grup olarak dört yeni moleküler prognostik alt tipte sınıflandırılmıştır (12).

POLE ultramutasyone alt grubundaki tümörlerde, *POLE* ekzonükleaz alanında mutasyon izlenmiş olup, 500'den fazla tek nükleotid varyasyonu gösteren bu alt grupta sitozin (C) > adenin (A) transversiyonlarının sık olduğu tespit edilmiştir (12). *POLE* geni, kesintisiz zincir (Öncü zincir) DNA replikasyonundan sorumlu olan PolE (Polimeraz Epsilon) DNA polimeraz enzim kompleksinin ana katalitik fonksiyonu ve düzeltme fonksiyonlarından sorumlu olan alt birimlerini kodlar. DNA polimerazdaki bu mutasyonlar düzeltme kapasitesini baskılar ve replikasyon sırasındaki hataların düzeltilememesi nedeniyle ultramutasyone fenotip oluşur (47). Bu moleküler alt grupta mutasyon sıklığı yüksek olan diğer genler arasında *PTEN*, *PIK3CA*, Fosfoinozotid-3-Kinaz Regulator Subunit 1 (*PIK3R1*) ve *RAS* yer almaktadır. *POLE* ultramutasyone tümörler mikrosatellit stabil (MSS) tümörlerdir (12). Bu grupta bulunan tümörlerin histolojik tümör derecesinden bağımsız olarak daha iyi prognoza sahip oldukları gösterilmiştir (48).

Mikrosatellit instabil (Hipermutasyone) grup ise, yüksek mutasyon oranları (18×10^{-6} mutasyon/Mb) gösteren MSI tümörlerden oluşmaktadır. *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ve *PMS2* genleri tarafından üretilen proteinlerden oluşan MMR sisteminde bozukluk olması nedeniyle bu tümörler yüksek mutasyon oranları göstermektedir. MSI gruptaki tümörlerde eşlik eden *KRAS*, F-box/WD tekrar içeren protein 7 (*FBWX7*), Protein fosfat 2 scaffold subunit alfa (*PPP2R1A*), *CTNNB1* ve *TP53* mutasyonları ve ribozomal protein L22 (*RPL22*) çerçeve kayması delesyonu

görülebilmektedir (12). MSI alt grubun prognoz ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır (49).

Kopya sayısı düşük ve kopya sayısı yüksek alt gruplar ise somatik kopya sayılarına göre sınıflandırılmış olup, bu iki grupta mutasyon oranları düşüktür. Kopya sayısı düşük grup, büyük oranda endometrioid tümörlerden oluşmaktadır ve bu tümörler MSS'dir. Bu grupta sık görülen mutasyonlar arasında *PTEN*, *PIK3CA*, *PIK3R1* ve *CTNNB1* mutasyonları yer almaktadır. Kopya sayısı yüksek gruptaki tümörler, büyük oranda seröz tümörler ve mikst histolojiye sahip tümörlerden oluşmaktadır. Kopya sayısı yüksek grup, aynı zamanda seröz benzeri alt grup olarak isimlendirilmesine rağmen az sayıda yüksek dereceli endometrioid karsinom da bu grupta yer almaktadır. *TP53* geni, bu tümörlerin büyük kısmında mutanttır. Diğer alt gruplardan farklı olarak, kopya sayısı yüksek gruptaki tümörlerin %25'inde *ERBB2* geninde amplifikasyon mevcuttur. Seröz benzeri alt gruptaki hastaların sağ kalımı diğer alt gruplardan daha kötüdür (12).

2.3.2. Endometrial Epitelyal Tümörlerin Dünya Sağlık Örgütü'ne Göre Sınıflandırması

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2020 yılında yayımlanan kadın genital sistem tümörleri klasifikasyonu kitabındaki uterin korpusun epitelyal tümörleri ve prekürsörleri sınıflaması Tablo 1'de, endometrium tümörlerinin TNM ve FIGO evrelemesi Tablo 2, 3 ve 4'te, endometrium tümörlerinin evre grupları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 1: Uterin Korusun Epitelyal Tümörleri ve Prekürsörleri (Dünya Sağlık rgt 2020 Sınıflaması) (50)

Atipisiz endometrial hiperplazi
Atipili endometrial hiperplazi
Endometrioid adenokarsinom NOS • <i>POLE</i>-ultramutasyone endometrioid karsinom • Mismatch tamir eksikliği bulunan endometrioid karsinom • p53-mutant endometrioid karsinom • Spesifik moleküler profili bulunmayan endometrioid karsinom
Seröz karsinom NOS
Şeffaf hücreli karsinom NOS
Karsinom, andiferansiye NOS
Mikst hücreli adenokarsinom
Skvamz hücreli karsinom NOS
Müsinöz karsinom, intestinal tip
Mezonefrik benzeri adenokarsinom
Karsinosarkom NOS

Tablo 2: Uterus-Endometrium Tümörlerinin TNM ve FIGO Evrelemesi, T-Primer Tümör Evrelemesi (51)

TNM Kategorileri	FIGO Evreleri	Tanım
TX		Primer tümör değerlendirilememektedir.
T0		Primer tümöre ait bulgu yoktur.
T1	I ^a	Tümör, uterin korpusa sınırlıdır ^a .
T1a	IA ^a	Tümör, endometriuma sınırlıdır ya da myometriumun yarısından azına invazedir.
T1b	IB	Tümör, myometriumun yarısına ya da yarısından daha fazlasına invazedir.
T2	II	Tümör, servikal stromaya invazedir ancak uterus dışına yayılım yoktur.
T3	III	Tarif edilen alanlarda lokal ve/veya bölgesel yayılım mevcuttur;
T3a	IIIA	Tümör, uterin korpusun serozasına ve/veya adnekslere (direk yayılım ya da metastaz) invazedir.
T3b	IIIB	Vajinal veya parametrial tutulum (Direk yayılım ya da metastaz ile)
N1, N2	IIIC	Pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı ^b
N1	IIIC1	Pelvik lenf nodu metastazı
N2	IIIC2	Paraaortik lenf nodu metastazı ve eşlik eden ya da etmeyen pelvik lenf nodu metastazı
T4 ^c	IV	Tümör, mesane/kalın barsak mukozasına invazedir.

Notlar

a-Endoservikal glandüler tutulum sadece evre I olarak değerlendirilmelidir.

b-Pozitif sitoloji evreyi değiştirmeden ayrıca rapor edilmelidir.

c-Büllöz ödem varlığı T4 olarak sınıflandırma için yetersizdir.

Tablo 3: Uterus-Endometrium Tümörlerinin TNM ve FIGO Evrelemesi, N-Bölgesel Lenf Nodları (51)

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir.
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur.
N1	Pelvik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu metastazı vardır.
N2	Paraaortik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu metastazı vardır, pelvik lenf nodu metastazı eşlik edebilir/etmeyebilir.

Tablo 4: Uterus-Endometrium Tümörlerinin TNM ve FIGO Evrelemesi, M-Uzak Metastaz (51)

M0	Uzak metastaz yoktur.
M1	Uzak metastaz vardır (Vajen, pelvik seroza ve adnekslere olan metastazlar dahil edilmez, inguinal lenf nodları, pelvik ve paraaortik lenf nodları dışındaki intraabdominal lenf nodları dahil edilir).

Tablo 5: Endometrium Tümörlerinin Evre Grupları (51)

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1a	N0	M0
Evre IB	T1b	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre IIIA	T3a	N0	M0
Evre IIIB	T3b	N0	M0
Evre IIIC	T1, T2, T3	N1, N2	M0
Evre IIIC1	T1, T2, T3	N1	M0
Evre IIIC2	T1, T2, T3	N2	M0
Evre IVA	T4	Herhangi bir N evresi	M0
Evre IVB	Herhangi bir T evresi	Herhangi bir N evresi	M1

2.3.2.1. Atipisiz Endometrial Hiperplazi

2.3.2.1.1. Tanım

Endometrial hiperplazi, endometrial glandların düzensiz proliferasyonu sonucu meydana gelir (52).

2.3.2.1.2. Klinik

Hastaların ortalama yaşı 50-55'tir (53). Vakaların büyük bir kısmı anormal uterin kanama ile kliniğe başvurur (54).

2.3.2.1.3. Epidemiyoloji

Hormonal dengesizliğe bağlı olarak geliştiği için postmenopozal ve perimenopozal dönemlerde daha sık görülür. Perimenopozal dönemde sık görülen anovulasyon, hormon replasman tedavisi, obezite ve tamoksifen kullanımı endometrial hiperplazinin risk faktörleri arasındadır (55).

2.3.2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez

Atipisiz endometrial hiperplazi, progesteron ya da progestasyonel ajanlar tarafından etkisi karşılanmamış uzamış östrojen maruziyeti sonucunda gelişir (55, 56).

2.3.2.1.5. Makroskopi

Endometrial hiperplazinin makroskopisi çeşitlilik gösterebilir. Endometriumda kalınlaşma olarak ya da makroskopik olarak polipoid bir lezyon oluşturmuş şekilde görülebileceği gibi, normal sekretuar fazda endometriumdan

ayırt edilemeyecek bir makroskopik görüntüye sahip olabilir. Krem renkte, yumuşak kıvamlıdır (55).

2.3.2.1.6. Histopatoloji

Mikroskopik olarak kistik, dilate, değişken boyutlarda tübüler glandlardan oluşur. Gland/stroma oranı değişken olmakla birlikte genellikle artmıştır. Glandları oluşturan kolumnar hücreler psödostratifikasyon gösterebilir ve mitoz içerebilir (55).

2.3.2.1.7. Prognoz

Atipisiz endometrial hiperplazili hastalarda endometrial karsinom gelişimi %1'dir (57).

2.3.2.2. Atipili Endometrial Hiperplazi/Endometrial İntraepitelyal neoplazi (EİN)

2.3.2.2.1. Tanım

EİN, yapısal ve sitolojik olarak değişiklik gösteren endometrial glandlardan oluşan, premalign monoklonal bir proliferasyondur (58).

2.3.2.2.2. Klinik

Hastalar en sık 60-64 yaş aralığında görülür (53). Vakaların büyük bir kısmı anormal uterin kanama ile kliniğe başvurur (54).

2.3.2.2.3. Etiyoloji

Etkisi karşılanmamış östrojen maruziyetine yol açan kronik anovulasyon (PCOS, infertilite gibi nedenlerle), obezite, erken menarş, geç menopoz, nulliparite,

östrojen replasman tedavisi ve tamoksifen gibi selektif östrojen reseptör modülatörlerinin kullanımı endometrial hiperplazi riskinde artışa neden olur (59, 60). LS ve CS gibi endometrial karsinom riskini artıran genetik nedenler de EİN gelişimine yatkınlığı artırır (61, 62).

2.3.2.2.4. Patogenezi

EİN, mutasyona uğramış endometrial glandların klonal büyümesi sonucu ortaya çıkar. Endometrioid endometrial karsinoma benzer şekilde, paired box 2 (*PAX2*) inaktivasyonu ve *PTEN* mutasyonu prekanseröz olan bu lezyonlarda da görülebilir (63).

2.3.2.2.5. Makroskopi

Spesifik bir makroskopik özelliği yoktur. Diffüz endometrial kalınlaşma ya da polipoid bir lezyon olarak prezente olabilir (64).

2.3.2.2.6. Histopatoloji

Histopatolojik olarak mevcut lezyonun belirli tanı kriterlerini karşılaması gerekir. Bunlar; yapısal, sitolojik ve boyut ile ilişkili özellikler ve benign ve malign taklitçilerin ekarte edilmesidir. EİN tanısı için, patolojik lezyon alanında gland miktarının stroma miktarını aşması gereklidir. Lezyona ait glandları oluşturan hücreler, sitolojik olarak atipiktir ve zemin endometriumundan farklıdır (65). Glandları döşeyen epitel hücreleri, tubal, müsinöz, skuamöz, sekretuar, moruler ve mikropapiller metaplazi gösterebilir (66). Yapısal olarak kalabalıklaşmış, sitolojik olarak farklı görünümdeki glandların 1 mm'den büyük bir alanı doldurması gereklidir. İrregüler proliferatif endometrium, sekretuar fazda endometrium,

endometrial polip gibi benign nedenlerin ekarte edilmesi ve kribriform yapılanma, labirent oluşturan glandlar ve solid alanlar gibi karsinom düşündürecek özelliklerin bulunmaması tanı için şarttır (65). İmmünohistokimyasal olarak PAX2 ve PTEN kaybı tanıda yardımcı olabilir (63).

2.3.2.2.7. Prognoz

EİN tanısı alan hastalarda karsinom gelişme riski 45 kat artmış olup, bu hastaların yaklaşık %20'si ilk bir yıl içinde kanser tanısı almaktadır (67). Hastaların yaklaşık %40'ında rezeksiyon materyalinde eşlik eden endometrial karsinom tespit edilmektedir (68).

2.3.2.3. Endometrioid Karsinom

2.3.2.3.1. Tanım

Endometrioid karsinom (EK), normal proliferatif endometrial glandlara benzeyen neoplastik epitelden oluşan, endometrial kavitede yerleşim gösteren malign epitelyal bir neoplazidir (69).

2.3.2.3.2. Klinik

Hastalar genellikle perimenopozal/postmenopozal dönemdeki kadınlardır. 60-70 yaş en sık tanı koyulan yaş aralığı olmakla birlikte, hastaların yaklaşık %5'i 40 yaşından önce tespit edilir (70). Vakaların büyük kısmı anormal uterin kanama ile prezente olur. Daha ileri evre hastalarda ise ileri evre over karsinomuna benzer şekilde abdominal distansiyon, abdominal ve pelvik ağrı gibi semptomlar görülebilir (71).

2.3.2.3.3. Epidemiyoloji

EK'lar tüm endometrial karsinomların %80-85'ini oluşturur (70). 2020 yılında dünya genelinde 417.367 kişi endometrial karsinom tanısı alırken, 97.370 kişi ise endometrial karsinom nedeniyle yaşamını kaybetmiştir (1).

2.3.2.3.4. Etiyoloji

EK gelişiminin temel risk faktörü, atipisiz endometrial hiperplazi ve EİN için de temel risk faktörü olan, fazla miktarda östrojen maruziyetinin yeterli progesteron ile karşılanamamasıdır. Artmış östrojen maruziyetinin nedenleri arasında; kronik anovulasyon, infertilite, PCOS, ekzojen hormon kullanımı, obezite, metabolik sendrom ve tamoksifen gibi selektif östrojen reseptör modülatörlerinin kullanımı vardır (59, 60). LS ve CS gibi kanser predispozisyon sendromları da endometrioid karsinom gelişimi açısından genetik risk faktörleri arasındadır (61, 62). Oral kontraseptif kullanımı ve sigara, EK gelişim riskini azaltan faktörlerdir (72).

2.3.2.3.5. Patogenez

Endometrioid karsinomların %90'dan fazlasında *PIK3CA* yolağında değişiklikler görülmüştür (12). *KRAS* (%20) ve fibroblast büyüme faktörü reseptörü 2 (*FGFR2*) (%12) mutasyonları sık görülen mutasyonlar arasındadır (73). Bu mutasyonlara ek olarak *PTEN* ve *CTNNB1* mutasyonları da görülebilir (69).

2.3.2.3.6. Makroskopi

Makroskopik olarak ayırt edici bir özellik bulunmamakla birlikte uterus boyutları değişken olarak izlenir. Uterin kavite içerisindeki tümör kirli beyaz renkte

polipoid bir kitle oluşturabileceği gibi, diffüz bir kalınlaşmaya da neden olabilir. Makroskopik olarak myometrial invazyon görülebilir (70).

2.3.2.3.7. Histopatoloji

İyi diferansiye EK'lar, normal proliferatif endometriuma benzer morfolojide, aralarında stroma olmadan sırt sırta vermiş dizilim gösteren kompleks glandüler yapılardan oluşur (74). Glandlar farklı boyutlarda ve oval, yuvarlak, köşeli şekillerde görülebilir. Tümör derecesi arttıkça glandlarda kribriiform yapılanma ve lümenlerini kaybederek solid tabakalanma görülebilir. Düşük dereceli tümörlerde, tümör hücreleri genellikle benzer boyutlardadır. Tümör hücreleri, normal proliferatif endometriumu oluşturan epitelden daha iri, hafif-orta derecede pleomorfizm gösteren, oval-yuvarlak nükleuslu, kolumnar epitel hücreleridir. Belirgin nükleol, artmış mitoz ve nekroz görülebilir. Stromada dezmoplazi ve inflamatuvar hücreler izlenebilir (70). EK'lar, endometrial hiperplazi zemininde gelişebileceği gibi atrofik endometriumdan da gelişebilir. Metaplastik değişiklikler, EK'larda görülebilecek değişiklikler içerisinde olup bunlar arasında en sık skuamöz diferansiasyon izlenir (69, 70).

EK'lar, ilk olarak FIGO kriterlerinde yer alan glandüler farklılaşma oranı temel alınarak derecelendirilir. Solid patern bulunduran, glandüler büyüme göstermeyen alanlar tümörün %5'ten azını oluşturuyorsa; derece 1, %6-50'sini oluşturuyorsa derece 2, %50'den fazlasını oluşturuyorsa derece 3 olarak sınıflandırılır. Solid yapılanma ve glandüler olmayan bileşenin varlığına ek olarak, belirgin sitolojik atipi (Artmış pleomorfizm, kaba kromatin ve belirgin nüleol) tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında mevcut ise tümör derecesi 1 derece

yükseltilir. Skuamöz farklılaşma alanları solid komponent olarak değerlendirilmemelidir (75-77).

İmmünohistokimyasal olarak, östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu genellikle izlenir. p53 ile genellikle “wild tip” ekspresyon görülmesine rağmen, daha yüksek dereceli tümörlerde *TP53* mutasyonu görülebilir ve bu tümörler, p53 ile yaygın pozitif ya da negatif “mutant” fenotipte boyanma gösterebilir. p16 ile yamasal boyanma görülür (69).

Lenfovasküler invazyon (LVİ) varlığı, lenf nodu metastazı ile bulunması ile anlamlı olarak ilişkilidir. LVİ olan hastalar daha kötü prognoza sahiptir (78).

2.3.2.3.8. Prognoz

Myometrial invazyon, prognostik olarak önemli bir belirteçtir. Tümör tarafından infiltre eden myometriumun oranı ya da invazyon uzunluğu kullanılabilir (79). Servikal stromal invazyon varlığı, 2018 FIGO evreleme sistemine göre hastanın evresini yükselten ve prognozu kötü etkileyen bir faktördür (80).

2.3.2.4. Seröz Karsinom

2.3.2.4.1. Tanım

Seröz karsinom (SK), yüksek nükleer dereceli ve sık mitoz içeren neoplastik hücrelerden oluşan, papiller, gland benzeri ya da solid yapılanmalar oluşturan, malign bir neoplazidir (69).

2.3.2.4.2. Klinik

Hastalar en sık anormal uterin kanama ile prezente olur. Anormal PAP smear ile tanı alabilirler. Hastaların bir kısmı, metastatik hastalık varlığında asit, pelvik kitle, omental ya da peritoneal implant ya da lenf nodu metastazı ile klinik bulgu verebilir (81, 82).

2.3.2.4.3. Epidemiyoloji

SK'lar endometrial karsinomların yaklaşık %10'unu oluşturur (83). Postmenopozal hastalarda daha sık görülür (84).

2.3.2.4.4. Etiyoloji

SK gelişimi, EK'ların aksine östrojen maruziyeti ile ilişkili değildir ancak, vücut kitle indeksinde artış olması seröz karsinom riskini artıran faktörler arasındadır (84, 85). Meme kanseri tanısı almış ve tamoksifen kullanan ve pelvik bir neoplazi nedeniyle radyoterapi almış hastalarda SK riski artmıştır (86-89). LS olan ya da BRCA 1/2 mutasyonu olan hastalarda da SK gelişebilir (90-92). Oral kontraseptif ve sigara kullanımı, SK gelişim riskini azaltan faktörlerdendir (72).

2.3.2.4.5. Patogenez

En sık görülen mutasyonlar, *TP53* ve *PIK3CA* mutasyonları olup, SK'ların %90'dan fazlasında, seröz endometrial intraepitelyal karsinomların (SEİK) ise %78'inde *TP53* mutasyonu görülür (93, 94). *HER-2/neu* gen amplifikasyonu ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (*EGFR*) ekspresyonu görülebilecek genetik değişiklikler arasındadır (95, 96).

2.3.2.4.6. Makroskopi

Postmenopozal hastalarda atrofik endometriumda gelişme gösterir. Bu nedenle uterus boyutu artmış olarak görülmeyebilir. Tümör, makroskopik olarak seçilemeyebilir (97).

2.3.2.4.7. Histopatoloji

Mikroskopik olarak, düzensiz ve kompleks papiller yapılanmalara ek olarak mikropapiller oluşumlar ve tek hücre şeklinde infiltrasyon görülebilir. Hücreler psödostratifikasyon gösterebilir. Daha az sıklıkla tümör hücrelerinin solid adalar ve boşlukları döşeyen şekilde dizilimi izlenebilir. İyi diferansiye EK benzeri “Psödoendometrioid” morfolojili tümörlerde, tümör hücrelerinde artmış nükleus sitoplazma oranı, iri, hiperkromatik nükleus ve belirgin nükleol varlığı ve nükleusların belirgin pleomorfizm göstermesi ile EK’den ayrılabilir. Sık ve atipik mitoz görülebilir. Psammom cisimcikleri, overin seröz karsinomundan daha az sıklıkla görülmekle birlikte, vakaların yaklaşık 1/3’ünde mevcuttur (97). LVİ sıktır (98, 99).

SEİK, uterin SK’ların prekürsör lezyonu olarak tanımlanmıştır. İzole olarak ya da invaziv komponentin komşuluğunda yerleşim gösterebilir. Yüzeyde veya önceden bulunan glandüler yapılarda normal yapılanmayı koruyarak dizilim gösteren yüksek dereceli SK hücrelerinden oluşur (100-102).

İmmünohistokimyasal olarak SK’larda *TP53* mutasyonu varlığı nedeniyle p53 ile mutant paternde (Overekspresyon ya da diffüz negatif) boyanma izlenir (103). p16 diffüz pozitifdir ancak p16 ekspresyonu endoservikal adenokarsinomların aksine Human Papilloma Virüs (HPV) ilişkili değildir (104).

IMP3 diffüz kuvvetli pozitifdir (105). WT1 ekspresyonu görülebilir ancak overin seröz karsinomları kadar sık değildir. ER ve PR ekspresyonu değişkendir (103). EK'un aksine PTEN ekspresyon kaybı görülmez (106).

2.3.2.4.8. Prognoz

SK'lar, endometrial karsinomların az bir kısmını oluşturmalarına rağmen endometrial karsinom ilişkili ölümlerin daha büyük bir yüzdesini oluşturur. Evre I ve II hastalarda, genel sağ kalım oranları %35-81 arasında değişirken, evre III ve IV'e yükseldiğinde sağ kalım oranları %0-31 aralığına düşmektedir (107, 108). *HER-2/neu* aşırı ekspresyonu kötü prognoz ve tedaviye direnç ile ilişkilidir (95, 106). *EGFR* ekspresyonu, bağımsız bir kötü prognoz ve daha kısa süreli genel sağ kalım belirteçidir. *HER2* ve *EGFR* aşırı ekspresyonu olan tümörler lapatinib gibi tirozin kinaz inhibitörlerinden, *PIK3CA* yolağında değişiklikler içeren tümörler ise protein kinaz B/Rapamisin'in memeli hedefi (AKT/mTOR) yolağını hedef alan biyolojik ajanlardan fayda görebilir (96).

2.3.2.5. Şeffaf Hücreli Karsinom

2.3.2.5.1. Tanım

Şeffaf hücreli karsinom (ŞHK), papiller, solid veya tübülokistik paternde büyüme gösteren, geniş, şeffaf-eozinofilik sitoplazmalı, yüksek dereceli nükleer özelliklere sahip malign bir neoplazidir (97).

2.3.2.5.2. Klinik

Vakalar sıklıkla postmenopozal dönemdeki kadınlardan oluşmakta olup, ortalama tanı yaşı 65'tir. Afrikan-Amerikan kadınlarda ŞHK insidansı daha

yüksektir (109). Hastalar genellikle postmenopozal kanama ile prezente olurlar (110). Vakaların daha az bir kısmı ise venöz tromboemboli ve paraneoplastik sendrom gibi farklı klinikler ile hastaneye başvurabilir (111, 112).

2.3.2.5.3. Epidemiyoloji

ŞHK, nadir görülen bir alt tiptir. Endometrial karsinom vakalarının yaklaşık %5'ini oluşturur. EK ve SK'dan sonra en sık görülen 3. alt tiptir (113).

2.3.2.5.4. Etiyoloji

Ekzojen hormon tedavisi alan, tamoksifen kullanımı ya da pelvik radyoterapi öyküsü olan hastalarda ŞHK geliştiği görülmüştür (114). LS tanısı olan kişilerde de ŞHK sıklığının arttığı tespit edilmiştir (90).

2.3.2.5.5. Patogenez

TP53, *PIK3CA*, *PIK3R1*, AT bakımından zengin etkileşimli alan içeren protein 1A (*ARID1A*), *PPP2R1A*, benek tipi BTB/POZ proteini (*SPOP*) ve TATA kutusuna bağlanan protein ilişkili faktör 1 (*TAF1*) genlerinde görülen somatik mutasyonlar ŞHK'larda en sık görülen mutasyonlar olup, ek olarak vakaların yaklaşık %10'unda da MSI saptanmıştır (115).

2.3.2.5.6. Makroskopi

ŞHK'ların spesifik bir makroskopik özelliği yoktur ancak sıklıkla polipoid gri-krem renkte bir kitle oluştururlar. Genellikle atrofik bir endometriumdan ya da endometrial bir polipten gelişim gösterirler (110).

2.3.2.5.7. Histopatoloji

Mikroskopik olarak tümör hücreleri papiller, solid ve tübülökistik büyüme paterni oluşturur. Neoplastik hücreler, sitoplazmada biriken glikojen nedeniyle şeffaf-açık eozinofilik sitoplazmaya sahip ya da kabara çivisi görünümünde, iri nükleus ve belirgin nükleol gibi yüksek dereceli nükleer özelliklere sahip hücrelerden oluşmaktadır (69, 97). SK ile kıyaslanınca mitotik aktivite daha düşük oranda izlenir. Nekroz sıktır ve geniş alanlarda görülebilir (97). İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri napsin-A, Hepatosit Nükleer Faktör-1beta (HNF-1B) ve α -metilaçil-koenzim-A rasemaz (AMACR) ile pozitifdir (69, 116, 117). EK'ların aksine, ŞHK'lar ER ve PR negatif ya da fokal pozitifdir (118, 119). Aberan p53 boyanma paterni vakaların yaklaşık 1/3'ünde görülebilir (120).

2.3.2.5.8. Prognoz

İleri yaş (>65 yaş) ve ileri FIGO evresi olan hastalarda genel sağ kalım anlamlı olarak daha düşüktür (121). Aberan p53 ekspresyonu, L1 hücre adezyon molekülü (L1CAM; CD171)"ün artmış ekspresyonu, *ARID1A* ekspresyon kaybı, ırk, tümör boyutu ve LVİ varlığı prognozu etkileyebilecek faktörler arasındadır (113, 122, 123).

2.3.2.6. Andiferansiye ve Dediferansiye Karsinom

2.3.2.6.1. Tanım

Andiferansiye karsinom (AK), herhangi bir karsinom kategorisine giremeyecek kadar az diferansiye morfolojide malign epitelyal bir tümördür.

Dediferansiye karsinom (DK), AK'a eşlik eden genellikle düşük dereceli EK'dan oluşan bir komponenti bulunan malign bir neoplazidir (50).

2.3.2.6.2. Klinik

Hastaların yaşları 30-80 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 50'dir. En sık vajinal kanama ve pelvik ağrı semptomları ile kliniğe başvururlar (124).

2.3.2.6.3. Epidemiyoloji

AK, endometrial karsinomların %9'a kadarını oluşturabilmektedir (125). LS ile ilişkili olabileceği saptanmıştır (126).

2.3.2.6.4. Etiyoloji

Bilinmemektedir (50).

2.3.2.6.5. Patogenez

AK/DK komponentinin, EK komponenti ile benzer mutasyonlar içermesi nedeniyle benzer kökenlere sahip olduğu düşünülmüştür. AK gelişiminde *PIK3CA* (50%), *CTNNB1* (30%), *TP53* (30%), *FBXW7* (20%) ve *PPP2R1A* (20%) gibi EK gelişiminde de rol alan genlerde mutasyonlar görüldüğü tespit edilmiştir (127). “Switch/sucrose nonfermenting (SWI/SNF)” kompleksine ait proteinlerin ekspresyonunu etkileyen “SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily A, Member 1 (*SMARCA4* (BRG1))”, “SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily A, Member 2 (*SMARCA2* (BRM))” ve “SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily B, Member 1

(*SMARCB1* (*INI1*))” mutasyonları AK’larda görülebilir. Vakaların yaklaşık yarısında ise MSI izlenmektedir (128).

2.3.2.6.6. Makroskopi

Makroskopik olarak spesifik bir özelliği bulunmamaktadır. Tümörlerin büyük kısmı kirli beyaz renkte ve etsi kıvamda olup nekroz alanları içerebilir (124).

2.3.2.6.7. Histopatoloji

AK, mikroskopik olarak orta-iri boyutlu, solid tabakalar şeklinde büyüme gösteren, monoton tümör hücrelerinden oluşur. Neoplastik hücreler, iri nükleus ve sık mitoza sahip olup, bir kısmında nükleol belirginliği görülebilir. Nekroz odakları ve belirgin pleomorfik hücrelerden oluşan ya da rabdoid farklılaşma gösteren odaklar tümöre eşlik edebilir (124).

AK vakalarının yaklaşık %40’ına diferansiye bir komponent eşlik edebilir. Bu tümörler DK olarak tanımlanmaktadır. Diferansiye bileşen sıklıkla FIGO derece 1 ve 2 EK’dan oluşmakla birlikte, nadiren FIGO derece 3 EK gibi yüksek dereceli diferansiye bir bileşen de tümöre eşlik edebilir (129).

İmmünohistokimyasal olarak keratinler ve epitelyal membran antijeni (EMA) gibi epitelyal belirteçler ile heterojen boyanma görülür. Vimentin pozitifdir (124). AK vakalarının yaklaşık %40’ında hücrelerin az bir kısmında sinaptofizin, kromogranin ve CD56 gibi nöroendokrin belirteçler pozitifdir (130).

Ayrıcı tanıda yüksek FIGO derecesine sahip EK, küçük hücreli ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom, sınıflandırılmamış sarkomlar, malign mikst müllerian tümör (MMMT) ve lenfoma göz önünde bulundurulmalıdır (124).

2.3.2.6.8. Prognoz

AK, agresif davranış gösteren bir neoplazi olup, vakaların yaklaşık yarısı ileri evre hastalık ile prezente olur. Hastaların %75'i AK nedeniyle hayatını kaybetmektedir (125). SWI/SNF yolağında mutasyon bulunan tümörlerin daha kötü prognozlu olduğu bildirilmiştir (131). MSI varlığının prognoza etki etmediği yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (128).

2.3.2.7. Mikst Karsinom

2.3.2.7.1. Tanım

Mikst karsinom, iki ya da daha fazla farklı endometrial karsinom histolojik tipinden oluşan malign bir neoplazidir. Bu komponentlerden birisi SK ya da ŞHK'dur (50).

2.3.2.7.2. Klinik

Mikst karsinoma özgü bir klinik özellik bulunmamaktadır (50).

2.3.2.7.3. Epidemiyoloji

Nadir görülen tümörlerdir. EK ve SK komponentlerinden oluşan mikst karsinomlar tüm endometrial karsinomların yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (132).

2.3.2.7.4. Patogenez

Mikst karsinomlarda, tümördeki farklı alt tiplerin vakaların büyük kısmının ortak bir klonal kökene sahip oldukları görülmekle birlikte, vakaların daha azının

senkron olarak gelişmiş, moleküler özellikleri birbirinden farklılık gösteren kollizyon tümörler de olabileceği bilinmektedir (133).

2.3.2.7.5. Makroskopi

Mikst karsinomlara özgü bir makroskopik özellik bulunmamaktadır (50)

2.3.2.7.6. Histopatoloji

Mikroskopik olarak en az iki farklı endometrial karsinom alt tipinin morfolojik ve immünohistokimyasal olarak belirlenmesi gereklidir. En sık EK ve SK birlikteliği görülmekte olup, bunu EK ve ŞHK birlikteliği izlemektedir. Mikst karsinom tanısı için komponentlerin belli bir yüzdede bulunması şartı yoktur. Varlığı morfolojik ve immünohistokimyasal olarak doğrulanmış yüksek dereceli bir komponentin bulunması yeterlidir (50).

2.3.2.7.7. Prognoz

Mikst karsinomlarda prognoz, pür EK’lardan daha kötüdür. EK’a eşlik eden yüksek dereceli bir tümör varlığında vakanın prognozu yüksek dereceli komponente göre belirlenmektedir (134).

2.3.2.8. Diğer Endometrial Karsinomlar

2.3.2.8.1. Tanım

Mezonefrik adenokarsinom (MA), mezonefrik benzeri adenokarsinom (MBA), primer skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve primer gastrik (Gastrointestinal) tip müsinöz karsinom bu grupta yer alan tümörlerdir. MA, mezonefrik remnantlardan köken alan bir neoplazidir. MBA, mezonefrik farklılaşmaya benzerlik gösteren özelliklere sahiptir. Primer SHK, skuamöz

diferansiasyon gösteren hücrelerden, müsinöz karsinom ise gastrik/gastrointestinal müsinöz özellik gösteren neoplastik hücrelerden oluşan tümörlerdir (50).

2.3.2.8.2. Klinik

Diğer endometrial karsinomlardan farklı bir klinik özellikleri yoktur (50).

2.3.2.8.3. Epidemiyoloji

MA oldukça nadir görülen bir tümör tipi olup şu ana kadar literatürde tanımlanan yaklaşık 30 vaka mevcuttur (135). MBA'lar ve primer endometrial SHK'ların her biri bütün endometrial karsinomların yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır (136, 137). Primer gastrik tip müsinöz karsinomlar ise oldukça nadir olup olgu sunumları şeklindedir (138).

2.3.2.8.4. Etiyoloji

MA, MBA ve primer gastrik tip müsinöz karsinomların etiyolojisi bilinmemektedir (50). Primer endometrial SHK'ların ise kronik inflamasyona neden olan durumlar, pyometra, radyoterapi öyküsü ve HPV enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (139, 140).

2.3.2.8.5. Patogenez

MA'larda, *KRAS* ve *ARID1A* genlerinde mutasyonlar sık görülmektedir (141). MBA'larda da en sık *KRAS* mutasyonu görülür (142). Primer endometrial SHK'lara spesifik bir mutasyon bulunmamaktadır. Primer gastrik tip müsinöz karsinomların ise MSI olabileceği bildirilmiştir (143).

2.3.2.8.6. Makroskopi

Makroskopik olarak spesifik bir özellikleri yoktur (50)

2.3.2.8.7. Histopatoloji

Mikroskopik olarak MA'lar baskın olarak glandüler ve tübüler paternden oluşmakla birlikte, değişen oranlarda papiller, retiform, glomerüloid ve komedonekroz benzeri paternler de bulundurabilir. Neoplastik hücreler genellikle küçük, yuvarlak, uniform hücrelerdir. Glandüler paterne sahip tümörler morfolojik olarak EK'a benzer özellik gösterirler (136, 141). İmmünohistokimyasal olarak MA'lar ve MBA'ların büyük kısmı (%92) GATA3 ile ve tamamı PAX8 (Paired box 8) ile pozitifdir. TTF1 (Tiroid transkripsiyon faktörü-1) ekspresyonu MBA'larda oldukça yaygın iken MA'ların az bir kısmında görülür (%12). CD10, her iki tümörde de büyük oranda (%77) boyanma gösterebilir ancak bu boyanma genellikle zayıf ve fokaldır. ER ile MBA'ların bir kısmında zayıf fokal boyanma görülebilir (144). Primer endometrial SHK morfolojik olarak farklı lokalizasyonlarda görülen SHK'lar ile benzer özellikler taşır (140). Primer gastrik tip adenokarsinomlarda ise neoplastik hücrelerde gastrik tip morfoloji görülür, bir kısmına ise benign gastrik tip müsinöz glandlar ya da goblet hücreleri eşlik edebilir (138).

2.3.2.8.8. Prognoz

Literatürde MA tanılı az sayıda vaka bulunmakta olup, metastatik hastalık ile ilişkili bulunan bazı faktörler mevcuttur. Bunlar; artmış tümör boyutu (>4 cm), yüksek mitotik aktivite (10/10 büyük büyütme alanı), ileri FIGO evresi, LVİ ya da

nekroz varlığıdır (141). MBA'lar, rekürren hastalık ve akciğer metastazı risklerinin daha yüksek olması nedeniyle EK'lar içinde yer alan daha agresif seyirli ve kötü prognozlu bir alt tiptir (136). Primer SHK'larda sağ kalım, cerrahi evre ve patolojik özelliklere ek olarak hastanın klinik özellikleri ile de ilişkili iken, primer gastrik tip karsinomlar ise sıklıkla metastazlar ve progresyonla karakterli agresif bir seyre sahiptir (138, 140).

2.3.2.9. Karsinosarkom

2.3.2.9.1. Tanım

Karsinosarkom (MMMT), bifazik bir tümördür. Ektoderm ve mezodermden köken alan epitelyal ve mezenkimal malign komponentlerden oluşur (145).

2.3.2.9.2. Klinik

Uterin malignansilerde sıklıkla görüldüğü şekilde vajinal kanama ile kliniğe başvururlar (146).

2.3.2.9.3. Epidemiyoloji

Karsinosarkomlar uterin korpus tümörlerinin yaklaşık %4'ünü oluşturur. EK'lara göre daha ileri yaşta tanı alırlar (Ortalama 68 yaş) (145).

2.3.2.9.4. Etiyoloji

EK'lara benzer şekilde ileri yaş ve karşılanmamış östrojen maruziyetine neden olan nulliparite, obezite ve tamoksifen gibi selektif östrojen reseptör modülatörlerinin kullanımı ve bunlara ek olarak radyasyon maruziyeti risk faktörleri arasındadır (146, 147).

2.3.2.9.5. Patogenez

Karsinosarkom gelişimi üzerine çok sayıda teori bulunmasına rağmen günümüzde bu teorilerden daha çok kabul göreni “konversiyon teorisi”dir. Bu teoriye göre; tek bir hücre kökeninden metaplastik transformasyon ile karsinosarkom gelişmektedir. Yapılan çalışmalarda hem epitelyal hem sarkomatöz komponentte benzer mutasyonlar ve kromozomal anomalilerin görülmesi bu teoriyi destekler niteliktedir (148-150).

2.3.2.9.6. Makroskopi

Makroskopik olarak, genellikle endometrial kaviteyi dolduran hatta vajene protrüde olan büyük kitleler görülür. Tümöral kitleler sıklıkla polipoid büyüme gösterebilir. Hemoraji ve nekroz alanları tümöre eşlik edebilir (50).

2.3.2.9.7. Histopatoloji

Mikroskopik olarak yüksek dereceli karsinomatöz komponente eşlik eden malign mezenkimal tümör komponenti bulunmaktadır. Tümörün leiomyosarkom ve endometrial stromal sarkom gibi homolog bir sarkomatöz komponenti olabileceği gibi rabdomyosarkom, kondrosarkom, osteosarkom ve liposarkom gibi heterolog bir sarkomatöz komponenti de olabilir (151). Yüksek dereceli EK, SK, ŞHK ya da AK ise sarkomatöz komponente eşlik eden karsinomatöz komponent olarak görülebilir (152).

2.3.2.9.8. Prognoz

Yapılan çalışmalarda, kötü prognozla ilişkilendirilen faktörler arasında ileri FIGO evresi, yüksek dereceli tümör ya da derin myometrial invazyon varlığı, LVİ

ya da lenf nodu metastazı bulunması ve hastanın peritoneal sitolojisinin pozitif olması yer almaktadır (146).

2.4. DNA Yanlış Eşleşme (Mismatch) Tamiri ve Mikrosatellit İnstabilitesi

Mikrosatellitler, baz çifti bulunduran motiflerden oluşan tandem duplikasyonlardır. Baz çiftlerinin sayısı 1-6 arasında değişebilir. Mikrosatellitler, kısa tandem tekrarlar ve kısa sekans tekrarları olarak da bilinirler (153).

DNA yanlış eşleşme tamiri (MMR), yanlış eşleşen bazların tanınarak tamir edilmesini içeren çok sayıda proteinin rol aldığı bir işlemdir. MMR genleri başka süreçlerde de görev alır. Bunlar çift zincir kırıklarının tamiri, rekombinasyon ve apoptozistir. MMR’da görev alan 4 adet gen bulunmaktadır, bunlar; *MSH2*, *MSH6*, *MLH1* ve *PMS2*’dir. Bu şekilde isimlendirilmelerinin nedeni *E. coli* MMR genlerinin homoloğu olmalarıdır. MutS dimerini, *MSH2* ve *MSH6* ya da *MSH2* ile *MSH3* oluşturur. *MSH2* ile *MSH6*’dan oluşan dimer, bazlar arasındaki yanlış eşleşmeleri ya da tek bazdan oluşan “insersiyon/delesyon loop’larını (İDL)” tanırken, *MSH2* ve *MSH3*’ten oluşan mutS dimeri tek ya da daha çok sayıda bazdan oluşan İDL’leri tanımakla görevlidir (154). MutS’nin ATPaz aktivitesi mevcuttur ve DNA üzerinde hareket ederek loop oluşumuna neden olur (155). MutS, ATP varlığında yapısal bir değişikliğe uğrayarak mutL’nin bu bölgeye gelmesini sağlar (156). MutL, *MLH1* ve *PMS2*’den ve *MLH1* ve *MLH3*’ten oluşan heterodimer kompleksleri ile MMR sürecinde rol alır. MutL kompleksi, DNA zincirinin tanınması, yanlış baz eşleşmesi alanının tespit edilerek çıkarılması ve doğru bazın

bölgeye eklenmesinden sorumlu olan diğer MMR proteinlerinin hatalı DNA zincirinin tamir edileceği bölgeye gelmesini sağlar (154).

MLH1 proteinini kodlayan *MLH1* geni 3p21.3-23'te yerleşimlidir ve 19 adet ekzondan oluşmaktadır (157) (NCBI Ref. Seq. NM 000249 ve NP 000240, sırasıyla mRNA ve protein için). İnsanlarda bulunan MLH1 proteini 756 aminoasitten oluşmaktadır (158). *MSH2* geni, kromozom 2p22-p21 yerleşimli olup, 15 adet ekzondan oluşmaktadır. Bu gen tarafından kodlanan protein ise 934 aminoasit uzunluğundadır (NCBI Ref. Seq. NM 000251 ve NP 000242, sırasıyla mRNA ve protein için). *MSH6* geni, kromozom 2p16 yerleşimli olup, 11 ekzondan meydana gelmektedir. Bu gen tarafından kodlanan MSH6 proteini ise 1360 aminoasit uzunluğundadır (NCBI Ref. Seq. NM 000179 ve NP 000170, sırasıyla mRNA ve protein için). PMS2 proteinini kodlayan *PMS2* geni kromozom 7p22 yerleşimlidir ve 14 adet ekzon içermektedir. İnsanlarda bulunan PMS2 proteini 862 aminoasitten oluşmaktadır (NCBI Ref. Seq. NM 000535 ve NP 000526, sırasıyla mRNA ve protein için) (159).

Mikrosatellit instabilitesi, mikrosatellit bölgelerin uzunluklarının germline ya da normal dokuların DNA'sındaki uzunluklarına göre kısalmış ya da uzamış olmasıdır (49). Mikrosatellit instabilitesi bulunan hücrelerde, DNA tamiri, hücre proliferasyonu, apoptozis ve tümör supresyonunda görevli genlerin kopyalanması sırasında oluşan anormal tamir edilmiş genler nedeniyle hücrelerde mutasyon birikimi olur bu da tümör gelişimi ve büyümesine yol açar. Mikrosatellit instabilitesi yok ise mikrosatellit stabil (MSS), düşük sıklıkta mikrosatellit

instabilitesi mevcut ise MSI-low (MSI-L), yüksek sıklıkta instabilite mevcut ise MSI-high (MSI-H) olarak adlandırılır (160).

İmmünohistokimyasal olarak dört adet protein (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) değerlendirilerek, proteinlerin bir ya da daha fazlasında komplet ekspresyon kaybı mevcut ise MMR defekti olarak yorumlanır. PMS2 ya da MSH6'da ekspresyon kaybı bulunması defektif bir PMS2 ya da MSH6 varlığını gösterirken, tümörde MLH1 defektif diyebilmek için hem MLH1 hem PMS2'nin, MSH2 defektif diyebilmek için ise hem MSH2 hem MSH6'nın ekspresyon kaybının olması gerekir. Bunun sebebi MLH1'in PMS2 ile, MSH2'nin ise MSH6 ile kompleks oluşturarak stabilitelelerinden sorumlu olmalarıdır (29).

Lynch sendromu (LS), MMR yolağında germline mutasyonlar sonucu oluşan bir kanser yatkınlık sendromudur. LS bulunan hastalarda kolon kanseri ve endometrial kanserler sık görülür (30). Sporadik endometrial karsinomlarda ise MLH1 geninin hipermetilasyonu MMR eksikliğinin en sık nedenidir (161). Endometrial karsinom, jinekolojik kanserler içinde MMR eksikliğinin en sık görüldüğü kanser tipidir. LS'ü olan bir hastada kümülatif yaşam boyu endometrial karsinom gelişim riski %27-71 arasında değişmekte olup, *MLH1* ve *MSH2* genlerinde mutasyon bulunan hastalarda bu risk daha düşük iken (%27-60), *MSH6* mutasyonu olan hastalarda risk daha yüksektir (%60-71) (6). MMR defekti olan endometrial kanser tanılı hastalarda hem progresyonsuz sağ kalım hem de genel sağ kalım, MMR defekti olmayan hastalara göre daha kötüdür (162). Kanser Genom Atlas çalışması ile birlikte endometrial kanserler moleküler olarak 4 alt başlıkta sınıflandırılmış olup, moleküler alt gruplardan birini de MSI hipermutasyone grup

oluşturmaktadır. Diğer gruplar içinde POLE ultramutasyone grup, kopya sayısı düşük grup ve kopya sayısı yüksek grup yer almaktadır (12). Yapılan çalışmalarda MSI alt grupta yer alan endometrial karsinomların neoantijen yükünün ve TIL'lerinin fazla olması ve PD-1 ve PD-L1 gibi immün kontrol noktalarında görev alan molekülleri yüksek miktarda eksprese etmeleri nedeniyle immünoterapi için hedef olabilecekleri gösterilmiştir (163).

2.5. p53

p53, tümör hücre büyümesini ve kanser gelişimini inhibe eden bir tümör supresör fonksiyonu olan bir transkripsiyon faktörüdür. Hipoksi ve DNA hasarı gibi hücreyi strese sokan durumlarda, hücre siklusunun ilerlemesini inhibe eder ve hücreyi DNA tamirine yönlendirir, hücrenin apoptozise gitmesine ya da yaşlanmasına neden olur (164, 165).

p53, farklı genlerde aktivasyona neden olarak hücre siklusunun ilerlemesini ve apoptozisi kontrol eder. p53 ve “Murine Double Minute 2 (MDM2)”, normal hücre büyümesi ve gelişimi sırasında negatif geri bildirim ile birbirini kontrol eden transkripsiyon faktörleridir. p53, MDM2 ekspresyonunu artırır, böylece MDM2, p53'ün düşük düzeyde kalmasına yardımcı olur. Hücresel stres varlığında, p53 aktive, MDM2 inhibe olur (166). Bir siklin bağımlı kinaz olan p21 ve “Growth Arrest and DNA Damage-inducible 45 (GADD45)” gibi proteinlerin transkripsiyonlarının aktivasyonu p53 aracılığı ile gerçekleşir ve hücre siklus arrestine neden olur (167, 168). Bax ve “p53 upregulated modulator of apoptosis

(*PUMA*)” gibi genlerin p53 aracılığı ile aktivasyonu hücreyi apoptozise yönlendirir (169, 170).

TP53 geni, insanlarda görülen tümörlerde en sık mutasyona uğrayan genidir. Tümörler içerisinde en yüksek oranda *TP53* mutasyonu içerenler; seröz over karsinomu (%95) ve seröz endometrium karsinomlarıdır (%89) (171).

TP53 mutasyonlarının çok sık ve çeşitli tümörlerde görülmesi *TP53* genini de hedefleyici tedaviler için uygun bir aday haline getirmektedir. p53 fonksiyonunu yerine getirmek amaçlanarak adenovirüs ile “wild” tip p53’ün hücrelere verilmesi ile gen terapisi yapmak, p53’ün fonksiyonunu düzenleyen MDM2 gibi moleküller ile ilişkisini engellemek ya da mutant p53’ün hücreden uzaklaştırılmasını sağlamak gibi farklı yolların ve basamakların hedeflendiği çalışmalar mevcuttur(172-174).

2.6. Tümör Mikroçevresi, Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler ve Tümör İlişkili Makrofajlar

2.6.1. Genel Bilgiler

Tümör mikroçevresi (TMÇ) çeşitli hücreler ve mediatörlerden oluşmaktadır. İmmün hücrelere ek olarak, mezenkimal ve endotelial hücreler TMÇ’nin hücresel komponentini oluştururken, bu hücrelere eşlik eden ekstraselüler matriks molekülleri ve inflamatuvar mediatörler bulunur (13).

Tümörü infiltrate eden lenfositler (TİL), son yıllarda farklı tümör tiplerinde prognostik önem taşımaları ve immünoterapi için hedef olarak klinik çeşitli çalışmalar ve tedavilerde yer almaları nedeniyle gittikçe artan bir önem kazanmaktadır. Endometrial karsinomlarda TİL’lerin prognoz ile ilişkisini gösteren

çalışmalar kısıtlı olup, genellikle MSI olan endometrial karsinomlar ile TİL'lerin ilişkisi daha çok araştırmaların konusu olmuştur. TİL'lerin prognostik öneminin olduğunu gösteren çalışmaların varlığı ve TCGA ile endometrial karsinomların *POLE* ultramutasyone alt tipindeki tümörlerin immün kontrol nokta inhibitörlerinden fayda görebilme olasılığı ile birlikte bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç artış göstermektedir (14, 15).

Makrofajlar, *in vitro* aktivasyon durumlarına göre; klasik olarak aktive olan (M1) makrofajlar ve alternatif olarak aktive olan (M2) makrofajlar olarak ikiye ayrılır. M1 makrofajların aktivasyonu interferon- γ gibi T_H1-tipi sitokinler ile olurken, M2 makrofajların aktivasyonu ise interlekin-4 ve interlekin-13 gibi T_H2 sitokinler ile olmaktadır. M1 makrofajlar, antiviral, antibakteriyel, antitümöral ve proinflamatuvar özellikler sergilerler. M2 makrofajlar ise protümöral, antiparazitik ve antiinflamatuvar humoral yanıtlarda etkindirler. Tümör ilişkili makrofajlar (TİM), dolaşımdaki monositlerin tümörlü dokuya geçişi ile oluşan ve tümör progresyonuna katkıda bulunan hücrelerdir. Ancak, zaman zaman TİM'lar antitümöral yönde de etkide bulunabilir. TİM'lar, anjiyogenezi artırarak, T hücre inhibisyonuna neden olan immün kontrol noktası moleküllerinin ekspresyonunu artırarak, T regulatuar hücrelerin artışını sağlayan kemokinleri salgılayarak ve tümör invazyonuna neden olacak epidermal büyüme faktörü ve matriks düzenleyici enzimler gibi molekülleri sentezleyerek tümör progresyonuna katkıda bulunur. Tümör progresyonuna katkıda bulunmalarına yol açan özellikleri nedeniyle TİM'ler immünoterapi hedefi olmaya adaydır (16).

2.6.2. CD3

“Cluster of Differentiation 3 (CD3)” kompleksi, T hücre reseptörü aracılığı ile antijen tanınması gerçekleştiikten sonra sinyal iletiminde rol alan, T hücre reseptörüne kovalent olmayan şekilde bağlanan bir transmembran proteindir (175). CD3 gama, delta ve epsilon alt ünitelerini kodlayan gen, 11. kromozomun uzun kolunda (11q23) yerleşimlidir (176). CD3 kompleksini, 3 adet heterodimerik protein oluşturur. Bu proteinler farklı CD3 polipeptidlerinin kombinasyonu ile oluşur. CD3 ile T hücre reseptörünün birleşmesi ile oluşan yapıya T hücre reseptör kompleksi denilir. CD3’ün hücre içi sinyal iletiminde ve T hücre reseptörünün hücre yüzeyinde ekspresyonunda rol almak gibi iki ana görevi vardır (175).

CD3, temel olarak T hücrelerde eksprese olur. Makrofajlar, Hodgkin hücreleri, Reed-Sternberg hücreleri ve beyindeki Purkinje hücrelerinde zayıf ekspresyon gösterebilir (177, 178). CD3, TİL’lerde de eksprese olabilir.

Tümörün bulunduğu immün ortam ile ilgili çalışmalar son yıllarda sayıca artmış olup, tümör mikroçevresindeki hücrelerin prognoz ve tedaviye yanıtı etkiledikleri farklı araştırmaların konusu olmuştur. Yapılan çalışmalarda farklı tümör tiplerinde TİL varlığının daha iyi prognoz ve tedaviye yanıtın daha iyi olması ile ilişkili olduğu saptanmıştır (179, 180). CD3, TİL’lerde eksprese edilebilen bir belirteçtir. Yapılan bir çalışmada erken evre endometrial kanserlerde sağ kalımın bağımsız bir belirleyicisi olduğu saptanmıştır (181).

2.6.3. CD8

CD8, dimerik bir tip 1 transmembran glikoproteinidir. CD8 α ve CD8 β bu dimerik yapıyı oluşturur. CD8'i kodlayan gen, kromozom 2'de yerleşimlidir. CD8'in ekstraselüler bileşeni amino-terminal içeren Ig-benzeri bir alan ve bu alanı transmembran bileşene bağlayan uzun ve yüksek miktarda glikozillenmiş bir yapıdan oluşmaktadır. CD8 α kısa bir intraselüler bileşene sahip olup bu alan bir katalitik aktivite içermemektedir. CD8 β 'nın intraselüler bileşeni ise çok daha kısadır (182).

CD8+ T lenfositler, adaptif bağışıklığın temel bileşenidir. Saf ("Naive") T lenfositler antijen ile karşılaştığında, antijen "Major histocompatibility complex class I (MHC-I)" ile CD8+ T lenfositlerin T hücre reseptörlerine sunulur ve T hücreler aktive olur. CD8+ T hücreler sayıca artar ve efektör CD8+ T lenfositlere dönüşür. Efektör CD8+ T hücreler, tümör nekrozis faktör- α ve interferon- γ gibi sitokinler ve granzim-B ve perforin gibi sitotoksik maddeler üreterek, patojen içeren hücreler ya da tümör hücrelerini öldürür. Antijenik uyarı ortadan kalktığında efektör T hücrelerinin bir kısmı hafıza CD8+ T lenfositlerine dönüşür (183, 184).

CD8+ T lenfositler, tümör alanını infiltre ederek tümörün büyümesini engeller (185). Serviks karsinomu ve glioblastom vakalarında yapılan çalışmalar sonucunda TMÇ'deki CD8+ T lenfositlerin miktarındaki artışın iyi prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (186, 187).

2.6.4. CD163

“Cluster of differentiation 163 (CD163)”, sisteinden zengin çöpçü reseptör süper ailesine üye tip 1 transmembran proteinidir (188). Bu proteinin ekstraselüler bileşeni, transmembran bileşeni ve kısa bir sitoplazmik kuyruğu mevcuttur. Kütlesi 130 kDa’dur. Farklı izoformları mevcuttur (189). CD163’ü kodlayan gen 12. kromozomda yerleşimlidir (190).

CD163 ekspresyonu monositer seride görülür (188). M2 makrofajlar yüksek miktarda CD163 eksprese ederler (191). Kronik inflamasyonda ya da tümör ilişkili makrofajlar olarak tümör hücreleri çevresinde CD163 eksprese eden makrofajlar bulunabilir (192, 193). CD163’ün en çok araştırılan fonksiyonu hemoglobin-haptoglobin kompleksleri oluşturarak yaşlanmış veya malforme eritrositlerin yıkımı ile açığa çıkan hemoglobinin temizlenmesinde bir reseptör işlevi görmesidir (194). Buna ek olarak eritroblastlar için bir adhezyon reseptörü görevi görerek bu hücrelerin büyümesi ve sağ kalımında, “Tumor necrosis factor (TNF)-like weak inducer of apoptosis (TWEAK)” reseptörü görevi ile TWEAK’in sekestre olarak fonksiyonlarını görmesinin engellenmesinde ve bakteriler için doğal bağışıklık sensörü olarak bölgesel immunitenin aktive olmasında rol alır (195-197).

Endometrial karsinom, over karsinomu ve meme karsinomlarında yapılan, CD163 kullanılarak TİM’lerin değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda TİM’lerin kötü prognoz ve agresif davranış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (192, 198, 199). Metastatik over kanseri bulunan bir hayvan çalışmasında, CD163’ü hedefleyen lipid nanoparçacıklar ve doksorubisin verilerek, CD163 eksprese eden makrofajların azalması sağlanmış, böylece omentumda bulunan tümörün

küçüldüğü ve metastatik yayılımı düşüş olduğu tespit edilmiştir (200). TİM'lerin tümör progresyonuna etkisi göz önüne alındığında bu hücreleri hedefleyecek immünoterapilerin kullanımı araştırmaya açık ve gelecek vadeden bir alan olarak görülmektedir.

2.7. İmmün Sistemden Kaçış

Kanser hücrelerinin genetik çeşitliliği sayesinde, tümör hücrelerini vücuttaki normal hücrelerden ayırabilecek farklı antijen ekspresyonları izlenir. T hücrelerinde bu antijenleri tanıma T hücre reseptörleri aracılığı ile gerçekleşir. T hücre yanıtı “İmmün kontrol noktası” denilen kostimülatör ve inhibitör etkilerin düzenlendiği bir mekanizma ile dengede tutulur (17, 18).

Normal fizyolojik koşullar altında, immün kontrol noktaları ile kostimülatör ve inhibitör etkilerin dengede oluşu “self” toleransı sağlayarak otoimmünitenin oluşumunu engellemektedir. Ancak, tümör hücrelerinin varlığı ile immün kontrol noktalarına ait proteinlerin ekspresyonu değişmekte ve bu da tümör hücrelerinin immün sistemden kaçması için bir direnç mekanizması oluşturmaktadır. İmmün kontrol noktalarına karşı geliştirilen terapötik ajanlar ise kanser tedavisinde yeni bir dönem başlatmıştır (19).

Örneğin; immün kontrol noktalarında görev alan “Programmed cell death protein 1 (PD-1)” ya da “Programmed death ligand-1 (PD-L1)”in inhibisyonu ile, PD-1 ile PD-L1'in iletişimi engellenerek immün kontrol nokta inhibisyonu gerçekleştirilebilir (201). PD-1 inhibitörü olan pembrolizumabın MSI ya da MMR eksikliği olan metastatik ya da opere edilemeyen solid tümörlerde kullanımı Gıda

ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration; FDA) tarafından onaylanmıştır (202).

2.7.1. PD-L1

PD-L1, PD-1'in ligandlarından birisi olup, PD-1 ile etkileşime girdiğinde aktive olmuş immün hücrelerin inhibisyonu gerçekleşir (203). PD-L1, bir transmembran glikoprotein olup, PD-L1'i kodlayan gen kromozom 9p24'te yerleşimlidir (204).

PD-L1, antijen prezente eden hücreler içerisinde yer alan B hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi immün hücreler üzerinde eksprese edilmekle birlikte endotelyal hücreler, plasentaya ait hücreler ve pankreas adacık hücreleri gibi hematopoietik kökenli olmayan hücreler tarafından da eksprese edilebilir (205, 206).

Çeşitli tümörlerde PD-L1 ekspresyonu görülmektedir. Bu tümörler arasında; meme karsinomu, akciğer adenokarsinomu ve skuamöz hücreli karsinomu, kolon adenokarsinomu, mesanenin ürotelyal karsinomu ve serviksin skuamöz hücreli karsinomu gibi solid organ tümörlerine ek olarak çeşitli lenfoid neoplaziler de yer almaktadır (207). Yapılan bazı çalışmalarda renal hücreli karsinom, over karsinomları ve melanomlarda yüksek PD-L1 ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (208-210).

Endometrial karsinomlarda ise MSI olan alt gruptaki PD-L1 ekspresyonunun MSS tümörlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (211). *POLE* mutasyonu bulunan grupta da MSI olan alt gruba benzer şekilde yüksek

miktarda neoantijen ve TIL varlığı ve yüksek miktarda PD-1 ve PD-L1 ekspresyonu görülmüş olup, özellikle bu iki alt grubun immün kontrol noktalarını hedefleyen tedavilerden fayda görebileceği tespit edilmiştir (163). PD-L1 pozitif ileri evre endometrial karsinom tanılı hastalara pembrolizumab verilerek hastaların tedaviye yanıtı ve yan etkilerin gözlendiği bir çalışmada tedavi etkinliği ve yan etkilerin güvenli alanda kalması açısından pembrolizumabın tercih edilebileceği görülmüştür (202). Endometrial karsinomlarda anti PD-L1 tedavisinin tek başına ya da mevcut kemoterapi rejimlerine ek olarak kullanımının etkinliğini araştıran devam etmekte olan çalışmalar bulunmaktadır (NCT03212404, NCT03914612, NCT03981796).

2.7.2. VISTA

“V-domain Ig suppressor of T cell activation (VISTA)”, 279 aminoasitten oluşan, ekstraselüler, transmembran ve sitoplazmik bileşenleri bulunan bir tip 1 transmembran proteinidir (212, 213). VISTA’yı kodlayan gen kromozom 10q22.1’de yerleşimlidir (213).

VISTA, kemik iliği, dalak ve timus gibi hematopoietik dokularda sıklıkla eksprese olurken, kalp, beyin ve over gibi hematopoietik olmayan dokularda daha zayıf ekspresyonu görülebilir. Hematopoietik hücrelerden peritoneal makrofajlarda, “Cluster of Differentiation 4 (CD4)”+ ve “Cluster of Differentiation 8 (CD8)”+ T lenfositlerde, monositler ve dendritik hücrelerin bir kısmında ekspresyon gösterir. B lenfositlerde VISTA ekspresyonu daha düşük düzeydedir. Antijen sunan hücrelerde de VISTA ekspresyonu görülebilir. VISTA’nın bu

hücreler üzerindeki fonksiyonu CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin çoğalmasını engellemek ve sitokin üretiminin engellenmesini sağlamaktır (212).

VISTA'nın immün sistem üzerindeki etkisi karmaşıktır. Antijen sunan hücreler üzerinde ligand olarak, T lenfositler üzerinde ise reseptör olarak fonksiyon gösterir. Yapılmış olan çalışmaların büyük kısmında VISTA'nın immün sistem üzerinde negatif etkisi olduğundan bahsedilmiştir. Bu nedenle, VISTA eksikliği varlığında ya da anti-VISTA tedavisi kullanıldığında immün cevabın artış gösterdiği saptanmıştır (213). VISTA, mevcut çalışmaların bir kısmında melanom, overyan karsinom ve pankreatik karsinom gibi farklı tümör tiplerinde immün kontrol noktası inhibisyonunda rol alırken, özefageal adenokarsinom ve hepatoselüler karsinom gibi farklı tümör tiplerinde ise stimülatör bir immün kontrol nokta molekülü olarak görev alır (214-218). VISTA inhibisyonu Treg hücrelerde de etkinlik gösterir. VISTA inhibisyonu ile doğal Treg hücrelerin baskılayıcı etkisi ve tümör spesifik iTreg hücrelerin farklılaşması engellenmiş olur (212). Tümör mikroçevresi dışında VISTA'nın otoimmün durumlarda da etkinliği mevcuttur. Otoimmün durumlara yatkınlık gösteren kişilerde VISTA'nın fonksiyon kaybı ile T lenfositler daha kolay aktive olur. T hücrelerin daha kolay aktive olması proinflamatuvar sürecin güçlenmesine, bu da otoimmünitenin sıklık ve yoğunluğunda artışa neden olur (219).

İleri evre ve standart tedavilerden fayda görmemiş tümörü olan hastalarda PD-L1, PD-L2 ve VISTA immün kontrol noktalarını hedefleyen CA-170 isimli ilaca ait faz 1 çalışmaları devam etmekte olup ([NCT02812875](#)), anti-VISTA

tedavilerin etkinliğini değerlendirebilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.7.3. LAG-3

Lenfosit aktivasyon geni-3 (LAG-3;CD223), CD4 gibi MHC sınıf II moleküllerine bağlanarak aktivite gösteren bir proteindir. İmmünglobulin süper ailesinin bir üyesidir. LAG-3 proteinini kodlayan ve CD4 proteinini kodlayan genler 12. kromozomda ve yakın yerleşimlidir. Aynı zamanda bu iki proteini kodlayan genlerde benzerlikler bulunmaktadır (220). LAG-3 moleküllerinin bir kısmı mikrotübül organize edici merkezlerin yakınında hücre içinde, bir kısmı ise hücre yüzeyinde yerleşimlidir (221, 222). Lenfosit aktivasyonundan sonra eksprese edilen LAG-3, PD-1 gibi inhibitör bir koreseptör görevi görür (223). LAG-3, CD4+ ve CD8+ T hücrelerinde, “Natural Killer (NK)” hücrelerde, TIL’lerde, dendritik hücrelerde ve B lenfositlerde eksprese edilir (224-228).

LAG-3, T lenfosit artışıının negatif bir düzenleyicisi olarak ve T lenfosit homeostazisinin düzenleyici T lenfositler aracılığı ile kontrolünde görev alır (229, 230). Otoimmün hastalıklar, kronik enfeksiyon ya da kanser gibi patolojik durumlarda LAG-3 ekspresyonunda değişiklikler görülebilir (231, 232). Yapılan çalışmalarda, preklinik hayvan modellerinde CD4+ ve CD8+ TIL’lerde LAG-3 ve PD-1 ekspresyonu olduğu görülmüş olup, bu iki molekülün inhibisyonunun CD8+ T lenfositlerin anti tümör yanıtını artırdığı gösterilmiştir (226).

Meme kanseri, over kanseri, akciğer kanseri ve endometrium kanseri gibi tümör tiplerinde LAG-3 ekspresyonu varlığı ve prognoz ile ilişkisi ile ilgili

alışmalar yapılmıştır (233, 234). Yapılan murin çalışmalarında PD-1 inhibisyonu ile kombine olarak yapılan LAG-3 inhibisyonunun terapötik etkinliğin ve T hücre proliferasyonunun artışında ve interferon-gama üretiminde etkinliği olduğu gösterilmiştir (235). Devam etmekte olan çeşitli faz 1 çalışmalarında ise anti LAG-3 ilaçların etkinliği test edilmektedir (NCT00351949, NCT03252938). LAG-3 molekülünün immünoterapi için potansiyel bir hedef olduğu dūřünölmektedir (233).

2.8. GAL-3

Galektinler, memelilerde β -galaktosid bağlayan proteinlerden oluşan bir ailedir. Bu aile, yüksek oranda korunmuş karbonhidrat tanıma alanları (KTA) bulundurur (236). Galektin-3 (GAL-3), kütlesi 29-35 kDa arasında değişen bir proteindir (237). Galektin-3'ün N-terminali uzun bir zincir olup prolin ve glisinden zengindir. N-terminalinde bağlı olarak bir KTA bulundurur.

Galektinler çok çeşitli hücre ve doku tipinde, çeşitli fonksiyonları yerine getirmek üzere sitoplazmada, nükleusta, hücre yüzeyinde ya da ekstraselöler alanda bulunabilir (238). Hücre içerisinde galektin-3'ün çeşitli fonksiyonları bulunmaktadır. Galektin-3, sitoplazmada Bcl-2'ye bağlanarak apoptozisi engeller (239). Sitoplazmada ise K-Ras'ın guanin trifosfat (GTP) ile bağlanmış aktive formu ile etkileşimi olduğunda Ras sinyal yolağını etkiler (240). Galektin-3, nükleusta ise pre-mRNA eklemesine ("Splicing") katkıda bulunur ve transkripsiyon faktörleri aracılığı ile gen transkripsiyonunu düzenler (238).

Hücre içi ve dışındaki fonksiyonlarına ek olarak çok sayıda kanser türünde galektin-3 ekspresyonunun artışı görülebilir (241). Tümör gelişimi sürecinde farklı aşamalarda galektin-3 tarafından etkilenen basamaklar mevcuttur. Galektin-3'ün artmış ekspresyonu neoplastik transformasyonu hızlandırabilir. Bu işlevi K-Ras ile etkileşime girerek, Ras sinyal yolağını etkileyerek ve transkripsiyon faktörleri ile etkileşerek hücre siklus progresyonuna neden olarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir (238, 240). Hücredeki yerleşimine bağlı olarak apoptozisin azalmasına da ya artışına neden olabilir. Hücre yüzeyine bağlanan galektin-3 ise, T hücreler ve monositlerin apoptozisini indükleyerek immünsupresyona neden olur (241). Galektin-3'ün hücre yüzeyindeki ligandlara bağlanması ile çeşitli kinazlar aktive olur. Bunun sonucunda vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) aracılı anjiyogenez aktivasyonu gerçekleşir (242). Galektin-3'ün artmış ekspresyonu tümör hücrelerinin metastaz kapasitesini artırır. Galektin-3, tümör hücrelerinin ekstraselüler matrikse tutunmasını artırarak bunu gerçekleştirir (243).

Hücre içinde ve hücre dışında çok çeşitli fonksiyonlarının bulunmasına ek olarak, tümör gelişimini, tümörün metastaz kapasitesini artırıcı ve immün sistemi baskılayıcı özellikleri bulunması nedeniyle galektin-3 hedefleyici tedaviler için önemli bir adaydır. Galektin-3 inhibitörü GCS-100'ün ileri evre solid tümörlerin tedavisindeki etkinliğinin değerlendirilmesi için kullanıldığı faz I bir çalışmada 24 hastanın 16'sında stabil hastalık süreçleri elde edilmiştir (244). Melanom, baş-boyun skuamöz hcreli karsinomları ve küçük hücreli akciğer karsinomu vakalarının

dahil edildiği GR-MD-02 isimli galektin-3 inhibitörünün kullanıldığı bir çalışma
halen devam etmektedir (NCT02575404).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçilmesi

Çalışmaya, 1 Ocak 2008-31 Aralık 2018 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda endometrial karsinom nedeniyle histerektomi ±unilateral/bilateral salpingooferektomi±pelvik/paraaortik lenf nodu diseksiyonu±omentektomi±batın yıkama yapılmış olgular dahil edilmiştir. Hastaların 1 Haziran 2021'e kadar olan sağ kalım bilgilerine hastane bilgi sisteminden ulaşılmıştır. Bu 571 vakadan genel sağ kalım bilgisine ulaşılamayan 2 hasta ve bloklarına ulaşılamayan ya da bloklarında yeterli tümörü olmayan 40 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir.

Genel sağ kalım bilgileri bilinen ve arşivde çalışma yapılması için yeterli dokusu bulunan 529 vaka retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Komisyonundan 06.06.2020 tarihinde 06 sayılı toplantı ile yerel etik kurulu onayı alınmıştır.

3.2. Klinikopatolojik Özellikler

Seçilen olguların hastane bilgi yönetim sistemi aracılığı ile patoloji raporlarından prognostik faktörleri (Tümör çapı, metastatik lenf nodu ve uzak metastaz varlığı, adjuvan tedavi öyküsü, nüks, hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım bilgileri) elde edilmiştir.

3.3. Histopatolojik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen bütün olgular ışık mikroskopik olarak yeniden değerlendirilmiştir. Arşivdeki hematoksilin&eoizin boyalı preperatlar ve immünohistokimyasal boyamalar ile tümör tiplendirmesi ve derecelendirmesi DSÖ sınıflamasına göre yapılmıştır. Lenfovasküler invazyon varlığı, mikrokistik, elonge ve fragmente (MELF) paternde invazyon varlığı, myometrial invazyon oranı, tümörün serozaya uzaklığı, korpus-serviks sınırı ve serviks tutulumu ve parametrial yumuşak dokulardaki tümör invazyonu yeniden değerlendirilmiştir.

Hastalığın evresi, Amerikan Ortak Kanser Komitesine (“American Joint on Cancer Committee” (AJCC)) göre patolojik tümör evresi (pT) ve FIGO evresi olarak verilmiştir.

3.4. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemleri

Uygun camlardan tümör morfolojisini ve tümör mikroçevresini en iyi temsil eden alanlar belirlenerek işaretlenmiştir. Boya çökmesine neden olabileceği için nekroz oranı düşük alanlar tercih edilmiştir. Her tümörden seçilen 2 adet alan 3 mm çaptaki deri punch biyopsi iğnesi ile karşılık gelen bloktan çıkarılmıştır. Mikst tümörlerde tümörün her iki komponentini içerecek birer punch alınmıştır. Alınan punch’lar ile her biri 16 adet punch’tan oluşan 67 adet mikroarray bloğu oluşturulmuştur. Her bloktaki 16 adet punch, 8 vakadan alınan 2’şer punch’ı temsil etmektedir. Bloktaki dokuları haritalandırabilmek amacıyla her mikroarray bloğunun sağ üst köşesine plasenta dokusu içeren bir bloktan alınan bir adet punch koyulmuştur. Oluşturulan 67 adet mikroarray bloğundan 4 mikrometre kalınlığında kesitler yapılarak hematoksilin&eoizin boyası ile boyanmış ve mikroarray

bloklarına ait kesitlerin kontrolü yapılmıştır. Hematoksilen&eozin ile kontrol yapıldıktan sonra, her iki blok bir pozitif şarjlı lama kesilerek 12 adet farklı immünhistokimyasal boyama yapılmıştır. Bu şekilde bir lam üzerinde 16 adet vakanın immünhistokimyasal incelemesi yapılmıştır. İmmünhistokimyasal değerlendirmede boyanma skoru yüksek olan doku istatistiksel çalışmaya alınmıştır.



Tablo 6: İmmünohistokimyasal antikorların isim, klon, markaları ve çalışmada pozitif kontrol olarak kullanılan dokular

Antikor Adı	Klon	Marka	Pozitif Kontrol
Anti-MLH1	M1, Fare monoklonal	Ventana	Tonsil
Anti-MSH2	G219-1129, Fare monoklonal	Ventana	Tonsil
Anti-MSH6	SP93, Tavşan monoklonal	Ventana	Tonsil
Anti-PMS2	A16-4, Fare monoklonal	Ventana	Tonsil
Anti-p53	DO-7, Fare monoklonal	Ventana	Overin seröz karsinomu
Anti-CD3	2GV6, Tavşan monoklonal	Ventana	Tonsil
Anti-CD8	SP57, Tavşan monoklonal	Ventana	Tonsil
Anti-CD163	MRQ-26, Fare monoklonal	Ventana	Tonsil
Anti-PD-L1	SP263, Tavşan monoklonal	Ventana	Tonsil
Anti-VISTA	EPR21050, Tavşan monoklonal	Abcam	Tonsil
Anti-LAG-3	EPR20261, Tavşan monoklonal	Abcam	Tonsil
Anti-GAL-3	9C4, Fare monoklonal	Ventana	Tiroid papiller karsinomu

İmmünohistokimyasal çalışmalarda kullanılan antikorların isim, klon, marka bilgileri ve antikorun çalışma durumunu değerlendirmek için pozitif kontrol olarak kullanılan dokular Tablo 6’da yer almaktadır. Bu antikorlar ile kapalı otomatik immünohistokimya boyama cihazında (Ventana Benchmark XT) boyama işlemi yapılmıştır.

Uygulanan immünohistokimyasal boyama yönteminin basamakları aşağıda sıralanmıştır:

1. Parafine gömülü dokulardan 4 mikron kalınlığında kesitler hazırlanarak polizinli pozitif yüklü lamlara alındı.
2. Lamlar Ventana Benchmark XT IHC/ISH model otomatik boyama cihazına yerleştirildi.
3. Antijen “retrieval” işlemi için “Etilenediamin tetraasetik asit” (EDTA) solüsyonu (buffer) (pH 8,0) içinde MLH1, MSH2, MSH6, p53 antikorları 60 dakika, PMS2 antikoru 56 dakika, CD3, CD8, CD163 antikorları 64 dakika, PD-L1 antikoru 32 dakika, VISTA ve LAG-3 antikorları 76 dakika, GAL-3 antikoru 52 dakika süreyle cihazda bekletildi.
4. Primer antikor inkübasyonu için MLH1, MSH2, CD3, CD8, CD163 ve GAL-3 antikorları 32 dakika, MSH6 antikoru 40 dakika, PMS2 ve p53 antikorları 36 dakika, PD-L1 antikoru 44 dakika, VISTA ve LAG-3 antikorları (1/1000 dil.) 60 dakika cihazda bekletildi.
5. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak için MLH1, MSH2, MSH6, p53, CD3, CD8, CD163, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 antikorları için “Ultraview universal 3,3’-

diaminobenzidin (DAB)-deteksiyon kiti” ve PMS2 ve PD-L1 antikorları için “Optiview universal 3,3'- diaminobenzidin (DAB)-deteksiyon kiti” kullanıldı.

6. Ventana marka hematoksilen I ile zıt boyama tamamlandı.

7. Lamlar çeşme suyunda yıkanıp sırasıyla 2 dakika alkolde ve 2 dakika ksilolde tutuldu.

8. Lamlar entellan kullanılarak kapatıldı.

3.5. İmmünhistokimyasal Boyamaların Değerlendirilmesi

3.5.1. MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6’nın Değerlendirilmesi

MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6 immünhistokimyasal çalışmalarında stromada bulunan lenfositlerin nükleer olarak boyandığı pozitif iç kontrol varlığında tümör hücrelerinin nükleer ekspresyon kaybı göstermesi dikkate alınmıştır. İmmünhistokimyasal olarak MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6 değerlendirilerek, bir ya da daha fazlasında immünhistokimyasal boyada komplet ekspresyon kaybı mevcut ise MMR defekti olarak yorumlanmıştır. PMS2 ya da MSH6’da ekspresyon kaybı bulunması defektif bir PMS2 ya da MSH6 varlığı olarak yorumlanmış olup, tümörde MLH1 defektif diyebilmek için hem MLH1 hem PMS2’nin, MSH2 defektif diyebilmek için ise hem MSH2 hem MSH6’nın ekspresyon kaybının olması gerekliliği aranmıştır (29).

Tablo 7: MMR Protein Ekspresyonunun Yorumlanması (29)

İmmünohistokimyasal Ekspresyon Kaybı	Defektif Olan Protein
Gösteren Protein	
PMS2	PMS2
MLH1 ve PMS2	MLH1
MSH6	MSH6
MSH2 ve MSH6	MSH2

3.5.2. p53'ün Değerlendirilmesi

TP53 geninde olabilecek mutasyonlar nedeniyle p53 immünohistokimyasal boyası ile %80'den fazla hücrede nükleer kuvvetli pozitiflik varlığı, stromada bulunan pozitif kontrol varlığında diffüz ekspresyon kaybı ya da diffüz sitoplazmik boyanma varlığı “Mutant tip/aberran” boyanma, tümör hücrelerinde değişen oranlarda negatiflik, zayıf ve kuvvetli pozitiflik varlığı ise “Wild” tip ekspresyon olarak değerlendirilmiştir (245).

3.5.3. CD3 ve CD8'in değerlendirilmesi

CD3 immünohistokimyasal boyası ile membranöz ve sitoplazmik, CD8 immünohistokimyasal boyası ile membranöz boyanma spesifik olarak yorumlandı. CD3 ve CD8 immünohistokimyasaları stromal ve intraepitelyal (Tümör içi) alanda ayrı ayrı değerlendirildi. Stromal CD3 ya da CD8 skoru için, CD3 ya da CD8 pozitif TİL'lerin en yoğun olduğu bölgede stroma içerisindeki yüzdesi hesaplandı.

Stromal CD3 ya da CD8 skoru için, %10'un üzeri yüksek ekspresyon, %10'un altı düşük ekspresyon olarak kabul edildi. İntraepitelyal CD3 ya da CD8 skoru için, CD3 ya da CD8 pozitif TİL'lerin en yoğun olduğu bölgede tümör

adalarındaki yüzdesi hesaplandı. İntraepitelyal CD3 ya da CD8 skoru için %1'in üzeri yüksek ekspresyon, %1'in altı düşük ekspresyon olarak kabul edildi.

3.5.4. CD163'ün Değerlendirilmesi

CD163 immünohistokimyasının değerlendirilmesinde makrofajlardaki membranöz ve sitoplazmik boyanma spesifik kabul edildi. Bir mikroskopik büyük büyütme alanında (BBA) boyanmanın en yoğun olduğu alanda CD163 pozitif makrofajlar sayıldı. ≥ 20 CD163+ makrofaj/BBA yüksek ekspresyon, < 20 CD163+ makrofaj/BBA düşük ekspresyon kabul edildi.

3.5.5. PD-L1'in Değerlendirilmesi

PD-L1 immünohistokimyasal boyası ile membranöz ve/veya sitoplazmik boyanma spesifik olarak değerlendirildi. PD-L1 skoru kombine pozitif skor (KPS) olarak hesaplandı. KPS, PD-L1 pozitif hücrelerin (Tümör hücreleri, lenfositler ve makrofajlar), tümör hücrelerine oranının 100 ile çarpılması ile elde edilen değer olarak verilmiştir. Kombine pozitif skor, %1 ve üzeri olan vakaların yüksek ekspresyon, %1'den düşük olan vakaların düşük ekspresyon gösterdiği kabul edildi.

3.5.6. VISTA'nın Değerlendirilmesi

VISTA immünohistokimyasal boyası ile membranöz ve sitoplazmik boyanma spesifik olarak değerlendirildi. VISTA skoru için, VISTA pozitif TİL'lerin en yoğun olduğu bölgede stroma içerisindeki yüzdesi hesaplandı. VISTA skoru için %1'in üzeri yüksek ekspresyon, %1'in altı düşük ekspresyon olarak kabul edildi.

3.5.7. LAG-3'ün Değerlendirilmesi

LAG-3 immünohistokimyasal boyası ile sitoplazmik boyanma spesifik olarak değerlendirildi. 10 mikroskopik BBA'daki LAG-3 pozitif hücreler sayıldı. LAG-3 ekspresyonu gösteren hücre yok ise negatif, var ise pozitif kabul edildi.

3.5.8. GAL-3'ün Değerlendirilmesi

Galectin-3 (GAL-3) immünohistokimyasal boyası ile sitoplazmik boyanma spesifik olarak değerlendirildi. Tümör hücrelerinin hangi oranda GAL-3 ile boyandığı hesaplanarak yüzde değer olarak verildi. Tümör hücrelerinin GAL-3 ekspresyonu %10'un üzerinde ise yüksek ekspresyon, %10 ve altında ise düşük ekspresyon olarak kabul edildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçülmüştür. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test ve Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanılmıştır. Sağ kalım analizinde Cox-regresyon (Tek değişkenli-çok değişkenli) kullanılmıştır. Hastaların klinikopatolojik özelliklerinin sağkalım üzerindeki etkisi için Kaplan-Meier yöntemi kullanılmış ve long-rank testi ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak, hastalıksız sağkalım analizi ve nüks/metastaz varlığı hesaplanırken, klinik takip bilgisine ulaşamayan hastalarda nüks/metastaz

olmadığı kabul edilerek analiz yapılmıştır. Analizler SPSS 27.0 programı aracılığı ile yapılmıştır. $p<0.05$ kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya, 529 adet endometrial karsinom olgusu dahil edilmiştir. Olguların ortalama yaşı 59,1 olup, olgulara ait yaş aralığı 27 ile 83 yaş arasında değişmektedir. Hastaların ortalama takip süresi 77,8 aydır. En kısa takip süresi 0 ay, en uzun takip süresi 162 aydır (Tablo 8).

1 Haziran 2021 tarihine kadar olan ortalama genel sağkalım süresi 131,5 aydır. 113 hastanın hayatını kaybettiği bilgisine ulaşılmıştır (Tablo 8).

Tablo 8: Endometrial karsinom olgularının demografik ve klinik özellikleri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş		27,0 - 83,0	59,0	59,1 ± 9,9
Nüks/Metastaz	Yok			492 93,0%
	Var			37 7,0%
Ölüm	Yok			416 78,6%
	Var			113 21,4%

4.2. Histopatolojik Özellikler

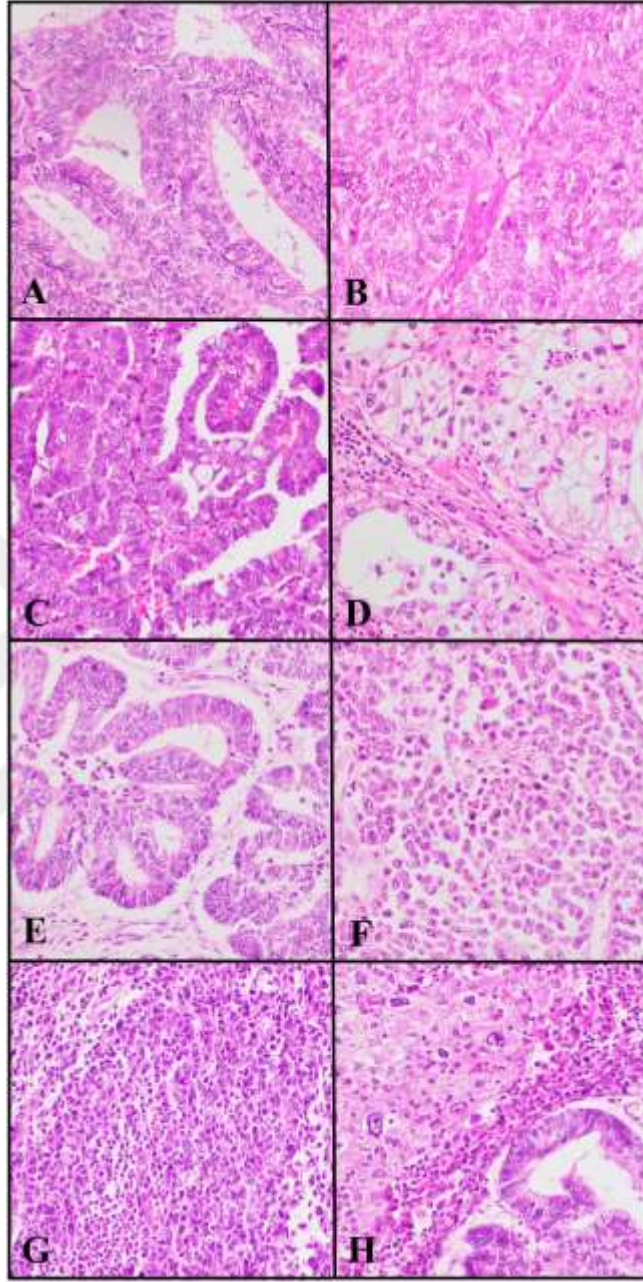
Çalışmada yer alan 457 hasta (%86,4) endometrioid karsinom, 42 hasta (%7,9) seröz karsinom, 13 hasta (%2,5) mikst karsinom, 7 hasta (%1,3) dediferansiye karsinom, 5 hasta (%0,9) şeffaf hücreli karsinom ve 5 hasta (%0,9) andiferansiye karsinom tanısı almıştır (Resim 1). Vakalara ait ortalama tümör çapı 3,3 cm olup, en küçük tümör çapı 0,1 cm, en büyük tümör çapı 16 cm'dir. FIGO derecelendirme sistemine göre 165 vaka (%31,2) derece 1, 232 vaka (%43,9) derece 2 ve 132 vaka (%25,0) derece 3 olarak sınıflandırılmıştır. FIGO evrelendirme sistemine göre 384 vaka (%72,6) evre I, 51 hasta (%9,6) evre II, 91 hasta (%17,2) evre III olarak değerlendirilmiştir. Üç hastaya ait eksik histopatolojik veriler

nedeniyle FIGO evrelemesi yapılamamıştır. AJCC evrelendirme sistemine göre 2 hasta (%0,4) pT0, 402 hasta (%76,0) pT1, 70 hasta (%13,2) pT2 ve 53 hasta (%10,0) pT3 olarak değerlendirilmiştir. İki hastaya ait eksik histopatolojik veriler nedeniyle patolojik tümör evrelemesi yapılamamıştır (Tablo 9).

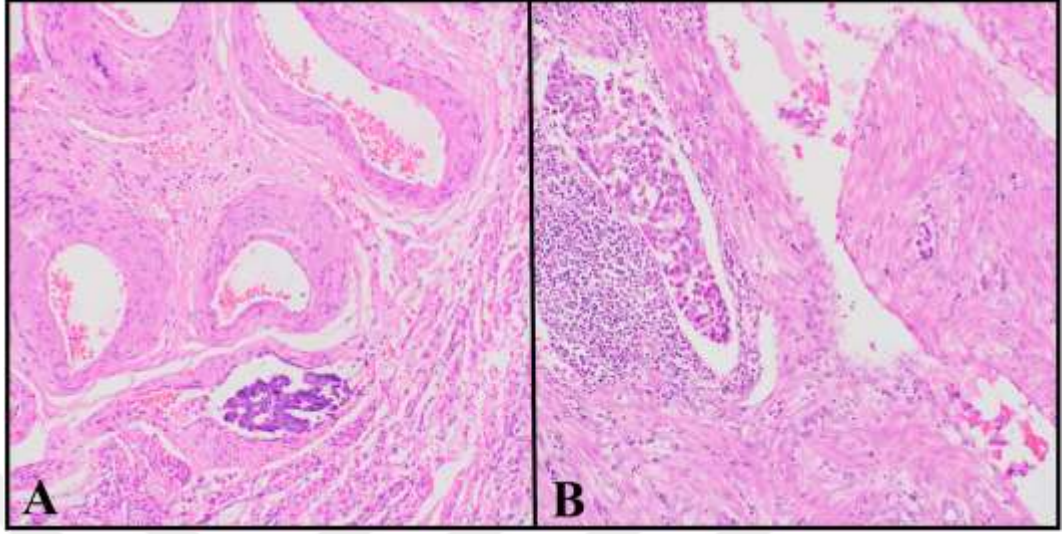
Yapılan histopatolojik değerlendirmelerde, vakaların 113'ünde (%21,4) lenfovasküler invazyon saptanmıştır (Resim 2). MELF invazyon paterni 30 hastada (%5,7) görülmüştür (Resim 3). Korpus-serviks sınırının invazyonu 98 adet (%18,5) vakada görülmüş olup, bu vakaların 66'sında (%67,3) sadece servikal stromal invazyon tespit edilmiş, 32'sinde (%32,7) ise servikal stromal ve glandüler invazyon görülmüştür. Olguların ortalama myometrial invazyon oranı %33,7 olup, myometrial invazyon oranı %0-100 arasında değişkenlik göstermektedir. Parametrium invazyonu 37 adet (%7,0) vakada saptanmış olup, 15 vakada (%40,5) parametrial invazyon bilateral, 13 vakada (%35,1) sadece sol parametriumda ve 8 (%21,6) vakada sadece sağ parametriumdadır. Lenf nodu metastazı bulunan hasta sayısı 57'dir (%10,8). Ortalama metastatik lenf nodu sayısı 2,7 olup, en az 1, en fazla 11 lenf nodunda metastaz saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Endometrial karsinom olgularının histopatolojik özellikleri

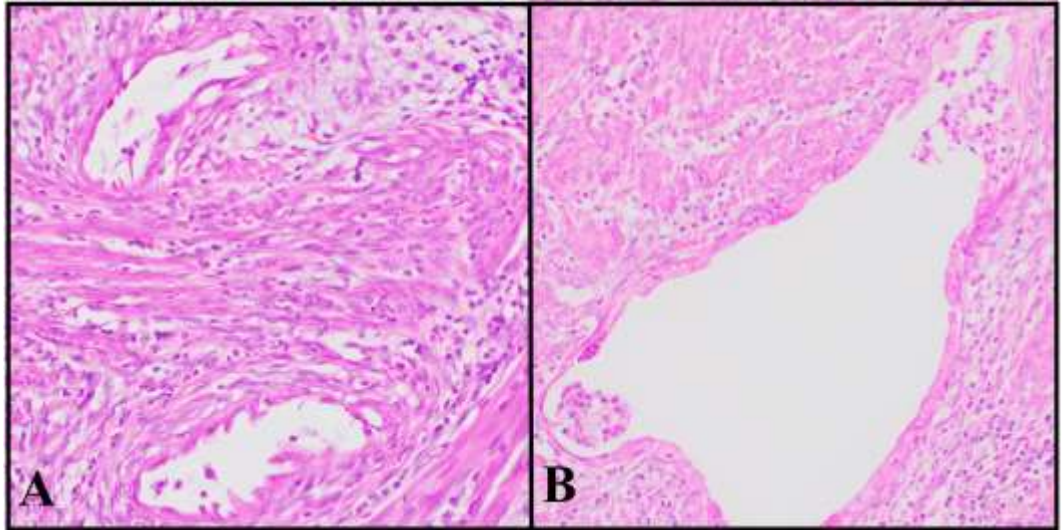
		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
Tümörün Histolojik Tipi	Andiferansiye			5	0,9%
	Dediferansiye			7	1,3%
	Endometrioid			457	86,4%
	Mikst			13	2,5%
	Seröz			42	7,9%
	Şeffaf hücreli			5	0,9%
Tümör Boyutu (cm)		0,1 - 16,0	3,0	3,3 ± 2,1	
Tümör Derecesi	1			165	31,2%
	2			232	43,9%
	3			132	25,0%
Patolojik Tümör Evresi (pT)	0			2	0,4%
	1			402	76,0%
	2			70	13,2%
	3			53	10,0%
	Bilgi Yok			2	0,4%
FIGO Evresi	IA			308	58,2%
	IB			76	14,4%
	II			51	9,6%
	IIIA			9	1,7%
	IIIB			25	4,7%
	IIIC			57	10,8%
	Bilgi Yok			3	0,6%
Lenfovasküler İnvazyon	Yok Var			416 113	78,6% 21,4%
MELF İnvazyon Paterni	Yok Var			499 30	94,3% 5,7%
Korpus Serviks İnvazyonu	Yok Var			431 98	81,5% 18,5%
<i>Korpus Serviks İnvazyonu</i>	<i>Stromal Stromal ve Glandüler</i>			66	67,3%
				32	32,7%
Myometrial İnvazyon (%)		0,0 - 100,0	25,0	33,7 ± 29,9	
Tümörün Serozaya Uzaklığı (mm)		0,0 - 32,0	7,0	8,0 ± 6,7	
Parametrial tutulum	Yok			492	93,0%
	Var			37	7,0%
<i>Parametrial tutulum</i>	<i>Sol Sağ Bilateral</i>			13	35,1%
				8	21,6%
				15	40,5%
Lenf Nodu Metastazı	Yok Var			472 57	89,2% 10,8%
Metastatik Lenf Nodu Sayısı		1,0 - 11,0	2,0	2,7 ± 2,6	



Resim 1: Endometrial karsinomlarda histolojik tümör tiplerine örnekler A, B: Endometrioid karsinom (Sırasıyla FIGO derece 1 ve 3), C: Seröz karsinom, D: Şeffaf hücreli karsinom, E, F: Dediferansiye karsinom (Sırasıyla diferansiye ve andiferansiye bileşenler), G: Andiferansiye karsinom, H: Mikst (Endometrioid+Şeffaf hücreli) karsinom (H&E, x200)



Resim 2: A, B: Lenfovasküler invazyon örnekleri (H&E, x200)



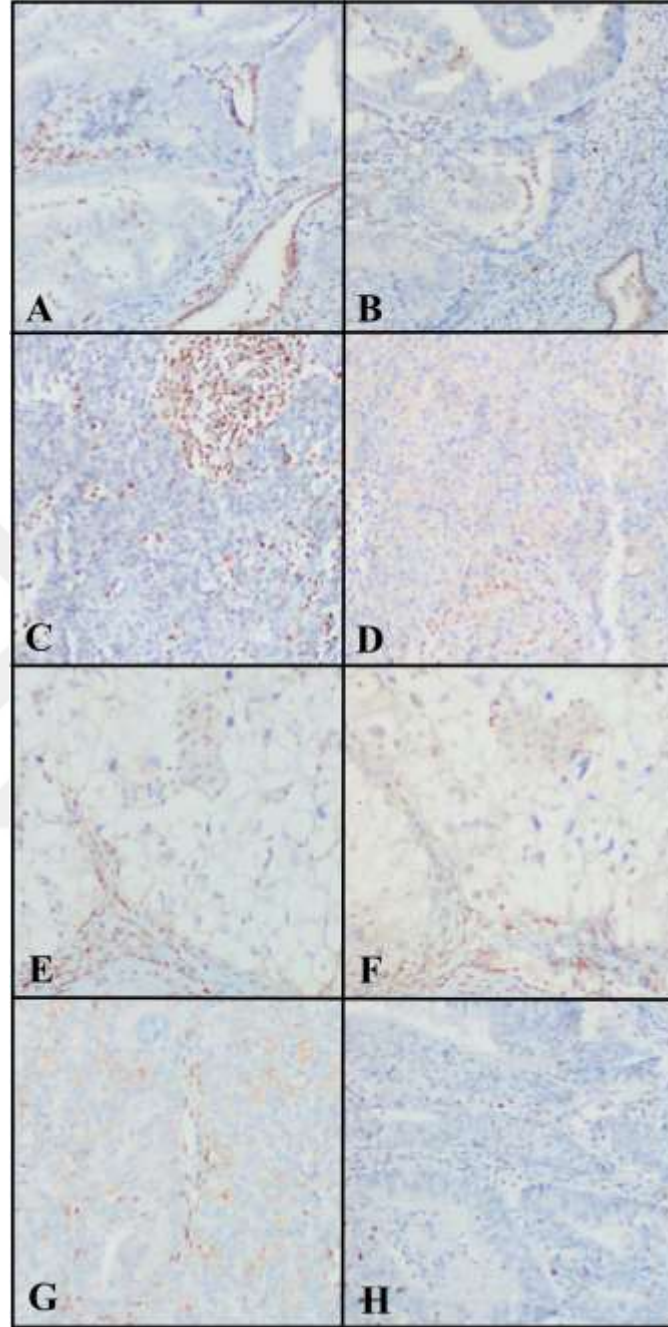
Resim 3: A, B: MELF paterninde invazyon örnekleri (H&E, x200)

4.3. Mikrosatellit İnstabilitesi Varlığı İle Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması

MSI vakaların 118'inde (%70,2) MLH-1 ve PMS-2 birlikte kaybı, 31'inde (%18,4) sadece PMS-2 kaybı, 10'unda sadece MSH-6 kaybı ve 9'unda MSH-2 ile MSH-6 birlikte kaybı görülmüştür (Resim 4). Mikst karsinomlardan sadece 1 tanesinde tümörün endometrioid karsinom komponentinde MLH-1 ve PMS-2 kaybı görülürken, seröz komponentinde kayıp saptanmamış olup, MSI görülen diğer mikst karsinomlarda bulunan MMR proteini kaybı tümörün her iki komponentinde de görülmüştür (Tablo 10).

Tablo 10: Mikrosatellit instabilitesi olan tümörlerin mikrosatellit ekspresyon kaybı paternleri

	MSI Tümörler	
	n	%
MLH-1 ve PMS-2 Ekspresyon Kaybı	118	70,2%
MSH-2 ve MSH-6 Ekspresyon Kaybı	9	5,4%
PMS-2 Ekspresyon Kaybı	31	18,4%
MSH-6 Ekspresyon Kaybı	10	6,0%



Resim 4: MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı örnekleri A, B: Endometrioid karsinomda sırasıyla MLH-1 ve PMS-2 kaybı, C, D: Andiferansiye karsinomda sırasıyla MLH-1 ve PMS-2 kaybı, E, F: Şeffaf hücreli karsinomda sırasıyla MSH-2 ve MSH-6 kaybı, G, H: Endometrioid karsinomda sırasıyla MSH-2 ve MSH-6 kaybı (DAB, x200)

MSI grupta 148 adet (%88,1) endometrioid karsinom, 7 adet (%4,2) dediferansiye karsinom, 5 adet (%3,0) mikst karsinom, 4 adet (%2,4) seröz karsinom, 3 adet (%1,8) andiferansiye karsinom ve 1 adet (%0,6) şeffaf hücreli karsinom yer almaktadır. Dediferansiye karsinom, MSI grupta, MSS grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. Seröz karsinom ise, MSS grupta, MSI grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır. MSS ve MSI gruplarında bulunan, endometrioid karsinom, şeffaf hücreli karsinom, mikst karsinom ve andiferansiye karsinom histolojik tipleri arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık görülmemiştir (Tablo 11).

MSI grupta ortalama tümör çapı 3,7 cm olup, MSS grupta ortalama tümör çapı 3,1 cm'dir. MSI grupta tümör boyutu MSS grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. MSI grupta FIGO tümör derecesi MSS grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır. MSS grupta vakaların %7,5'inde MELF paterninde invazyon görülürken, MSI gruptaki vakaların %1,8'inde görülmüştür. MSI grupta MELF invazyon paterni varlığı MSS gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktür (Tablo 11).

MSS ve MSI gruplarında patolojik tümör evresi, FIGO tümör evresi, lenfovasküler invazyon oranı, myometrial invazyon oranı, korpus serviks invazyonu, parametrial tutulum, tümörün serozaya uzaklığı ve lenf nodu metastaz oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 11).

Tablo 11: Mikrosatellit instabilitesi varlığı ile histopatolojik verilerin karşılaştırılması

		MSS		MSI		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Tümörün Histolojik Tipi	Andiferansiye	2	0,6%	3	1,8%	0,173 ^{X²}
	Dediferansiye	0	0,0%	7	4,2%	0,000 ^{X²}
	Endometrioid	309	85,6%	148	88,1%	0,435 ^{X²}
	Mikst	8	2,2%	5	3,0%	0,599 ^{X²}
	Seröz	38	10,5%	4	2,4%	0,001 ^{X²}
	Şeffaf hücreli	4	1,1%	1	0,6%	1,000 ^{X²}
Tümör Boyutu (cm)		3,1 ± 2,0		3,7 ± 2,3		0,011 ^m
Tümör Derecesi	1	133	36,8%	32	19,0%	0,000 ^{X²}
	2	143	39,6%	89	53,0%	
	3	85	23,5%	47	28,0%	
Patolojik Tümör Evresi (pT)	0	2	0,6%	0	0,0%	0,242 ^{X²}
	1	279	77,7%	123	73,2%	
	2	45	12,5%	25	14,9%	
	3	33	9,2%	20	11,9%	
FIGO Evresi	IA	219	61,2%	89	53,0%	0,507 ^{X²}
	IB	46	12,8%	30	17,9%	
	II	35	9,8%	16	9,5%	
	IIIA	5	1,4%	4	2,4%	
	IIIB	15	4,2%	10	6,0%	
	IIIC	38	10,6%	19	11,3%	
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	291	80,6%	125	74,4%	0,105 ^{X²}
	Var	70	19,4%	43	25,6%	
MELF İnvazyon Paterni	Yok	334	92,5%	165	98,2%	0,008 ^{X²}
	Var	27	7,5%	3	1,8%	
Korpus Serviks İnvazyonu	Yok	298	82,5%	133	79,2%	0,351 ^{X²}
	Var	63	17,5%	35	20,8%	
<i>Korpus Serviks İnvazyonu</i>	<i>Stromal</i>	36	57,1%	30	85,7%	
	<i>Stromal ve Glandüler</i>	27	42,9%	5	14,3%	
Myometrial İnvazyon (%)		32,3 ± 29,3		37,3 ± 31,5		0,105 ^m
Tümörün Serozaya Uzaklığı (mm)		7,9 ± 6,8		7,9 ± 6,5		0,894 ^m
Parametrial Tutulum	Yok	337	93,4%	155	92,3%	0,647 ^{X²}
	Var	24	6,6%	13	7,7%	
<i>Parametrial Tutulum</i>	<i>Sol</i>	8	33,3%	5	38,5%	
	<i>Sağ</i>	4	16,7%	4	30,8%	
	<i>Bilateral</i>	11	45,8%	4	30,8%	
Lenf Nodu Metastazı	Yok	323	89,5%	149	88,7%	0,787 ^{X²}
	Var	38	10,5%	19	11,3%	
Metastatik Lenf Nodu Sayısı		2,8 ± 2,6		2,6 ± 2,7		0,609 ^m

^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test

4.4. Mikrosatellit İnstabilitesi Varlığı ile p53, CD3, CD8, CD163, PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Stromal CD3 ekspresyonu değerlendirildiğinde, MSI grupta vakaların %25,6'sının, MSS grupta ise vakaların %15,0'ının yüksek CD3 ekspresyonu gösterdikleri görülmüş olup, MSI gruptaki stromal CD3 ekspresyon oranı MSS grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. Stromal ve intraepitelyal CD8 ekspresyonu değerlendirildiğinde, MSI gruptaki vakaların %14,3'ünün yüksek stromal CD8 ekspresyonu ve %50,6'sının yüksek intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösterdiği saptanmıştır. MSI grupta stromal CD8 ekspresyon oranı ve intraepitelyal CD8 ekspresyon oranı MSS grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 12).

MSI grupta vakaların %89,3'ünde, MSS grupta vakaların %77,3'ünde yüksek CD163 ekspresyonu izlenmiş olup, MSI grubunda stromal CD163 ekspresyon oranı MSS grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 12).

MSI grupta ortalama PD-L1 kombine pozitif skoru %8,1 iken, MSS grupta %5,4 olarak saptanmış olup, MSI grubunda PD-L1 kombine pozitif skoru MSS grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. MSI grupta 10 mikroskopik BBA'da LAG-3 pozitif ortalama hücre sayısı 11,0 iken, MSS grupta 6,4'tür. MSI grubunda LAG-3 ekspresyon oranı MSS grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır. MSI grupta vakaların %19,6'sı, MSS grupta vakaların %30,7'si yüksek GAL-3 ekspresyonu göstermektedir. MSI grupta tümör

hücrelerindeki GAL-3 ekspresyon oranı MSS grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 12).

MSS ve MSI gruplarında p53 ekspresyon dağılımı, intraepitelyal CD3 ekspresyon dağılımı ve VISTA ekspresyonu anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 12).

Tablo 12: Mikrosatellit instabilitesi varlığı ile CD3, CD8, CD163, PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 ekspresyonunun karşılaştırılması

		MSS		MSI		P
		n	%	n	%	
p53 Ekspresyonu	Mutant	56	15,7%	17	10,2%	0,090 ^X
	Wild Tip	301	84,3%	150	89,8%	
Stromal CD3 Ekspresyonu	<%1	39	10,8%	10	6,0%	0,010 ^X
	%1-5	153	42,4%	60	35,7%	
	%6-10	115	31,9%	55	32,7%	
	>%10	54	15,0%	43	25,6%	
İntraepitelyal CD3 Ekspresyonu	<%1	345	95,6%	159	94,6%	0,641 ^X
	%1-5	10	2,8%	7	4,2%	
	%6-10	5	1,4%	2	1,2%	
	>%10	1	0,3%	0	0,0%	
Stromal CD8 Ekspresyonu	<%1	69	19,1%	25	14,9%	0,042 ^X
	%1-5	171	47,4%	65	38,7%	
	%6-10	85	23,5%	54	32,1%	
	>%10	36	10,0%	24	14,3%	
İntraepitelyal CD8 Ekspresyonu	<%1	228	63,2%	83	49,4%	0,003 ^X
	%1-5	115	31,9%	73	43,5%	
	%6-10	16	4,4%	12	7,1%	
	>%10	2	0,6%	0	0,0%	
CD163 Ekspresyonu	<20	82	22,7%	18	10,7%	0,002 ^X
	20-50	170	47,1%	82	48,8%	
	>50	109	30,2%	68	40,5%	
PD-L1 Ekspresyonu (%)	(-)	143	39,6%	40	23,8%	0,000 ^X
	(+)	218	60,4%	128	76,2%	
PD-L1 Ekspresyonu (%)		5,4 ± 12,0		8,1 ± 12,9		0,000 ^m
VISTA ekspresyonu	<%1	187	51,8%	96	57,1%	0,251 ^X
	%1-5	127	35,2%	52	31,0%	
	%6-10	43	11,9%	19	11,3%	
	>%10	4	1,1%	1	0,6%	
LAG-3 Ekspresyonu	Yok	309	85,6%	114	67,9%	0,000 ^X
	Var	52	14,4%	54	32,1%	
LAG-3 (+) hücre sayısı/10 BBA		6,4 ± 31,4		11,0 ± 27,9		0,000 ^m
GAL-3 Ekspresyonu	Düşük	250	69,3%	135	80,4%	0,008 ^X
	Yüksek	111	30,7%	33	19,6%	

^m Mann-Whitney U test/ ^X Ki-kare test

4.5. Mikrosatellit İnstabilitesi Varlığı ile Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Endometrial karsinomlarda, MSI grupta hastaların %26,8'i hayatını kaybederken, MSS gruptaki hastaların %18,8'i hayatını kaybetmiştir. MSI olan grupta, ölüm oranı MSS grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 13).

MSS ve MSI gruplarda hastaların ortalama yaşları ve nüks/metastaz varlığı arasında anlamlı ($p > 0.05$) bir farklılık görülmemiştir (Tablo 13).

Tablo 13: Mikrosatellit instabilitesi varlığı ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		MSS		MSI		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Yaş		58,7 ± 10,2		60,1 ± 9,1		0,182 ^t
Nüks/Metastaz	Yok	337	93,4%	155	92,3%	0,647 ^{χ²}
	Var	24	6,6%	13	7,7%	
Ölüm	Yok	293	81,2%	123	73,2%	0,038 ^{χ²}
	Var	68	18,8%	45	26,8%	

^t t test / ^m Mann-Whitney U test/ ^{χ²} Ki-kare test

4.6. p53 Mutasyonu Varlığı ile Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması

p53 mutasyonu, 37 adet (%50,7) seröz karsinom, 29 adet (%39,7) endometrioid karsinom, 3 adet (%4,1) andiferansiye karsinom, 2 adet (%2,7) şeffaf hücreli karsinom ve 2 adet (%2,7) mikst karsinomda izlenmiş olup, dediferansiye tümörlerde p53 mutant tip saptanmamıştır (Resim 5). Seröz karsinomların 5'inde p53 wild tip ekspresyon göstermiştir (Resim 6). Seröz ve andiferansiye karsinomlar, p53 mutant grupta, p53 wild tip gruba göre anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek, endometrioid karsinom ise anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktür.

p53 mutant ve wild tip gruplarda şeffaf hücreli karsinom, dediferansiye karsinom ve mikst karsinom oranları arasında anlamlı ($p > 0.05$) bir ilişki görülmemiştir (Tablo 14).

p53 mutant grupta, ortalama tümör çapı 4,0 cm, p53 wild tip grupta 3,2 cm olup, mutant gruptaki tümör çapı wild tip gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 14).

p53 mutant grupta lenfovasküler invazyon oranı (%42,5), wild tip gruptan (%17,7) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir. MELF invazyon paterni p53 mutant grupta görülmezken, p53 wild tip grupta hastaların %6,7'sinde görülmüştür. p53 mutant grupta MELF invazyon paterni varlığı p53 wild tip gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktür. p53 mutant grupta myometrial invazyon oranı ortalama %42.6 iken, p53 wild grupta %32,3 olarak bulunmuştur. p53 mutant grupta myometrial invazyon oranı wild tip grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir. p53 mutant grupta parametrium invazyonu oranı wild tip grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. p53 mutant gruptaki vakaların %20,5'inde, p53 wild tip gruptaki vakaların %8,6'sında lenf nodu metastazı saptanmış olup, her iki gruptaki metastaz içeren lenf nodlarının ortalama sayısı sırasıyla 4.1 ve 2.2 olarak belirlenmiştir. p53 mutant grupta lenf nodu metastaz oranı ve metastaz içeren lenf nodu sayısı p53 wild tip grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır (%42,5) (Tablo 14).

p53 mutant gruptaki hastalar, FIGO evrelendirme sistemi ve AJCC'ye göre yapılan patolojik tümör evrelemesine göre p53 wild tip hastalardan daha ileri evrededir ($p < 0.05$) (Tablo 14).

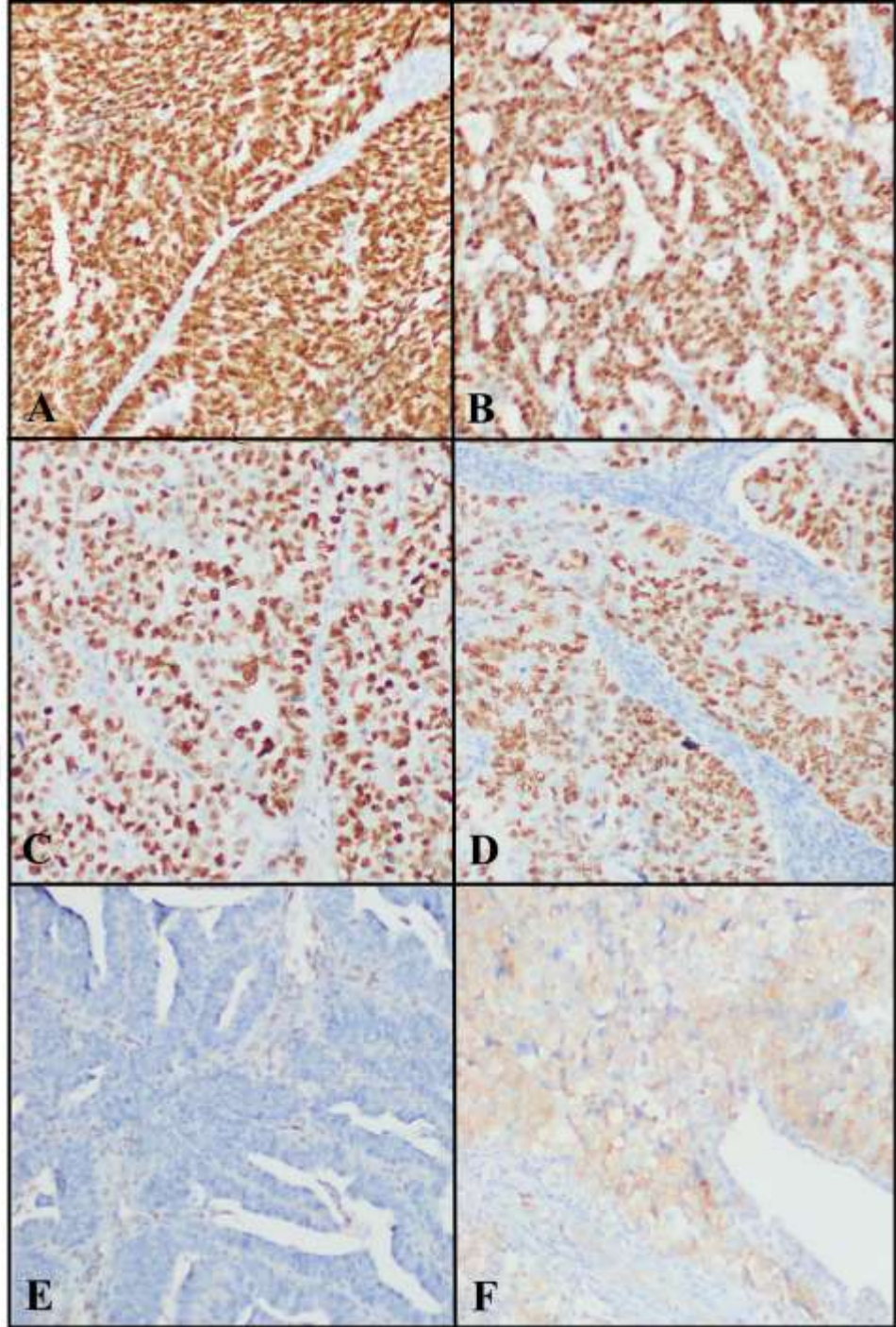
p53 mutant ve wild tip gruplarda korpus serviks invazyonu oranı ve tümörün serozaya uzaklığı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 14).



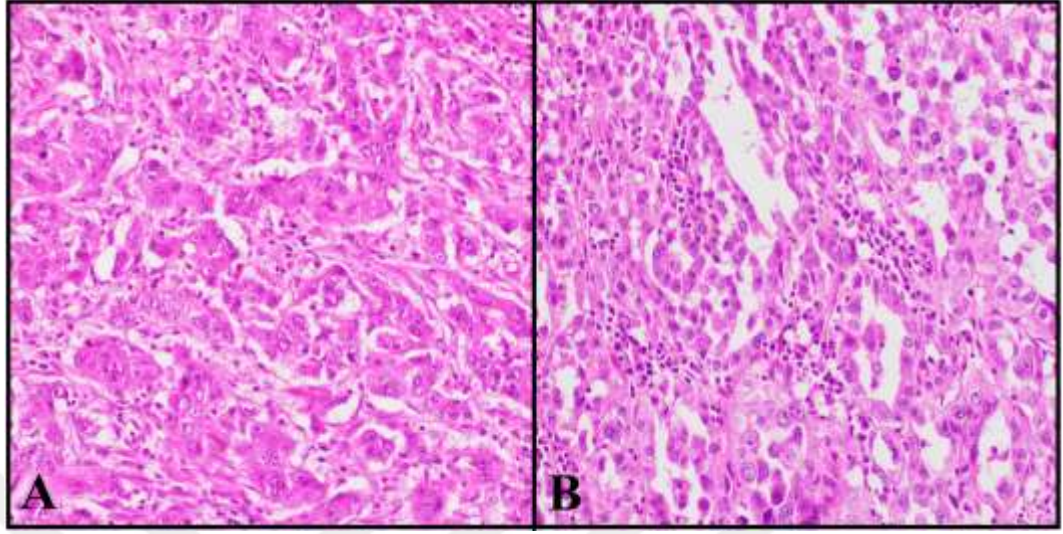
Tablo 14: p53 mutasyonu varlığı ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

		p53 Mutant		p53 Wild Tip		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Tümörün Histolojik Tipi	Andiferansiye	3	4,1%	2	0,4%	0,021 ^{X²}
	Dediferansiye	0	0,0%	7	1,6%	0,601 ^{X²}
	Endometrioid	29	39,7%	428	94,9%	0,000 ^{X²}
	Mikst	2	2,7%	6	1,3%	0,309 ^{X²}
	Seröz	37	50,7%	5	1,1%	0,000 ^{X²}
	Şeffaf hücreli	2	2,7%	3	0,7%	0,145 ^{X²}
Tümör Boyutu (cm)		4,0 ± 2,0		3,2 ± 2,1		0,000 ^m
Tümör Derecesi	1	7	9,6%	158	35,0%	0,000 ^{X²}
	2	11	15,1%	221	49,0%	
	3	55	75,3%	72	16,0%	
Patolojik Tümör Evresi (pT)	0	0	0,0%	2	0,4%	0,000 ^{X²}
	1	43	58,9%	358	79,7%	
	2	12	16,4%	57	12,7%	
	3	18	24,7%	32	7,1%	
FIGO Evresi	IA	30	41,1%	278	62,1%	0,000 ^{X²}
	IB	11	15,1%	65	14,5%	
	II	7	9,6%	43	9,6%	
	IIIA	4	5,5%	5	1,1%	
	IIIB	6	8,2%	18	4,0%	
	IIIC	15	20,5%	39	8,7%	
Lenfovasküler İnvazyon Varlığı	Yok Var	42 31	57,5% 42,5%	371 80	82,3% 17,7%	0,000 ^{X²}
MELF İnvazyon Paterni	Yok Var	73 0	100,0% 0,0%	421 30	93,3% 6,7%	0,023 ^{X²}
Korpus Serviks İnvazyonu	Yok Var	54 19	74,0% 26,0%	375 76	83,1% 16,9%	0,059 ^{X²}
<i>Korpus Serviks İnvazyonu</i>	<i>Stromal</i>	10	52,6%	54	71,1%	
	<i>Stromal ve Glandüler</i>	9	47,4%	22	28,9%	
Myometrial İnvazyon (%)		42,6 ± 31,6		32,3 ± 29,4		0,006 ^m
Tümörün Serozaya Uzaklığı (mm)		8,5 ± 6,6		7,9 ± 6,7		0,370 ^m
Parametrial	Yok	62	84,9%	428	94,9%	0,001 ^{X²}
Tutulum	Var	11	15,1%	23	5,1%	
<i>Parametrial Tutulum</i>	<i>Sol</i>	4	36,4%	8	34,8%	
	<i>Sağ</i>	3	27,3%	4	17,4%	
	<i>Bilateral</i>	3	27,3%	11	47,8%	
Lenf Nodu	Yok	58	79,5%	412	91,4%	0,002 ^{X²}
Metastazı	Var	15	20,5%	39	8,6%	
Metastatik Lenf Nodu Sayısı		4,1 ± 3,4		2,2 ± 2,0		0,026 ^m

^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test



Resim 5: Mutant tip p53 ekspresyonu örnekleri A, B, C, D: Diffüz p53 pozitifliği (Sırasıyla; Seröz karsinom, endometrioid karsinom, şeffaf hücreli karsinom, andiferansiye karsinom), E: Diffüz p53 negatifliği (Null fenotip, seröz karsinom), F: Diffüz sitoplazmik p53 pozitifliği (Seröz karsinom) (DAB, x200)



Resim 6: Wild tip ekspresyon gösteren seröz karsinom örneklerinin histopatolojik görünimleri (H&E, x200)

4.7. p53 Mutasyonu Varlığı ile CD3, CD8, CD163, PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

p53 mutant grupta vakaların %9,6'sı yüksek GAL-3 ekspresyonu gösterirken, p53 wild tip gruptaki vakaların %30,2'si yüksek GAL-3 ekspresyonu göstermiştir. p53 mutant grupta tümör hücrelerindeki GAL-3 ekspresyon oranı wild tip grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 15).

p53 mutant ve wild tip gruplarında mikrosatellit stabilite dağılımı, stromal ve intraepitelyal CD3 ve CD8 ekspresyonu, PD-L1 ekspresyon oranı, VISTA ekspresyon oranı ve LAG-3 ekspresyon miktarı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 15).

Tablo 15: p53 mutasyonu varlığı ile CD3, CD8, CD163, PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 ekspresyonunun karşılaştırılması

		p53 Mutant		p53 Wild Tip		p
		n	%	n	%	
Stromal CD3 Ekspresyonu	<%1	8	11,0%	41	9,1%	0,632 ^{X²}
	%1-5	33	45,2%	179	39,7%	
	%6-10	22	30,1%	146	32,4%	
	>%10	10	13,7%	85	18,8%	
İntraepitelyal CD3 Ekspresyonu	<%1	69	94,5%	431	95,6%	0,692 ^{X²}
	%1-5	3	4,1%	13	2,9%	
	%6-10	1	1,4%	6	1,3%	
	>%10	0	0,0%	1	0,2%	
Stromal CD8 Ekspresyonu	<%1	13	17,8%	81	18,0%	0,851 ^{X²}
	%1-5	33	45,2%	200	44,3%	
	%6-10	21	28,8%	118	26,2%	
	>%10	6	8,2%	52	11,5%	
İntraepitelyal CD8 Ekspresyonu	<%1	48	65,8%	260	57,6%	0,192 ^{X²}
	%1-5	22	30,1%	166	36,8%	
	%6-10	3	4,1%	23	5,1%	
	>%10	0	0,0%	2	0,4%	
CD163 Ekspresyonu	<20	9	12,3%	91	20,2%	0,049 ^{X²}
	20-50	31	42,5%	218	48,3%	
	>50	33	45,2%	142	31,5%	
PD-L1 Ekspresyonu (%)	(-)	18	24,7%	164	36,4%	0,051 ^{X²}
	(+)	55	75,3%	287	63,6%	
PD-L1 Ekspresyonu (%)		7,4 ± 14,0		6,0 ± 12,1		0,065 ^m
VISTA ekspresyonu	<%1	36	49,3%	246	54,5%	0,406 ^{X²}
	%1-5	29	39,7%	148	32,8%	
	%6-10	8	11,0%	52	11,5%	
	>%10	0	0,0%	5	1,1%	
LAG-3 Ekspresyonu	Yok	57	78,1%	362	80,3%	0,665 ^{X²}
	Var	16	21,9%	89	19,7%	
LAG-3 (+) Hücre sayısı/10 BBA		8,3 ± 21,9		7,7 ± 31,6		0,638 ^m
GAL-3 Ekspresyonu	Düşük	66	90,4%	315	69,8%	0,000 ^{X²}
	Yüksek	7	9,6%	136	30,2%	

^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test

4.8. p53 Mutasyonu Varlığı ile Demografik ve Klinikopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması

p53 mutant grupta hastaların ortalama yaşı 63,6, p53 wild tip grupta ise 58,4 olup, p53 mutant gruptaki hastaların yaşı, p53 wild tip gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. p53 mutant grupta hastaların %13,7'sinde, p53 wild tip grupta %5,8'inde nüks/metastaz görülmüş olup, p53 mutant grupta nüks oranı wild tip grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır. p53 mutant ve wild tip gruplarda ölüm oranı sırasıyla %46,6 ve %16,9 olup, p53 mutant grupta ölüm oranı wild tip grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir (Tablo 16).

Tablo 16: p53 mutasyonu varlığı ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		p53 Mutant		p53 Wild Tip		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Yaş		63,6 ± 9,3		58,4 ± 9,8		0,000 ^t
Nüks/Metastaz	Yok	63	86,3%	425	94,2%	0,013 ^{x²}
	Var	10	13,7%	26	5,8%	
Ölüm	Yok	39	53,4%	375	83,1%	0,000 ^{x²}
	Var	34	46,6%	76	16,9%	

^t t test / ^m Mann-Whitney U test/ ^{x²} Ki-kare test

4.9. CD3 ile Belirlenen Stromal ve İnterapitelial TİL Oranı ile Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması

Çalışmada yer alan vakaların %18,3'ünde yüksek, %81,7'sinde düşük stromal CD3 ekspresyonu saptanmıştır (Resim 7). Yüksek stromal CD3 ekspresyonu gösteren tümörler içerisinde andiferansiye ve dediferansiye karsinom histolojik tipleri düşük stromal CD3 ekspresyonu gösteren tümörlerden anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Endometrioid karsinom ise yüksek stromal CD3 ekspresyonu olan grupta, düşük stromal CD3 ekspresyonu olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktür. Yüksek ve düşük stromal CD3 eksprese eden gruplarda mikst karsinom, seröz karsinom ve şeffaf hücreli karsinom arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık görülmemiştir (Tablo 17).

Yüksek stromal CD3 ekspresyonu olan grupta, düşük stromal CD3 ekspresyonu olan gruba göre tümör derecesi anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir (Tablo 17).

Yüksek ve düşük stromal CD3 ekspresyonu gösteren gruplarda tümör boyutu, FIGO tümör evresi ve AJCC sınıflandırmasına göre yapılan patolojik tümör evresi dağılımı, lenfovasküler invazyon oranı, MELF invazyon paterni oranı, parametrial tutulum, myometrial invazyon oranı, tümörün serozaya uzaklığı ve lenf nodu metastaz oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 17).

Tablo 17: CD3 ile belirlenen stromal TİL oranı ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

		Düşük Stromal CD3		Yüksek Stromal CD3		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Tümörün Histolojik Tipi	Andiferansiye	2	0,5%	3	3,1%	0,045 ^{X²}
	Dediferansiye	3	0,7%	4	4,1%	0,024 ^{X²}
	Endometrioid	382	88,4%	75	77,3%	0,004 ^{X²}
	Mikst	10	2,3%	3	3,1%	0,655 ^{X²}
	Seröz	31	7,2%	11	11,3%	0,170 ^{X²}
	Şeffaf hücreli	4	0,9%	1	1,0%	1,000 ^{X²}
Tümör Boyutu (cm)		3,3 ± 2,1		3,3 ± 2,3		0,596 ^m
Tümör Derecesi	1	146	33,8%	19	19,6%	0,002 ^{X²}
	2	190	44,0%	42	43,3%	
	3	96	22,2%	36	37,1%	
Patolojik Tümör Evresi (pT)	0	1	0,2%	1	1,0%	0,819 ^{X²}
	1	330	76,7%	72	74,2%	
	2	55	12,8%	15	15,5%	
	3	44	10,2%	9	9,3%	
FIGO Evresi	IA	253	58,8%	55	57,3%	0,687 ^{X²}
	IB	63	14,7%	13	13,5%	
	II	42	9,8%	9	9,4%	
	IIIA	8	1,9%	1	1,0%	
	IIIB	21	4,9%	4	4,2%	
	IIIC	43	10,0%	14	14,6%	
Lenfovasküler İnvazyon Varlığı	Yok Var	344 88	79,6% 20,4%	72 25	74,2% 25,8%	0,241 ^{X²}
MELF İnvazyon Paterni	Yok Var	404 28	93,5% 6,5%	95 2	97,9% 2,1%	0,089 ^{X²}
Korpus Serviks İnvazyonu	Yok Var	355 77	82,2% 17,8%	76 21	78,4% 21,6%	0,381 ^{X²}
<i>Korpus Serviks İnvazyonu</i>	<i>Stromal</i>	55	12,7%	11	11,3%	
	<i>Stromal ve Glandüler</i>	22	5,1%	10	10,3%	
Myometrial İnvazyon (%)		33,3 ± 30,0		36,7 ± 30,6		0,304 ^m
Tümörün Serozaya Uzaklığı (mm)		8,0 ± 6,9		7,4 ± 5,9		0,681 ^m
Parametrial Tutulum	Yok Var	402 30	93,1% 6,9%	90 7	92,8% 7,2%	0,924 ^{X²}
<i>Parametrial Tutulum</i>	<i>Sol</i>	12	40,0%	1	14,3%	
	<i>Sağ</i>	7	23,3%	1	14,3%	
	<i>Bilateral</i>	10	33,3%	5	71,4%	
Lenf Nodu Metastazı	Yok Var	389 43	90,0% 10,0%	83 14	85,6% 14,4%	0,199 ^{X²}
Metastatik Lenf Nodu Sayısı		2,7 ± 2,5		2,9 ± 2,9		0,929 ^m

^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test

Çalışmada yer alan vakaların %4,7'sinde yüksek, %95,3'ünde düşük intraepitelyal CD3 ekspresyonu saptanmıştır (Resim 8). Yüksek intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren grupta dediferansiye histolojik tip düşük intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir. Yüksek intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren grupta endometrioid histolojik tip düşük intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktür. Yüksek ve düşük intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren gruplarda andiferansiye karsinom, seröz karsinom, şeffaf hücreli karsinom ve mikst karsinom histolojik alt tipleri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 18).

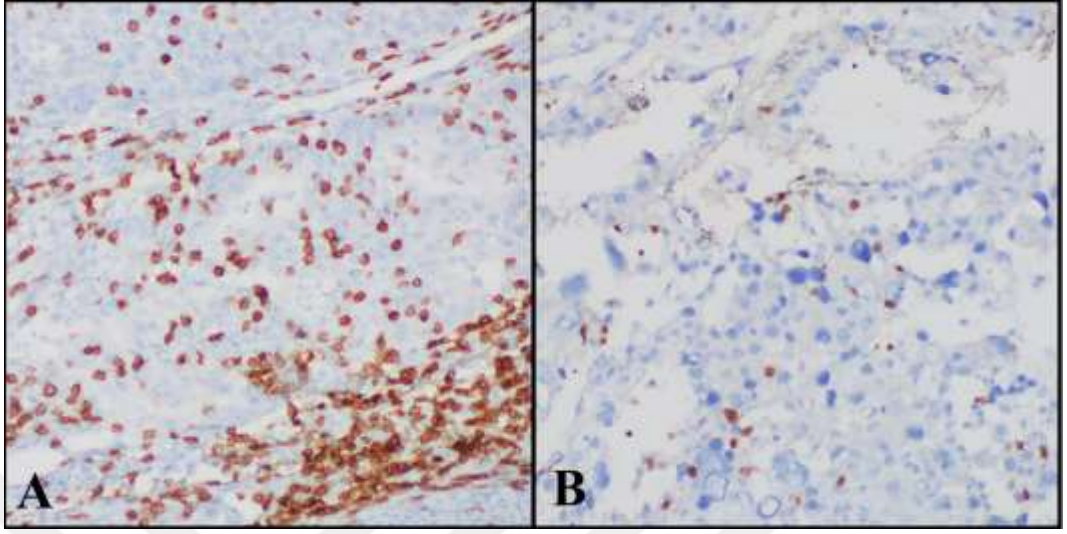
Yüksek intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren grupta tümör derecesi, FIGO tümör evresi ve lenf nodu metastaz oranı düşük intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmış olup, iki grup arasında metastatik lenf nodu sayısı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 18).

Yüksek ve düşük intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren gruplarda gruplarında tümör boyutu, patolojik tümör evresi dağılımı, lenfovasküler invazyon varlığı, MELF paterninde invazyon varlığı, korpus serviks invazyonu oranı, myometrial invazyon oranı, tümörün serozaya uzaklığı ve parametrial tutulum oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 18).

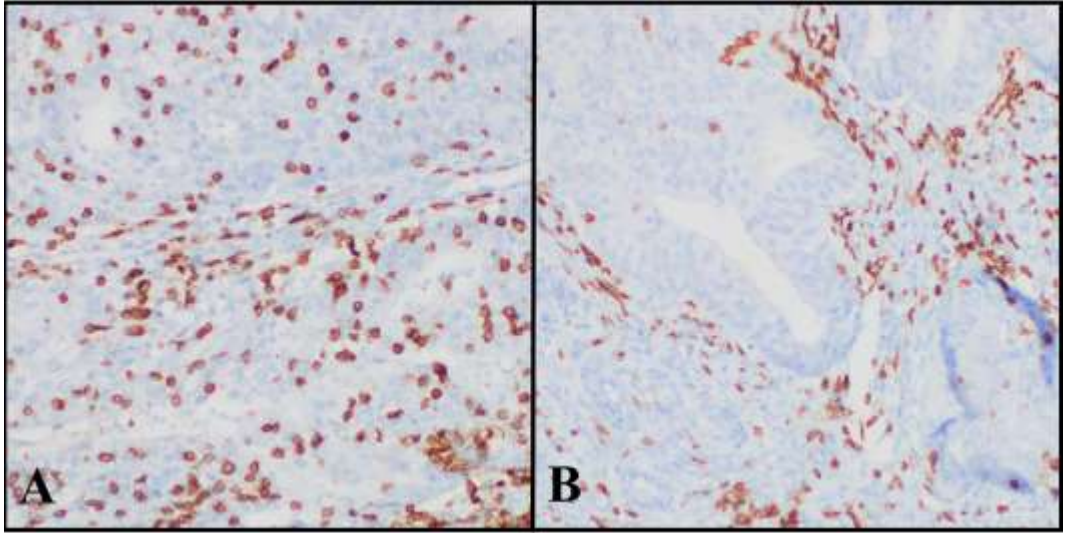
Tablo 18: CD3 ile belirlenen intraepitelyal TİL oranı ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

		Düşük İntraepitelyal CD3		Yüksek İntraepitelyal CD3		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Tümörün Histolojik Tipi	Andiferansiye	5	1,0%	0	0,0%	1,000 ^{X²}
	Dediferansiye	5	1,0%	2	8,0%	0,039 ^{X²}
	Endometrioid	440	87,3%	17	68,0%	0,006 ^{X²}
	Mikst	12	2,4%	1	4,0%	0,471 ^{X²}
	Seröz	38	7,5%	4	16,0%	0,127 ^{X²}
	Şeffaf hücreli	4	0,8%	1	4,0%	0,216 ^{X²}
Tümör Boyutu (cm)		3,3 ± 2,1		3,6 ± 2,1		0,485 ^m
Tümör Derecesi	1	162	32,1%	3	12,0%	0,000 ^{X²}
	2	226	44,8%	6	24,0%	
	3	116	23,0%	16	64,0%	
Patolojik Tümör Evresi (pT)	0	2	0,4%	0	0,0%	0,196 ^{X²}
	1	386	76,9%	16	64,0%	
	2	66	13,1%	4	16,0%	
	3	48	9,6%	5	20,0%	
FIGO Evresi	IA	298	59,5%	10	40,0%	0,001 ^{X²}
	IB	74	14,8%	2	8,0%	
	II	47	9,4%	4	16,0%	
	IIIA	9	1,8%	0	0,0%	
	IIIB	23	4,6%	2	8,0%	
	IIIC	50	10,0%	7	28,0%	
Lenfovasküler İnvazyon Varlığı	Yok	399	79,2%	17	68,0%	0,184 ^{X²}
Var	105	20,8%	8	32,0%		
MELF İnvazyon Paterni	Yok	475	94,2%	24	96,0%	1,000 ^{X²}
Var	29	5,8%	1	4,0%		
Korpus Serviks İnvazyonu	Yok	414	82,1%	17	68,0%	0,076 ^{X²}
Var	90	17,9%	8	32,0%		
<i>Korpus Serviks İnvazyonu</i>	<i>Stromal</i>	62	68,9%	4	50,0%	
	<i>Stromal ve Glandüler</i>	28	31,1%	4	50,0%	
Myometrial İnvazyon (%)		33,5 ± 29,9		43,1 ± 32,5		0,124 ^m
Tümörün Serozaya Uzaklığı (mm)		7,9 ± 6,7		7,3 ± 5,8		0,757 ^m
Parametrial Tutulum	Yok	471	93,5%	21	84,0%	0,089 ^{X²}
	Var	33	6,5%	4	16,0%	
<i>Parametrial Tutulum</i>	<i>Sol</i>	12	36,4%	1	25,0%	
	<i>Sağ</i>	7	21,2%	1	25,0%	
	<i>Bilateral</i>	13	39,4%	2	50,0%	
Lenf Nodu	Yok	454	90,1%	18	72,0%	0,004 ^{X²}
Metastazı	Var	50	9,9%	7	28,0%	
Metastatik Lenf Nodu Sayısı		2,7 ± 2,4		3,1 ± 3,9		0,511 ^m

^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test



Resim 7: Stromal CD3 ekspresyonu örnekleri A: Yüksek ($\geq\%10$) stromal CD3 ekspresyonu B: Düşük ($<\%10$) stromal CD3 ekspresyonu (DAB, x200)



Resim 8: İntraepitelyal CD3 ekspresyonu örnekleri A: Yüksek ($\geq\%1$) intraepitelyal CD3 ekspresyonu B: Düşük ($<\%1$) intraepitelyal CD3 ekspresyonu (DAB, x200)

4.10. CD3 ile Belirlenen Stromal ve İntraepitelyal TİL Oranı ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Yüksek stromal CD3 ekspresyonu bulunan grupta ortalama PD-L1 kombine pozitif skoru %17.8 iken, düşük stromal CD3 ekspresyonu bulunan grupta ortalama PD-L1 kombine pozitif skoru %3.6'dır. Yüksek stromal CD3 ekspresyonu gösteren grubun PD-L1 ekspresyonu anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir (Tablo 19).

Yüksek stromal CD3 ekspresyonu bulunan grupta vakaların %69,1'i yüksek VISTA ekspresyonu gösterirken, düşük stromal CD3 ekspresyonu bulunan grupta vakaların %42,4'ü yüksek VISTA ekspresyonu göstermektedir. Yüksek stromal CD3 ekspresyonu bulunan grupta VISTA ekspresyon oranı düşük stromal CD3 ekspresyonu bulunan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir (Tablo 19).

Yüksek stromal CD3 ekspresyonu bulunan grupta 10 mikroskopik BBA'da bulunan ortalama LAG-3 pozitif hücre sayısı 29.2 iken, düşük stromal CD3 ekspresyonu bulunan grupta 10 mikroskopik BBA'da bulunan ortalama LAG-3 pozitif hücre sayısı 3.1'dir. Yüksek stromal CD3 ekspresyonu gösteren grubun LAG-3 ekspresyonu düşük stromal CD3 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir (Tablo 19).

Yüksek ve düşük stromal CD3 ekspresyonu gösteren gruplarda GAL-3 ekspresyon dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 19).

Tablo 19: CD3 ile belirlenen stromal TİL oranı ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 ekspresyonunun karşılaştırılması

		Düşük Stromal CD3		Yüksek Stromal CD3		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
PD-L1	(-)	177	41,0%	6	6,2%	0,000 ^{X²}
Ekspresyonu (%)	(+)	255	59,0%	91	93,8%	
PD-L1 Ekspresyonu (%)		3,6 ± 8,8		17,8 ± 18,1		0,000 ^m
VISTA ekspresyonu	<%1	253	58,6%	30	30,9%	0,000 ^{X²}
	%1-5	144	33,3%	35	36,1%	
	%6-10	35	8,1%	27	27,8%	
	>%10	0	0,0%	5	5,2%	
LAG-3	Yok	380	88,0%	43	44,3%	0,000 ^{X²}
Ekspresyonu	Var	52	12,0%	54	55,7%	
LAG-3 (+) hücre sayısı/10 BBA		3,1 ± 12,9		29,2 ± 61,4		0,000 ^m
GAL-3	Düşük	318	73,6%	67	69,1%	0,364 ^{X²}
Ekspresyonu	Yüksek	114	26,4%	30	30,9%	

^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test

Yüksek intraepitelyal CD3 ekspresyonu bulunan grupta ortalama PD-L1 kombine pozitif skoru %24,0 iken, düşük intraepitelyal CD3 ekspresyonu bulunan grupta ortalama PD-L1 kombine pozitif skoru %5,4'tür. Yüksek intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren grubun PD-L1 ekspresyonu düşük intraepitelyal CD3 ekspresyonu bulunan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir (Tablo 20).

Yüksek intraepitelyal CD3 ekspresyonu bulunan grupta 10 mikroskopik BBA'daki ortalama LAG-3 pozitif hücre sayısı 35,6 iken, düşük intraepitelyal CD3 ekspresyonu bulunan grupta 10 mikroskopik BBA'daki ortalama LAG-3 pozitif hücre sayısı 6,5 bulunmuştur. LAG-3 ekspresyonu yüksek intraepitelyal CD3 ekspresyonu bulunan grupta anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 20).

Yüksek ve düşük intraepitelyal CD3 ekspresyonu bulunan gruplar arasında VISTA ekspresyon oranı ve GAL-3 ekspresyon dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 20).

Tablo 20: CD3 ile belirlenen intraepitelyal TİL oranı ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 ekspresyonunun karşılaştırılması

		Düşük İntraepitelyal CD3		Yüksek İntraepitelyal CD3		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
PD-L1	(-)	180	35,7%	3	12,0%	0,015 χ^2
Ekspresyonu (%)	(+)	324	64,3%	22	88,0%	
PD-L1 Ekspresyonu (%)		5,4 ± 10,6		24,0 ± 25,1		0,000 ^m
VISTA ekspresyonu	<%1	273	54,2%	10	40,0%	0,166 χ^2
	%1-5	172	34,1%	7	28,0%	
	%6-10	56	11,1%	6	24,0%	
	>%10	3	0,6%	2	8,0%	
LAG-3	Yok	410	81,3%	13	52,0%	0,000 χ^2
Ekspresyonu	Var	94	18,7%	12	48,0%	
LAG-3 (+) hücre sayısı/10 BBA		6,5 ± 21,1		35,6 ± 100,6		0,000 ^m
GAL-3	Düşük	370	73,4%	15	60,0%	0,141 χ^2
Ekspresyonu	Yüksek	134	26,6%	10	40,0%	

^m Mann-Whitney U test/ χ^2 Ki-kare test

4.11. CD3 ile Belirlenen Stromal ve İntraepitelyal TİL Oranı ile Demografik ve Klinikopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması

Yüksek ve düşük stromal CD3 ekspresyonu gösteren gruplarda hastaların yaşı, nüks/metastaz oranı ve ölüm oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 21).

Tablo 21: CD3 ile belirlenen stromal TİL oranı ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		Düşük Stromal CD3		Yüksek Stromal CD3		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Yaş		59,0 ± 9,9		59,8 ± 10,0		0,491 ^t
Nüks/Metastaz	Yok	406	94,0%	86	88,7%	0,063 ^{x²}
	Var	26	6,0%	11	11,3%	
Ölüm	Yok	338	78,2%	78	80,4%	0,637 ^{x²}
	Var	94	21,8%	19	19,6%	

^t t test / ^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test

Yüksek intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren grupta hastaların ortalama yaşı 62,8 iken, düşük intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren grupta hastaların ortalama yaşı 59,0'dır. Yüksek intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren grupta hastaların yaşı düşük intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir. Yüksek intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren grupta ölüm oranı düşük intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 22).

Yüksek ve düşük intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren gruplarda nüks/metastaz oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 22).

Tablo 22: CD3 ile belirlenen intraepitelyal TİL oranı ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		Düşük İntraepitelyal CD3		Yüksek İntraepitelyal CD3		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Yaş		59,0 ± 9,9		62,8 ± 10,1		0,031 ^t
Nüks/Metastaz	Yok	470	93,3%	22	88,0%	0,407 ^{X²}
	Var	34	6,7%	3	12,0%	
Ölüm	Yok	392	77,8%	24	96,0%	0,030 ^{X²}
	Var	112	22,2%	1	4,0%	

^t t test / ^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test

4.12. CD8 ile Belirlenen Stromal ve İntraepitelyal TİL Oranı ile Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması

Çalışmada yer alan vakaların %11,3'ünde yüksek, %88,7'sinde düşük stromal CD8 ekspresyonu saptanmıştır (Resim 9). Yüksek stromal CD8 ekspresyonu gösteren grupta andiferansiye ve dediferansiye karsinom histolojik alt tipleri düşük stromal CD8 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır. Yüksek stromal CD8 ekspresyonu gösteren grupta endometrioid karsinom histolojik alt tipi düşük stromal CD8 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük saptanmıştır. Yüksek ve düşük stromal CD8 ekspresyonu gösteren gruplar mikst, seröz, şeffaf hücreli histolojik tiplerde anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 23).

Yüksek stromal CD8 ekspresyonu gösteren grupta tümör derecesi düşük stromal CD8 ekspresyonu gösteren olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir (Tablo 23).

Yüksek ve düşük stromal CD8 ekspresyonu gösteren gruplar arasında tümör boyutu, patolojik tümör evresi dağılımı, FIGO tümör evresi dağılımı, lenfovasküler invazyon oranı, MELF paterninde invazyon oranı, korpus serviks invazyonu varlığı, myometrial invazyonu oranı, tümörün serozaya uzaklığı, parametrial tutulum varlığı ve lenf nodu metastaz oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 23).

Tablo 23: CD8 ile belirlenen stromal TİL oranı ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

		Düşük Stromal CD8		Yüksek Stromal CD8		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Tümörün Histolojik Tipi	Andiferansiye	3	0,6%	2	3,3%	0,042 ^{X²}
	Dediferansiye	3	0,6%	4	6,7%	0,000 ^{X²}
	Endometrioid	412	87,8%	45	75,0%	0,006 ^{X²}
	Mikst	11	2,3%	2	3,3%	0,650 ^{X²}
	Seröz	35	7,5%	7	11,7%	0,257 ^{X²}
	Şeffaf hücreli	5	1,1%	0	0,0%	1,000 ^{X²}
Tümör Boyutu (cm)		3,3 ± 2,1		3,6 ± 2,3		0,311 ^m
Tümör Derecesi	1	156	33,3%	9	15,0%	0,000 ^{X²}
	2	211	45,0%	21	35,0%	
	3	102	21,7%	30	50,0%	
Patolojik Tümör Evresi (pT)	0	1	0,2%	1	1,7%	0,872 ^{X²}
	1	358	76,3%	44	73,3%	
	2	62	13,2%	8	13,3%	
	3	46	9,8%	7	11,7%	
FIGO Evresi	IA	275	59,0%	33	55,0%	0,476 ^{X²}
	IB	68	14,6%	8	13,3%	
	II	45	9,7%	6	10,0%	
	IIIA	8	1,7%	1	1,7%	
	IIIB	21	4,5%	4	6,7%	
	IIIC	49	10,5%	8	13,3%	
Lenfovasküler İnvazyon Varlığı	Yok	374	79,7%	42	70,0%	0,083 ^{X²}
	Var	95	20,3%	18	30,0%	
MELF İnvazyon Paterni	Yok	440	93,8%	59	98,3%	0,154 ^{X²}
	Var	29	6,2%	1	1,7%	
Korpus Serviks İnvazyonu	Yok	383	81,7%	48	80,0%	0,755 ^{X²}
	Var	86	18,3%	12	20,0%	
<i>Korpus Serviks İnvazyonu</i>	<i>Stromal</i>	58	67,4%	8	66,7%	
	<i>Stromal ve Glandüler</i>	28	32,6%	4	33,3%	
Myometrial İnvazyon (%)		33,5 ± 30,2		37,7 ± 29,0		0,171 ^m
Tümörün Serozaya Uzaklığı (mm)		7,9 ± 6,8		8,4 ± 5,9		0,402 ^m
Parametrial Tutulum	Yok	438	93,4%	54	90,0%	0,332 ^{X²}
	Var	31	6,6%	6	10,0%	
<i>Parametrial Tutulum</i>	<i>Sol</i>	11	35,5%	2	33,3%	
	<i>Sağ</i>	7	22,6%	1	16,7%	
	<i>Bilateral</i>	12	38,7%	3	50,0%	
Lenf Nodu	Yok	420	89,6%	52	86,7%	0,497 ^{X²}
Metastazi	Var	49	10,4%	8	13,3%	
Metastatik Lenf Nodu Sayısı		2,9 ± 2,7		2,3 ± 1,7		0,932 ^m

^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test

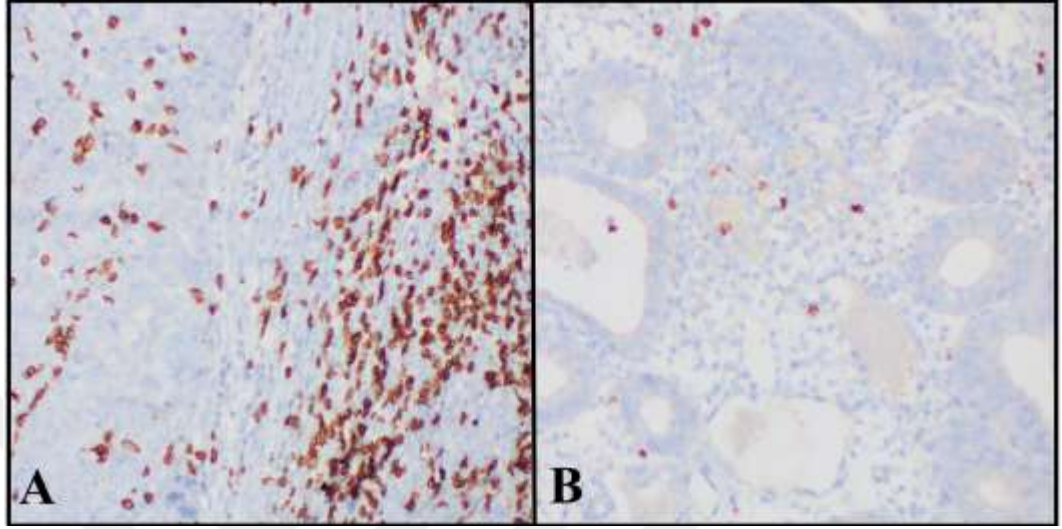
Çalışmada yer alan vakaların %41,2'sinde yüksek, %58,8'inde düşük intraepitelyal CD8 ekspresyonu saptanmıştır (Resim 10). Yüksek intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren grupta patolojik tümör evresi ve korpus serviks invazyonu düşük stromal CD8 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 24).

Yüksek ve düşük stromal CD8 ekspresyonu gösteren gruplarda tümörün histolojik tipleri, tümör boyutu, tümör derecesi, FIGO tümör evresi, lenfovasküler invazyon varlığı, MELF paterninde invazyon varlığı, myometrial invazyon oranı, tümörün serozaya uzaklığı ve lenf nodu metastaz oranı arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık görülmemiştir (Tablo 24).

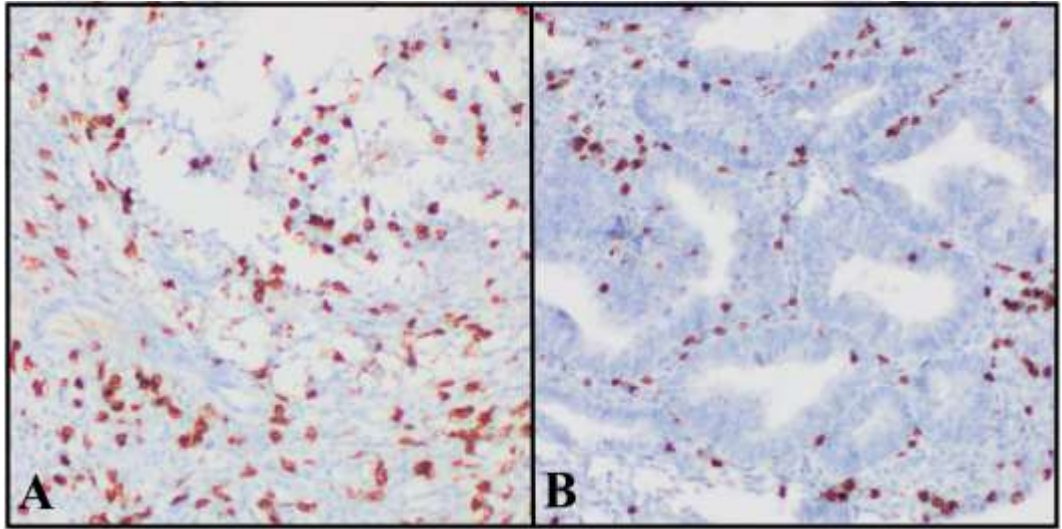
Tablo 24: CD8 ile belirlenen intraepitelyal TİL oranı ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

		Düşük İntraepitelyal CD8		Yüksek İntraepitelyal CD8		P
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Tümörün Histolojik Tipi	Andiferansiye	1	0,3%	4	1,8%	0,077 ^{X²}
	Dediferansiye	5	1,6%	2	0,9%	0,494 ^{X²}
	Endometrioid	264	84,9%	193	88,5%	0,229 ^{X²}
	Mikst	10	3,2%	3	1,4%	0,179 ^{X²}
	Seröz	27	8,7%	15	6,9%	0,451 ^{X²}
	Şeffaf hücreli	4	1,3%	1	0,5%	0,330 ^{X²}
Tümör Boyutu (cm)		3,3 ± 2,1		3,2 ± 2,0		0,499 ^m
Tümör Derecesi	1	99	31,8%	66	30,3%	0,643 ^{X²}
	2	139	44,7%	93	42,7%	
	3	73	23,5%	59	27,1%	
Patolojik Tümör Evresi (pT)	0	0	0,0%	2	0,9%	0,009 ^{X²}
	1	225	72,8%	177	81,2%	
	2	44	14,2%	26	11,9%	
	3	40	12,9%	13	6,0%	
FIGO Evresi	IA	175	56,6%	133	61,3%	0,225 ^{X²}
	IB	44	14,2%	32	14,7%	
	II	33	10,7%	18	8,3%	
	IIIA	8	2,6%	1	0,5%	
	IIIB	18	5,8%	7	3,2%	
	IIIC	31	10,0%	26	12,0%	
Lenfovasküler	Yok	247	79,4%	169	77,5%	0,600 ^{X²}
İnvazyon Varlığı	Var	64	20,6%	49	22,5%	
MELF İnvazyon	Yok	294	94,5%	205	94,0%	0,808 ^{X²}
Paterni	Var	17	5,5%	13	6,0%	
Korpus Serviks	Yok	244	78,5%	187	85,8%	0,033 ^{X²}
İnvazyonu	Var	67	21,5%	31	14,2%	
<i>Korpus Serviks İnvazyonu</i>	<i>Stromal</i>	46	68,7%	20	64,5%	
	<i>Stromal ve Glandüler</i>	21	31,3%	11	35,5%	
Myometrial İnvazyon (%)		34,0 ± 32,0		33,9 ± 27,2		0,389 ^m
Tümörün Serozaya Uzaklığı (mm)		7,5 ± 7,0		8,4 ± 6,2		0,072 ^m
Parametrial	Yok	284	91,3%	208	95,4%	0,069 ^{X²}
Tutulum	Var	27	8,7%	10	4,6%	
<i>Parametrial Tutulum</i>	<i>Sol</i>	8	29,6%	5	50,0%	
	<i>Sağ</i>	7	25,9%	1	10,0%	
	<i>Bilateral</i>	11	40,7%	4	40,0%	
Lenf Nodu	Yok	280	90,0%	192	88,1%	0,475 ^{X²}
Metastazı	Var	31	10,0%	26	11,9%	
Metastatik Lenf Nodu Sayısı		3,0 ± 2,8		2,5 ± 2,3		0,552 ^m

^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test



Resim 9: Stromal CD8 ekspresyonu örnekleri A: Yüksek ($\geq\%10$) stromal CD8 ekspresyonu B: Düşük ($<\%10$) stromal CD8 ekspresyonu (DAB, x200)



Resim 10: İntraepitelyal CD8 ekspresyonu örnekleri A: Yüksek ($\geq\%1$) intraepitelyal CD8 ekspresyonu B: Düşük ($<\%1$) intraepitelyal CD8 ekspresyonu (DAB, x200)

4.13. CD8 ile Belirlenen Stromal ve İntraepitelyal TİL Oranı ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Yüksek stromal CD8 ekspresyonu gösteren grupta ortalama PD-L1 kombine pozitif skoru %22,2 iken, düşük stromal CD8 ekspresyonu bulunan grupta ortalama PD-L1 kombine pozitif skoru %4,2'dir. Yüksek stromal CD8 ekspresyonu gösteren grupta PD-L1 ekspresyon oranı düşük stromal CD8 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 25).

Yüksek stromal CD8 ekspresyonu bulunan grupta yüksek VISTA ekspresyonu vakaların %78,3'ünde görülürken, düşük stromal CD8 ekspresyonu bulunan grupta yüksek VISTA ekspresyonu vakaların %42,4'ünde görülmüştür. Yüksek stromal CD8 ekspresyonu gösteren grupta VISTA ekspresyon oranı düşük stromal CD8 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 25).

Yüksek stromal CD8 ekspresyonu bulunan grupta 10 mikroskopik BBA'da bulunan ortalama LAG-3 pozitif hücre sayısı 36.0 iken, düşük stromal CD8 ekspresyonu bulunan grupta 10 mikroskopik BBA'da bulunan ortalama LAG-3 pozitif hücre sayısı 4.3'tür. Yüksek stromal CD8 ekspresyonu gösteren grubun LAG-3 ekspresyonu düşük stromal CD8 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir (Tablo 25).

Yüksek ve düşük stromal CD8 ekspresyonu gösteren gruplarda GAL-3 ekspresyon dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 25).

Tablo 25: CD8 ile belirlenen stromal TİL oranı ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 ekspresyonunun karşılaştırılması

		Düşük Stromal CD8		Yüksek Stromal CD8		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
PD-L1	(-)	182	38,8%	1	1,7%	0,000 ^{X²}
Ekspresyonu (%)	(+)	287	61,2%	59	98,3%	
PD-L1 Ekspresyonu (%)		4,2 ± 9,0		22,2 ± 20,9		0,000 ^m
	<%1	270	57,6%	13	21,7%	0,000 ^{X²}
VISTA	%1-5	154	32,8%	25	41,7%	
ekspresyonu	%6-10	44	9,4%	18	30,0%	
	>%10	1	0,2%	4	6,7%	
LAG-3	Yok	395	84,2%	28	46,7%	0,000 ^{X²}
Ekspresyonu	Var	74	15,8%	32	53,3%	
LAG-3 (+) hücre sayısı/10 BBA		4,3 ± 14,9		36,0 ± 74,8		0,000 ^m
GAL-3	Düşük	347	74,0%	38	63,3%	0,081 ^{X²}
Ekspresyonu	Yüksek	122	26,0%	22	36,7%	

^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test

Yüksek intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren grupta ortalama PD-L1 kombine pozitif skoru %9,6 iken, düşük intraepitelyal CD8 ekspresyonu bulunan grupta ortalama PD-L1 kombine pozitif skoru %3,9'dur. Yüksek intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren grupta PD-L1 ekspresyon oranı düşük intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 26).

Yüksek intraepitelyal CD8 ekspresyonu bulunan grupta yüksek VISTA ekspresyonu vakaların %56,4'ünde görülürken, düşük intraepitelyal CD8 ekspresyonu bulunan grupta yüksek VISTA ekspresyonu vakaların %39,5'inde görülmüştür. Yüksek intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren grupta VISTA ekspresyon oranı düşük intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 26).

Yüksek intraepitelyal CD8 ekspresyonu bulunan grupta 10 mikroskopik BBA'da bulunan ortalama LAG-3 pozitif hücre sayısı 13.4 iken, düşük intraepitelyal CD8 ekspresyonu bulunan grupta 10 mikroskopik BBA'da bulunan ortalama LAG-3 pozitif hücre sayısı 4.0'dır. Yüksek intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren grubun LAG-3 ekspresyonu düşük intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir (Tablo 26).

Yüksek ve düşük intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren gruplarda GAL-3 ekspresyon dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 26).

Tablo 26: CD8 ile belirlenen intraepitelyal TİL oranı ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 ekspresyonunun karşılaştırılması

		Düşük İntraepitelyal CD8		Yüksek İntraepitelyal CD8		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
PD-L1	(-)	138	44,4%	45	20,6%	0,000 ^{X²}
Ekspresyonu (%)	(+)	173	55,6%	173	79,4%	
PD-L1 Ekspresyonu (%)		3,9 ± 9,5		9,6 ± 14,9		0,000 ^m
	<%1	188	60,5%	95	43,6%	0,000 ^{X²}
VISTA	%1-5	93	29,9%	86	39,4%	
ekspresyonu	%6-10	29	9,3%	33	15,1%	
	>%10	1	0,3%	4	1,8%	
LAG-3	Yok	267	85,9%	156	71,6%	0,000 ^{X²}
Ekspresyonu	Var	44	14,1%	62	28,4%	
LAG-3 (+) hücre sayısı/10 BBA		4,0 ± 15,8		13,4 ± 42,9		0,000 ^m
GAL-3	Düşük	229	73,6%	156	71,6%	0,598 ^{X²}
Ekspresyonu	Yüksek	82	26,4%	62	28,4%	

^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test

4.14. CD8 ile Belirlenen Stromal ve İntraepitelyal TİL Oranı ile Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Yüksek ve düşük stromal CD8 ekspresyonu gösteren gruplarda hastaların yaşı, nüks/metastaz oranı ve ölüm oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 27).

Tablo 27: CD8 ile belirlenen stromal TİL oranı ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		Düşük Stromal CD8		Yüksek Stromal CD8		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Yaş		59,0 ± 9,9		60,6 ± 9,4		0,276 ^t
Nüks/Metastaz	Yok	438	93,4%	54	90,0%	0,332 ^{x²}
	Var	31	6,6%	6	10,0%	
Ölüm	Yok	367	78,3%	49	81,7%	0,543 ^{x²}
	Var	102	21,7%	11	18,3%	

^t t test / ^m Mann-Whitney U test/ ^{x²} Ki-kare test

Yüksek intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren grupta hastaların ortalama yaşı 60.3, düşük intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren grupta hastaların ortalama yaşı 58.3'tür. Yüksek intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren grupta hastaların yaşı düşük intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı (p < 0.05) olarak daha yüksektir (Tablo 28).

Yüksek ve düşük intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren gruplarda nüks/metastaz oranı ve ölüm oranı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir (Tablo 28).

Tablo 28: CD8 ile belirlenen intraepitelyal TİL oranı ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		Düşük İntraepitelyal CD8		Yüksek İntraepitelyal CD8		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Yaş		58,3 ± 10,0		60,3 ± 9,7		0,011 ^t
Nüks/Metastaz	Yok	291	93,6%	201	92,2%	0,544 ^{x²}
	Var	20	6,4%	17	7,8%	
Ölüm	Yok	240	77,2%	176	80,7%	0,325 ^{x²}
	Var	71	22,8%	42	19,3%	

^t t test / ^m Mann-Whitney U test/ ^{x²} Ki-kare test

4.15. CD163 ile Belirlenen TİM Sayısı ile Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması

Vakaların %81,1'inde yüksek, %18,9'unda düşük CD163 ekspresyonu saptanmıştır (Resim 11). Yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grupta endometrioid karsinom oranı düşük CD163 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktür. Yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grupta seröz karsinom oranı düşük CD163 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir. Yüksek ve düşük CD163 ekspresyonu gösteren gruplarda andiferansiye karsinom, dediferansiye karsinom, mikst karsinom ve şeffaf hücreli karsinom histolojik tiplerinde anlamlı ($p > 0.05$) farklılık görülmemiştir (Tablo 29).

Yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grupta ortalama tümör çapı 3,5 cm iken, düşük CD163 ekspresyonu gösteren grupta ortalama tümör çapı 2,5 cm'dir. Yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grupta tümör boyutu anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. Yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grupta vakaların %24,5'inde lenfovasküler invazyon görülürken, düşük CD163 ekspresyonu gösteren grupta vakaların %8,0'ında lenfovasküler invazyon saptanmıştır. Yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grupta vakaların ortalama myometrial invazyonu %35,9 iken, düşük CD163 ekspresyonu gösteren grupta vakaların ortalama myometrial invazyonu %25,8'dir. Yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grupta lenfovasküler invazyon ve myometrial invazyon oranı düşük CD163 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir. Yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grupta tümör derecesi, patolojik tümör

evresi, FIGO tümör evresi ve tümörün serozaya uzaklığı düşük CD163 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 29).

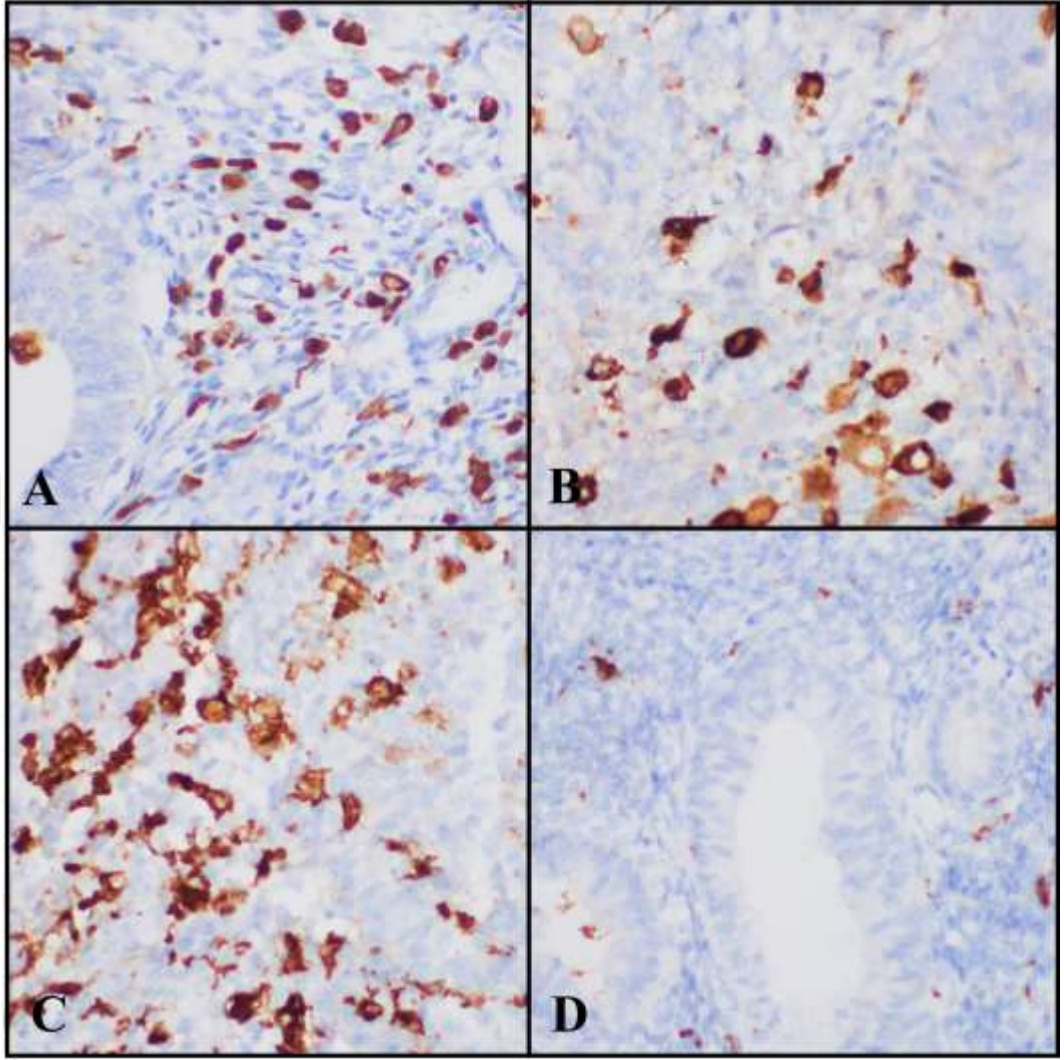
Yüksek ve düşük CD163 ekspresyonu gösteren gruplarda MELF paterninde invazyon varlığı, korpus serviks invazyonu oranı, parametrial tutulum oranı ve lenf nodu metastazı varlığı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 29).



Tablo 29: CD163 ile belirlenen TİM sayısı ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

		Düşük CD163 Ekspresyonu		Yüksek CD163 Ekspresyonu		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Tümörün Histolojik Tipi	Andiferansiye	0	0,0%	5	1,2%	0,589 ^{X²}
	Dediferansiye	0	0,0%	7	1,6%	0,357 ^{X²}
	Endometrioid	97	97,0%	360	83,9%	0,001 ^{X²}
	Mikst	0	0,0%	13	3,0%	0,078 ^{X²}
	Seröz	3	3,0%	39	9,1%	0,042 ^{X²}
	Şeffaf hücreli	0	0,0%	5	1,2%	0,589 ^{X²}
Tümör Boyutu (cm)		2,5 ± 1,8		3,5 ± 2,1		0,000 ^m
Tümör Derecesi	1	51	51,0%	114	26,6%	0,000 ^{X²}
	2	39	39,0%	193	45,0%	
	3	10	10,0%	122	28,4%	
Patolojik Tümör Evresi (pT)	0	0	0,0%	2	0,5%	0,039 ^{X²}
	1	85	85,0%	317	74,2%	
	2	8	8,0%	62	14,5%	
	3	7	7,0%	46	10,8%	
FIGO Evresi	IA	73	73,0%	235	55,2%	0,033 ^{X²}
	IB	9	9,0%	67	15,7%	
	II	7	7,0%	44	10,3%	
	IIIA	1	1,0%	8	1,9%	
	IIIB	3	3,0%	22	5,2%	
	IIIC	7	7,0%	50	11,7%	
Lenfovasküler İnvazyon Varlığı	Yok	92	92,0%	324	75,5%	0,000 ^{X²}
	Var	8	8,0%	105	24,5%	
MELF İnvazyon Paterni	Yok	94	94,0%	405	94,4%	0,875 ^{X²}
	Var	6	6,0%	24	5,6%	
Korpus Serviks İnvazyonu	Yok	87	87,0%	344	80,2%	0,114 ^{X²}
	Var	13	13,0%	85	19,8%	
<i>Korpus Serviks İnvazyonu</i>	<i>Stromal</i>	9	69,2%	57	67,1%	
	<i>Stromal ve Glandüler</i>	4	30,8%	28	32,9%	
Myometrial İnvazyon (%)		25,8 ± 28,9		35,9 ± 30,1		0,000 ^m
Tümörün Serozaya Uzaklığı (mm)		6,6 ± 6,9		8,2 ± 6,6		0,015 ^m
Parametrial Tutulum	Yok	94	94,0%	398	92,8%	0,665 ^{X²}
	Var	6	6,0%	31	7,2%	
<i>Parametrial Tutulum</i>	<i>Sol</i>	3	50,0%	10	32,3%	
	<i>Sağ</i>	1	16,7%	7	22,6%	
	<i>Bilateral</i>	2	33,3%	13	41,9%	
Lenf Nodu Metastazı	Yok	93	93,0%	379	88,3%	0,176 ^{X²}
	Var	7	7,0%	50	11,7%	
Metastatik Lenf Nodu Sayısı		2,0 ± 1,2		2,9 ± 2,7		0,728 ^m

^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test



Resim 11: CD163 ekspresyonu örnekleri A, B, C: Yüksek CD163 ekspresyonu (≥ 20 makrofaj/BBA) D: Düşük CD163 ekspresyonu (< 20 makrofaj/BBA) (DAB, x400)

4.16. CD163 ile Belirlenen TİM Sayısı ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grupta ortalama PD-L1 kombine pozitif skoru %7,4 iken, düşük CD163 ekspresyonu bulunan grupta ortalama PD-L1 kombine pozitif skoru %1,2'dir. Yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grupta PD-L1 ekspresyon oranı düşük CD163 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 30).

Yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grupta vakaların %51,0'inde yüksek VISTA ekspresyonu görülürken düşük CD163 ekspresyonu gösteren grupta vakaların %27'sinde yüksek VISTA ekspresyonu görülmüştür. Yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grupta VISTA ekspresyon oranı düşük CD163 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 30).

Yüksek CD163 ekspresyonu bulunan grupta 10 mikroskopik BBA'da bulunan ortalama LAG-3 pozitif hücre sayısı 9.6 iken, düşük CD163 ekspresyonu bulunan grupta 10 mikroskopik BBA'da bulunan ortalama LAG-3 pozitif hücre sayısı 0.4'tür. Yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grubun LAG-3 ekspresyonu düşük CD163 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir (Tablo 30).

Yüksek ve düşük CD163 ekspresyonu gösteren gruplarda GAL-3 ekspresyon dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 30).

Tablo 30: CD163 ile belirlenen TİM sayısı ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 ekspresyonunun karşılaştırılması

		Düşük CD163		Yüksek CD163		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
PD-L1	(-)	68	68,0%	115	26,8%	0,000 ^{X²}
Ekspresyonu (%)	(+)	32	32,0%	314	73,2%	
PD-L1 Ekspresyonu (%)		1,2 ± 2,6		7,4 ± 13,4		0,000 ^m
	<%1	73	73,0%	210	49,0%	0,000 ^{X²}
VISTA	%1-5	25	25,0%	154	35,9%	
ekspresyonu	%6-10	2	2,0%	60	14,0%	
	>%10	0	0,0%	5	1,2%	
LAG-3	Yok	97	97,0%	326	76,0%	0,000 ^{X²}
Ekspresyonu	Var	3	3,0%	103	24,0%	
LAG-3 (+) hücre sayısı/10 BBA		0,4 ± 2,1		9,6 ± 33,5		0,000 ^m
GAL-3	Düşük	73	73,0%	312	72,7%	0,956 ^{X²}
Ekspresyonu	Yüksek	27	27,0%	117	27,3%	

^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test

4.17. CD163 ile Belirlenen TİM Sayısı ile Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grupta hastaların ortalama yaşı 59.8, düşük CD163 ekspresyonu gösteren grupta hastaların ortalama yaşı 56.5 olup, yüksek CD163 ekspresyonu olan grupta hastaların yaşı düşük CD163 ekspresyonu olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir. Yüksek CD163 ekspresyonu olan gruptaki hastaların %23,3'ü, düşük CD163 ekspresyonu olan gruptaki hastaların %13,0'ı hayatını kaybetmiş olup, yüksek CD163 ekspresyonu olan gruptaki hastaların ölüm oranı düşük CD163 ekspresyonu olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 31).

Yüksek ve düşük CD163 ekspresyonu gösteren gruplarda nüks/metastaz oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 31).

Tablo 31: CD163 ile belirlenen TİM sayısı ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		Düşük CD163 Ekspresyonu		Yüksek CD163 Ekspresyonu		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Yaş		56,5 ± 9,5		59,8 ± 9,9		0,009 ^t
Nüks/Metastaz	Yok	94	94,0%	398	92,8%	0,655 ^{X²}
	Var	6	6,0%	31	7,2%	
Ölüm	Yok	87	87,0%	329	76,7%	0,023 ^{X²}
	Var	13	13,0%	100	23,3%	

^t t test / ^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test

4.18. PD-L1 Ekspresyonu ile Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması

PD-L1 ekspresyonu, vakaların %65,4'ünde pozitif, %34,6'sında negatiftir (Resim 12). PD-L1 ekspresyonu gösteren grupta endometrioid karsinom histolojik tipi PD-L1 ekspresyonu göstermeyen gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktür. PD-L1 ekspresyonu gösteren grupta seröz karsinom histolojik tipi, PD-L1 ekspresyonu göstermeyen gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir. PD-L1 ekspresyonu gösteren ve göstermeyen gruplarda andiferansiye karsinom, dediferansiye karsinom, mikst karsinom ve şeffaf hücreli karsinom histolojik tipleri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 32).

PD-L1 ekspresyonu gösteren grupta tümör derecesi, lenfovasküler invazyon oranı, myometrial invazyon oranı ve lenf nodu metastazı varlığı PD-L1 ekspresyonu göstermeyen gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmış olup, PD-L1 ekspresyonu gösteren ve göstermeyen gruplarda metastatik lenf nodu sayısı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 32).

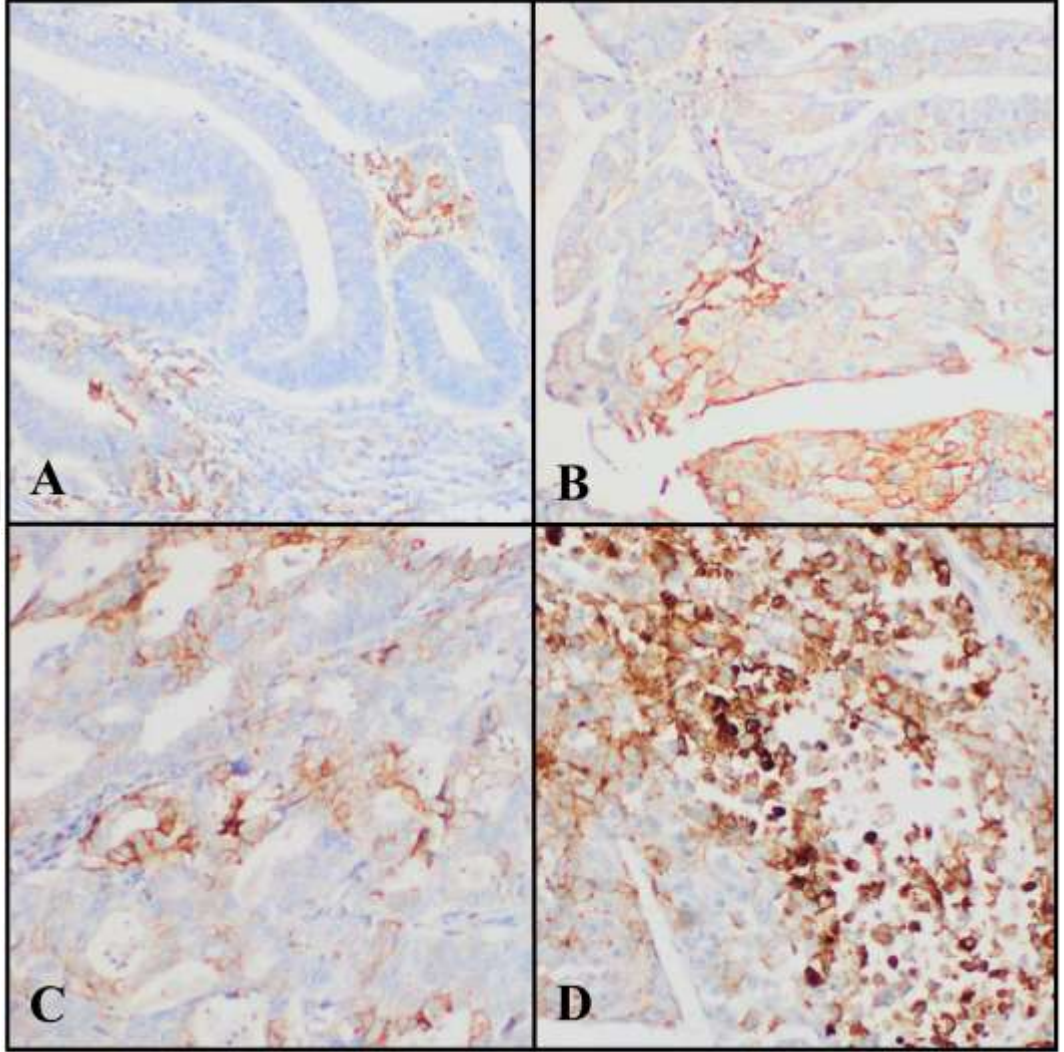
PD-L1 ekspresyonu gösteren ve göstermeyen gruplarda tümör boyutu, patolojik tümör evresi dağılımı, FIGO evre dağılımı, MELF invazyon paterni varlığı, korpus serviks invazyonu oranı, tümörün serozaya uzaklığı, parametrial tutulum oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 32).



Tablo 32: PD-L1 ekspresyonu ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

		PD-L1		PD-L1		p
		Ekspresyonu (-)		Ekspresyonu (+)		
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Tümörün Histolojik Tipi	Andiferansiye	0	0,0%	5	1,4%	0,169 ^{X²}
	Dediferansiye	0	0,0%	7	2,0%	0,053 ^{X²}
	Endometrioid	173	94,5%	284	82,1%	0,000 ^{X²}
	Mikst	3	1,6%	10	2,9%	0,377 ^{X²}
	Seröz	5	2,7%	37	10,7%	0,001 ^{X²}
	Şeffaf hücreli	2	1,1%	3	0,9%	1,000 ^{X²}
Tümör Boyutu (cm)		3,0 ± 1,9		3,4 ± 2,2		0,054 ^m
Tümör Derecesi	1	76	41,5%	89	25,7%	0,000 ^{X²}
	2	83	45,4%	149	43,1%	
	3	24	13,1%	108	31,2%	
Patolojik Tümör Evresi (pT)	0	1	0,5%	1	0,3%	0,832 ^{X²}
	1	140	76,9%	262	75,9%	
	2	23	12,6%	47	13,6%	
	3	18	9,9%	35	10,1%	
FIGO Evresi	IA	111	61,3%	197	57,1%	0,625 ^{X²}
	IB	24	13,3%	52	15,1%	
	II	19	10,5%	32	9,3%	
	IIIA	6	3,3%	3	0,9%	
	IIIB	8	4,4%	17	4,9%	
	IIIC	13	7,2%	44	12,8%	
Lenfovasküler İnvazyon Varlığı	Yok	162	88,5%	254	73,4%	0,000 ^{X²}
	Var	21	11,5%	92	26,6%	
MELF İnvazyon Paterni	Yok	177	96,7%	322	93,1%	0,084 ^{X²}
	Var	6	3,3%	24	6,9%	
Korpus Serviks İnvazyonu	Yok	151	82,5%	280	80,9%	0,655 ^{X²}
	Var	32	17,5%	66	19,1%	
<i>Korpus Serviks İnvazyonu</i>	<i>Stromal</i>	24	75,0%	42	63,6%	
	<i>Stromal ve Glandüler</i>	8	25,0%	24	36,4%	
Myometrial İnvazyon (%)		30,1 ± 29,9		35,9 ± 30,0		0,012 ^m
Tümörün Serozaya Uzaklığı (mm)		7,6 ± 7,5		8,0 ± 6,3		0,157 ^m
Parametrial	Yok	172	94,0%	320	92,5%	0,519 ^{X²}
Tutulum	Var	11	6,0%	26	7,5%	
<i>Parametrial Tutulum</i>	<i>Sol</i>	3	27,3%	10	38,5%	
	<i>Sağ</i>	3	27,3%	5	19,2%	
	<i>Bilateral</i>	5	45,5%	10	38,5%	
Lenf Nodu	Yok	170	92,9%	302	87,3%	0,048 ^{X²}
Metastazi	Var	13	7,1%	44	12,7%	
Metastatik Lenf Nodu Sayısı		1,9 ± 1,2		3,0 ± 2,8		0,333 ^m

^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test



Resim 12: PD-L1 ekspresyonu örnekleri A: Endometrioid karsinom, KPS: %5, B: endometrioid karsinom, KPS: %10, C: Seröz karsinom, KPS: %40, D: Dediferansiye karsinom, KPS: %80 (DAB, x200)

4.19. PD-L1 Ekspresyonu ile VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonlarının Karşılaştırılması

PD-L1 ekspresyonu bulunan grupta vakaların %58,4'ü yüksek VISTA ekspresyonu gösterirken, PD-L1 ekspresyonu bulunmayan grupta vakaların %24,0'ı yüksek VISTA ekspresyonu göstermiştir. PD-L1 ekspresyonu gösteren grupta VISTA ekspresyon oranı PD-L1 ekspresyonu göstermeyen gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 33).

PD-L1 ekspresyonu bulunan grupta 10 mikroskopik BBA'da bulunan ortalama LAG-3 pozitif hücre sayısı 11.8 iken, PD-L1 ekspresyonu bulunmayan grupta 10 mikroskopik BBA'da bulunan ortalama LAG-3 pozitif hücre sayısı 0.3'tür. PD-L1 ekspresyonu gösteren grubun LAG-3 ekspresyonu PD-L1 ekspresyonu göstermeyen gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir (Tablo 33).

PD-L1 ekspresyonu gösteren ve göstermeyen gruplarda GAL-3 ekspresyon dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 33).

Tablo 33: PD-L1 ekspresyonu ile VISTA, LAG-3 ve GAL-3 ekspresyonlarının karşılaştırılması

		PD-L1		PD-L1		p
		Ekspresyonu (-)		Ekspresyonu (+)		
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
VISTA ekspresyonu	<%1	139	76,0%	144	41,6%	0,000 ^{X²}
	%1-5	39	21,3%	140	40,5%	
	%6-10	5	2,7%	57	16,5%	
	>%10	0	0,0%	5	1,4%	
LAG-3	Yok	176	96,2%	247	71,4%	0,000 ^{X²}
Ekspresyonu	Var	7	3,8%	99	28,6%	
LAG-3 (+) hücre sayısı/10 BBA		0,3 ± 2,0		11,8± 36,9		0,000 ^m
GAL-3	Düşük	135	73,8%	250	72,3%	0,709 ^{X²}
Ekspresyonu	Yüksek	48	26,2%	96	27,7%	

^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test

4.20. PD-L1 Ekspresyonu ile Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

PD-L1 ekspresyonu gösteren ve göstermeyen gruplarda hastaların yaşı, nüks/metastaz oranı ve ölüm oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 34).

Tablo 34: PD-L1 ekspresyonu ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		PD-L1		PD-L1		p
		Ekspresyonu (-)		Ekspresyonu (+)		
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Yaş		57,9 ± 10,0		59,8± 9,8		0,055 ^t
Nüks/Metastaz	Yok	173	94,5%	319	92,2%	0,316 ^{x²}
	Var	10	5,5%	27	7,8%	
Ölüm	Yok	150	82,0%	266	76,9%	0,174 ^{x²}
	Var	33	18,0%	80	23,1%	

^t t test / ^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test

4.21. VISTA Ekspresyonu ile Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması

Vakaların %46,5'inde yüksek, %53,5'inde düşük VISTA ekspresyonu görülmüştür (Resim 13). Yüksek VISTA ekspresyonu gösteren grupta endometrioid karsinom oranı düşük VISTA ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük, yüksek VISTA ekspresyonu gösteren grupta seröz karsinom oranı düşük VISTA ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek olup, yüksek ve düşük VISTA ekspresyonu gösteren gruplarda andiferansiye karsinom, dediferansiye karsinom, mikst karsinom ve şeffaf hücreli karsinom histolojik tipleri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 35).

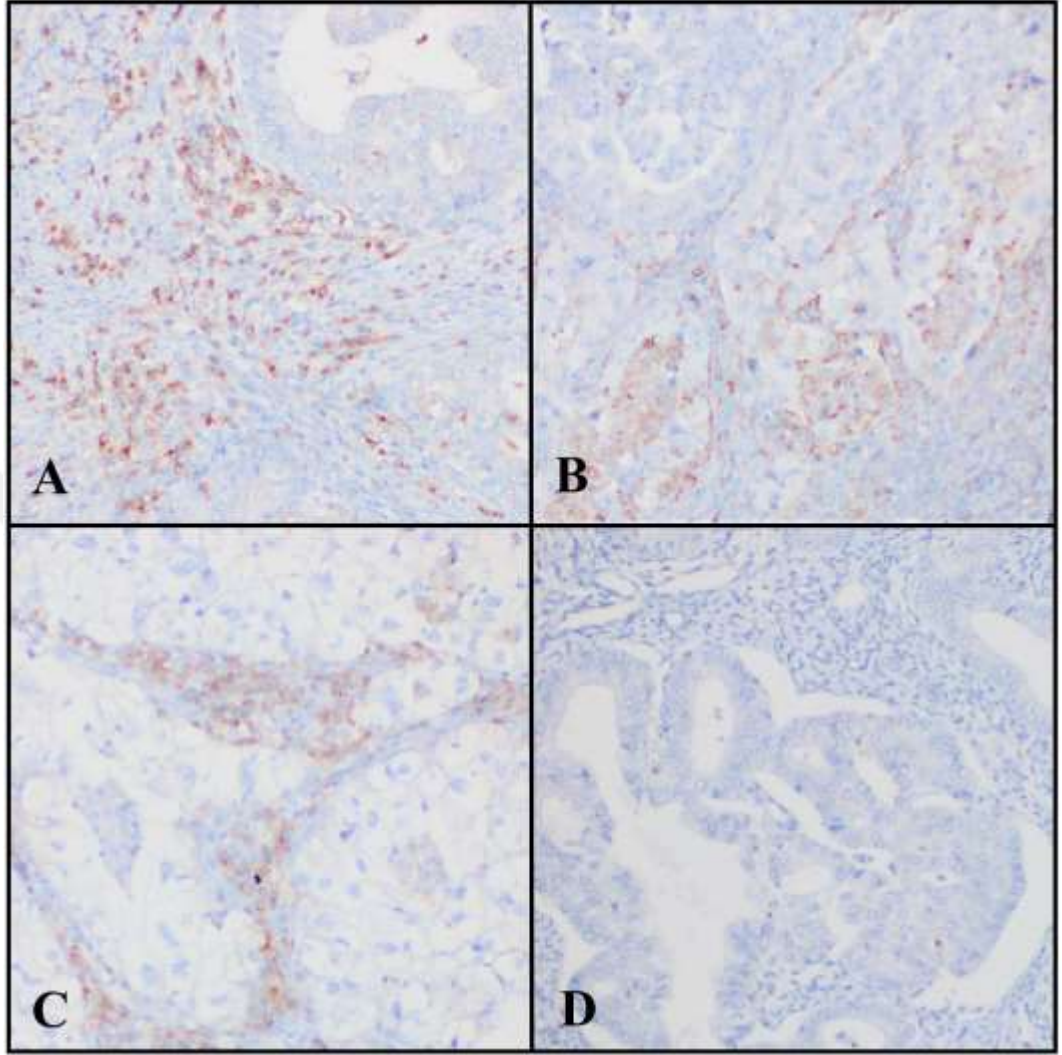
Yüksek VISTA ekspresyonu gösteren grupta tümör derecesi, FIGO tümör evresi, lenfovasküler invazyon oranı, MELF invazyon paterni varlığı, myometrial invazyon oranı ve lenf nodu metastazı varlığı düşük VISTA ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak, metastatik lenf nodu sayısı yüksek ve düşük VISTA ekspresyonu gösteren gruplar arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 35).

Yüksek ve düşük VISTA ekspresyonu gösteren gruplarda tümör boyutu, patolojik tümör evresi dağılımı, korpus serviks invazyonu varlığı, tümörün serozaya uzaklığı ve parametrial tutulum oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 35).

Tablo 35: VISTA ekspresyonu ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

		Düşük VISTA Ekspresyonu		Yüksek VISTA Ekspresyonu		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Tümörün Histolojik Tipi	Andiferansiye	2	0,7%	3	1,2%	0,543 ^{X²}
	Dediferansiye	4	1,4%	3	1,2%	0,846 ^{X²}
	Endometrioid	253	89,4%	204	82,9%	0,030 ^{X²}
	Mikst	6	2,1%	7	2,8%	0,591 ^{X²}
	Seröz	15	5,3%	27	11,0%	0,016 ^{X²}
	Şeffaf hücreli	3	1,1%	2	0,8%	0,770 ^{X²}
Tümör Boyutu (cm)		3,3 ± 2,1		3,4 ± 2,1		0,393 ^m
Tümör Derecesi	1	103	36,4%	62	25,2%	0,000 ^{X²}
	2	122	43,1%	110	44,7%	
	3	58	20,5%	74	30,1%	
Patolojik Tümör Evresi (pT)	0	1	0,4%	1	0,4%	0,815 ^{X²}
	1	214	76,2%	188	76,4%	
	2	40	14,2%	30	12,2%	
	3	26	9,3%	27	11,0%	
FIGO Evresi	IA	170	60,7%	138	56,1%	0,001 ^{X²}
	IB	38	13,6%	38	15,4%	
	II	32	11,4%	19	7,7%	
	IIIA	6	2,1%	3	1,2%	
	IIIB	15	5,4%	10	4,1%	
	IIIC	19	6,8%	38	15,4%	
Lenfovasküler İnvazyon Varlığı	Yok	232	82,0%	184	74,8%	0,044 ^{X²}
	Var	51	18,0%	62	25,2%	
MELF İnvazyon Paterni	Yok	273	96,5%	226	91,9%	0,023 ^{X²}
	Var	10	3,5%	20	8,1%	
Korpus Serviks İnvazyonu	Yok	230	81,3%	201	81,7%	0,898 ^{X²}
	Var	53	18,7%	45	18,3%	
<i>Korpus Serviks İnvazyonu</i>	<i>Stromal</i>	36	67,9%	30	66,7%	
	<i>Stromal ve Glandüler</i>	17	32,1%	15	33,3%	
Myometrial İnvazyon (%)		31,1 ± 29,6		37,2 ± 30,3		0,010 ^m
Tümörün Serozaya Uzaklığı (mm)		7,6 ± 6,8		8,2 ± 6,5		0,239 ^m
Parametrial Tutulum	Yok	263	92,9%	229	93,1%	0,944 ^{X²}
	Var	20	7,1%	17	6,9%	
<i>Parametrial Tutulum</i>	<i>Sol</i>	6	30,0%	7	41,2%	
	<i>Sağ</i>	4	20,0%	4	23,5%	
	<i>Bilateral</i>	9	45,0%	6	35,3%	
Lenf Nodu Metastazi	Yok	264	93,3%	208	84,6%	0,001 ^{X²}
	Var	19	6,7%	38	15,4%	
Metastatik Lenf Nodu Sayısı		1,9 ± 1,5		3,2 ± 2,9		0,063 ^m

^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test



Resim 13: VISTA ekspresyonu örnekleri A, B, C: Yüksek VISTA ekspresyonu ($\geq 1\%$), sırasıyla endometrioid, seröz, şeffaf hücreli karsinom, D: Düşük VISTA ekspresyonu, endometrioid karsinom ($< 1\%$) (DAB, x200)

4.22. VISTA Ekspresyonu ile Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Yüksek ve düşük VISTA ekspresyonu gösteren gruplar arasında hastaların yaşı, nüks/metastaz oranı ve ölüm oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 36).

Tablo 36: VISTA ekspresyonu ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		Düşük VISTA Ekspresyonu		Yüksek VISTA Ekspresyonu		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Yaş		58,6 ± 9,8		59,8 ± 10,0		0,195 ^t
Nüks/Metastaz	Yok	265	93,6%	227	92,3%	0,540 ^{x²}
	Var	18	6,4%	19	7,7%	
Ölüm	Yok	223	78,8%	193	78,5%	0,923 ^{x²}
	Var	60	21,2%	53	21,5%	

^t t test / ^m Mann-Whitney U test/ ^{x²} Ki-kare test

4.23. LAG-3 Ekspresyonu ile Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması

Çalışmadaki vakaların %20'si LAG-3 ekspresyonu gösterirken, %80'inde LAG-3 ekspresyonu izlenmemiştir (Resim 14). LAG-3 ekspresyonu gösteren grupta endometrioid karsinom histolojik tip oranı LAG-3 ekspresyonu göstermeyen gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük, LAG-3 ekspresyonu gösteren grupta andiferansiye karsinom ve dediferansiye karsinom histolojik tiplerinin oranı LAG-3 ekspresyonu göstermeyen gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak yüksek olup, LAG-3 ekspresyonu gösteren ve göstermeyen gruplarda seröz karsinom, şeffaf hücreli karsinom ve mikst karsinom histolojik tiplerinde anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 37).

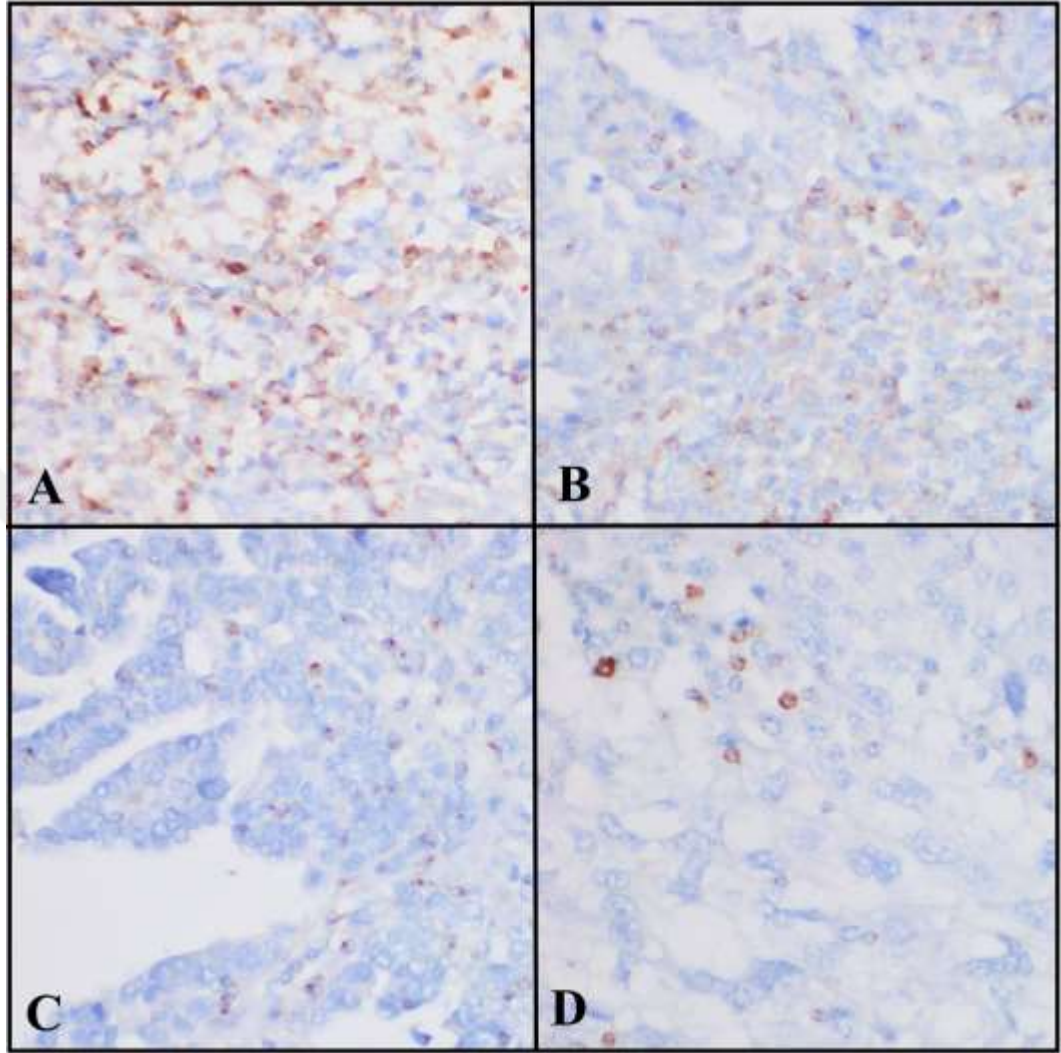
LAG-3 ekspresyonu gösteren grupta tümör derecesi LAG-3 ekspresyonu göstermeyen gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir (Tablo 37).

LAG-3 ekspresyonu gösteren ve göstermeyen gruplarda tümör boyutu, patolojik tümör evresi dağılımı, FIGO evresi dağılımı, lenfovasküler invazyon oranı, MELF paterninde invazyon varlığı, korpus serviks invazyon oranı, myometrial invazyon oranı, tümörün serozaya uzaklığı, parametrial tutulum oranı ve lenf nodu metastazı varlığı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 37).

Tablo 37: LAG-3 ekspresyonu ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

		LAG-3		LAG-3		p
		Ekspresyonu (-)		Ekspresyonu (+)		
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Tümörün Histolojik Tipi	Andiferansiye	2	0,5%	3	2,8%	0,025 ^{X²}
	Dediferansiye	2	0,5%	5	4,7%	0,001 ^{X²}
	Endometrioid	372	87,9%	85	80,2%	0,037 ^{X²}
	Mikst	12	2,8%	1	0,9%	0,260 ^{X²}
	Seröz	31	7,3%	11	10,4%	0,299 ^{X²}
	Şeffaf hücreli	4	0,9%	1	0,9%	1,000 ^{X²}
Tümör Boyutu (cm)		3,2 ± 2,0		3,6 ± 2,4		0,149 ^m
Tümör Derecesi	1	148	35,0%	17	16,0%	0,000 ^{X²}
	2	185	43,7%	47	44,3%	
	3	90	21,3%	42	39,6%	
Patolojik Tümör Evresi (pT)	0	2	0,5%	0	0,0%	0,750 ^{X²}
	1	319	75,8%	83	78,3%	
	2	58	13,8%	12	11,3%	
	3	42	10,0%	11	10,4%	
FIGO Evresi	IA	244	58,1%	64	60,4%	0,784 ^{X²}
	IB	61	14,5%	15	14,2%	
	II	45	10,7%	6	5,7%	
	IIIA	8	1,9%	1	0,9%	
	IIIB	19	4,5%	6	5,7%	
	IIIC	43	10,2%	14	13,2%	
Lenfovasküler İnvazyon Varlığı	Yok	340	80,4%	76	71,7%	0,051 ^{X²}
	Var	83	19,6%	30	28,3%	
MELF İnvazyon Paterni	Yok	395	93,4%	104	98,1%	0,060 ^{X²}
	Var	28	6,6%	2	1,9%	
Korpus Serviks İnvazyonu	Yok	342	80,9%	89	84,0%	0,461 ^{X²}
	Var	81	19,1%	17	16,0%	
<i>Korpus Serviks İnvazyonu</i>	<i>Stromal</i>	56	69,1%	10	58,8%	
	<i>Stromal ve Glandüler</i>	25	30,9%	7	41,2%	
Myometrial İnvazyon (%)		33,6 ± 30,4		35,3 ± 28,9		0,393 ^m
Tümörün Serozaya Uzaklığı (mm)		8,0 ± 6,9		7,6 ± 5,9		0,786 ^m
Parametrial Tutulum	Yok	393	92,9%	99	93,4%	0,860 ^{X²}
	Var	30	7,1%	7	6,6%	
<i>Parametrial Tutulum</i>	<i>Sol</i>	11	36,7%	2	28,6%	
	<i>Sağ</i>	7	23,3%	1	14,3%	
	<i>Bilateral</i>	11	36,7%	4	57,1%	
Lenf Nodu Metastazı	Yok	380	89,8%	92	86,8%	0,366 ^{X²}
	Var	43	10,2%	14	13,2%	
Metastatik Lenf Nodu Sayısı		3,1 ± 2,8		1,7 ± 1,1		0,083 ^m

^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test



Resim 14: LAG-3 ekspresyonu örnekleri A, B: Endometrioid karsinom, C: Seröz karsinom, D: Mikst karsinom-Şeffaf hücreli karsinom komponenti (10 BBA'daki LAG-3 pozitif hücre sayıları sırasıyla; 500, 150, 80, 70) (DAB, x400)

4.24. LAG-3 Ekspresyonu ile Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

LAG-3 ekspresyonu gösteren ve göstermeyen gruplarda hastaların yaşı, nüks/metastaz varlığı ve ölüm oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 38).

Tablo 38: LAG-3 ekspresyonu ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		LAG-3		LAG-3		p
		Ekspresyonu (-)		Ekspresyonu (+)		
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Yaş		59,1 ± 9,7		59,3 ± 10,5		0,850 ^t
Nüks/Metastaz	Yok	396	93,6%	96	90,6%	0,271 ^{x²}
	Var	27	6,4%	10	9,4%	
Ölüm	Yok	338	79,9%	78	73,6%	0,156 ^{x²}
	Var	85	20,1%	28	26,4%	

^t t test / ^m Mann-Whitney U test/ ^{x²} Ki-kare test

4.25. GAL-3 Ekspresyonu ile Histopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması

Çalışmadaki vakaların %27,2 yüksek, %72,8 düşük GAL-3 ekspresyonu göstermiştir (Resim 15). Yüksek GAL-3 ekspresyonu olan grupta endometrioid karsinom histolojik tipinin oranı düşük GAL-3 ekspresyonu olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir. Yüksek GAL-3 ekspresyonu olan grupta seröz karsinom histolojik tipinin oranı düşük GAL-3 ekspresyonu olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktür. Yüksek ve düşük GAL-3 ekspresyonu gösteren gruplarda andiferansiye karsinom, dediferansiye karsinom, şeffaf hücreli karsinom ve mikst karsinom histolojik tipleri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 39).

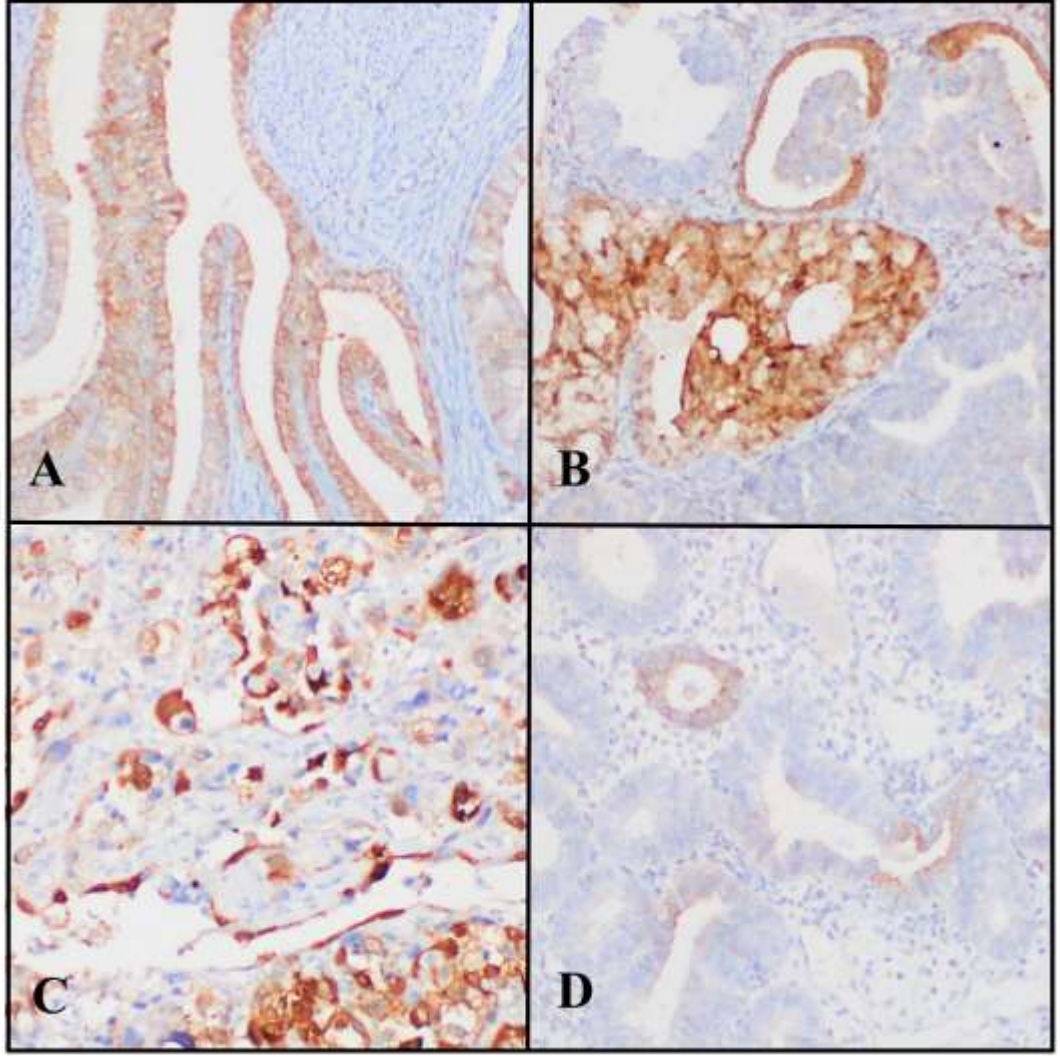
Yüksek GAL-3 ekspresyonu olan grupta olguların %9,0'ında, düşük GAL-3 ekspresyonu gösteren grupta olguların %4,4'ünde MELF paterninde invazyon görülmüştür. Yüksek GAL-3 ekspresyonu olan grupta MELF invazyon paterni varlığı, düşük GAL-3 ekspresyonu olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 39).

Yüksek ve düşük GAL-3 ekspresyonu gösteren gruplarda tümör boyutu, tümör derecesi, patolojik evre dağılımı, FIGO evre dağılımı, lenfovasküler invazyon oranı, korpus serviks invazyon oranı, myometrial invazyon oranı, tümörün serozaya uzaklığı, parametrial tutulum oranı ve lenf nodu metastazı varlığı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 39).

Tablo 39: GAL-3 ekspresyonu ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

		Düşük GAL-3 Ekspresyonu		Yüksek GAL-3 Ekspresyonu		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Tümörün Histolojik Tipi	Andiferansiye	5	1,3%	0	0,0%	0,330 ^{X²}
	Dediferansiye	5	1,3%	2	1,4%	1,000 ^{X²}
	Endometrioid	323	83,9%	134	93,1%	0,006 ^{X²}
	Mikst	11	2,9%	2	1,4%	0,332 ^{X²}
	Seröz	39	10,1%	3	2,1%	0,002 ^{X²}
	Şeffaf hücreli	2	0,5%	3	2,1%	0,127 ^{X²}
Tümör Boyutu (cm)		3,4 ± 2,2		3,1 ± 1,8		0,104 ^m
Tümör Derecesi	1	115	29,9%	50	34,7%	0,185 ^{X²}
	2	166	43,1%	66	45,8%	
	3	104	27,0%	28	19,4%	
Patolojik Tümör Evresi (pT)	0	1	0,3%	1	0,7%	0,258 ^{X²}
	1	288	75,0%	114	79,7%	
	2	52	13,5%	18	12,6%	
	3	43	11,2%	10	7,0%	
FIGO Evresi	IA	222	58,0%	86	60,1%	0,364 ^{X²}
	IB	53	13,8%	23	16,1%	
	II	35	9,1%	16	11,2%	
	IIIA	9	2,3%	0	0,0%	
	IIIB	18	4,7%	7	4,9%	
	IIIC	46	12,0%	11	7,7%	
Lenfovasküler	Yok	296	76,9%	120	83,3%	0,107 ^{X²}
İnvazyon Varlığı	Var	89	23,1%	24	16,7%	
MELF İnvazyon	Yok	368	95,6%	131	91,0%	0,041 ^{X²}
Paterni	Var	17	4,4%	13	9,0%	
Korpus Serviks	Yok	310	80,5%	121	84,0%	0,355 ^{X²}
İnvazyonu	Var	75	19,5%	23	16,0%	
<i>Korpus Serviks</i>		<i>Stromal</i>	47	62,7%	19	82,6%
<i>İnvazyonu</i>		<i>Stromal ve</i>	28	37,3%	4	17,4%
		<i>Glandüler</i>				
Myometrial İnvazyon (%)		35,1 ± 30,3		30,9 ± 29,4		0,126 ^m
Tümörün Serozaya Uzaklığı (mm)		7,8 ± 6,7		8,2 ± 6,7		0,494 ^m
Parametrial	Yok	358	93,0%	134	93,1%	0,978 ^{X²}
Tutulum	Var	27	7,0%	10	6,9%	
<i>Parametrial</i>		<i>Sol</i>	10	37,0%	3	30,0%
<i>Tutulum</i>		<i>Sağ</i>	6	22,2%	2	20,0%
		<i>Bilateral</i>	10	37,0%	5	50,0%
Lenf Nodu	Yok	339	88,1%	133	92,4%	0,155 ^{X²}
Metastazı	Var	46	11,9%	11	7,6%	
Metastatik Lenf Nodu Sayısı		2,9 ± 2,8		2,1 ± 1,4		0,652 ^m

^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test



Resim 15: GAL-3 ekspresyonu örnekleri A, B, C: Yüksek GAL-3 ekspresyonu ($\geq\%10$), sırasıyla endometrioid, seröz ve şeffaf hücreli karsinom, D: Düşük GAL-3 ekspresyonu ($<\%10$), endometrioid karsinom (DAB, x200)

4.26. GAL-3 Ekspresyonu ile Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Yüksek GAL-3 ekspresyonu gösteren grupta vakaların %2,1'inde, düşük GAL-3 ekspresyonu gösteren grupta vakaların %8,8'inde nüks/metastaz görülmüştür. Yüksek GAL-3 ekspresyonu gösteren grupta vakaların %11,8'i, düşük GAL-3 ekspresyonu gösteren grupta vakaların %24,9'u hayatını kaybetmiştir. Yüksek GAL-3 ekspresyonu gösteren grupta nüks/metastaz varlığı ve ölüm oranı düşük GAL-3 ekspresyonu gösteren gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktür (Tablo 40).

Yüksek ve düşük GAL-3 ekspresyonu olan gruplarda hastaların yaşı arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık görülmemiştir (Tablo 40).

Tablo 40: GAL-3 ekspresyonu ile demografik ve klinikopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

		Düşük GAL-3 Ekspresyonu		Yüksek GAL-3 Ekspresyonu		p
		Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%		
Yaş		59,3 ± 9,9		58,8 ± 9,7		0,355 ^t
Nüks/Metastaz	Yok	351	91,2%	141	97,9%	0,007 ^{X²}
	Var	34	8,8%	3	2,1%	
Ölüm	Yok	289	75,1%	127	88,2%	0,001 ^{X²}
	Var	96	24,9%	17	11,8%	

^t t test / ^m Mann-Whitney U test/ ^{X²} Ki-kare test

4.27. Genel ve Hastalısız Sağkalım Analizleri

Cox regresyon analizinde tek değişkenli modelde sağkalım süresini öngörmeye yaş, tümör boyutu, tümörün histolojik tipi, tümör derecesi, lenfovasküler invazyon varlığı, myometrial invazyon yüzdesi, korpus serviks invazyonu varlığı, parametrial tutulum, lenf nodu metastazı varlığı, p53 ekspresyonu, CD163 ekspresyonu, GAL-3 ekspresyonu, patolojik tümör evresi ve metastaz varlığının anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir (Tablo 41).

Cox regresyon analizinde çok değişkenli indirgenmiş modelde sağkalım süresini öngörmeye yaş, tümör boyutu, endometrioid histolojik tip, patolojik tümör evresi ve metastaz varlığının anlamlı-bağımsız ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir (Tablo 41).

Tablo 41: Endometrial karsinom vakalarının tek ve çok değişkenli genel sağkalım analizi

Sağkalım	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	p
Yaş	1,07	1,05 - 1,10	0,000	1,06	1,03 - 1,08	0,000
Tümör Boyutu (cm)	1,26	1,19 - 1,34	0,000	1,10	1,02 - 1,19	0,014
Tümörün Histolojik Tipi	Andiferansiye	3,70	1,17 - 11,67	0,35	0,22 - 0,56	0,000
	Dediferansiye	5,54	2,02 - 15,20			
	Endometrioid	0,21	0,14 - 0,31			
	Mikst	3,53	1,72 - 7,27			
Tipi	Seröz	3,55	2,22 - 5,66	1,78	1,36 - 2,34	0,000
	Şeffaf hücreli	4,59	1,45 - 14,50			
Tümör Derecesi	2,76	2,10 - 3,64	0,000	1,78	1,36 - 2,34	0,000
Patolojik Tümör Evresi	2,18	1,75 - 2,72	0,000			
Lenfovasküler İnvazyon	3,13	2,14 - 4,56	0,000			
Myometrial İnvazyon (%)	1,02	1,01 - 1,02	0,000			
Tümörün Serozaya Uzaklığı (mm)	0,97	0,94 - 1,00	0,052			
MELF İnvazyon Paterni	1,00	0,44 - 2,27	0,992			
Korpus Serviks İnvazyonu	1,91	1,27 - 2,88	0,002			
Parametrial Tutulum	2,95	1,76 - 4,95	0,000			
Lenf Nodu Metastazı	1,86	1,14 - 3,05	0,014			
MSI/MSS	1,45	1,00 - 2,12	0,052			
p53 Ekspresyonu	0,24	0,19 - 0,43	0,000			
Stromal CD3 Ekspresyonu	0,91	0,73 - 1,12	0,368			
İntraepitelyal CD3 Ekspresyonu	0,26	0,04 - 1,55	0,139			
Stromal CD8 Ekspresyonu	0,98	0,80 - 1,20	0,841			
İntraepitelyal CD8 Ekspresyonu	0,86	0,62 - 1,19	0,360			
CD163 Ekspresyonu	1,34	1,03 - 1,75	0,030			
PD-L1 Ekspresyonu (%)	1,00	0,99 - 1,02	0,660			
VISTA Ekspresyonu	1,11	0,86 - 1,44	0,412			
LAG-3 Ekspresyonu	1,00	1,00 - 1,01	0,322			
GAL-3 Ekspresyonu	0,87	0,77 - 0,99	0,035			
Nüks/metastaz	4,27	2,67 - 6,82	0,000	2,70	1,65 - 4,40	0,000

Cox Regresyon (Forward LR)

Cox regresyon analizinde tek değişkenli modelde hastalıksız sağkalım süresini öngörmeye yaş, tümör boyutu, endometrioid ve seröz histolojik tiplerin varlığı, tümör derecesi, lenfovasküler invazyon varlığı, myometrial invazyon yüzdesi, korpus serviks invazyonu, parametrial tutulum varlığı, lenf nodu metastazı, p53 ekspresyonu, GAL-3 ekspresyonu ve patolojik tümör evresinin anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir (Tablo 42).

Cox regresyon analizinde çok değişkenli indirgenmiş modelde hastalıksız sağkalım süresini öngörmeye yaş, endometrioid histolojik tip, lenfovasküler invazyon varlığı ve myometrial invazyon yüzdesinin anlamlı-bağımsız ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir (Tablo 42).

Tablo 42: Endometrial karsinom vakalarının tek ve çok değişkenli hastalıksız sağkalım analizi

Hastalıksız Sağkalım	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	p
Yaş	1,07	1,04 - 1,11	0,000	1,04	1,01 - 1,07	0,045
Tümör Boyutu (cm)	1,27	1,14 - 1,40	0,000			
Andiferansiye	0,05	0,00 - >100	0,721			
Dediferansiye	3,43	0,47 - 25,23	0,226			
Endometrioid	0,26	0,13 - 0,54	0,000	2,72	1,24 - 5,97	0,013
Mikst	1,45	0,20 - 10,58	0,715			
Seröz	4,98	2,34 - 10,62	0,000			
Şeffaf hücreli	0,05	0,00 - >100	0,745			
Tümör Derecesi	3,58	2,13 - 6,02	0,000			
Patolojik Tümör Evresi	2,44	1,67 - 3,56	0,000			
Lenfovasküler İnvazyon	10,14	4,98 - 20,65	0,000	4,68	2,09 - 10,50	0,000
Myometrial İnvazyon (%)	1,03	1,02 - 1,04	0,000	1,02	1,00 - 1,03	0,012
Tümörün Serozaya Uzaklığı (mm)	0,95	0,90 - 1,00	0,057			
MELF İnvazyon Paterni	0,97	0,23 - 4,04	0,967			
Korpus Serviks İnvazyonu	3,53	1,82 - 6,85	0,000			
Parametrial Tutulum	3,21	1,33 - 7,72	0,009			
Lenf Nodu Metastazı	3,02	1,42 - 6,43	0,004			
MSI/MSS	1,23	0,62 - 2,43	0,552			
p53 Ekspresyonu	0,33	0,16 - 0,69	0,003			
Stromal CD3 Ekspresyonu	1,24	0,86 - 1,80	0,250			
İntraepitelyal CD3 Ekspresyonu	1,45	0,68 - 3,07	0,333			
Stromal CD8 Ekspresyonu	1,26	0,88 - 1,80	0,210			
İntraepitelyal CD8 Ekspresyonu	1,17	0,70 - 1,94	0,552			
CD163 Ekspresyonu	1,22	0,76 - 1,94	0,407			
PD-L1 Ekspresyonu (%)	1,02	1,00 - 1,03	0,061			
VISTA Ekspresyonu	1,22	0,79 - 1,87	0,376			
LAG-3 Ekspresyonu	1,00	1,00 - 1,01	0,155			
GAL-3 Ekspresyonu	0,78	0,61 - 0,99	0,039			

Cox Regresyon (Forward LR)

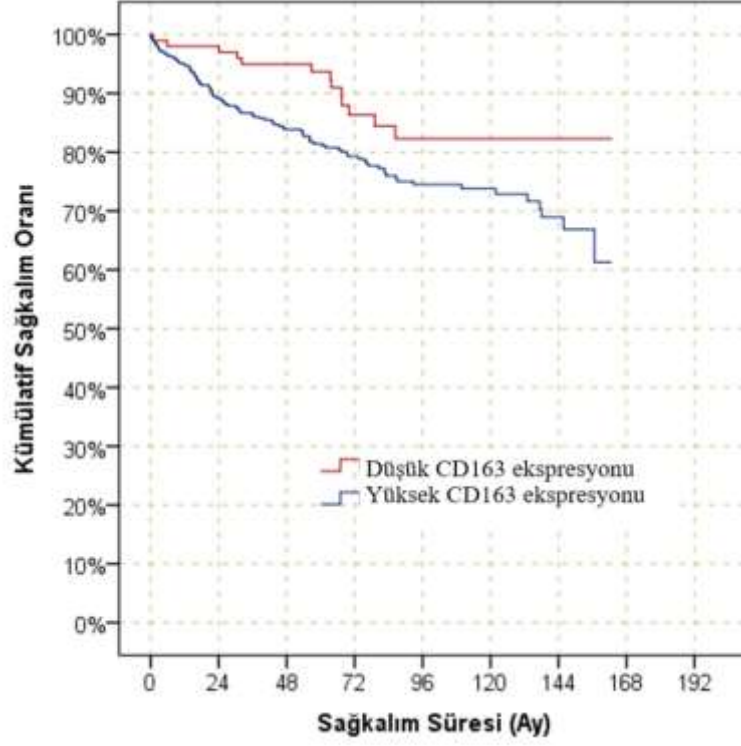
Kaplan-Meier yöntemi ile yapılan tek değişkenli analizlerde yüksek CD163 ekspresyonu gösteren hastaların öngörülen sağkalım süresi 128,6 ay iken, düşük CD163 ekspresyonu gösteren hastaların öngörülen sağkalım süresi 143,9 aydır (Tablo 43). Yüksek CD163 ekspresyonu gösteren hastaların sağkalım süresi anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşüktür (Grafik 1). Kaplan-Meier yöntemi ile yapılan tek değişkenli analizlerde düşük GAL-3 ekspresyonu gösteren hastaların öngörülen sağkalım süresi 128,4 ay iken, yüksek GAL-3 ekspresyonu gösteren hastaların öngörülen sağkalım süresi 140,6 aydır (Tablo 44). Düşük GAL-3 ekspresyonu gösteren hastaların sağkalım süresi anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşüktür (Grafik 1).

Tablo 43: CD163 ekspresyonu ve sağkalım süreleri ile ilişkisi

	Öngörülen Yaşam Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
Düşük CD163 Ekspresyonu	143,99	134,51 - 153,48	0,022
Yüksek CD163 Ekspresyonu	128,64	122,84 - 134,43	
Toplam	131,52	126,45 - 136,59	

Kaplan-Meier (Log Rank)

Grafik 1: CD163 ekspresyonunun kümülatif sağkalım oranı ve sağkalım süresi üzerine etkisi

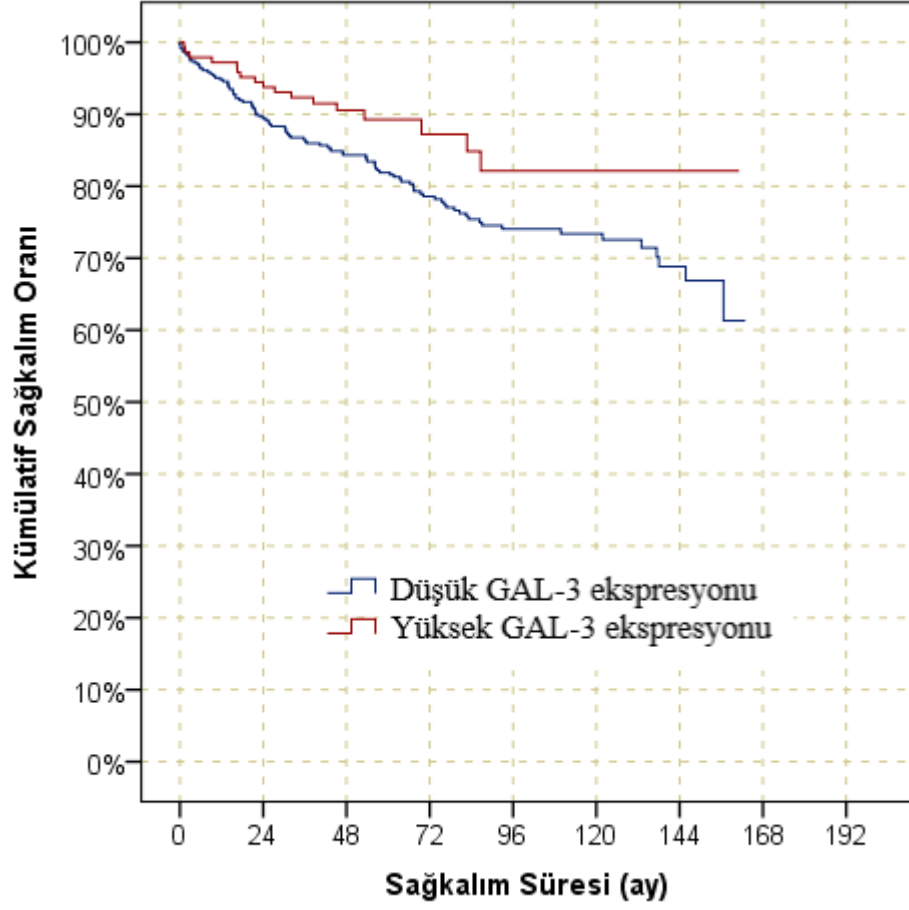


Tablo 44: GAL-3 ekspresyonu ve sağkalım süreleri ile ilişkisi

	Öngörülen Yaşam Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	P
Düşük GAL-3 Ekspresyonu	128,46	122,52 - 134,40	0,030
Yüksek GAL-3 Ekspresyonu	140,69	131,29 - 150,10	
Toplam	131,52	126,45 - 136,59	

Kaplan-Meier (Log Rank)

Grafik 2: GAL-3 ekspresyonunun kümülatif sağkalım oranı ve sağkalım süresi üzerine etkisi



5. TARTIŞMA

Endometrial kanserler, Bokhman tarafından geçmişte histopatolojik olarak iki alt gruba ayrılmıştır (10). Bu iki alt grup, patogenezi, tümör davranışı ve risk faktörleri açısından farklılıklar göstermekle birlikte, bazı tümörlerin her iki gruba ait özellikleri bir arada bulundurması ve mevcut sınıflandırmanın hastanın tedavi seçeneklerinden faydalanmasını öngörmek konusundaki yeterliliğinin düşük olduğunun saptanması nedeniyle endometrial kanserler için yeni bir sınıflama oluşturma fikri ortaya atılmıştır (11, 38, 41). TCGA çalışması ile birlikte endometrial kanserler, *POLE* mutasyonu olan ultramutasyone grup, MSI bulunan hipermutasyone grup, kopya sayısı düşük ve kopya sayısı yüksek grup olarak 4 adet moleküler alt gruba ayrılmıştır (12). Yapılan çalışmalarda immünohistokimyasal olarak MMR proteinlerinin test edilerek hastada MSI varlığının belirlenmesinin sensitivitesinin genetik çalışmalara benzer şekilde yüksek olduğu görülmüştür (246). Çalışmamızda, endometrial kanserlerde yapılan yeni moleküler sınıflandırma ile belirlenebilen olası genetik alt gruplar, bu gruplardaki TİL ve TİM miktarı ve immün kontrol nokta reseptörü inhibitörlerinin ekspresyonu ve prognostik faktörlerle ilişkisi karşılaştırılmıştır.

5.1. Mikrosatellit İnstabilitesi Varlığı ile Klinik ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki

TCGA kohortunda, MSI tümörlerin vakaların %28,6'sını oluşturduğu bildirilmiş olup, çalışmamızda MSI tümörlerin olguların %31,8'ini oluşturduğu ve bu oranın TCGA kohortuna benzer olduğu saptanmıştır (12). Kim ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bütün vakaların %15,0'ında MLH1 ve PMS2 kaybı,

%6,9’unda MSH2 ve MSH6 kaybı, %2,8’inde izole MSH6 kaybı, %1,1’inde ise izole PMS2 kaybı görülmüştür (162). Çalışmamızda, MSI vakaların %70,2’inde MLH1 ve PMS2 kaybı, %18,4’ünde izole PMS2 kaybı, %6,0’ında izole MSH6 kaybı ve %5,4’ünde MSH2 ve MSH6 kaybı izlenmiştir (Sırasıyla bu oranlar tüm vakaların %22,5, %5,9, %1,9 ve %1,7’sini oluşturmaktadır). Her iki çalışmada da kullanılan MMR proteinlerine yönelik antikörlerin klonları aynı olmasına rağmen izole PMS2 kaybı ve MSH2/MSH6 ortak kayıplarının oranları arasındaki farklılıkların dokuların tespit ve takibindeki değişkenler ve çalışmamızdaki immünohistokimyasal boyamaların doku mikroyarray’indeki temsili alanda yapılmış olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Talhok ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 215 endometrioid tümörün 48’inde MMR defekti saptanmış olup, çalışmada MMR defekti bulunan endometrioid tümörler bütün endometrioid tümörlerin %22,3’ünü oluşturmaktadır (247). Çalışmamızdaki 457 endometrioid karsinomun 148’inde MSI mevcuttur (%32,3). Aynı çalışmada endometrioid olmayan 104 tümörün 16’sında MSI saptanmıştır (%15,3) (247). Çalışmamızdaki endometrioid olmayan 52 tümörün 20’sinde MSI saptanmıştır (%38,4). Çalışmamızda, MSI grubun daha büyük bir yüzdesi oluşturması hasta popülasyonları arasındaki genetik farklılıklar ve seçilen örneklerin içerdiği tümör tiplerinin farklı oluşu ile ilişkilendirilebilir. Literatürde şeffah hücreli karsinomlarda yapılan bir başka çalışmada, vakaların %9,6’sında MSI saptanmıştır (248). Çalışmamızda yer alan 5 adet şeffah hücreli karsinom tanılı vakanın 1’inde MSI görülmüş olup, ŞHK’lardaki MSI tümörlerin oranı %20’dir.

Çalışmamızda az sayıda ŞHK bulunması nedeniyle oranlar arasındaki bu farkın oluşmuş olabileceği düşünülmektedir.

Kim ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, MSS ve MSI gruplardaki hastaların ortalama yaşları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (162). Çalışmamızda da bu iki grup arasında ortalama yaş açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada MMR defekti bulunan hastaların daha ileri FIGO evresi, daha yüksek tümör derecesi ve daha yüksek oranda lenfovasküler invazyona sahip olduğu bulunmuştur (162). Talhouk ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada MSI grupta lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı varlığı MSS gruptan daha yüksek saptanmıştır (249). Çalışmamızda ise MSI gruptaki hastaların anlamlı olarak daha yüksek tümör derecesine sahip olduğu görülürken, FIGO tümör evresi, lenfovasküler invazyon varlığı ve lenf nodu metastazı açısından MSI ve MSS gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Çalışmalardaki bu farklılıklar literatürdeki bahsedilen bu iki çalışmanın örneklem boyutunun daha küçük oluşu ya da Kim ve arkadaşlarının çalışmasının yalnızca endometrioid karsinomlardan oluşması ile ilişkili olabilir (162, 249).

Honore ve arkadaşlarının çalışmasında, MSI/MSS tümörlerin çapları sırasıyla 2 cm ve 3 cm sınır değerleri kullanılarak, vakalar 2 cm ve 3 cm'den küçük ve büyük tümörler olarak sınıflandırıldığında, MSI ve MSS grup arasında bu sınır değerlerine göre anlamlı bir fark izlenmemiştir (250). Ancak, çalışmamızda sınır değerleri kullanılmadan MSI ve MSS grupların ortalama tümör çapları karşılaştırılmış olup, MSI grubun ortalama tümör çapı (3,7 cm), MSS grubun ortalama tümör çapından (3,1 cm) daha yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada

MSI ve MSS gruplardaki myometrial invazyon derinliği %50 sınır değerin üstündeki ve altındaki vakalar baz alınarak karşılaştırılmış olup, MSI grupta %50'nin üzerinde myometrial invazyon daha yüksek tespit edilmiştir (250). Çalışmamızda ise MSI ve MSS grupların ortalama myometrial invazyon yüzdeleri (Sırasıyla %37,3 ve %32,3) karşılaştırılmış olup, ortalama myometrial invazyon yüzdesi MSI grupta daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tümör çapı ve myometrial invazyon yüzdesi parametrelerine ilişkin istatistiksel farklılıkların, çalışmalarda değerlendirme metodlarının farklılığından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Shia ve arkadaşlarının 102 vakadan oluşan çalışmasında MELF paterninde invazyon varlığı mikrosatellit instabilitesi durumu ile ilişkili bulunmamıştır (251). Çalışmamızda, MELF paterninde invazyon MSS grupta daha yüksek bulunmuştur. Aradaki istatistiksel farklılık örneklem sayımızın daha büyük olmasından kaynaklanıyor olabilir.

5.2. Mikrosatellit İnstabilitesi Varlığı ile p53, CD3, CD8, CD163, PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonu Arasındaki İlişki

Pasanen ve arkadaşları tarafından 842 adet endometrial karsinomdan oluşan seride yapılan çalışmalarında vakaların %3,1'inde hem p53 mutasyonu hem de MSI tespit edilmiştir (252). Çalışmamızda da benzer şekilde vakaların %3,2'sinde hem aberan p53 ekspresyonu görülmüş hem de MSI izlenmiştir.

Literatürde, MSI endometrial karsinomlardaki CD3 (+) ve CD8 (+) TİL'lerin, MSS gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (163).

Friedman ve arkadaşları tarafından bir yapılan çalışmada ise MSI tümörlerdeki tümör ilişkili ortalama CD3 ekspresyonu, MSS tümörlerden daha yüksek bulunmuştur (234). Çalışmamızda, MSI gruptaki tümörlerde stromal CD3 ekspresyonu, stromal CD8 ekspresyonu ve intraepitelyal CD8 ekspresyonu literatüre benzer şekilde MSS gruptaki tümörlerden daha yüksek izlenmiş olup, MSI ve MSS gruplar arasında intraepitelyal CD3 ekspresyonu farklılık göstermemiştir. MSI tümörlerde, TİL'lerin daha yüksek miktarda görülmesi, bu tümörlerde yüksek miktarda görülen mutasyonların artmış antijen yüküne neden olması ile açıklanmaktadır (253).

Bauer ve arkadaşları tarafından kolorektal karsinomlarda yapılan bir çalışmada, yüksek seviyede MSI (MSI-H) olan tümörlerde stromal ve intraepitelyal CD163 ekspresyonu, MSS tümörlerden daha yüksek saptanmıştır (254). Literatürde kolorektal karsinomlarda yapılan başka bir çalışmada, tümörlerin MSI/MSS durumu ile CD163 (+) makrofajların dağılımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (255). Çalışmamızda da ilk çalışmaya benzer şekilde, MSI tümörlerde CD163 ekspresyonu daha yüksek saptanmıştır. Literatürde endometrial karsinomlarda MSI/MSS durumunun CD163 ekspresyonu ile karşılaştırıldığı çalışma bulunamamıştır.

Howitt ve arkadaşlarının çalışmasında, MSI grupta PD-L1 ekspresyonunun MSS gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuş olup, çalışmada PD-L1'in sıklıkla TİL'ler ve peritümöral lenfositlerde eksprese edildiği ve tümör hücrelerinde ekspresyonunun sık görülmediği bildirilmektedir (163). Çalışmamızda, MSI tümörlerde PD-L1 ekspresyonunun, MSS tümörlerden daha

yüksek olduğu saptanmış olup, PD-L1 ekspresyonu TİL'ler ve peritümöral lenfositlere ek olarak, daha az miktarda tümör hücrelerinde de görülmüştür.

MMR tamir defekti olan solid tümörlerde, bir immün kontrol nokta molekülü olan PD-1'i hedefleyen anti PD-1 kullanılan bir çalışmada, objektif radyografik tedavi yanıtı hastaların %53'ünde, komplet tedavi yanıtı ise hastaların %21'inde görülmüştür (256). Konstantinopoulos ve arkadaşları tarafından yapılan anti PD-L1 antikoru avelumabın kullanıldığı bir çalışmada, MMR defekti bulunan tümörlerin tedavi yanıtının tümördeki PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak yüksek olduğu saptanmış olup, bu çalışmada MSI'nin tespit edilmesi için immünohistokimyasal testlerin yeterli olduğu ve maliyeti daha yüksek testlerin gerekli olmadığı belirtilmiştir (257). Anti PD-L1 antikoru durvalimabın kullanıldığı bir başka çalışmada ise objektif tedavi yanıtının MMR defekti bulunan ve bulunmayan tümörlerde sırasıyla %47 ve %3 olduğu saptanmıştır (258). MSI tümörlerdeki TİL'lerin yüksek miktardaki varlığı, bu tümörlerdeki mutasyon yükünün fazla olması nedeniyle antijen yükünün fazla olması ve PD-1/PD-L1 kontrol nokta moleküllerinin yüksek miktarda ekspresyonu nedeniyle MSI tümörlerin immünoterapi için iyi bir aday olabileceği düşünülmektedir (163).

Kolorektal karsinomlarda yapılan bir çalışmada, MSI tümörlerde VISTA ekspresyonunun MSS tümörlerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (259). Çalışmamızda VISTA ekspresyonu, MSI ve MSS gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Aradaki bu farklılığın kolorektal karsinomlar ve endometrial karsinomların farklı miktarlarda VISTA ekspresyonu göstermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Friedman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada MSI tümörlerde LAG-3 ekspresyonunun (Ortalama 84 hücre/BBA), MSS tümörlerden (Ortalama 37 hücre/BBA) yüksek olduğu saptanmıştır (234). Çalışmamızda, MSI tümörlerde ortalama LAG-3 pozitif hücre sayısı 11,0/10 BBA iken, MSS tümörlerde ortalama LAG-3 pozitif hücre sayısı 6,4/10 BBA bulunmuştur. Vaka serimizdeki MSI tümörlerdeki LAG-3 pozitif hücre sayısı MSS tümörlerden benzer şekilde anlamlı olarak daha yüksektir.

Friedman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, GAL-3 pozitif tümör hücre yüzdesi için hem %1 sınır değeri hem de %5 sınır değeri kullanıldığında GAL-3 ekspresyonu; MSI tümörlerde, MSS tümörlerden anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (234). Çalışmamızda ise, Lambropoulou ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, düşük ve yüksek GAL-3 ekspresyonu değerlendirmek için %10 sınır değeri kullanılmış ve GAL-3 ekspresyonu; MSI tümörlerde, MSS tümörlerden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (260). Aradaki bu farkın nedeninin, Friedman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada az sayıda vaka yer alması (75 vaka), vakaların daha büyük oranının (2/3'ü) MMR defekti olan tümörlerden oluşması, şeffaf hücreli karsinom, seröz karsinom, andiferansiye karsinom gibi tümör tiplerinin yer almaması olabileceği düşünülmektedir.

5.3. Mikrosatellit İstabilitesi Varlığı ile Genel ve Hastalısız Sağkalım Arasındaki İlişki

Literatürde yapılan çalışmaların büyük kısmında, MSI ve MSS endometrial karsinomlar arasında sağkalımda anlamlı bir fark görülmemiştir (49, 261). Ancak, bir araştırmada MSI tümörlerin daha iyi hastalısız ve hastalık spesifik sağkalıma

sahip oldukları tespit edilmiştir (262). Çalışmamızda, MSI ve MSS gruplar arasında genel ve hastaliksız sağkalım açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

5.4. p53 Mutasyonu Varlığı ile Klinik ve Histopatolojik Özelliklerin Arasındaki İlişki

TCGA kohortunda, kopya sayısı yüksek (Seröz benzeri) ve *TP53* mutasyonunu sık bulunduran tümörlerin vakaların %25,8'ini oluşturduğu bildirilmiş olup, Talhouk ve arkadaşlarının bir çalışmasında, anormal p53 ekspresyonu gösteren tümörler, tüm kohortun %17,5'ini oluşturmaktadır (12, 249). p53 ile mutant tipte boyanma gösteren vakalar serimizin %13,9'unu oluşturmaktadır. Oranlardaki farklılıklar TCGA kohortunda sadece endometrioid, seröz ve mikst karsinomların bulunması ancak çalışmamızda ek olarak şeffaf hücreli karsinom, andiferansiye ve dediferansiye karsinom gibi alt tiplerin bulunması ve kopya sayısı yüksek bütün tümörlerin p53 mutasyonu bulundurmamasından kaynaklanıyor olabilir (12). Talhouk ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, endometrioid karsinomların yaklaşık %7,9'unda anormal p53 ekspresyonu, endometrioid olmayan tümörlerin ise %66,3'ünde anormal p53 ekspresyonu saptanmıştır (247). Çalışmamızda da oldukça benzer şekilde, endometrioid karsinomlardaki p53 mutant tip ekspresyon oranı %6,3 iken, endometrioid olmayan tümörlerde bu oran %65,6'dır.

Schulteis ve arkadaşları tarafından endometrioid ve seröz karsinomlarda *TP53* mutasyon analizinin yapıldığı bir çalışmada, seröz karsinomların büyük kısmında, endometrioid karsinomların ise yaklaşık %15'inde *TP53* mutasyonu

bulunduğu saptanmıştır. Seröz karsinomların yaklaşık %12'sinde ise *TP53* mutasyonu izlenmemiştir (263). Çalışmamızdaki seröz karsinomların 5'i (%11,9) benzer şekilde, p53 ile wild tip boyanma göstermiştir. Literatürde Fadare ve arkadaşları tarafından yapılan bir olgu sunumunda, morfolojik olarak seröz karsinom ile uyumlu değerdendirilen, immünhistokimyasal olarak p16 ile diffüz boyanma gösteren, yaygın myometrial ve lenfovasküler invazyonu bulunan ancak wild tip p53 ekspresyonu gösteren bir tümör üç adet tecrübeli jinekopatolog tarafından seröz karsinom tanısı almış, daha sonra yapılan *TP53* mutasyon analizinde tümörde *TP53* mutasyonu saptanmıştır. Olgu sunumu içerisinde uterin seröz karsinomlarda aberan p53 ekspresyonlarının değerdendirildiği çalışmaların %33'ünde aberan p53 ekspresyonu vakaların %80'inden azında izlenmiş olup, vakaların %100'ünde p53 aberan ekspresyonu bulunan çalışmalar, değerdendirilen çalışmaların yalnızca %25'ini oluşturmaktadır (264). Aynı zamanda, en sık kullanılan p53 antikoru klonlarından biri olan DO-7 klonu çalışmamızda da kullanılmış olup, DO-7 klonunun p53'ün 12 izoformundan 3 tanesini tanıyabildiği bildirilmiştir (265). Gördüğümüz bu wild tip ekspresyon farklı izoformların varlığı ile de ilişkili olabilir. Çalışmamızdaki wild tip p53 ekspresyonu gösteren 5 olgunun 1'ine rezeksiyon materyalinin rutin çalışmada değerdendirmesi esnasında, 1'ine de küretaj materyalinin rutin çalışmada değerdendirilmesi esnasında p53 immünhistokimyası uygulanmış ve mutant tip p53 ekspresyonu saptanmıştır. Diğer 3 olguda morfolojik olarak seröz karsinom düşünölmüş ve rutin incelemede immünhistokimyasal çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda yeniden yapılan histopatolojik değerdendirmede bu 5 tümör seröz karsinom morfolojisi göstermesi

nedeniyle seröz karsinom tanısı almıştır. Çalışmamızda mikroarray kullanılması ve alınan punch'ların tümörün tespit sorunu nedeniyle antijenitesinin bozulduğu bir alanı temsil ediyor olması olasılığının bahsedilen ilk 2 vakadaki p53 sonuçlarının farklılığına neden olmuş olabileceğini akla getirmektedir.

Endometriumdaki şeffaf hücreli karsinomlarda yapılan bir çalışmada ise vakaların %34,6'sında anormal p53 ekspresyonu görülmüştür (248). Çalışmamızda da p53 mutasyonu şeffaf hücreli karsinomların %40'ında görülmüştür.

Talhok ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, anormal p53 ekspresyonu gösteren vakaların ortalama yaşı 71 olup, çalışmada oluşturulan sınıflandırma modelinde anormal p53 ekspresyonu gösteren grup en yüksek yaş ortalamasına sahiptir (249). Çalışmamızda, p53 mutant ekspresyon bulunduran vakaların yaş ortalaması 63,6 iken, p53 wild tip ekspresyon gösteren vakaların ortalama yaşı 58,4'tür ve p53 mutant gruptaki vakaların ortalama yaşı benzer şekilde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

p53 mutant gruptaki tümörlerin ortalama tümör çapı, p53 wild tip gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Talhok ve arkadaşlarının çalışmasında, anormal p53 ekspresyonu gösteren gruptaki vakaların %52,4'ünde myometrial invazyon oranı %50'den fazla izlenmiştir (247). Çalışmamızda da p53 mutant grubun ortalama myometrial invazyon yüzdesi (%42,6), p53 wild tip gruptan (%32,3) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Schulteis ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada *TP53* mutasyonu FIGO derece 3 tümörlerde daha sık görülmüştür (263). Benzer şekilde

çalışmamızda da p53 mutant tip immünohistokimyasal boyanma derece 3 tümörlerde anlamlı olarak daha sık görülmüştür.

Talhok ve arkadaşlarının çalışmasında, anormal p53 ekspresyonu gösteren tümörlerin %44'ü FIGO evre II/III/IV tümörlerden oluşmakta olup, bu gruptaki vakalar anlamlı olarak daha ileri evre tümörlerden oluşmaktadır (249). Çalışmamızda ise FIGO evre IV tümör bulunmamakta olup, FIGO evre II/III tümörler p53 mutasyonu bulunduran tümörlerin %43,8'ini oluşturmaktadır ve p53 mutant gruptaki tümörler anlamlı olarak daha ileri evre tümörler olarak bulunmuştur.

Talhok ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, anormal p53 ekspresyonu gösteren tümörlerde lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı daha sık izlenmiştir (249). Çalışmamızda da benzer şekilde mutant p53 ekspresyonu gösteren grupta lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı daha sık görülmüştür.

5.5. p53 Mutasyonu Varlığı ile CD3, CD8, CD163, PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonu Arasındaki İlişki

Willvonseder ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada p53 mutant ve wild tip gruplarda CD3 ve CD8 ekspresyonları benzer bulunmuştur (266). Çalışmamızda da p53 mutant ve wild tip grupların stromal ve intraepitelyal CD3 ve CD8 ekspresyonları farklılık göstermemiştir.

Literatürde endometrial karsinomlarda p53 mutasyonu varlığı ile CD163 ekspresyonunun kıyaslandığı bir çalışma bulunmamaktadır. Glioblastomlarda yapılan bir çalışmada ise p53 mutant ve wild tip tümörler arasında CD163

ekspresyonu anlamlı bir farklılık göstermemiştir (267). Ancak çalışmamızda, p53 mutant tip ekspresyon gösteren tümörlerin CD163 ekspresyonu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Tümör tipleri ve mikroçevreleri arasındaki farklılıkların, iki çalışmada birbirinden farklı sonuçlara neden olabileceği düşünülmektedir.

Kir ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, mutant tip p53 ekspresyonunun, PD-L1 ekspresyonu ile korelasyon göstermediği saptanmıştır (268). Çalışmamızda da benzer şekilde p53 mutant ve wild tip grupların PD-L1 ekspresyonları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Literatürde p53 mutasyonu varlığı ile VISTA ve LAG-3 ekspresyonunun karşılaştırıldığı bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda da p53 mutant ve wild tip tümörlerin VISTA ve LAG-3 ekspresyonları benzer bulunmuştur.

Literatürde p53 mutasyonu varlığı ile GAL-3 ekspresyonunun karşılaştırıldığı çalışmalar da oldukça az sayıda olmakla birlikte, anaplastik tiroid karsinomlarında yapılan bir çalışmada, p53 fonksiyon kazanımı mutasyonlarının, GAL-3 ekspresyonunu uyardığı ve kemoterapiye direnci artırdığı bildirilmiştir (269). Çalışmamızda p53 mutant tümörlerde GAL-3 ekspresyonu anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

5.6. p53 Mutasyonu Varlığı ile Genel ve Hastalıksız Sağkalım Arasındaki İlişki

TCGA kohortunda kopya sayısı yüksek (Seröz benzeri) alt grup, progresyonsuz sağkalım oranları en kötü alt grup olarak bildirilmiştir (12). Edmonson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, p53 mutant boyanma gösteren vakalara ait genel sağkalımın p53 wild tip vakalardan daha düşük olduğu bulunmuştur (270). Çalışmamızda, nüks/metastaz varlığı ve ölüm oranları p53

mutant grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Tek değişkenli analizlerde p53 mutant grubun genel ve hastalısız sağkalımı anlamlı olarak daha düşüktür.

5.7. CD3 Ekspresyonu ile Klinik ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki

Willvonseder ve arkadaşları tarafından endometrioid endometrial karsinomlarda yapılan bir çalışmada, yüksek miktarda CD3 (+) TİL bulunduran tümörlerin daha ileri tümör derecesine sahip olduğu tespit edilmiştir (266). Çalışmamızda da benzer şekilde yüksek CD3 ekspresyonu gösteren vakalar daha yüksek tümör derecesine sahip vakalardan oluşmaktadır.

Literatürdeki bir çalışmada, stromal CD3 ekspresyonu erken ve ileri evre hastalarda farklılık göstermezken, intraepitelyal CD3 ekspresyonunun ileri evre vakalarda daha düşük olduğu görülmüştür (181). Çalışmamızda, yüksek intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren gruptaki vakaların FIGO evresi daha ileri iken, patolojik tümör evresi (pT) dağılımında yüksek ve düşük intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren gruplarda anlamlı bir farklılık görülmemiştir. İki çalışma arasındaki farklılığın seçilen örneklemdaki tümör tipleri ve evre dağılımının farklı olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde gastrik karsinomlarda yapılan bir çalışmada, CD3 (+) TİL'lerin sayısı ile hasta yaşı, tümör çapı, lenfovasküler invazyon varlığı ve lenf nodu metastazı varlığı arasında korelasyon saptanmamıştır (271). Servikal karsinomlarda yapılan bir çalışmada ise hasta yaşı, tümör çapı ve lenf nodu metastazı varlığı CD3 (+) TİL'ler ile ilişkilendirilememiştir (272). Çalışmamızda da benzer şekilde stromal ve intraepitelyal CD3 ekspresyonu ile tümör çapı ve lenfovasküler

invazyon arasında anlamlı bir ilişki mevcut değildir. Stromal CD3 ekspresyonu ile hasta yaşı ve lenf nodu metastazı varlığı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamasına karşın, intraepitelyal CD3 ekspresyonu yüksek olan grupta hasta yaşı ve lenf nodu metastazı daha yüksek saptanmıştır.

5.8. CD3 Ekspresyonu ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonu Arasındaki İlişki

Dong ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, PD-L1 pozitif tümörlerde CD3 (+) TİL miktarının yüksek olduğu bildirilmiştir (273). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde yüksek stromal ve intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren vakalardaki PD-L1 ekspresyonu da anlamlı olarak daha yüksektir.

Literatürde, endometrial kansinomlarda VISTA ekspresyonunun incelendiği çalışma sayısı çok azdır. Pankreatik kanserlerde yapılan bir çalışmada CD3 (+) T hücrelerinin, VISTA ekspresyonu ile korele olduğu bulunmuştur (274). Çalışmamızda da benzer şekilde stromal CD3 ekspresyonu yüksek olan tümörlerin VISTA ekspresyonu daha yüksektir.

Friedman ve arkadaşları tarafından endometrial kansinomlarda yapılan çalışmada, CD3 ekspresyonunun LAG-3 ekspresyonu ile korele olduğu tespit edilmiştir (234). Çalışmamızda da benzer şekilde, yüksek stromal ve intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren tümörlerde LAG-3 ekspresyonu yüksektir. Aynı çalışmada, CD3 (+) tümör ilişkili lenfositlerin sayısının tümöral GAL-3 ekspresyon derecesi ile korele olduğu bildirilmiştir (234). Çalışmamızda yüksek ve düşük GAL-3 ekspresyonu olarak ayırdığımız gruplar ile stromal ve intraepitelyal CD3 ekspresyonu arasında bir korelasyon bulunamamıştır. İki çalışma arasındaki fark;

Friedman ve arkadaşlarının çalışmasında GAL-3'ün tümör hücrelerindeki ekspresyon yüzdesinin 6 dereceli bir gruplandırma sistemi ile ($\leq\%1$, $\%1-5$, $\%6-10$, $\%11-25$, $\%26-50$, $\geq\%50$) değerlendirilip, çalışmamızda tümör hücrelerindeki GAL-3 ekspresyon yüzdesi için $\%10$ sınır değeri kullanılarak düşük/yüksek ekspresyon şeklinde değerlendirilmesinden kaynaklanıyor olabilir (234).

5.9. CD3 Ekspresyonu ile Genel ve Hastalısız Sağkalım Arasındaki İlişki

Willvonder ve arkadaşlarının çalışmasında, stromal, intraepitelyal ve stromal+intraepitelyal CD3 ekspresyonunun gruplarda genel, hastalısız ve hastalık spesifik sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür (266). Benzer olarak vaka serimizde de stromal ve intraepitelyal CD3 ekspresyonunun genel ve hastalısız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır.

5.10. CD8 Ekspresyonu ile Klinik ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki

Vagios ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yüksek sayıda intraepitelyal CD8 (+) T lenfositlerin endometrioid tümörlerde, endometrioid olmayan tümörlere göre anlamlı olarak daha yüksek miktarda bulunduğu saptanmıştır (275). Çalışmamızda, yüksek intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren tümörlerin $\%88.5$ 'i endometrioid karsinomlardan oluşmasına rağmen, bu oran düşük intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren tümörler içerisindeki endometrioid karsinomların oranından ($\%84.8$) anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Vagios ve arkadaşlarının çalışmasında endometrioid ve endometrioid olmayan tümörlerin sayısı birbirine oldukça yakın iken çalışmamızda endometrioid tümörler bütün

vakaların %86,4'ünü oluşturmaktadır (275). Aradaki istatistiksel farkın kaynağı örneklemeler içerisindeki tümör dağılımlarının farklılığı ile ilişkili olabilir.

Willvonseder ve arkadaşlarının çalışmasında, yüksek dereceli tümörlerdeki CD8 ekspresyonunun daha yüksek olduğu bildirilmiştir (266). Çalışmamızda da benzer şekilde yüksek CD8 ekspresyonu gösteren tümörler daha yüksek dereceli tümörlerdir. Yine aynı çalışmada, patolojik tümör evresi (pT) ve FIGO evresi yüksek ve düşük stromal, intraepitelyal ve stromal+intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren gruplarda farklılık göstermemiştir (266). de Jong ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, yüksek miktarda CD8 (+) T lenfositler bulunduran endometrial kanserlerin daha düşük FIGO evresine sahip olduğu görülmüştür (276). Çalışmamızda ise ilk çalışmaya benzer şekilde, düşük ve yüksek stromal CD8 ekspresyonu gösteren gruplarda tümörlerin patolojik tümör evresi (pT) ve FIGO evresi ve düşük ve yüksek intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren gruplarda tümörlerin FIGO evresi farklılık göstermemiş olup, yalnızca yüksek intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren tümörlerin patolojik tümör evresi daha düşük bulunmuştur.

de Jong ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek miktarda CD8 (+) T lenfosit bulunduran vakalarda lenfovasküler invazyon daha az görülmüştür. Myometrial invazyon derinliği, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz açısından düşük ve yüksek CD8 (+) iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (276). Çalışmamızda benzer şekilde yüksek ve düşük stromal CD8 ekspresyonu gösteren gruplar arasında myometrial invazyon oranı ve lenf nodu metastaz oranı anlamlı farklılık

göstermemiş olup, literatürden farklı olarak lenfovasküler invazyon varlığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

5.11. CD8 Ekspresyonu ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonu Arasındaki İlişki

Vagios ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, PD-L1 pozitif olan endometrial karsinomlarda, PD-L1'i negatif olan tümörlere göre CD8 (+) stromal ve intraepitelyal lenfositlerin daha yüksek olduğu saptanmıştır (275). Çalışmamızda da benzer şekilde, yüksek stromal ve intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren grupta PD-L1 ekspresyon oranı düşük stromal CD8 ekspresyonu gösteren gruptan daha yüksek bulunmuştur.

Literatürde endometrial karsinomlarda VISTA ekspresyonunun incelendiği çalışma sayısı çok azdır. Pankreatik kanserlerde yapılan bir çalışmada CD8 (+) sitotoksik T hücrelerinin VISTA ekspresyonu ile korele olduğu bulunmuştur (274). Çalışmamızda da benzer şekilde stromal ve intraepitelyal CD8 ekspresyonu yüksek olan tümörlerin VISTA ekspresyonu da daha yüksektir.

Que ve arkadaşları tarafından yumuşak doku sarkomlarında yapılan bir çalışmada, LAG-3 ekspresyonu ile CD8 ekspresyonunun korele olduğu saptanmıştır (277). Çalışmamızda da benzer şekilde, yüksek stromal ve intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren tümörlerde LAG-3 ekspresyonu yüksektir.

Çalışmamızda CD8 ekspresyonu ile GAL-3 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

5.12. CD8 Ekspresyonu ile Genel ve Hastalıksız Sağkalım Arasındaki İlişki

de Jong ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, yüksek miktarda CD8 (+) T lenfositler bulunduran endometrial kanserlerin daha iyi genel sağkalıma sahip olduğu tespit edilmiştir (276). Çalışmamızda farklı olarak, yüksek ve düşük CD8 ekspresyonu gösteren gruplarda sağkalım süresinde fark saptanmamıştır. De Jong ve arkadaşlarının çalışmasındaki sınır değer düşük ve yüksek CD8 ekspresyonu gösteren gruplar arasındaki sağkalımın en yüksek olduğu değer olarak belirlenmiş ve buna göre sağkalım analizleri yapılmıştır (276). Ancak, çalışmamızda önceden belirlenen bir sınır değere göre tek değerlendirme yapılmıştır. İki çalışmanın arasındaki farklılığın nedeni olarak sınır değeri belirleme yöntemi düşünülebilir.

5.13. CD163 Ekspresyonu ile Klinik ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki

Sercan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, artmış sayıda epitelyal tümör ilişkili makrofajların endometrioid olmayan tümörler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (278). Çalışmamızda da yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grupta endometrioid karsinomların anlamlı olarak daha düşük, seröz karsinomların ise anlamlı olarak daha yüksek oluşu bu bulguları destekler niteliktedir.

Kübler ve arkadaşları tarafından endometrial karsinomlarda yapılan bir çalışmada artmış tümör ilişkili makrofajların, yüksek tümör derecesi, ileri FIGO evresi, artmış lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı varlığı gibi kötü prognoz faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (192). Meme karsinomlarında yapılan bir çalışmada ise tümör stromasındaki CD163 (+) makrofajların sayısı,

yüksek tümör derecesi, artmış tümör boyutu, hormon reseptör pozitifliği ve Ki-67 proliferasyon indeksindeki artış ile pozitif orantılı bulunmuştur (198). Çalışmamızda da yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grupta tümör çapı, tümör derecesi, FIGO tümör evresi ve patolojik tümör evresi gibi negatif prognostik faktörler daha yüksek oranda saptanmıştır. Lenfovasküler invazyon da yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grupta daha yüksek oranda iken, lenf nodu metastazı varlığı açısından yüksek ve düşük CD163 ekspresyonu gösteren gruplarda anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Espinosa ve arkadaşlarının çalışmasında ise, myometrial invazyon bulunan vakalardaki CD163 (+) makrofajların sayısının myometrial invazyonu olmayan vakalardan daha yüksek olduğu saptanmış ancak, yüzeysel ve derin myometrial invazyon gösteren tümörlerdeki CD163 (+) makrofaj sayısı arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (279). Çalışmamızda yüksek ve düşük CD163 ekspresyonu gösteren tümörlerin ortalama myometrial invazyon yüzdeleri karşılaştırılmış olup, yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grubun ortalama myometrial invazyon yüzdesi (%35,9), düşük CD163 ekspresyonu gösteren grubun ortalama myometrial invazyon yüzdesinden (%25,8) belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır. İki çalışma arasındaki istatistiksel farklılığın değerlendirme metodlarının farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Literatürde meme kanserlerinde yapılan bir meta-analizde, yüksek TİM yoğunluğunun yaş ile anlamlı olarak korele olduğu bildirilmiştir (280). Çalışmamızda da benzer şekilde yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grubun yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

5.14. CD163 Ekspresyonu ile PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonu Arasındaki İlişki

Literatürde endometrial karsinomlarda CD163 ekspresyonu ile PD-L1, VISTA ve LAG-3 ekspresyonunun karşılaştırıldığı çalışma henüz bulunmamaktadır.

Oral skuamöz hücreli karsinomlarda yapılan bir çalışmada CD163 (+) hücre sayısının, PD-L1'in immünekspresyonu ile pozitif korele olduğu bildirilmiştir (281). Çalışmamızda da benzer şekilde CD163 ekspresyonu yüksek olan vakaların PD-L1 ekspresyonu daha yüksektir.

Baş-boyun yerleşimli skuamöz hücreli karsinomlarda yapılan bir çalışmada, CD163 ve VISTA ekspresyon seviyeleri birbiri ile yakın ilişkili bulunmuştur (282). Çalışmamızda da benzer şekilde yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grubun VISTA ekspresyonu da yüksektir.

Literatürde malign tümörlerde, CD163 ekspresyonu ile GAL-3 ekspresyonunun karşılaştırıldığı bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda da CD163 ve GAL-3 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Kim ve arkadaşları tarafından kütanöz melanomlarda yapılan bir çalışmada CD163 ekspresyonu ile LAG-3 ekspresyonunun anlamlı olarak korele olduğu bildirilmiştir (283). Çalışmamızda da benzer şekilde yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grupta LAG-3 ekspresyonu anlamlı olarak yüksektir.

5.15. CD163 Ekspresyonu ile Genel ve Hastalısız Sağkalım Arasındaki İlişki

Kübler ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek sayıda TİM bulunduran vakaların genel ve rekürrenssiz sağkalımı anlamlı olarak daha düşüktür (192).

Çalışmamızda, tek değişkenli analizlerde yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grupta genel sağkalım anlamlı olarak daha düşük iken, hastalıksız sağkalımda iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Çok değişkenli analizlerde ise CD163 ekspresyonu genel ve hastalıksız sağkalımı etkilememiştir.

5.16. PD-L1 Ekspresyonu ile Klinik ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki

Literatürde yer alan derece 3 endometrial karsinomların değerlendirildiği bir çalışmada PD-L1'deki pozitiflik oranı endometrioid tümörlerde endometrioid olmayan tümörlere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (275). Çalışmamızda, PD-L1 ekspresyonu gösteren grupta endometrioid karsinom histolojik tipi daha düşüktür. Vaka serimiz içerisinde derece 1 ve 2 endometrioid karsinomların da yer alması ve bu derece 1 ve 2 tümörlerin yaklaşık %40'ının PD-L1 eksprese etmeyen grupta bulunması nedeniyle bu farklılığın ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, PD-L1 ekspresyonu gösteren ve göstermeyen grupların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark izlenmemiş olup, literatürdeki bir çalışma da bunu destek niteliktedir (284).

Literatürde yapılan bir çalışmada immün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonunun yüksek tümör derecesi ve ileri FIGO evresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (285). Bir meta-analizde ise benzer şekilde PD-L1 ekspresyonunun daha az diferansiye tümörler ve daha ileri evre tümörler ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (286). Çalışmamızda PD-L1 ekspresyonu daha yüksek dereceli tümörlerde görülürken, FIGO evrelemesi açısından PD-L1 ekspresyonu

gösteren ve göstermeyen gruplarda fark saptanmamıştır. Çalışmamızda, evreleme ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı bir fark görülmemesi seçilen örneklemelerin evre dağılımları arasındaki farklılıklar ile ilişkili olabilir.

Literatürde PD-L1 ekspresyonunun myometrial invazyon oranı ile ilişkisi olmadığını gösteren yayınlar olmakla birlikte; bu çalışmada PD-L1 ekspresyonu gösteren tümörlerin ortalama myometrial invazyon yüzdesi (%35,9), PD-L1 ekspresyonu göstermeyen tümörlerden (%30,1) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (284). İki çalışma arasındaki farklılık; literatürden örnek verilen çalışmada %50 myometrial invazyonun sınır değer olarak kullanılarak bu değerin altında ve üstünde yer alan grupların karşılaştırılması ancak çalışmamızda PD-L1 ekspresyonu gösteren ve göstermeyen tümörlerdeki ortalama myometrial invazyon yüzdelерinin karşılaştırılması ile ilişkili olabilir (284).

Sungu ve arkadaşlarının 127 endometrial karsinom vakasından oluşan çalışmasında tümör hücreleri ve immün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonunun vasküler invazyon ile anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır (285). Ancak, çalışmamızda PD-L1 ekspresyonunun lenfovasküler invazyon ile pozitif korele olduğu saptanmıştır. Sungu ve arkadaşlarının çalışmasındaki örneklemin çalışmamızdan daha küçük olması ve çalışmamızda lenfovasküler invazyonun sık görüldüğü seröz karsinom gibi agresif tiplere ait daha fazla sayıda vakanın yer alması nedeniyle bu farklılığın görülmüş olabileceği düşünülmüştür (285). Tawadros ve arkadaşlarının çalışmasında, PD-L1 ekspresyonu pozitif olan tümörlerde lenf nodu metastazı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (284). Çalışmamızın sonuçları da bu bulguyu desteklemiştir.

5.17. PD-L1 Ekspresyonu ile VISTA, LAG-3 ve GAL-3 Ekspresyonu Arasındaki İlişki

Zong ve arkadaşları tarafından over karsinomlarında yapılan bir çalışmada, PD-L1 ekspresyonu VISTA ekspresyonu ile pozitif korele olarak saptanmıştır (287). Çalışmamızda da benzer şekilde, PD-L1 ekspresyonu gösteren grupta VISTA ekspresyonu da yüksektir.

Literatürde endometrial karsinomlarda PD-L1 ile LAG-3 ekspresyonunun karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Meme karsinomlarında yapılan bir çalışmada ise PD-L1 pozitifliği bulunan tümörlerde, LAG-3 pozitifliğinin de anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (288). Çalışmamızda da benzer şekilde PD-L1 ekspresyonu gösteren tümörlerin LAG-3 pozitifliği daha yüksektir.

Zhang ve arkadaşları tarafından küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında yapılan bir çalışmada, GAL-3'ün immün yanıtta görev alarak PD-L1 ekspresyonunu artırdığı ve bu nedenle GAL-3'ün inhibisyonunun, PD-L1 seviyesini düşürerek, PD-L1 blokajına ek olarak antitümör etkinliği artırdığı bildirilmiştir (289). Endometrial karsinomlarda da GAL-3 ekspresyonu ve PD-L1 ekspresyonu ilişkisi değerlendirilerek hedefe yönelik tedaviler için yeni ajanlar geliştirilebilir.

5.18. PD-L1 Ekspresyonu ile Genel ve Hastalıksız Sağkalım Arasındaki İlişki

Literatürde yer alan bir meta-analizde, PD-L1 ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır (286). Sungu ve arkadaşları ve Pasanen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da benzer şekilde PD-L1 ekspresyonu ile genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (252, 285). Çalışmamızda

da literatüre benzer şekilde PD-L1 ekspresyonunun genel ve hastalıksız sağkalım ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir.

5.19. VISTA Ekspresyonu ile Klinik ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki

Mulati ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, çalışmaya dahil edilen bütün endometrial kanserlerde VISTA boyanması saptanmıştır (216). Çalışmamızda, tümör hücrelerinde VISTA ekspresyonu görülmemiş olup, stromal ve intraepitelyal immün hücrelerde ekspresyon saptanmıştır. Mulati ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kullanılan VISTA antikoru klonu (HPA007968) ile çalışmamızda kullanılan VISTA antikorunun klonunun (EPR21050) farklı olması, bahsedilen çalışmada tümör hücrelerinde boyanmanın bu kadar yüksek oranda olmasına rağmen çalışmamızdaki tümörlerde hiç boyanma görülmemesiyle ilişkili olabilir. Aynı çalışmada, histolojik tümör tiplerinden endometrioid ve seröz karsinomlar yer almakta olup, histolojik tiplerin VISTA ekspresyonları arasında farklılık saptanmamıştır (216). Bizim serimizde ise endometrioid ve seröz karsinoma ek olarak şeffaf hücreli karsinom, andiferansiye karsinom, dediferansiye karsinom ve mikst karsinom alt tipleri de mevcuttur ve endometrioid ve seröz karsinoma ait vaka sayısı daha yüksektir. Ayrıca, yüksek VISTA ekspresyonu gösteren grupta seröz karsinom oranı daha yüksek, endometrioid karsinom oranı daha düşüktür. Bu farklılığın yukarıda bahsedilen örneklem farklılığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Mulati ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, düşük ve yüksek VISTA ekspresyonu gösteren grupların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık

saptanmamıştır (216). Çalışmamızda da iki grubun yaş ortalamaları benzerdir. Aynı çalışmada FIGO tümör evresi, myometrial invazyon oranı, lenfovasküler invazyon varlığı ve lenf nodu metastazı varlığı düşük ve yüksek VISTA ekspresyonu gösteren gruplarda anlamlı farklılık oluşturmamıştır (216). Çalışmamızda ise, yüksek VISTA ekspresyonu gösteren grupta tümör derecesi, FIGO tümör evresi, lenfovasküler invazyon oranı, myometrial invazyon oranı ve lenf nodu metastazı varlığı düşük VISTA ekspresyonu gösteren gruptan daha yüksektir. Literatürdeki çalışmanın örneklem sayısının düşük olması (n=82) ve kullanılan VISTA antikör klonundaki farklılık değerlendirilen parametrelerdeki sonuçların farklılığına neden olmuş olabilir.

Anti-VISTA antikörünün kullanıldığı, solid tümörlerde yürütülen çeşitli faz I çalışmaları bulunmasına rağmen, VISTA'yı hedefleyen tedavilerin endometrial kanserlerdeki etkinliğinin tespit edilmesi açısından çok sayıda çalışma yapılması gerekmektedir (NCT02812875, NCT04475523).

5.20. VISTA Ekspresyonu ile Genel ve Hastalıksız Sağkalım Arasındaki İlişki

Zong ve arkadaşları tarafından over karsinomlarında yapılan bir çalışmada, tümör hücrelerindeki VISTA ekspresyonu genel ve progresyonsuz sağkalım ile anlamlı olarak ilişkili iken, immün hücreler ve tüm hücrelerin kombine olarak değerlendirildiği analizlerde VISTA ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi saptanmamıştır (287). Literatürde, primer kütanöz melanomlarda yapılan bir çalışmada tümörü infiltre eden immün hücrelerde VISTA ekspresyonu daha kötü hastalık spesifik sağkalım ile ilişkili iken, özefageal adenokarsinomlarda yapılan bir çalışmada daha iyi genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (217, 290).

Çalışmamızda, düşük ve yüksek VISTA ekspresyonunun genel ve hastalıksız sağkalım üzerinde etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

5.21. LAG-3 Ekspresyonu ile Klinik ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki

Literatürde şu ana kadar endometrial karsinomlarda LAG-3 ekspresyonunun incelendiği bir adet çalışma bulunmaktadır (234).

Friedman ve arkadaşları tarafından endometrial karsinomlarda yapılan bir çalışmada, tümör derecesi ile LAG-3 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (234). Yumuşak doku sarkomlarında yapılan bir çalışmada ise yüksek tümör derecesi ile LAG-3 ekspresyonunun korele olduğu görülmüştür (277). Çalışmamızda, LAG-3 ekspresyonu bulunan vakalarda tümör derecesi daha yüksek bulunmuştur. Friedman ve arkadaşlarının çalışması ile aradaki bu farkın nedeni yüksek dereceli seröz karsinom, şeffaf hücreli karsinom ve andiferansiye karsinom gibi tümörlerin çalışmamızda bulunmasına rağmen, Friedman ve arkadaşlarının çalışmasında yer almamasından olabilir (234).

Hepatoselüler karsinomlarda yapılan bir çalışmada, LAG-3 ekspresyonu ile hasta yaşı, tümör çapı ve vasküler invazyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (291). Özefageal skuamöz hücreli karsinomlarda yapılan bir çalışmada ise LAG-3 ekspresyonu ile hasta yaşı ve lenf nodu metastazı varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (292). Çalışmamızda da bahsedilen bu parametreler ile LAG-3 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Mikrosatellit instabil tümörlerin yer aldığı, anti PD-1 antikoru nivolumab ve anti-LAG-3 antikoru relatlimabın kullanıldığı faz II klinik çalışma devam

etmektedir (NCT03607890). LAG-3 inhibitörlerinin, LAG-3 ekspresyonunun yüksek olduğu hastalarda alternatif bir tedavi yöntemi olup olamayacağı konusunda daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

5.22. LAG-3 Ekspresyonu ile Genel ve Hastalısız Sağkalım Arasındaki İlişki

Tu ve arkadaşları tarafından yapılan farklı tümör tiplerindeki immün kontrol nokta moleküllerinin mRNA düzeylerinin ölçülmesi ile yapılan bir çalışmada, seröz over karsinomlarında artmış LAG-3 ekspresyonunun progresyonsuz sağkalımda negatif etkisi olduğu, ancak östrojen reseptörü negatif meme karsinomunda ise progresyon sonrası sağkalımda pozitif etkisi olduğu tespit edilmiştir (233). Çalışmamızda ise LAG-3 ekspresyonu varlığının genel ve hastalısız sağkalım üzerinde etkisi bulunmadığı saptanmıştır.

5.23. GAL-3 Ekspresyonu ile Klinik ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki

Lambropoulou ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, endometrioid olmayan tümörlerde GAL-3 ekspresyonu endometrioid tümörlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (260). Al-Maghrabi ve arkadaşlarının çalışmasında ise tümörün histolojik tipi ile GAL-3 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (293). Çalışmamızda ise yüksek GAL-3 ekspresyonu gösteren grupta endometrioid karsinomlar daha yüksek saptanmıştır.

Lambropoulou ve arkadaşları ve Al-Maghrabi ve arkadaşlarının çalışmalarında yüksek GAL-3 ekspresyonunun yüksek tümör derecesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (260, 293). Friedman ve arkadaşlarının çalışmasında ise

çalışmamıza benzer şekilde düşük ve yüksek GAL-3 ekspresyonu gösteren gruplarda tümör derecesinin farklılık göstermediği saptanmıştır (234).

Lambropoulou ve arkadaşlarının çalışmasında, yüksek GAL-3 ekspresyonunun ileri FIGO tümör evresi ve artmış tümör invazyon derinliği ile orantılı olduğu saptanmıştır (260). Çalışmamızda, FIGO tümör evresi ve tümör invazyon derinliği yüksek ve düşük GAL-3 ekspresyonu gösteren gruplarda anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır.

Al-Maghrabi ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek GAL-3 ekspresyonu ileri yaş ile ilişkili bulunmuştur (293). Vaka serimizde ise düşük ve yüksek GAL-3 ekspresyonu gösteren gruplardaki hastaların yaş ortalaması farklılık göstermemiştir. Nüks/metastaz varlığı ve ölüm oranı düşük GAL-3 ekspresyonu gösteren grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Literatürde endometrial karsinomlardaki GAL-3 ekspresyonunun değerlendirildiği çalışmalar oldukça sınırlıdır. Lambropoulou ve arkadaşları ile Al-Maghrabi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaların örneklem boyutlarının oldukça küçük olması nedeniyle (Endometrial karsinom tanılı hasta sayısı sırasıyla 46 ve 71'dir.) çalışmalar arasında istatistiksel olarak ciddi farklılıklar izlenmiş olabilir (260, 293). Daha fazla sayıda çalışma yapılarak literatürün çeşitlendirilmesi gerekmektedir.

Kolorektal karsinomlarda yapılan bir çalışmada, GAL-3 ekspresyonu pozitif olarak değerlendirilen vakalarda (Tümör hücrelerinin %25'inden fazlasında GAL-3 ekspresyonu varlığı pozitif olarak değerlendirilmiştir.) lenf nodu metastazı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (294). Çalışmamızda ise tümör

hücrelerinin %10'unda boyanma görülmesi sınır değer olarak alınmış olup, düşük ve yüksek GAL-3 ekspresyonu gösteren gruplarda lenf nodu metastazı benzer bulunmuştur. Her iki çalışmadaki tümör tiplerinin ve sınır değerlerinin farklılığı çalışmaların sonuçlarındaki çeşitliliğe neden olmuş olabilir.

5.24. GAL-3 Ekspresyonu ile Genel ve Hastalısız Sağkalım Arasındaki İlişki

Lambropoulou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, GAL-3 ekspresyonu yüksek olan endometrial karsinom tanılı hastalarda sağkalım süresinin GAL-3 ekspresyonu düşük olan hastalardan anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir (260). Çalışmamızda tek değişkenli modellerde genel ve hastalısız sağkalımı belirlemede GAL-3 ekspresyonunun anlamlı olduğu görülmüştür. Yüksek GAL-3 ekspresyonu olan hastaların sağkalım süresinin düşük GAL-3 ekspresyonu olanlardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışma örneklem büyüklüklerinin ve kullanılan değerlendirme metodlarının farklılığının iki çalışma arasındaki bu farka neden olabileceği düşünülmektedir.

5.25. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmada, immünohistokimyasal çalışmaların mikroarray bloklarda yapılması nedeniyle seçilen 3 mm'lik alanlar PD-L1 gibi tümör içi heterojenitenin görülebileceği immünohistokimyasal boyalarda yetersiz değerlendirmeye neden olabilir. Bu kısıtlılığı ortadan kaldırmak için her tümörün farklı iki alanından 3 mm'lik birer kor alınarak sonuçlar birlikte değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, genetik alt gruplardan MSI grup ve p53 mutant gruplar belirlenebilmesine rağmen, *POLE* mutasyonu bulunduran genetik alt grup değerlendirilememiştir. Bütün genetik alt grupların tespit edilerek, PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 moleküllerinin ekspresyonunun bu alt gruplarda karşılaştırılarak değerlendirilememiş olması çalışmamızın bir başka kısıtlılığıdır.

Literatürde, endometrial karsinomlarda VISTA ve GAL-3'ün değerlendirildiği çalışmaların oldukça az sayıda olması nedeniyle bu immünohistokimyasal çalışmaları değerlendirmekte kullanılan yöntemler ve sınır değerler için kesin kabul edilmiş rakamlar bulunmamaktadır. Bu da çalışmamız için bir kısıtlılık oluşturmuş olabilir.

6. SONUÇLAR

- Endometrial karsinom, kadın genital sistemin en sık görülen tümörüdür. Uzun süre boyunca kullanılan ikili endometrial karsinom sınıflandırmasında görülen yetersizliklerle birlikte yeni bir sınıflandırma ihtiyacı doğmuş olup, TCGA çalışması ile birlikte prognozu öngörebilmek ve tedaviyi şekillendirebilmek amacıyla yeni bir sınıflandırma sistemi ortaya çıkmıştır.
- TCGA çalışması ile oluşturulan sınıflandırma sistemine ait alt gruplar; POLE ultramutasyone grup, MSI hipermutasyone grup, kopya sayısı düşük grup ve kopya sayısı yüksek (Seröz benzeri/TP53 mutant) grup olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda bu alt gruplardan immünohistokimyasal çalışma ile belirlenebilecek iki olası alt grup olan MSI hipermutasyone grup ve p53 mutant grupta yer alan vakalar tespit edilebilmiştir.
- MSI tümörlerin olgu serisinin %31,8'ini oluşturduğu saptanmıştır. MSI gruptaki tümörlerin daha büyük tümör çapına, daha ileri tümör derecesine ve daha yüksek ölüm oranına sahip olduğu saptanmıştır.
- MSI gruptaki tümörlerde, stromal CD3, stromal ve intraepitelyal CD8, CD163, PD-L1 ve LAG-3 ekspresyonları anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olup, GAL-3 ekspresyonu bu grupta anlamlı olarak daha düşüktür. MSI/MSS durumu ile VISTA ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
- p53 mutant tümörlerin olgu serisinin %13,9'unu oluşturduğu saptanmıştır. p53 mutant gruptaki tümörlerin tümör çapı, tümör derecesi, patolojik tümör evresi, FIGO evresi, lenfovasküler invazyon varlığı, myometrial invazyon

oranı, lenf nodu metastazı varlığı, metastatik lenf nodu sayısı, hastaların ortalama hasta yaşı, nüks/metastaz varlığı ve ölüm oranı anlamlı olarak daha yüksektir.

- p53 mutant grupta, CD163 ekspresyonu ve GAL-3 ekspresyonu anlamlı olarak daha yüksektir. p53 mutasyonu varlığı ile CD3, CD8, PD-L1, VISTA ve LAG-3 ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
- Yüksek stromal ve intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren tümörlerde tümör derecesi anlamlı olarak daha yüksektir. Yüksek intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren grupta ise vakaların ortalama yaşı, FIGO evresi ve lenf nodu metastazı varlığı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.
- Yüksek stromal CD3 ekspresyonu gösteren grupta, PD-L1, VISTA ve LAG-3 ekspresyonları, yüksek intraepitelyal CD3 ekspresyonu gösteren grupta PD-L1 ve LAG-3 ekspresyonları anlamlı olarak daha yüksektir.
- Yüksek stromal CD8 ekspresyonu gösteren grupta tümör derecesi anlamlı olarak daha yüksektir. Yüksek intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren grupta ortalama hasta yaşı anlamlı olarak daha yüksek, FIGO evresi ve korpus serviks invazyonu anlamlı olarak daha düşüktür.
- Yüksek stromal ve intraepitelyal CD8 ekspresyonu gösteren tümörlerde PD-L1, VISTA ve LAG-3 ekspresyonları anlamlı olarak daha yüksektir.
- Yüksek CD163 ekspresyonu gösteren tümörlerde, hastaların ortalama yaşı, tümör çapı, tümör derecesi, patolojik tümör evresi, FIGO evresi, lenfovasküler invazyon varlığı ve myometrial invazyon yüzdesi anlamlı olarak daha yüksektir.

- Yüksek CD163 ekspresyonu gösteren grupta PD-L1, VISTA ve LAG-3 ekspresyonları anlamlı olarak daha yüksektir.
- Yüksek PD-L1 ekspresyonu gösteren grupta tümör derecesi, lenfovasküler invazyon varlığı ve myometrial invazyon yüzdesi anlamlı olarak daha yüksektir.
- Yüksek PD-L1 ekspresyonu gösteren tümörlerde immün kontrol nokta molekülleri olan VISTA ve LAG-3 ekspresyonu da anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
- Yüksek VISTA ekspresyonu gösteren grupta tümör derecesi, FIGO evresi, lenfovasküler invazyon varlığı, MELF invazyon paterni varlığı, myometrial invazyon oranı ve lenf nodu metastazı varlığı anlamlı olarak daha yüksektir.
- Yüksek LAG-3 ekspresyonu gösteren grupta tümör derecesi anlamlı olarak daha yüksektir. Diğer histopatolojik parametrelerde düşük ve yüksek ekspresyon gösteren gruplarda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
- Yüksek GAL-3 ekspresyonu gösteren grupta MELF invazyon paterni varlığı anlamlı olarak daha yüksektir. Diğer histopatolojik parametrelerde düşük ve yüksek ekspresyon gösteren gruplarda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
- Tek değişkenli modelde sağkalım süresini öngörmede yaş, tümör boyutu, tümörün histolojik tipi, tümör derecesi, patolojik tümör evresi, lenfovasküler invazyon varlığı, myometrial invazyon yüzdesi, korpus serviks invazyonu varlığı, parametrial tutulum, lenf nodu metastazı varlığı,

CD163 ekspresyonu, GAL-3 ekspresyonu ve metastaz varlığının anlamlı etkinliği saptanmıştır.

- Çok değişkenli indirgenmiş modelde sağkalım sũresini ȃngȃrmede yaş, tũmȃr boyutu, endometrioid histolojik tip, patolojik tũmȃr evresi ve metastaz varlığının anlamlı-bağımsız etkinliği saptanmıştır.



7. KAYNAKLAR

1. 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.* 2021;71(3):209-49.
2. Kara F KB. Türkiye Kanseri İstatistikleri-2016. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara. 2019.
3. Sorosky JI. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2008;111(2 Pt 1):436-47.
4. Bittoni MA, Fisher JL, Fowler JM, Maxwell GL, Paskett ED. Assessment of the effects of severe obesity and lifestyle risk factors on stage of endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(1):76-81.
5. Crosbie EJ, Zwahlen M, Kitchener HC, Egger M, Renehan AG. Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(12):3119-30.
6. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol.* 2009;10(4):400-8.
7. Gammon A, Jasperson K, Champine M. Genetic basis of Cowden syndrome and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet.* 2016;9:83-92.
8. Dalvi TB, Canchola AJ, Horn-Ross PL. Dietary patterns, Mediterranean diet, and endometrial cancer risk. *Cancer Causes Control.* 2007;18(9):957-66.
9. Patel AV, Feigelson HS, Talbot JT, McCullough ML, Rodriguez C, Patel RC, et al. The role of body weight in the relationship between physical activity and endometrial cancer: results from a large cohort of US women. *Int J Cancer.* 2008;123(8):1877-82.
10. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):10-7.
11. Dedes KJ, Wetterskog D, Ashworth A, Kaye SB, Reis-Filho JS. Emerging therapeutic targets in endometrial cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8(5):261-71.
12. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013;497(7447):67-73.
13. De Nola R, Menga A, Castegna A, Loizzi V, Ranieri G, Cicinelli E, et al. The Crowded Crosstalk between Cancer Cells and Stromal Microenvironment in Gynecological Malignancies: Biological Pathways and Therapeutic Implication. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20(10).
14. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. *Adv Anat Pathol.* 2017;24(6):311-35.

15. Ino K, Yamamoto E, Shibata K, Kajiyama H, Yoshida N, Terauchi M, et al. Inverse correlation between tumoral indoleamine 2,3-dioxygenase expression and tumor-infiltrating lymphocytes in endometrial cancer: its association with disease progression and survival. *Clin Cancer Res*. 2008;14(8):2310-7.
16. Cassetta L, Pollard JW. Tumor-associated macrophages. *Curr Biol*. 2020;30(6):R246-r8.
17. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(6):467-77.
18. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:515-48.
19. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
20. Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE, Schellhas HF. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol*. 1981;57(6):699-704.
21. Oliver KE, Enewold LR, Zhu K, Conrads TP, Rose GS, Maxwell GL, et al. Racial disparities in histopathologic characteristics of uterine cancer are present in older, not younger blacks in an equal-access environment. *Gynecol Oncol*. 2011;123(1):76-81.
22. Howlader N NA, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017. National Cancer Institute, Bethesda, MD; based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.
23. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95 Suppl 1:S105-43.
24. Pike MC, Peters RK, Cozen W, Probst-Hensch NM, Felix JC, Wan PC, et al. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(15):1110-6.
25. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Rosenshein NB, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med*. 1985;313(16):969-72.
26. Burke WM, Orr J, Leitaio M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, et al. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I. *Gynecologic Oncology*. 2014;134(2):385-92.
27. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(22):1652-62.
28. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78.
29. Richman S. Deficient mismatch repair: Read all about it (Review). *Int J Oncol*. 2015;47(4):1189-202.

30. Lee V, Murphy A, Le DT, Diaz LA, Jr. Mismatch Repair Deficiency and Response to Immune Checkpoint Blockade. *Oncologist*. 2016;21(10):1200-11.
31. 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: Implications for Stratified Surveillance Strategies. *JAMA Oncology*. 2017;3(12):1702-6.
32. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008;99(3):434-41.
33. Harris HR, Terry KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract*. 2016;2:14.
34. Burghaus S, Häberle L, Schrauder MG, Heusinger K, Thiel FC, Hein A, et al. Endometriosis as a risk factor for ovarian or endometrial cancer - results of a hospital-based case-control study. *BMC Cancer*. 2015;15:751.
35. Meireles CG, Pereira SA, Valadares LP, Rêgo DF, Simeoni LA, Guerra ENS, et al. Effects of metformin on endometrial cancer: Systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2017;147(1):167-80.
36. Salvesen HB, Haldorsen IS, Trovik J. Markers for individualised therapy in endometrial carcinoma. *Lancet Oncol*. 2012;13(8):e353-61.
37. Weigelt B, Banerjee S. Molecular targets and targeted therapeutics in endometrial cancer. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(5):554-63.
38. Alvarez T, Miller E, Duska L, Oliva E. Molecular profile of grade 3 endometrioid endometrial carcinoma: is it a type I or type II endometrial carcinoma? *Am J Surg Pathol*. 2012;36(5):753-61.
39. Han G, Sidhu D, Duggan MA, Arseneau J, Cesari M, Clement PB, et al. Reproducibility of histological cell type in high-grade endometrial carcinoma. *Mod Pathol*. 2013;26(12):1594-604.
40. Mhawech-Fauceglia P, Wang D, Kesterson J, Syriac S, Clark K, Frederick PJ, et al. Gene expression profiles in stage I uterine serous carcinoma in comparison to grade 3 and grade 1 stage I endometrioid adenocarcinoma. *PLoS One*. 2011;6(3):e18066.
41. Ayeni TA, Bakkum-Gamez JN, Mariani A, McGree ME, Weaver AL, Haddock MG, et al. Comparative outcomes assessment of uterine grade 3 endometrioid, serous, and clear cell carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2013;129(3):478-85.
42. Clarke BA, Gilks CB. Endometrial carcinoma: controversies in histopathological assessment of grade and tumour cell type. *J Clin Pathol*. 2010;63(5):410-5.
43. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(6):874-81.
44. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(1):2-30.

45. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet*. 2000;355(9213):1404-11.
46. Bendifallah S, Canlorbe G, Collinet P, Arsène E, Huguet F, Coutant C, et al. Just how accurate are the major risk stratification systems for early-stage endometrial cancer? *Br J Cancer*. 2015;112(5):793-801.
47. Talhouk A, McAlpine JN. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2016;3:14.
48. McConechy MK, Talhouk A, Leung S, Chiu D, Yang W, Senz J, et al. Endometrial Carcinomas with POLE Exonuclease Domain Mutations Have a Favorable Prognosis. *Clin Cancer Res*. 2016;22(12):2865-73.
49. Diaz-Padilla I, Romero N, Amir E, Matias-Guiu X, Vilar E, Muggia F, et al. Mismatch repair status and clinical outcome in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(1):154-67.
50. WHO Classification of Tumors Editorial Board. Female genital tumors. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer 2020 (WHO classification of tumor series, 5th ed.; vol. 4).
51. Edge SB, Edge SB, American Joint Committee on C. AJCC cancer staging manual 8th ed. New York: Springer.; 2017.
52. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(5):562-71.
53. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(6):678.e1-6.
54. Singh G, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
55. Mills AM, Longacre TA. Endometrial hyperplasia. *Semin Diagn Pathol*. 2010;27(4):199-214.
56. Lacey JV, Jr., Chia VM, Rush BB, Carreon DJ, Richesson DA, Ioffe OB, et al. Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan. *Int J Cancer*. 2012;131(8):1921-9.
57. Horn LC, Meinel A, Handzel R, Einenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an update. *Ann Diagn Pathol*. 2007;11(4):297-311.
58. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol*. 2000;76(3):287-90.
59. Baanders-van Halewyn EA, Blankenstein MA, Thijssen JH, de Ridder CM, de Waard F. A comparative study of risk factors for hyperplasia and cancer of the endometrium. *Eur J Cancer Prev*. 1996;5(2):105-12.

60. Farquhar CM, Lethaby A, Sowter M, Verry J, Baranyai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(3):525-9.
61. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control.* 2009;16(1):14-22.
62. Jamison PM, Noone AM, Ries LA, Lee NC, Edwards BK. Trends in endometrial cancer incidence by race and histology with a correction for the prevalence of hysterectomy, SEER 1992 to 2008. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(2):233-41.
63. 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;70(15):6225-32.
64. Rahimi S, Marani C, Renzi C, Natale ME, Giovannini P, Zeloni R. Endometrial polyps and the risk of atypical hyperplasia on biopsies of unremarkable endometrium: a study on 694 patients with benign endometrial polyps. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28(6):522-8.
65. Jarboe EA, Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Semin Diagn Pathol.* 2010;27(4):215-25.
66. Carlson JW, Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia is associated with polyps and frequently has metaplastic change. *Histopathology.* 2008;53(3):325-32.
67. Semere LG, Ko E, Johnson NR, Vitonis AF, Phang LJ, Cramer DW, et al. Endometrial intraepithelial neoplasia: clinical correlates and outcomes. *Obstet Gynecol.* 2011;118(1):21-8.
68. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ, 2nd, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 2006;106(4):812-9.
69. Rutgers JK. Update on pathology, staging and molecular pathology of endometrial (uterine corpus) adenocarcinoma. *Future Oncol.* 2015;11(23):3207-18.
70. Azueta A, Gatus S, Matias-Guiu X. Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Semin Diagn Pathol.* 2010;27(4):226-40.
71. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet.* 2016;387(10023):1094-108.
72. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2607-18.
73. Byron SA, Pollock PM. FGFR2 as a molecular target in endometrial cancer. *Future Oncol.* 2009;5(1):27-32.
74. Clement PB, Young RH. Endometrioid carcinoma of the uterine corpus: a review of its pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol.* 2002;9(3):145-84.
75. Benda JA ZR. *Gynecologic Oncology Group Pathology Manual.* Philadelphia, PA: Gynecologic Oncology Group. 1994.
76. Announcements. *Gynecologic Oncology.* 1989;35(1):125-7.

77. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1995;75(1):81-6.
78. Guntupalli SR, Zigelboim I, Kizer NT, Zhang Q, Powell MA, Thaker PH, et al. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;124(1):31-5.
79. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol*. 2004;35(6):649-62.
80. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:37-50.
81. Fader AN, Boruta D, Olawaiye AB, Gehrig PA. Uterine papillary serous carcinoma: epidemiology, pathogenesis and management. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22(1):21-9.
82. Ng JS, Han AC, Edelson MI, Rosenblum NG. Uterine papillary serous carcinoma presenting as distant lymph node metastasis. *Gynecol Oncol*. 2001;80(3):417-20.
83. Clement PB, Young RH. Non-endometrioid carcinomas of the uterine corpus: a review of their pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol*. 2004;11(3):117-42.
84. Matthews RP, Hutchinson-Colas J, Maiman M, Fruchter RG, Gates EJ, Gibbon D, et al. Papillary serous and clear cell type lead to poor prognosis of endometrial carcinoma in black women. *Gynecol Oncol*. 1997;65(2):206-12.
85. Bjørge T, Engeland A, Tretli S, Weiderpass E. Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women. *Int J Cancer*. 2007;120(2):378-83.
86. Bland AE, Calingaert B, Secord AA, Lee PS, Valea FA, Berchuck A, et al. Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types. *Gynecol Oncol*. 2009;112(1):150-4.
87. Silva EG, Tornos C, Malpica A, Mitchell MF. Uterine neoplasms in patients treated with tamoxifen. *J Cell Biochem Suppl*. 1995;23:179-83.
88. Parkash V, Carcangiu ML. Uterine papillary serous carcinoma after radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Cancer*. 1992;69(2):496-501.
89. Gallion HH, van Nagell JR, Jr., Donaldson ES, Powell DE. Endometrial cancer following radiation therapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1987;27(1):76-83.
90. Carcangiu ML, Radice P, Casalini P, Bertario L, Merola M, Sala P. Lynch syndrome--related endometrial carcinomas show a high frequency of nonendometrioid types and of high FIGO grade endometrioid types. *Int J Surg Pathol*. 2010;18(1):21-6.
91. Lavie O, Ben-Arie A, Gerner O. Possible association between BRCA-1 carriers and incidence of uterine papillary serous carcinoma (UPSC). *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(5):1150.

92. Lavie O, Ben-Arie A, Pilip A, Rennert G, Cohen Y, Feiner B, et al. BRCA2 germline mutation in a woman with uterine serous papillary carcinoma--case report. *Gynecol Oncol.* 2005;99(2):486-8.
93. Bashir S, Jiang G, Joshi A, Miller C, Jr., Matrai C, Yemelyanova A, et al. Molecular alterations of PIK3CA in uterine carcinosarcoma, clear cell, and serous tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1262-7.
94. Tashiro H, Isacson C, Levine R, Kurman RJ, Cho KR, Hedrick L. p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *Am J Pathol.* 1997;150(1):177-85.
95. Santin AD, Bellone S, Van Stedum S, Bushen W, Palmieri M, Siegel ER, et al. Amplification of c-erbB2 oncogene: a major prognostic indicator in uterine serous papillary carcinoma. *Cancer.* 2005;104(7):1391-7.
96. Konecny GE, Santos L, Winterhoff B, Hatmal M, Keeney GL, Mariani A, et al. HER2 gene amplification and EGFR expression in a large cohort of surgically staged patients with nonendometrioid (type II) endometrial cancer. *Br J Cancer.* 2009;100(1):89-95.
97. Lim D, Oliva E. Nonendometrioid endometrial carcinomas. *Semin Diagn Pathol.* 2010;27(4):241-60.
98. 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;147(1):24-9.
99. Winer I, Ahmed QF, Mert I, Bandyopadhyay S, Cote M, Munkarah AR, et al. Significance of lymphovascular space invasion in uterine serous carcinoma: what matters more; extent or presence? *Int J Gynecol Pathol.* 2015;34(1):47-56.
100. Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM, Bitterman P, Kurman RJ. Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. *Hum Pathol.* 1995;26(11):1260-7.
101. Lax SF. [Precursor lesions of endometrial carcinoma]. *Pathologe.* 2019;40(1):13-20.
102. Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ, Sherman ME. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(6):797-806.
103. Hirschowitz L, Ganesan R, McCluggage WG. WT1, p53 and hormone receptor expression in uterine serous carcinoma. *Histopathology.* 2009;55(4):478-82.
104. Yemelyanova A, Ji H, Shih Ie M, Wang TL, Wu LS, Ronnett BM. Utility of p16 expression for distinction of uterine serous carcinomas from endometrial endometrioid and endocervical adenocarcinomas: immunohistochemical analysis of 201 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(10):1504-14.
105. Mhawech-Fauceglia P, Herrmann FR, Rai H, Tchabo N, Lele S, Izevbaye I, et al. IMP3 distinguishes uterine serous carcinoma from endometrial endometrioid adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2010;133(6):899-908.
106. Alkushi A, Clarke BA, Akbari M, Makretsov N, Lim P, Miller D, et al. Identification of prognostically relevant and reproducible subsets of endometrial adenocarcinoma based on clustering analysis of immunostaining data. *Mod Pathol.* 2007;20(11):1156-65.

107. Kato DT, Ferry JA, Goodman A, Sullinger J, Scully RE, Goff BA, et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a clinicopathologic study of 30 cases. *Gynecol Oncol.* 1995;59(3):384-9.
108. Bristow RE, Asrari F, Trimble EL, Montz FJ. Extended surgical staging for uterine papillary serous carcinoma: survival outcome of locoregional (Stage I-III) disease. *Gynecol Oncol.* 2001;81(2):279-86.
109. Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium: I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer.* 1982;49(8):1511-23.
110. Kanbour-Shakir A, Tobón H. Primary clear cell carcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of 20 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1991;10(1):67-78.
111. Lee L, Garrett L, Lee H, Oliva E, Horowitz N, Duska LR. Association of clear cell carcinoma of the endometrium with a high rate of venous thromboembolism. *J Reprod Med.* 2009;54(3):133-8.
112. Savvari P, Peitsidis P, Alevizaki M, Dimopoulos MA, Antsaklis A, Papadimitriou CA. Paraneoplastic humorally mediated hypercalcemia induced by parathyroid hormone-related protein in gynecologic malignancies: a systematic review. *Onkologie.* 2009;32(8-9):517-23.
113. Abeler VM, Kjørstad KE. Clear cell carcinoma of the endometrium: a histopathological and clinical study of 97 cases. *Gynecol Oncol.* 1991;40(3):207-17.
114. Dallenbach-Hellweg G, Hahn U. Mucinous and clear cell adenocarcinomas of the endometrium in patients receiving antiestrogens (tamoxifen) and gestagens. *Int J Gynecol Pathol.* 1995;14(1):7-15.
115. Le Gallo M, Rudd ML, Urick ME, Hansen NF, Zhang S, Lozy F, et al. Somatic mutation profiles of clear cell endometrial tumors revealed by whole exome and targeted gene sequencing. *Cancer.* 2017;123(17):3261-8.
116. Yamamoto S, Tsuda H, Aida S, Shimazaki H, Tamai S, Matsubara O. Immunohistochemical detection of hepatocyte nuclear factor 1beta in ovarian and endometrial clear-cell adenocarcinomas and nonneoplastic endometrium. *Hum Pathol.* 2007;38(7):1074-80.
117. Fadare O, Parkash V, Gwin K, Hanley KZ, Jarboe EA, Liang SX, et al. Utility of α -methylacyl-coenzyme-A racemase (p504s) immunohistochemistry in distinguishing endometrial clear cell carcinomas from serous and endometrioid carcinomas. *Hum Pathol.* 2013;44(12):2814-21.
118. Reid-Nicholson M, Iyengar P, Hummer AJ, Linkov I, Asher M, Soslow RA. Immunophenotypic diversity of endometrial adenocarcinomas: implications for differential diagnosis. *Mod Pathol.* 2006;19(8):1091-100.
119. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression. *Hum Pathol.* 1998;29(6):551-8.
120. Hoang LN, Han G, McConechy M, Lau S, Chow C, Gilks CB, et al. Immunohistochemical characterization of prototypical endometrial clear cell carcinoma--diagnostic utility of HNF-1 β and oestrogen receptor. *Histopathology.* 2014;64(4):585-96.

121. Fadare O, Zheng W, Crispens MA, Jones HW, 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;3(1):70-95.
122. Fadare O, Gwin K, Desouki MM, Crispens MA, Jones HW, 3rd, Khabele D, et al. The clinicopathologic significance of p53 and BAF-250a (ARID1A) expression in clear cell carcinoma of the endometrium. *Mod Pathol.* 2013;26(8):1101-10.
123. Fadare O, Roma AA, Desouki MM, Gwin K, Hanley KZ, Jarboe EA, et al. The significance of L1CAM expression in clear cell carcinoma of the endometrium. *Histopathology.* 2018;72(3):532-8.
124. Silva EG, Deavers MT, Malpica A. Undifferentiated carcinoma of the endometrium: a review. *Pathology.* 2007;39(1):134-8.
125. Altrabulsi B, Malpica A, Deavers MT, Bodurka DC, Broaddus R, Silva EG. Undifferentiated carcinoma of the endometrium. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(10):1316-21.
126. Tafe LJ, Garg K, Chew I, Tornos C, Soslow RA. Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components: clinically aggressive and frequently underrecognized neoplasms. *Mod Pathol.* 2010;23(6):781-9.
127. Kuhn E, Ayhan A, Bahadirli-Talbott A, Zhao C, Shih Ie M. Molecular characterization of undifferentiated carcinoma associated with endometrioid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(5):660-5.
128. 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;70(3):359-66.
129. Rosa-Rosa JM, Leskelä S, Cristóbal-Lana E, Santón A, López-García M, Muñoz G, et al. Molecular genetic heterogeneity in undifferentiated endometrial carcinomas. *Mod Pathol.* 2016;29(11):1390-8.
130. Taraif SH, Deavers MT, Malpica A, Silva EG. The significance of neuroendocrine expression in undifferentiated carcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28(2):142-7.
131. 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;42(1):76-83.
132. Lawrenson K, Pakzmir E, Liu B, Lee JM, Delgado MK, Duncan K, et al. Molecular Analysis of Mixed Endometrioid and Serous Adenocarcinoma of the Endometrium. *PLoS One.* 2015;10(7):e0130909.
133. Köbel M, Meng B, Hoang LN, Almadani N, Li X, Soslow RA, et al. Molecular Analysis of Mixed Endometrial Carcinomas Shows Clonality in Most Cases. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):166-80.
134. 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;17(7):673-8.

135. Zhang L, Cai Z, Ambelil M, Conyers J, Zhu H. Mesonephric Adenocarcinoma of the Uterine Corpus: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38(3):224-9.
136. Horn LC, Höhn AK, Krücken I, Stiller M, Obeck U, Brambs CE. Mesonephric-like adenocarcinomas of the uterine corpus: report of a case series and review of the literature indicating poor prognosis for this subtype of endometrial adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(4):971-83.
137. Farhane FZ, Alami Z, Bouhafa T, Elmazghi A, Hassouni K. Primary squamous cell carcinoma of endometrium: case report and literature review. *Pan Afr Med J*. 2018;30:8.
138. Wong RW, 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;44(3):406-19.
139. Kataoka A, Nishida T, Sugiyama T, Hori K, Honda S, Yakushiji M. Squamous cell carcinoma of the endometrium with human papillomavirus type 31 and without tumor suppressor gene p53 mutation. *Gynecol Oncol*. 1997;65(1):180-4.
140. 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;61(1):54-60.
141. Na K, Kim HS. Clinicopathologic and Molecular Characteristics of Mesonephric Adenocarcinoma Arising From the Uterine Body. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(1):12-25.
142. 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;44(4):429-43.
143. 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*. 2017;12(1):39.
144. 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;42(12):1596-606.
145. Nama N, Cason FD, Misra S, Hai S, Tucci V, Haq F, et al. Carcinosarcoma of the Uterus: A Study From the Surveillance Epidemiology and End Result (SEER) Database. *Cureus*. 2020;12(9):e10283-e.
146. Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Prognostic factors and treatment outcomes of patients with uterine sarcoma: analysis of 127 patients at a single institution, 1989-2007. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134(12):1277-87.
147. Meredith RF, Eisert DR, Kaka Z, Hodgson SE, Johnston GA, Jr., Boutsellis JG. An excess of uterine sarcomas after pelvic irradiation. *Cancer*. 1986;58(9):2003-7.
148. Kounelis S, Jones MW, Papadaki H, Bakker A, Swalsky P, Finkelstein SD. Carcinosarcomas (malignant mixed mullerian tumors) of the female genital tract:

comparative molecular analysis of epithelial and mesenchymal components. *Hum Pathol*. 1998;29(1):82-7.

149. Thompson L, Chang B, Barsky SH. Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcomas). Evidence for a divergent histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(3):277-85.

150. Cherniack AD, Shen H, Walter V, Stewart C, Murray BA, Bowlby R, et al. Integrated Molecular Characterization of Uterine Carcinosarcoma. *Cancer Cell*. 2017;31(3):411-23.

151. George E, Manivel JC, Dehner LP, Wick MR. Malignant mixed müllerian tumors: an immunohistochemical study of 47 cases, with histogenetic considerations and clinical correlation. *Hum Pathol*. 1991;22(3):215-23.

152. 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;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S40-s63.

153. Bagshaw ATM. Functional Mechanisms of Microsatellite DNA in Eukaryotic Genomes. *Genome Biol Evol*. 2017;9(9):2428-43.

154. Kolodner RD, Marsischky GT. Eukaryotic DNA mismatch repair. *Curr Opin Genet Dev*. 1999;9(1):89-96.

155. Allen DJ, Makhov A, Grilley M, Taylor J, Thresher R, Modrich P, et al. MutS mediates heteroduplex loop formation by a translocation mechanism. *Embo j*. 1997;16(14):4467-76.

156. Galio L, Bouquet C, Brooks P. ATP hydrolysis-dependent formation of a dynamic ternary nucleoprotein complex with MutS and MutL. *Nucleic Acids Res*. 1999;27(11):2325-31.

157. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith LG, Lescoe MK, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature*. 1994;368(6468):258-61.

158. Prolla TA, Christie DM, Liskay RM. Dual requirement in yeast DNA mismatch repair for MLH1 and PMS1, two homologs of the bacterial mutL gene. *Mol Cell Biol*. 1994;14(1):407-15.

159. Nicolaides NC, Carter KC, Shell BK, Papadopoulos N, Vogelstein B, Kinzler KW. Genomic organization of the human PMS2 gene family. *Genomics*. 1995;30(2):195-206.

160. Mishima S, Taniguchi H, Akagi K, Baba E, Fujiwara Y, Hirasawa A, et al. Japan Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair tumors, cooperated by Japanese Society of Medical Oncology, First Edition. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(2):217-39.

161. Esteller M, Levine R, Baylin SB, Ellenson LH, Herman JG. MLH1 promoter hypermethylation is associated with the microsatellite instability phenotype in sporadic endometrial carcinomas. *Oncogene*. 1998;17(18):2413-7.

162. Kim J, Kong JK, Yang W, Cho H, Chay DB, Lee BH, et al. DNA Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry and MLH1 Promotor Methylation Testing for Practical Molecular Classification and the Prediction of Prognosis in Endometrial Cancer. *Cancers (Basel)*. 2018;10(9).

163. Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, Ritterhouse LL, Watkins JC, Rodig S, et al. Association of Polymerase ϵ -Mutated and Microsatellite-Unstable Endometrial Cancers With Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol.* 2015;1(9):1319-23.
164. Vousden KH, Prives C. Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53. *Cell.* 2009;137(3):413-31.
165. Horn HF, Vousden KH. Coping with stress: multiple ways to activate p53. *Oncogene.* 2007;26(9):1306-16.
166. Vousden KH. p53: death star. *Cell.* 2000;103(5):691-4.
167. el-Deiry WS, Harper JW, O'Connor PM, Velculescu VE, Canman CE, Jackman J, et al. WAF1/CIP1 is induced in p53-mediated G1 arrest and apoptosis. *Cancer Res.* 1994;54(5):1169-74.
168. Kearsley JM, Coates PJ, Prescott AR, Warbrick E, Hall PA. Gadd45 is a nuclear cell cycle regulated protein which interacts with p21Cip1. *Oncogene.* 1995;11(9):1675-83.
169. Miyashita T, Reed JC. Tumor suppressor p53 is a direct transcriptional activator of the human bax gene. *Cell.* 1995;80(2):293-9.
170. Yu J, Zhang L, Hwang PM, Kinzler KW, Vogelstein B. PUMA induces the rapid apoptosis of colorectal cancer cells. *Mol Cell.* 2001;7(3):673-82.
171. Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature.* 2013;502(7471):333-9.
172. Stegh AH. Targeting the p53 signaling pathway in cancer therapy - the promises, challenges and perils. *Expert Opin Ther Targets.* 2012;16(1):67-83.
173. Vassilev LT, Vu BT, Graves B, Carvajal D, Podlaski F, Filipovic Z, et al. In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2. *Science.* 2004;303(5659):844-8.
174. Li D, Marchenko ND, Moll UM. SAHA shows preferential cytotoxicity in mutant p53 cancer cells by destabilizing mutant p53 through inhibition of the HDAC6-Hsp90 chaperone axis. *Cell Death Differ.* 2011;18(12):1904-13.
175. Chapter 8 - The T Cell Receptor: Proteins and Genes. In: Mak TW, Saunders ME, Jett BD, editors. *Primer to the Immune Response (Second Edition)*. Boston: Academic Cell; 2014. p. 181-96.
176. Tunnacliffe A, Olsson C, Buluwela L, Rabbitts TH. Organization of the human CD3 locus on chromosome 11. *Eur J Immunol.* 1988;18(10):1639-42.
177. Garson JA, Beverley PC, Coakham HB, Harper EI. Monoclonal antibodies against human T lymphocytes label Purkinje neurones of many species. *Nature.* 1982;298(5872):375-7.
178. Cibull ML, Stein H, Gatter KC, Mason DY. The expression of the CD3 antigen in Hodgkin's disease. *Histopathology.* 1989;15(6):599-605.
179. Tomsová M, Melichar B, Sedláková I, Steiner I. Prognostic significance of CD3+ tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2008;108(2):415-20.
180. Hornychova H, Melichar B, Tomsova M, Mergancova J, Urminska H, Ryska A. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to neoadjuvant

- chemotherapy in patients with breast carcinoma. *Cancer Invest.* 2008;26(10):1024-31.
181. Čermáková P, Melichar B, Tomšová M, Zoul Z, Kalábová H, Spaček J, et al. Prognostic significance of CD3+ tumor-infiltrating lymphocytes in patients with endometrial carcinoma. *Anticancer Res.* 2014;34(10):5555-61.
 182. Brenchley JM, Bosselut R. CD4 and CD8 Molecules: Molecular Biology, Expression, and Function. *Reference Module in Biomedical Sciences*; Elsevier; 2014.
 183. Williams MA, Bevan MJ. Effector and memory CTL differentiation. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:171-92.
 184. Hashimoto M, Kamphorst AO, Im SJ, Kissick HT, Pillai RN, Ramalingam SS, et al. CD8 T Cell Exhaustion in Chronic Infection and Cancer: Opportunities for Interventions. *Annu Rev Med.* 2018;69:301-18.
 185. Nolz JC. Molecular mechanisms of CD8(+) T cell trafficking and localization. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72(13):2461-73.
 186. Piersma SJ, Jordanova ES, van Poelgeest MI, Kwappenberg KM, van der Hulst JM, Drijfhout JW, et al. High number of intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes is associated with the absence of lymph node metastases in patients with large early-stage cervical cancer. *Cancer Res.* 2007;67(1):354-61.
 187. Kmiecik J, Poli A, Brons NH, Waha A, Eide GE, Enger P, et al. Elevated CD3+ and CD8+ tumor-infiltrating immune cells correlate with prolonged survival in glioblastoma patients despite integrated immunosuppressive mechanisms in the tumor microenvironment and at the systemic level. *J Neuroimmunol.* 2013;264(1-2):71-83.
 188. Ritter M, Buechler C, Langmann T, Orso E, Klucken J, Schmitz G. The scavenger receptor CD163: regulation, promoter structure and genomic organization. *Pathobiology.* 1999;67(5-6):257-61.
 189. Law SK, Micklem KJ, Shaw JM, Zhang XP, Dong Y, Willis AC, et al. A new macrophage differentiation antigen which is a member of the scavenger receptor superfamily. *Eur J Immunol.* 1993;23(9):2320-5.
 190. Ritter M, Buechler C, Langmann T, Schmitz G. Genomic organization and chromosomal localization of the human CD163 (M130) gene: a member of the scavenger receptor cysteine-rich superfamily. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;260(2):466-74.
 191. Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol.* 2010;11(10):889-96.
 192. Kübler K, Ayub TH, Weber SK, Zivanovic O, Abramian A, Keyver-Paik MD, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2014;135(2):176-83.
 193. Møller HJ. Soluble CD163. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012;72(1):1-13.
 194. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, Sonne O, Hoffman HJ, Law SK, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature.* 2001;409(6817):198-201.
 195. Fabrick BO, Polfliet MM, Vloet RP, van der Schors RC, Ligtenberg AJ, Weaver LK, et al. The macrophage CD163 surface glycoprotein is an erythroblast adhesion receptor. *Blood.* 2007;109(12):5223-9.

196. Bover LC, Cardó-Vila M, Kuniyasu A, Sun J, Rangel R, Takeya M, et al. A previously unrecognized protein-protein interaction between TWEAK and CD163: potential biological implications. *J Immunol.* 2007;178(12):8183-94.
197. Fabrick BO, van Bruggen R, Deng DM, Ligtenberg AJ, Nazmi K, Schornagel K, et al. The macrophage scavenger receptor CD163 functions as an innate immune sensor for bacteria. *Blood.* 2009;113(4):887-92.
198. Medrek C, Pontén F, Jirström K, Leandersson K. The presence of tumor associated macrophages in tumor stroma as a prognostic marker for breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2012;12:306.
199. Lan C, Huang X, Lin S, Huang H, Cai Q, Wan T, et al. Expression of M2-polarized macrophages is associated with poor prognosis for advanced epithelial ovarian cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2013;12(3):259-67.
200. Etzerodt A, Moulin M, Doktor TK, Delfini M, Mossadegh-Keller N, Bajenoff M, et al. Tissue-resident macrophages in omentum promote metastatic spread of ovarian cancer. *J Exp Med.* 2020;217(4).
201. Stewart R, Morrow M, Hammond SA, Mulgrew K, Marcus D, Poon E, et al. Identification and Characterization of MEDI4736, an Antagonistic Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(9):1052-62.
202. Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, Elez E, Pishvaian MJ, Rugo HS, et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(22):2535-41.
203. Sanmamed MF, Chen L. Inducible expression of B7-H1 (PD-L1) and its selective role in tumor site immune modulation. *Cancer J.* 2014;20(4):256-61.
204. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2000;192(7):1027-34.
205. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev.* 2010;236:219-42.
206. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, Vanguri VK, Freeman GJ, Kuchroo VK, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med.* 2009;206(13):3015-29.
207. Brown JA, Dorfman DM, Ma FR, Sullivan EL, Munoz O, Wood CR, et al. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. *J Immunol.* 2003;170(3):1257-66.
208. Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer.* 2010;116(7):1757-66.
209. Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, Okazaki T, Tanaka Y, Yamaguchi K, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8⁺ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(9):3360-5.
210. Thompson RH, Gillett MD, Cheville JC, Lohse CM, Dong H, Webster WS, et al. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: Indicator of tumor

aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(49):17174-9.

211. Sloan EA, Ring KL, Willis BC, Modesitt SC, Mills AM. PD-L1 Expression in Mismatch Repair-deficient Endometrial Carcinomas, Including Lynch Syndrome-associated and MLH1 Promoter Hypermethylated Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(3):326-33.

212. Wang L, Rubinstein R, Lines JL, Wasiuk A, Ahonen C, Guo Y, et al. VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses. *J Exp Med*. 2011;208(3):577-92.

213. ElTanbouly MA, Schaafsma E, Noelle RJ, Lines JL. VISTA: Coming of age as a multi-lineage immune checkpoint. *Clin Exp Immunol*. 2020;200(2):120-30.

214. Ni L, Dong C. New checkpoints in cancer immunotherapy. *Immunol Rev*. 2017;276(1):52-65.

215. Blando J, Sharma A, Higa MG, Zhao H, Vence L, Yadav SS, et al. Comparison of immune infiltrates in melanoma and pancreatic cancer highlights VISTA as a potential target in pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(5):1692-7.

216. Mulati K, Hamanishi J, Matsumura N, Chamoto K, Mise N, Abiko K, et al. VISTA expressed in tumour cells regulates T cell function. *Br J Cancer*. 2019;120(1):115-27.

217. Loeser H, Kraemer M, Gebauer F, Bruns C, Schröder W, Zander T, et al. The expression of the immune checkpoint regulator VISTA correlates with improved overall survival in pT1/2 tumor stages in esophageal adenocarcinoma. *Oncoimmunology*. 2019;8(5):e1581546.

218. Zhang M, Pang HJ, Zhao W, Li YF, Yan LX, Dong ZY, et al. VISTA expression associated with CD8 confers a favorable immune microenvironment and better overall survival in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2018;18(1):511.

219. Wang L, Le Mercier I, Putra J, Chen W, Liu J, Schenk AD, et al. Disruption of the immune-checkpoint VISTA gene imparts a proinflammatory phenotype with predisposition to the development of autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(41):14846-51.

220. Sierro S, Romero P, Speiser DE. The CD4-like molecule LAG-3, biology and therapeutic applications. *Expert Opin Ther Targets*. 2011;15(1):91-101.

221. Woo SR, Li N, Bruno TC, Forbes K, Brown S, Workman C, et al. Differential subcellular localization of the regulatory T-cell protein LAG-3 and the coreceptor CD4. *Eur J Immunol*. 2010;40(6):1768-77.

222. Huard B, Mastrangeli R, Prigent P, Bruniquel D, Donini S, El-Tayar N, et al. Characterization of the major histocompatibility complex class II binding site on LAG-3 protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(11):5744-9.

223. Crawford A, Wherry EJ. The diversity of costimulatory and inhibitory receptor pathways and the regulation of antiviral T cell responses. *Curr Opin Immunol*. 2009;21(2):179-86.

224. Huard B, Gaulard P, Faure F, Hercend T, Triebel F. Cellular expression and tissue distribution of the human LAG-3-encoded protein, an MHC class II ligand. *Immunogenetics*. 1994;39(3):213-7.

225. Huard B, Tournier M, Triebel F. LAG-3 does not define a specific mode of natural killing in human. *Immunol Lett.* 1998;61(2-3):109-12.
226. Woo SR, Turnis ME, Goldberg MV, Bankoti J, Selby M, Nirschl CJ, et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res.* 2012;72(4):917-27.
227. Kisielow M, Kisielow J, Capoferri-Sollami G, Karjalainen K. Expression of lymphocyte activation gene 3 (LAG-3) on B cells is induced by T cells. *Eur J Immunol.* 2005;35(7):2081-8.
228. Workman CJ, Wang Y, El Kasmi KC, Pardoll DM, Murray PJ, Drake CG, et al. LAG-3 regulates plasmacytoid dendritic cell homeostasis. *J Immunol.* 2009;182(4):1885-91.
229. Workman CJ, Cauley LS, Kim IJ, Blackman MA, Woodland DL, Vignali DA. Lymphocyte activation gene-3 (CD223) regulates the size of the expanding T cell population following antigen activation in vivo. *J Immunol.* 2004;172(9):5450-5.
230. Workman CJ, Vignali DA. Negative regulation of T cell homeostasis by lymphocyte activation gene-3 (CD223). *J Immunol.* 2005;174(2):688-95.
231. Okazaki T, Okazaki IM, Wang J, Sugiura D, Nakaki F, Yoshida T, et al. PD-1 and LAG-3 inhibitory co-receptors act synergistically to prevent autoimmunity in mice. *J Exp Med.* 2011;208(2):395-407.
232. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(8):486-99.
233. Tu L, Guan R, Yang H, Zhou Y, Hong W, Ma L, et al. Assessment of the expression of the immune checkpoint molecules PD-1, CTLA4, TIM-3 and LAG-3 across different cancers in relation to treatment response, tumor-infiltrating immune cells and survival. *Int J Cancer.* 2020;147(2):423-39.
234. Friedman LA, Ring KL, Mills AM. LAG-3 and GAL-3 in Endometrial Carcinoma: Emerging Candidates for Immunotherapy. *Int J Gynecol Pathol.* 2020;39(3):203-12.
235. Ghosh S, Sharma G, Travers J, Kumar S, Choi J, Jun HT, et al. TSR-033, a Novel Therapeutic Antibody Targeting LAG-3, Enhances T-Cell Function and the Activity of PD-1 Blockade In Vitro and In Vivo. *Mol Cancer Ther.* 2019;18(3):632-41.
236. Barondes SH, Cooper DN, Gitt MA, Leffler H. Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J Biol Chem.* 1994;269(33):20807-10.
237. Ho MK, Springer TA. Mac-2, a novel 32,000 Mr mouse macrophage subpopulation-specific antigen defined by monoclonal antibodies. *J Immunol.* 1982;128(3):1221-8.
238. Dumić J, Dabelić S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1760(4):616-35.
239. Yang RY, Hsu DK, Liu FT. Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(13):6737-42.
240. Elad-Sfadia G, Haklai R, Balan E, Kloog Y. Galectin-3 augments K-Ras activation and triggers a Ras signal that attenuates ERK but not phosphoinositide 3-kinase activity. *J Biol Chem.* 2004;279(33):34922-30.

241. Newlaczyl AU, Yu LG. Galectin-3--a jack-of-all-trades in cancer. *Cancer Lett.* 2011;313(2):123-8.
242. Markowska AI, Liu FT, Panjwani N. Galectin-3 is an important mediator of VEGF- and bFGF-mediated angiogenic response. *J Exp Med.* 2010;207(9):1981-93.
243. Ochieng J, Furtak V, Lukyanov P. Extracellular functions of galectin-3. *Glycoconj J.* 2002;19(7-9):527-35.
244. Grous JJ, Redfern CH, Mahadevan D, Schindler J. GCS-100, a galectin-3 antagonist, in refractory solid tumors: A phase I study. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24(18_suppl):13023-.
245. Köbel M, Piskorz AM, Lee S, Lui S, LePage C, Marass F, et al. Optimized p53 immunohistochemistry is an accurate predictor of TP53 mutation in ovarian carcinoma. *J Pathol Clin Res.* 2016;2(4):247-58.
246. 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.* 2018;24(23):5939-47.
247. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer.* 2017;123(5):802-13.
248. Kim SR, Cloutier BT, Leung S, Cochrane D, Britton H, Pina A, et al. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: Opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecol Oncol.* 2020;158(1):3-11.
249. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer.* 2015;113(2):299-310.
250. Honoré LH, Hanson J, Andrew SE. Microsatellite instability in endometrioid endometrial carcinoma: correlation with clinically relevant pathologic variables. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(3):1386-92.
251. Shia J, Black D, Hummer AJ, Boyd J, Soslow RA. Routinely assessed morphological features correlate with microsatellite instability status in endometrial cancer. *Hum Pathol.* 2008;39(1):116-25.
252. Pasanen A, Ahvenainen T, Pellinen T, Vahteristo P, Loukovaara M, Bützow R. PD-L1 Expression in Endometrial Carcinoma Cells and Intratumoral Immune Cells: Differences Across Histologic and TCGA-based Molecular Subgroups. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(2):174-81.
253. Eggink FA, Van Gool IC, Leary A, Pollock PM, Crosbie EJ, Mileschkin L, et al. Immunological profiling of molecularly classified high-risk endometrial cancers identifies POLE-mutant and microsatellite unstable carcinomas as candidates for checkpoint inhibition. *Oncoimmunology.* 2017;6(2):e1264565.
254. Bauer K, Michel S, Reuschenbach M, Nelius N, von Knebel Doeberitz M, Kloor M. Dendritic cell and macrophage infiltration in microsatellite-unstable and microsatellite-stable colorectal cancer. *Fam Cancer.* 2011;10(3):557-65.
255. Edin S, Wikberg ML, Dahlin AM, Rutegård J, Öberg Å, Oldenberg PA, et al. The distribution of macrophages with a M1 or M2 phenotype in relation to prognosis and the molecular characteristics of colorectal cancer. *PLoS One.* 2012;7(10):e47045.

256. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.
257. Konstantinopoulos PA, Luo W, Liu JF, Gulhan DC, Krasner C, Ishizuka JJ, et al. Phase II Study of Avelumab in Patients With Mismatch Repair Deficient and Mismatch Repair Proficient Recurrent/Persistent Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2786-94.
258. Antill Y, Kok PS, Robledo K, Yip S, Cummins M, Smith D, et al. Clinical activity of durvalumab for patients with advanced mismatch repair-deficient and repair-proficient endometrial cancer. A nonrandomized phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6).
259. Zaravinos A, Roufas C, Nagara M, de Lucas Moreno B, Oblovatskaya M, Efsthadiades C, et al. Cytolytic activity correlates with the mutational burden and deregulated expression of immune checkpoints in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):364.
260. Lambropoulou M, Deftereou TE, Kynigopoulos S, Patsias A, Anagnostopoulos C, Alexiadis G, et al. Co-expression of galectin-3 and CRIP-1 in endometrial cancer: prognostic value and patient survival. *Med Oncol*. 2016;33(1):8.
261. McMeekin DS, Trichtler DL, Cohn DE, Mutch DG, Lankes HA, Geller MA, et al. Clinicopathologic Significance of Mismatch Repair Defects in Endometrial Cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3062-8.
262. Black D, Soslow RA, Levine DA, Tornos C, Chen SC, Hummer AJ, et al. Clinicopathologic significance of defective DNA mismatch repair in endometrial carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(11):1745-53.
263. Schultheis AM, Martelotto LG, De Filippo MR, Piscuglio S, Ng CK, Hussein YR, et al. TP53 Mutational Spectrum in Endometrioid and Serous Endometrial Cancers. *Int J Gynecol Pathol*. 2016;35(4):289-300.
264. Fadare O, Roma AA, Parkash V, Zheng W, Walavalkar V. Does a p53 "Wild-type" Immunophenotype Exclude a Diagnosis of Endometrial Serous Carcinoma? *Adv Anat Pathol*. 2018;25(1):61-70.
265. Khoury MP, Bourdon JC. The isoforms of the p53 protein. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2(3):a000927.
266. Willvonseder B, Stögbauer F, Steiger K, Jesinghaus M, Kuhn PH, Brambs C, et al. The immunologic tumor microenvironment in endometrioid endometrial cancer in the morphomolecular context: mutual correlations and prognostic impact depending on molecular alterations. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(6):1679-89.
267. Rahman M, Kresak J, Yang C, Huang J, Hiser W, Kubilis P, et al. Analysis of immunobiologic markers in primary and recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2018;137(2):249-57.
268. Kir G, Soylemez T, Olgun ZC, Aydin A, McCluggage WG. Correlation of PD-L1 expression with immunohistochemically determined molecular profile in endometrial carcinomas. *Virchows Arch*. 2020;477(6):845-56.

269. Lavra L, Olivieri A, Rinaldo C, Dominici R, Volante M, Luciani E, et al. Gal-3 is stimulated by gain-of-function p53 mutations and modulates chemoresistance in anaplastic thyroid carcinomas. *J Pathol.* 2009;218(1):66-75.
270. Edmondson RJ, Crosbie EJ, Nickkho-Amiry M, Kaufmann A, Stelloo E, Nijman HW, et al. Markers of the p53 pathway further refine molecular profiling in high-risk endometrial cancer: A TransPORTEC initiative. *Gynecol Oncol.* 2017;146(2):327-33.
271. Kim HI, Kim SY, Yu JE, Shin SJ, Roh YH, Cheong JH, et al. Contrasting Prognostic Effects of Tumor-Infiltrating Lymphocyte Density in Cardia and Non-cardia Gastric Adenocarcinomas. *J Gastric Cancer.* 2020;20(2):190-201.
272. Ohno A, Iwata T, Katoh Y, Taniguchi S, Tanaka K, Nishio H, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict survival outcomes in patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol.* 2020;159(2):329-34.
273. Dong D, Lei H, Liu D, Bai H, Yang Y, Tang B, et al. POLE and Mismatch Repair Status, Checkpoint Proteins and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Combination, and Tumor Differentiation: Identify Endometrial Cancers for Immunotherapy. *Front Oncol.* 2021;11:640018.
274. Hou Z, Pan Y, Fei Q, Lin Y, Zhou Y, Liu Y, et al. Prognostic significance and therapeutic potential of the immune checkpoint VISTA in pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(2):517-31.
275. Vagios S, Yiannou P, Giannikaki E, Doulgeraki T, Papadimitriou C, Rodolakis A, et al. The impact of programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) and CD8 expression in grade 3 endometrial carcinomas. *Int J Clin Oncol.* 2019;24(11):1419-28.
276. de Jong RA, Leffers N, Boezen HM, ten Hoor KA, van der Zee AG, Hollema H, et al. Presence of tumor-infiltrating lymphocytes is an independent prognostic factor in type I and II endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;114(1):105-10.
277. Que Y, Fang Z, Guan Y, Xiao W, Xu B, Zhao J, et al. LAG-3 expression on tumor-infiltrating T cells in soft tissue sarcoma correlates with poor survival. *Cancer Biol Med.* 2019;16(2):331-40.
278. Sercan Ç, Haberal Reyhan AN, Özen Ö, Ayhan A. Clinicopathologic and Prognostic Significance of CD47 Expression and Tumor-associated Macrophages in Endometrial Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2021.
279. Espinosa I, José Carnicer M, Catasus L, Canet B, D'Angelo E, Zannoni GF, et al. Myometrial invasion and lymph node metastasis in endometrioid carcinomas: tumor-associated macrophages, microvessel density, and HIF1A have a crucial role. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(11):1708-14.
280. Zhao X, Qu J, Sun Y, Wang J, Liu X, Wang F, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in breast cancer: a meta-analysis of the literature. *Oncotarget.* 2017;8(18):30576-86.
281. Stasikowska-Kanicka O, Wągrowaska-Danilewicz M, Danilewicz M. CD8+ and CD163+ infiltrating cells and PD-L1 immunoexpression in oral leukoplakia and oral carcinoma. *Apmis.* 2018;126(9):732-8.
282. Yang QC, Wu CC, Cao LY, Xiao Y, Li H, Liu B, et al. Increased Expression of LAMTOR5 Predicts Poor Prognosis and Is Associated with Lymph Node

- Metastasis of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int J Med Sci.* 2019;16(6):783-92.
283. Kim YJ, Won CH, Lee MW, Choi JH, Chang SE, Lee WJ. Correlation Between Tumor-Associated Macrophage and Immune Checkpoint Molecule Expression and Its Prognostic Significance in Cutaneous Melanoma. *J Clin Med.* 2020;9(8).
284. Tawadros AIF, Khalafalla MMM. Expression of programmed death-ligand 1 and hypoxia-inducible factor-1 α proteins in endometrial carcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(Supplement):S1063-s9.
285. Sungu N, Yildirim M, Desdicioglu R, Başaran Aydoğdu Ö, Kiliçarslan A, Tatli Doğan H, et al. Expression of Immunomodulatory Molecules PD-1, PD-L1, and PD-L2, and their Relationship With Clinicopathologic Characteristics in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38(5):404-13.
286. Lu L, Li Y, Luo R, Xu J, Feng J, Wang M. Prognostic and Clinicopathological Role of PD-L1 in Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020;10:632.
287. Zong L, Zhou Y, Zhang M, Chen J, Xiang Y. VISTA expression is associated with a favorable prognosis in patients with high-grade serous ovarian cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2020;69(1):33-42.
288. Burugu S, Gao D, Leung S, Chia SK, Nielsen TO. LAG-3+ tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer: clinical correlates and association with PD-1/PD-L1+ tumors. *Ann Oncol.* 2017;28(12):2977-84.
289. Zhang H, Liu P, Zhang Y, Han L, Hu Z, Cai Z, et al. Inhibition of galectin-3 augments the antitumor efficacy of PD-L1 blockade in non-small-cell lung cancer. *FEBS Open Bio.* 2021;11(3):911-20.
290. Kuklinski LF, Yan S, Li Z, Fisher JL, Cheng C, Noelle RJ, et al. VISTA expression on tumor-infiltrating inflammatory cells in primary cutaneous melanoma correlates with poor disease-specific survival. *Cancer Immunology, Immunotherapy.* 2018;67(7):1113-21.
291. Guo M, Yuan F, Qi F, Sun J, Rao Q, Zhao Z, et al. Expression and clinical significance of LAG-3, FGL1, PD-L1 and CD8(+)T cells in hepatocellular carcinoma using multiplex quantitative analysis. *J Transl Med.* 2020;18(1):306.
292. Zhang Y, Liu YD, Luo YL, Liu BL, Huang QT, Wang F, et al. Prognostic Value of Lymphocyte Activation Gene-3 (LAG-3) Expression in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *J Cancer.* 2018;9(22):4287-93.
293. Al-Maghrabi J, Abdelrahman AS, Ghabrah T, Butt NS, Al-Maghrabi B, Khabaz MN. Immunohistochemical expression of galectin-3 is significantly associated with grade, stage and differentiation of endometrial carcinomas. *Pathol Res Pract.* 2017;213(4):348-52.
294. Wang HS, Wang LH. The expression and significance of Gal-3 and MUC1 in colorectal cancer and colon cancer. *Onco Targets Ther.* 2015;8:1893-8.

8. ÖZET

Endometrium Kansерlerinde Genetik Alt Grupların, Tümör Mikroçevresinin, T Hücrelerinde Eksprese Edilen LAG-3 İmmün Kontrol Noktası İnhibitörünün ve Tümör Hücrelerinde Eksprese Edilen T Hücre Fonksiyonunu Düzenleyen VISTA, PD-L1 ve GAL-3 Moleküllerinin Ekspresyonunun Prognostik Faktörler İle İlişkisi

Endometrial kanserler, kadın genital sistemde en sık görülen tümörlerdir. Endometrial kanserlerin çoğu erken evrede tanı almasına rağmen, ileri evrede tanı alan tümörlerin prognozu kötüdür.

Geleneksel ikili sınıflandırma sistemi, endometrial kanserlerin prognozunu öngörmek ve tedavi alternatiflerini değerlendirebilmek açısından eksik kalmıştır. TCGA çalışması ile birlikte tümörlerin moleküler özelliklerine göre prognozlarının belirlenerek tedavi yaklaşımlarına karar verilmek istenmiştir. TCGA çalışmasında belirlenen bu alt gruplar; POLE ultramutasyone, MSI hipermutasyone, kopya sayısı düşük ve kopya sayısı yüksek gruplardan oluşmaktadır.

Tümör mikroçevresinin özelliklerini belirlemek, prognoz ve immünoterapi hedeflerini belirlemede artan bir öneme sahiptir. Günümüzde, çeşitli tümör tiplerinde immünoterapinin sıklıkla kullanılmaktadır. İmmün kontrol nokta moleküllerinin endometrial karsinomlardaki ekspresyonu da araştırmaların konusu olmuştur. Genetik alt gruplardan POLE ultramutasyone ve MSI hipermutasyone alt tiplerin immün kontrol nokta moleküllerini daha yüksek miktarda eksprese ettiği ve bu moleküllere yönelik immünoterapiden bu iki genetik alt gruptaki tümörlerin daha çok fayda görebileceğini konu alan araştırmalar yapılmıştır.

Çalışmamızda 529 adet endometrial karsinom vakasında immünohistokimyasal çalışmalar ile belirlenebilecek olası genetik alt gruplar belirlenerek (MSI hipermutasyone ve kopya sayısı yüksek/TP53 mutasyonu bulunduran grup), bu alt grupların klinik ve histopatolojik özellikler ile ilişkisi araştırılmıştır. Olgu serimizdeki vakaların %31,8'inde MSI, %13,9'unda mutant tipte p53 ekspresyonu saptanmıştır. CD3, CD8 ve CD163 ile tümör mikroçevresi değerlendirilmiş, PD-L1, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 ekspresyonlarının klinik ve histopatolojik özellikler ve belirlenebilen olası iki genetik alt gruba ilişkisi karşılaştırılmıştır. Olgu serimiz geniş bir vaka sayısı içermektedir. Endometrial karsinomlarda, tümör mikroçevresi, VISTA, LAG-3 ve GAL-3 ekspresyonunun araştırıldığı çalışmalar kısıtlıdır. Bu nedenle, çalışmamızın literatüre immünoterapi alabilecek endometrial karsinomlar için hedef hasta grubunu belirlemede katkı sağladığı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Mikrosatellit instabilite, PD-L1, VISTA, LAG-3, GAL-3

9. SUMMARY

Relationships of Genetic Subgroups, Tumor Microenvironment, LAG-3 Immune Checkpoint Inhibitor Expressed in T cells, and Expression of VISTA, PD-L1 and GAL-3 Molecules that regulate T Cells Expressed in Tumor Cells with Prognostic Factors in Endometrial Cancers

Endometrial cancers are the most common tumors in the female genital tract. Although most endometrial cancers are diagnosed at an early stage, tumors diagnosed at an advanced stage have a poor prognosis.

The traditional dual classification system has been incomplete for predicting the prognosis of endometrial cancers and evaluating treatment alternatives. With the TCGA study, it was desired to decide on the treatment approaches by determining the prognosis of the tumors according to their molecular characteristics. These subgroups determined in the TCGA study; *POLE* ultramutated, MSI hypermutated, copy number low and high groups.

Identifying the characteristics of the tumor microenvironment has increasing importance in determining prognosis and immunotherapy targets. Immunotherapy is frequently used in various tumor types. The expression of immune checkpoint molecules in endometrial carcinomas has been researching. Studies have been conducted on *POLE* ultramutated and MSI hypermutated subgroups, expressing immune checkpoint molecules in higher amounts and tumors in these genetic subgroups may benefit more from immunotherapy.

In our study, possible genetic subgroups that can be determined by immunohistochemical studies in 529 endometrial carcinoma cases were determined

(MSI hypermutated and copy number high/*TP53* mutated group), the relationship of these subgroups with clinical and histopathological features was investigated. MSI was found in 31.8%, mutant type p53 expression was found in 13.9% of the cases. The tumor microenvironment was evaluated with CD3, CD8 and CD163, and the relationship of PD-L1, VISTA, LAG-3 and GAL-3 expressions with clinical, histopathological features and two possible genetic subgroups were compared. Our study includes a large number of cases. Studies investigating tumor microenvironment, VISTA, LAG-3 and GAL-3 expression in endometrial carcinomas are limited. Therefore, our study contributed to the literature in determining the target patient group for endometrial carcinomas that can receive immunotherapy.

Key words: Microsatellite instability, PD-L1, VISTA, LAG-3, GAL-3

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Dilara İrem

Soyadı: Arslan Kahraman

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitimi:

2017-Halen, Araştırma Görevlisi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji

Anabilim Dalı

2010-2016, Lisans, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

2006-2010, Lise, Kayseri Fen Lisesi

Yabancı Dil: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Ankara Patoloji Derneği, European Society of Pathology

Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar, ödüller, projeleri, yayınları)

Yayın

1. Gültekin I, Şendur HN, Gültekin S, Arslan Kahraman D.
Sonoelastographic findings of myoid hamartoma. Breast J.
2020;26(2):291-2.
2. Oral H, Turkyilmaz Z, Arslan Kahraman D, Kaya C, Karabulut R,
Tartık A, et al. B-cell lymphoblastic lymphoma of unilateral primary
breast mass in a boy aged 11 years. Breast J. 2021;27(3):271-2.

Burslar

- 30. Avrupa Patoloji Kongresi, kongre katılım desteği, 2018, Bilbao,
İspanya

- 30. Ulusal Patoloji Kongresi, kongre katılım desteği, çevrimiçi

Poster

- “Tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisinde malign melanom metastazı: Olgu sunumu”, 2018, Ankara, Türkiye
- “Kondrosarkom komponenti içeren malign adenomyoepitelyoma: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi”, 2018, Ankara, Türkiye
- “Malignant adenomyoepithelioma with chondrosarcoma: a case report and review of the literature”, 2018, Bilbao, İspanya
- “Pankreasta Multipl (12 Adet) Gastrointestinal Stromal Tümör: Olgu Sunumu”, 2019, Trabzon, Türkiye
- “Pediatrik Hastada Hematolenfoid Meme Tümörü: Nadir Görülen Bir Olgu Sunumu”, 2021, Türkiye, çevrimiçi