



T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MOLEKÜLER OLARAK SINIFLANDIRILMIŞ
ENDOMETRİUM KANSERİ HASTALARINDA
OLASI *ARID1A* VE *CTNNB1* MUTASYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Arş. Gör. Dr. Merve SAVAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Dağıstan Tolga ARIÖZ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM
DALI**

AFYONKARAHİSAR 2025

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**MOLEKÜLER OLARAK SINIFLANDIRILMIŞ ENDOMETRİUM
KANSERİ HASTALARINDA OLASI *ARID1A* VE *CTNNB1*
MUTASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Merve SAVAŞ

Danışman
Prof. Dr. Dağıstan Tolga ARIÖZ

**Bu çalışma; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından 22.TUS.007 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

AFYONKARAHİSAR 2025

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Tezi Hazırlayanın

Danışmanın

Adı Soyadı:

Unvanı Adı Soyadı:

Arş. Gör. Dr. Merve Savaş

Prof. Dr. Dağıstan Tolga ARIÖZ

İmza:

İmza:

KABUL ONAY SAYFASI

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Moleküler Olarak Sınıflandırılmış Endometrium Kanseri Hastalarında Olası *ARID1A* ve *CTNNB1* Mutasyonlarının Değerlendirilmesi

Tezi Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Merve Savaş

Tez Savunma Tarihi : 16.01.2025

Tez Kabul Tarihi : 16.01.2025

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Dağıstan Tolga ARIÖZ

İş bu çalışma jürimiz tarafından KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI'NDA TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Dağıstan Tolga ARIÖZ

Üye

Prof. Dr. Mine KANAT PEKTAŞ

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Rıza DUR

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgi ve deneyimlerini aktaran değerli tez danışmanım Prof. Dr. Dağıstan Tolga Arıöz'e, tezimin genetik kolunun yürütücüsü canım hocam Doç. Dr. Evrim Suna Arıkan Söylemez'e,

Kadın Hastalıkları ve Doğum asistan hekimlik hayatım boyunca hasta yaklaşımı ve hayat tecrübesini bizden sakınmayan sayın hocam Prof. Dr. Mehmet Yılmazazer'e, içimizdeki bilim ateşimizi yakan yeri gelince hocamızdan çok ablamız olup tezimde ve cerrahi nosyonumuzda büyük emeği geçen Prof. Dr. Mine Kanat Pektaş'a, doğum ve doğal sürecinin her anına hakim olmamızı sağlayan Prof. Dr. Fatih Çelik'e, hastalıklarla ilgili her detayı ince ince öğrenmemizi sağlayan Doç. Dr. Özlem Kayacık Günday'a, gerçeğin ışığından ayrılmayan acil durumlarda karar mekanizmalarımızın hızlıca çalışmasını sağlayan Perinatoloji hocamız Doç. Dr. Hasan Eroğlu'na, kliğinimize geldiği günden itibaren bakış açımızı değiştirip akademik hayatımızı güçlendiren bizimle beraber tüm asistanlık sürecimizi yaşayan Dr. Öğr. Üyesi Rıza Dur'a saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimimde emeği geçen Jinekoloji-Onkoloji ve Perinataloji alanında bizimle bilgilerini paylaşan tüm yan dal uzmanı-asistanı abilerim ve ablalarım, kıdemlilerime teşekkür ederim. Beş yıl boyunca gece gündüz her saniye beraber vakit geçirdiğimiz tüm duyguları beraber yaşadığımız en büyük destekçilerim; eşkıdemlerim Betül ve Çiğdem'e, hiyerarşik zincirden bağımsız şekilde birbirimizle kardeş olduğumuz tüm çalışma arkadaşlarıma, gece gündüz gözlerini bir saniye kırpmadan her anımızı dolu dolu yaşadığımız bordo bereli sevgili ebe ve hemşire ekibime, şirinler ekibi yardımcı sağlık personellerimize teşekkür ederim.

Maddi manevi desteğini asla esirgemeyen, bugünlere gelmem de çok büyük emekleri olan sevgili annem Nurşen ve babam Zeki'ye, biricik kardeşim Şeyma'ya sevgilerimi sunarım. Meslek hayatımın ilk saniyesinden itibaren yanımda olan cerrahi branşların tüm zorluklarına beraber göğüs gerdiğimiz, her karamsarlığa kapıldığımızda beni aydınlığa çıkaran ve daima yanımda olan sevgili eşim Dr. Serkan Savaş'a sevgilerimi sunarım.

Dr. Merve Savaş

Afyonkarahisar, Ocak 2025

MOLEKÜLER OLARAK SINIFLANDIRILMIŞ ENDOMETRİUM KANSERİ HASTALARINDA OLASI *ARID1A* VE *CTNNB1* MUTASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve SAVAŞ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi
Ocak 2025
Danışman: Prof. Dr. Dağıstan Tolga ARIÖZ

ÖZET

Amaç: Bu tez çalışması, biyolojik belirteçlerin ve moleküllerin endometrium kanseri olgularının prognozuna olan etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Dolayısıyla, daha önceden endometrium kanseri tanısı almış ve moleküler olarak sınıflandırılmış hastalarda AT açısından zengin etkileşimli alan içeren protein 1A (*ARID1A*) ve katenin beta-1 proteini (*CTNNB1*) mutasyonu olup olmadığına bakılmış; mutasyonların sağkalım ve nüks ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi'nde 1 Ocak 2010 ile 1 Ocak 2022 tarihleri arasında endometrium kanseri tanısı almış ve bu nedenle total abdominal veya laparoskopik histerektomi, bilateral salpingooferektomi, infraholik omentektomi veya omentum biyopsisi, lenf nodu örnekleme ve sitolojik örnekleme yapılmış, postoperatif patoloji sonucunda endometrium kanseri tanısı doğrulanmış 120 hasta çalışmaya dahil edildi. Endometrium kanseri tanısı konulan, ancak histopatolojik inceleme sonucu *ARID1A* veya *CTNNB1* geni izole edilemeyen 11 hasta çalışma dışı bırakıldı. Dolayısıyla çalışmaya toplam 109 endometrium kanseri hastası alınmış oldu. Bu hastaların hepsinde *CTNNB1* geni ve 78'inde *ARID1A* geni izole edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 109 endometrium kanseri hastasının 43'ünde evre1A (%39.4), 29'unda evre1B (%26.6), 7'sinde evre 2 (%6.4), 18'inde evre 3 (%16.5), 12'sinde evre 4 (%11.1) hastalık mevcuttu. Moleküler sınıflandırmaya göre 3 hastada *POLE* mutasyonu (%2.75), 27 hastada mismatch onarım geni kaybı (%24.77) ve 15 hastada p53 mutasyonu (%13.76) saptanırken 64 hasta NSMP grubunda (%58.71) sınıflandırıldı. *ARID1A* izolasyonu yapılan 78 hastanın 18'inde mutasyonu saptandı (%23.1). Çalışmaya alınan 109 hastanın 18'inde (%16.5) *ARID1A* mutasyonu ve 1'inde (%0.9) *CTNNB1* mutasyonu saptandı. *ARID1A* mutasyonu saptanmayan 60 hasta ile *ARID1A* mutasyonu saptanan 18 hasta; yaş, vücut kitle indeksi, cerrahi tipi, tümör boyutu, histopatolojik tip, grade, evre, myometrium invazyonu, lenf nodu tutulumu, toplanan lenf nodu sayısı, lenfovasküler alan invazyonu, periton sitolojisi ve serviks tutulumu bakımından karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel olarak benzer bulundu (hepsi için $p>0.05$). *ARID1A* mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar; *POLE* mutasyonu, mismatch onarım kaybı, p53 mutasyonu ve NSMP varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (hepsi için $p>0.05$). Çalışmaya alınan 109 hasta ortalama 47 ay boyunca takip edildi. Nüks saptanan 6 hastanın hiçbirinde *ARID1A* mutasyonu belirlenmedi ancak *ARID1A* mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar arasında nüks bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.161$). Bu süre boyunca 16 hasta (%20,5) öldü.

ARID1A mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar, genel ve hastalıksız sağkalım bakımından istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla $p=0.617$ ve $p=0.191$).

Sonuç: Çalışmadan elde edilen bulgular, endometrium kanseri olgularında, *ARID1A* ve *CTNNB1* mutasyonlarının prognozu öngörmek ve/veya non-spesifik moleküler profil olarak tanımlanan ve moleküler sınıflandırmada herhangi bir kategoriye dahil edilemeyen olgularda ileri evreleme yapmak için uygun ve elverişli olmadığını düşündürmektedir. Elbette *ARID1A* ve *CTNNB1* mutasyonlarının endometrium kanserindeki rolünü ve klinik önemini kesin olarak belirlemek amacıyla geniş ölçekli ve ileriye dönük çalışmaların yapılması planlanabilir.

Anahtar Kelimeleri: endometrium kanseri, prognoz, yeni nesil sekanslama, *ARID1A*, *CTNNB1*



EVALUATION OF POTENTIAL *ARID1A* AND *CTNNB1* MUTATIONS IN MOLECULARLY CLASSIFIED ENDOMETRIAL CANCER PATIENTS

Merve SAVAS

Afyonkarahisar University of Health Sciences
Faculty of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology Specialty
Thesis in Medicine
January 2025
Supervisor: Prof. Dr. Dağıstan Tolga ARIÖZ

ABSTRACT

Introduction: This thesis study aims to evaluate the effects of biological molecules and biomarkers on the prognosis of endometrium cancer. That's why, this study has reviewed patients with endometrial cancer who have undergone molecular classification in aspect of AT-rich interactive domain-containing protein 1A (*ARID1A*) ve catenin beta-1 protein (*CTNNB1*).

Materials and Methods: This is a prospective review of 120 patients who were diagnosed with endometrial cancer at Afyonkarahisar Health Sciences University Hospital between January 2010 and January 2022. All patients underwent total abdominal or laparoscopic hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, infracolic omentectomy or omental biopsy, lymph node sampling and cytological sampling. Eleven patients who were diagnosed with endometrial cancer but in whom both *ARID1A* and *CTNNB1* mutations could not be isolated were excluded from this study. Therefore, 109 patients with endometrial cancer were included. *CTNNB1* mutation was isolated in all 109 patients while *ARID1A* mutation was isolated in 78 patients.

Results: Stage 1A disease was diagnosed in 43 patients (39.4%) whereas stage 1B disease was detected in 29 patients with endometrial cancer (26.6%). Stage 2 disease was present in 7 patients (6.4%) while stage 3 disease was specified in 18 patients (16.5%) and stage 4 disease was diagnosed in 12 patients (11.1%). *POLE* mutation was identified in 3 patients (2.75%), p53 mutation was specified in 15 patients (13.76%), mismatch repair loss was determined in 27 patients (24.77%) and NSMP was labeled in 64 patients (58.71%). *CTNNB1* mutation was detected in only one patient (0.9%) and *ARID1A* mutation was observed in 18 patients (16.5%). Sixty patients who had no *ARID1A* mutation and 18 patients diagnosed with *ARID1A* mutation were found to be statistically similar with respect to age, body mass index, surgery type, tumor size, histopathological type, stage, grade, myometrial invasion, lymph node involvement, collected lymph node number, lymphovascular space invasion, peritoneal cytology and cervical involvement ($p>0.05$ for all). The patients who had *ARID1A* mutation and those who did not have *ARID1A* mutation were statistically similar in aspect of *POLE* mutation, mismatch repair loss, p53 mutation and NSMP profile ($p>0.05$ for all). All patients were followed up for an average of 47 months. There was no *ARID1A* mutation in 6 patients who had recurrence but there was no significant difference between *ARID1A* mutation carriers and non-carriers with respect to recurrence, overall and progression-free survival. Sixteen deaths (20.5%) occurred during the study period.

Conclusion: The findings of the present study suggest that neither *ARID1A* nor *CTNNB1* mutations are suitable and feasible for predicting the prognosis of endometrial cancers. Moreover, these mutations have not been identified as suitable or feasible to perform advanced staging in endometrial cancers which have been labeled as non-specific molecular profile and which have not been included in a category of molecular classification. Large scale and prospective studies have been warranted to clarify the role and clinical significance of *ARID1A* and *CTNNB1* mutations in endometrial cancer.

Keywords: Endometrial cancer; Molecular classification; Next Generation Sequencing, *ARID1A*, *CTNNB1*



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
KABUL ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ANATOMİ.....	3
2.2. EMBRİYOLOJİ	4
2.3. HİSTOLOJİ	4
2.4. HİSTOPATOLOJİ VE PATOGENEZ.....	4
2.5. RİSK FAKTÖRLERİ	7
2.5.1. Yaş.....	8
2.5.2. Parite.....	8
2.5.3. Aile Öyküsü	8
2.5.4. Karşılanmamış Östrojene Maruz Kalma	8
2.5.5. Kronik Anovulasyon.....	9
2.5.6. Şişmanlık	9
2.5.7. Diyabet.....	9
2.5.8. Erken Menarş-Geç Menopoz.....	9
2.5.9. Endometrial Hiperplazi.....	10
2.5.10. Tamoksifen Kullanımı	10
2.6. KLİNİK BELİRTİLER.....	11
2.7. TANI.....	11
2.7.1. Endometrial Biyopsi	11
2.7.2. Histeroskopi.....	11
2.7.3. Ultrasonografi	12

2.7.4. Bilgisayarlı Tomografi Ve Manyetik Rezonans.....	12
2.8. EVRELEME.....	12
2.9. PROGNOTİK FAKTÖRLER	14
2.9.1. Evre.....	14
2.9.2. Myometrium İnvazyonu ve Histolojik Grade.....	15
2.9.3. Lenfovasküler Alan İnvazyonu.....	15
2.9.4. Peritoneal Sitoloji	15
2.9.5. Tümör Büyüklüğü.....	15
2.9.6. Hormon Reseptörleri	16
2.10. MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER	16
2.10.1. Polimeraz Epsilon Mutasyonu.....	16
2.10.2. Yüksek Mikrosatellit İnstabilitesi ve MisMatch Onarım Kaybı.....	16
2.10.3. Tümör Protein 53	17
2.10.4. Non-Spesifik Moleküler Profil	18
2.11. TEDAVİ.....	18
2.12. TEDAVİ SONRASI TAKİP	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....	21
3.2. HASTA SEÇİMİ.....	21
3.3. GENETİK ANALİZLER	21
3.3.1. DNA İzolasyonu	21
3.3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu	22
3.3.3. PCR Ürününün Saflaştırılması ve Sekanslanması.....	23
3.3.4. <i>ARID1A</i> 11. Ekzon Sekans Analizi.....	25
3.3.5. <i>CTNNB1</i> Geni 13. Ekzon Sekans Analizi.....	29
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKÇA	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACGM	: The American College of Medical Genetics and Genomics
ARID1A	: AT açısından zengin etkileşimli alan içeren protein 1A
CA125	: Kanseri antijen 125
CTNNB1	: Katenin Beta-1 proteini
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
FFPE	: Formalinle sabitlenmiş ve parafine gömülmüş doku örnekleri
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
HER2	: Human epidermal büyüme faktör reseptörü 2
KRAS	: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene
MMR	: Mismatch (yanlış eşleşme) onarımı
MMRd	: Mismatch (yanlış eşleşme) onarım kaybı
MSI	: Mikrosatellit instabilitesi
MLH1	: MutL homolog 1
MSH2	: MutS homolog 2
MSH6	: MutS homolog 6
NSMP	: Non-spesifik moleküler profil
TGA	: Kanseri genom atlas projesi
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PMS2	: PMS homolog 2
POLE	: Polimeraz epsilon
PTEN	: Fosfatase ve tensin homologu
p53	: Tümör protein 53
VUS	: Hastalıkla ilişkisi belirsiz genetik sekans varyasyonu

TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. Endometrium kanserlerinin histopatolojik sınıflandırması	5
Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü ve Endometrial İntraepitelyal Neoplazi sınıflandırmaları	10
Tablo 3. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu sınıflandırması Evre I... 13	
Tablo 4. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu sınıflandırması Evre II . 13	
Tablo 5. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu sınıflandırması Evre III 14	
Tablo 6. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu sınıflandırması Evre IV 14	
Tablo 7. Moleküler Sınıflamanın prognoza etkisi	18
Tablo 8. Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği sınıflandırması	19
Tablo 9. <i>ARID1A</i> geninin 11. eksonu ve <i>CTNNB1</i> geninin 13. ekzonu için primer dizileri	22
Tablo 10. Reaksiyon karışım solüsyonları ve miktarları	22
Tablo 11. Amplifikasyon protokolü	23
Tablo 12. Sekans reaksiyonu	24
Tablo 13. Sekans PCR protokolü	24
Tablo 14. <i>ARID1A</i> izolasyonu yapılan olguların klinik ve patolojik özellikleri	33
Tablo 15. <i>ARID1A</i> izolasyonu yapılan olguların moleküler ve klinik özellikleri	35
Tablo 16. Moleküler sınıflandırma yapılan olguların <i>ARID1A</i> mutasyonuna göre prognozu.....	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

- Şekil 1.** *ARIDIA*(NM_006015.6):c.3017 A>G p.(Glu1006Gly) tek nükleotid varyasyonunun hasta DNA sekansında gösterimi 25
- Şekil 2.** *ARIDIA*(NM.006015.6):c.3035 A>G p(Tyr1012Cys) tek nükleotid varyasyonunun DNA sekansında gösterimi 26
- Şekil 3.** *ARIDIA*(NM_006015.6):c.3430_3431insA p.(Pro1144HisfsTer49) insersiyon mutasyonunun DNA sekansında gösterimi..... 26
- Şekil 4.** *ARIDIA*(NM_006015.6):c.3017A>G p.(Glu1006Gly) varyantının Franklin veri tabanında gösterimi (Franklin.genoox.com.)..... 27
- Şekil 5.** *ARIDIA*(NM.006015.6):c.3035A>G p(Tyr1012Cys) tek nükleotid varyantının Franklin veri tabanında gösterimi (Franklin.genoox.com). ... 28
- Şekil 6.** *ARIDIA*(NM_006015.6):c.3430_3431insA p.(Pro1144HisfsTer49) mutasyonunun Franklin veritabanında gösterimi (Franklin.genoox.com). 29
- Şekil 7.** *CTNNA1*(NM_001904.4):c.2277_2278insA p.(Gln760ThrfsTer11) insersiyon mutasyonunun DNA sekansında gösterimi..... 29
- Şekil 8.** *CTNNA1*(NM_001904.4):c.2277_2278insA p.(Gln760ThrfsTer11) insersiyon mutasyonunun Franklin veritabanında gösterimi (Franklin.genoox.com)..... 30
- Şekil 9.** *ARIDIA* mutasyonuna göre genel sağkalım..... 36
- Şekil 10.** *ARIDIA* mutasyonuna göre hastalıksız sağkalım 36

1. GİRİŞ

Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerde kadın genital sisteminin en sık görülen malignitesidir. Endometrium kanseri meme, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra kadınlarda dördüncü sıklıkta görülen kötü huylu tümördür. Endometrium kanserinin etkili bir tarama yöntemi yoktur. Buna rağmen, erken bulgu vermesi nedeniyle kanserlere bağlı ölümlerde yedinci sırada yer almaktadır (1).

Endometrium kanserinin iki farklı klinik patolojik alt tipi tanımlanmıştır.

Tip 1: Endometrioid tiptir. Östrojenle ilişkilidir. Karşılanmamış östrojen etkisi sonucu ortaya çıkar. Östrojen salgılayan tümörler, östrojen replasman tedavisi, anovulasyon ve şişmanlık tip 1 endometrium kanserine neden olur.

Tip 2- Non-endometrioid tiptir. Östrojenden bağımsızdır. Kötü farklılaşma, derin myometrium tutulumu, artmış lenf nodu metastazı, azalmış progestin duyarlılığı ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Grade, histolojik tip, serviks tutulumu, myometrium tutulumu, lenfovasküler alan invazyonu ve lenf nodu tutulumu, endometrium kanserinin prognozunu etkileyen en önemli faktörlerdir (1–4).

Kanser Genom Atlas Projesi (TGA), 2013 yılında yayımlandı ve endometrium kanseri tanısı konulmuş hastalar için daha uygun bir tedavi planlaması yapılması amacıyla biyobelirteçler ve moleküller sınıflandırma sistemine eklendi. Bu moleküller sınıflandırmaya göre hastaların prognozlarını etkileyen moleküller 4 grupta incelendi (5).

Grup 1 – Ultramutasyon, iyi prognoz

Grup 2 – Hipermutasyon

Grup 3 – Gen kopyaları az sayıda (Ara prognoz)

Grup 4 – Gen kopyaları fazla sayıda ve p53 mutasyonu pozitif (Kötü prognoz)

Bu tez çalışması, biyolojik belirteçlerin ve moleküllerin endometrium kanseri olgularının prognozuna olan etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Dolayısıyla,

daha 6nceden endometrium kanseri tanısı almış ve molek6ler olarak sınıflandırılmış hastalarda, AT açısından zengin etkileşimli alan içeren protein 1A (ARID1-A) ve katenin beta-1 proteini (*CTNNB1*) mutasyonunun olup olmadığına bakılmış; mutasyonların sağkalım ve n6ks ile olan ilişkisi araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANATOMİ

Uterus, pelvis içine yerleşmiştir. Üst kısmında tuba ve overler, alt kısmında ise vajina bulunur. Ortalama 40-80 gram ağırlığında, 7-8 cm uzunluğunda ve 2,5 cm kalınlığındadır (6). Anatomik olarak fundus, korpus, isthmus ve serviks adı verilen dört bölümden oluşur.

Uterus duvarı, üç bölümden meydana gelir. Bu kısımlar seroza, muskularis ve mukoza olarak adlandırılır (6,7). Seröz tabaka periton ile kaplıdır. Fundusa sıkıca yapışık olan bu tabaka, posterior bölüme doğru kalınlaşır ve parametrium aracılığıyla muskularis tabakasından ayrılır. Muskularis tabakası ortalama olarak 2 cm kalınlığında olup aşağıda vajina ve yukarıda tüpler ile devam eder (8). Muskularis tabakası, kendi içinde iki ayrı katmana ayrılır. Dış katmanda daha zayıf olan transvers lifler bulunurken iç katmanda üst üste binen ve venöz pleksuslar içeren sirkumfileksiyel lifler yer alır. Mukoza tabakası, embriyonik bağ dokusuna benzer; yumuşak ve süngerimsi görünümündedir. Yüzeyi, tek katmanlı siliyer kolumnar epitel ile kaplıdır (7,9).

Uterus ekseninin yönü değişkendir. Ancak, uterus sıklıkla antevert pozisyonundadır. Daha nadiren görülen retrovert uterus ise ilerleyen yaşlarda bel ağrısına sebep olabilir (10).

Uterus, mesane ve rektum arasında yer alır. Uterus ve ön kısmında bulunan mesane, uterovesikal poş ile birbirinden ayrılır. Uterus ve arka kısmında bulunan rektum, rektouterin poş ile birbirinden ayrılır (6,11).

Uterus; ligamentum latum, ligamentum rotundum, ligamentum kardinale, ligamentum sakrouterina tarafından yerinde tutulur (12). Uterin ve ovaryan arterler, uterusun kanlanmasını sağlar. Uterusun venleri de arterleri takip eder ve internal iliak vene dökülür. Uterus fundusunun lenfatik drenajı, eksternal iliak ve inguinal lenf düğümlerine olurken, uterusun alt ve orta bölümlerinin lenfatik drenajı ise pelvik lenf düğümlerine doğrudur. Uterusun innervasyonu, pelvik ve uterovajinal pleksuslardan gelen sinirlerle sağlanır (6,10).

Üreterin uterin arter ile olan komşuluğu özellikle cerrahi durumlarda çok önemlidir. Üreter, mesaneye doğru yol alırken serviks 1 cm mesafede serviks paralel seyrederek. Uterin arter, vajina forniksini 1,5 cm altında üreteri çaprazlar (5,10).

2.2. EMBRİYOLOJİ

Genital sistem, çoğunlukla endoderm ve primitif mezodermden gelişir. Üç tabaka halinde bulunan embriyonun kaudal ucunda, endoderm ve ektoderm birleşir ve kloakal membranı oluşturur. Allantois ise yolk kesesinin arka kısmından oluşur. Allantois ve ilkel bağırsağın arka kısmının birleşmesiyle kloaka meydana gelir (6). Kloaka, ürorektal septum ile ikiye ayrılır. Bunun sonucu olarak önde ürogenital sinüse ve arkada rektuma farklılaşır. Ürorektal septumun kloakal membranı kestiği nokta perineal cisim oluşur. Ventral mesodermal kabartılarından genital tüberkül ve üretral kıvrımlar meydana gelir (6,13). Ürogenital sinüsten ise üretranın büyük kısmı, mesane, vajinanın distal 1/3'ü, hymen ve vajinal vestibül gelişir. Ürogenital sinüsün üst kısmını kaplayan mezodermal doku, detrusor kasını ve mesanenin serozasını oluşturur. Parametonefrik duktuslar ise proksimal vajinaya, uterusu ve tuba uterinalara dönüşür(8,9).

2.3. HİSTOLOJİ

Uterus korpusu, histolojik olarak, içten dışa doğru, sırasıyla endometrium, myometrium ve perimetrium adları verilen üç tabakaya ayrılır. Endometrium, stroma içine yerleşmiş kan damarlarını, lenfatik damarları ve tübüler bezleri içerir. Endometriumun üst 2/3'ünü fonksiyonel tabaka ve alt 1/3'ünü bazal tabaka oluşturur. Pubertal dönemden itibaren hormonlara cevap veren fonksiyonel tabaka; proliferatif ve sekretuar değişiklikler gösterir. Fonksiyonel tabaka, menstrüasyon ve menopoza ile kaybolur. Bazal tabaka ise fonksiyonel tabakanın yenilenmesini sağlar ve hormonlara kısmen cevap verir. Hem prepubertal hem postmenopozal dönemde endometrium hormonlara duyarsızdır (8,9,13,14).

2.4. HİSTOPATOLOJİ VE PATOGENEZ

Endometrial karsinomlar histolojik olarak ikiye ayrılır:

Tip 1: Endometrium kanserlerinin çoğunluğu endometrioid tiptir. Tip 1 endometrium kanseri, artmış östrojen seviyesiyle ilişkilendirilmiştir. Neoplazi/ hiperplazi zemininde gelişir (15). Histolojik olarak grade 1 ya da 2 tümörler bu grupta yer alır. Genel olarak yavaş ilerlerler ve prognozları iyidir. Hastaların çoğu, nispeten genç, şişman, hipertansif ve diyabetik bireylerdir. Etkilenmiş olguların büyük kısmı, vajinal kanamadan yakınıdır (16). Moleküler ve genetik incelemelerde, DNA mismatch (yanlış eşleşme) onarımından sorumlu genlerde mutasyonlar, mikrosatellit instabilitesi (MSI), K-ras, fosfataz ve tensin homologu (PTEN) ve beta-katenin mutasyonu görülür(17).

Tip 2: Endometrium kanserlerinin %10-20 kadarını oluşturur. Non-endometrioid tiptir; seröz ve berrak hücreli karsinomları içerir (18).Genellikle östrojenden bağımsız, kötü prognozlu tümörlerdir. Öncül lezyon çoğunlukla yoktur (19,20). Histolojik olarak genellikle grade 3 tümörleri kapsar. Moleküler ve genetik bakımdan p53 mutasyonu ve Ki-67 fraksiyonunda artış görülebilir (20).

Tablo 1’de endometrium kanserlerinin histopatolojik sınıflandırması özetlenmiştir:

Tablo 1. Endometrium kanserlerinin histopatolojik sınıflandırması

Özellik	Tip 1 (Endometrioid)	Tip 2 (Non-Endometrioid)
Yaş	Genç, perimenopoz	Yaşlı, perimenopoz
Sıklık	%80-90	%10-20
Fenotip	Şişman	Zayıf
Genotip	PTEN mutasyonu ARID1-A CTNNB1 MSI POLE	P53 mutasyonu PIK3A Anöploidi
Prognoz	İyi	Kötü
Östrojen ile ilişki	Var	Yok
Farklılaşma	İyi (Grade 1 ve 2)	Az (Grade 3)
Evre	Erken	Geç
Histoloji	Endometrioid	Seröz ve berrak hücreli
Yayılım	Lenfojen	İntraperitoneal

Kanser Genom Atlas Projesi sayesinde, endometrium kanseri tanısı almış hastaların daha uygun şekilde tedavi edilmesi için biyolojik belirteçler ve moleküller sınıflandırma sistemine eklendi. Buna göre, endometrium kanserleri dört gruba ayrılır (5).

Grup 1 – Ultramutasyon: Deoksiribonükleik asit (DNA) polimeraz geni epsilon zinciri (POLE) mutasyona uğramıştır (21). DNA polimeraz enzimi, DNA nükleotid çıkarım ve onarımında en önemli enzimdir. DNA replikasyonunun yanı sıra DNA hasarının tamiri, hücre döngüsünün ilerlemesi ve kromatin biçimlenmesinde görev alır (22). Tüm endometrium kanserlerinin %7'si bu grupta yer alır. Bu grup için sağkalım %100 olarak belirtilmiştir (23).

Grup 2 – Hipermutasyon: Mikrosatellit instabilitesi mevcuttur. DNA mismatch (yanlış eşleşme) tamirinden sorumlu MutL homolog 1 (MLH1), PMS homolog 2 (PMS2), MutS homolog 2 (MSH2) ve MutS homolog 6 (MSH6) genlerinde mutasyon meydana gelir (24). Endometrium kanserlerinin %30'unda bulunan hipermutasyon ara prognozla ilişkilidir (25).

Grup 3 – Gen kopyası az: Mikrosatellitler stabildir, gen kopyaları ve mutasyonlar az sayıdadır. Ara prognozdur. Endometrium kanserlerinin %40'ı bu gruptadır (24).

Grup 4 – Gen kopyası fazla: Prognozu en kötü olan gruptur. Gen kopyaları fazladır ve p53 mutasyonu mevcuttur. Büyük çoğunluğunu seröz uterin kanserler oluşturur (17).

Bu tez çalışmasında, *ARID1A* ve *CTNNB1* mutasyonlarının endometrium kanserinin moleküler sınıflandırmasında yeri olup olmadığı araştırılmıştır.

ARID1A, AT açısından zengin etkileşimli alan içeren protein 1A ya da BAF250a olarak isimlendirilen bir proteini kodlar. Tümör baskılayıcı SWI/SNF (switch/sucrose nonfermentable) gen ailesinden olan kromatin model kompleksinin bir parçasıdır (26). Bu genin mutasyonu, uterusun endometrioid kanserlerinde %20-40 oranında görülür(27). *ARID1A* mutasyonu, endometrial intraepitelyal neoplazinin endometrioid kansere dönüşümünde rol oynayabilir. Bundan başka, aynı mutasyonun, farklılaşmamış endometrioid kanserlerin kısmen endometrioid kanser

zemininde geliştiğini gösteren deliller saptanmıştır(28) . Endometrial intraepitelial neoplazi endometrioid kansere dönüşürken, klonal fazda PTEN kaybı meydana geldiği belgelenmiştir (29). İntraepitelial neoplaziden kansere dönüşüm sırasında sıklıkla gerçekleşen bir durum olan PTEN inaktivasyonu için *ARID1A* molekülünün son derece önemli ve gerekli bir ‘bekçi’ rolü oynadığı görüldü (30,31).

CTNNB1, 3. kromozomun q21 lokusunda yer alan gen tarafından kodlanan, 781 aminoasitten oluşan ve 92kDa ağırlığında olan çok işlevli bir proteindir (32). Temel yapısında karboksil uç, amino uç ve drosophila segment polarite geni bulunur. Karboksil ucu DNA ile etkileşime girer ve transkripsiyondan sorumludur. Amino ucu ise molekülün durağanlığını sağlar (33). E-kadherin ile birleşen *CTNNB1* proteini, hücre yapışmasında ve işgalinde rol oynar. WNT sinyal yolağının önemli bir parçası olan bu proteine, endometrioid adenokarsinomların %25-44’ünde rastlanmaktadır. Yine de *CTNNB1* proteininin karsinogenezdeki işlevi tam olarak anlaşılmamaktadır (34). Ekzon 3 mutasyonları, protein stabilizasyonu ve nükleer protein birikimiyle *CTNNB1* proteininin yapısını artırırken APC proteini, *CTNNB1* düzeylerini azaltır (35). *CTNNB1* mutasyonları, PTEN veya RAS gibi diğer genlerle ilişkili değildir. Özellikle skuamöz farklılaşma gösteren tip 1 endometrium kanserinde bağımsız bir rolü olduğu düşünülmektedir. Kanser öncüsü lezyonlardaki varlığı nedeniyle karsinogenezin erken safhasında ve kanserin ilerlemesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Grade ile E-kadherin ve *CTNNB1* düzeyleri arasında ters orantı mevcuttur (36).

2.5. RİSK FAKTÖRLERİ

Endometrium kanseri gelişimiyle ilişkili risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır:

- Yaş
- Parite
- Aile öyküsü
- Kronik anovulasyon
- Şişmanlık
- Diyabet
- Erken menarş - Geç menopoz
- Endometrial hiperplazi

- Tamoksifen kullanımı
- Karşılanmamış östrojene maruz kalma

2.5.1. Yaş

Endometrium kanserinde bağımsız bir risk faktörüdür. Genç hastalarda endometrioid tip, myometrium tutulumu daha az olan ve grade 1 veya 2 endometrium kanseri görülür. Yaşlı hastalarda ise non-endometrioid tip, grade 3 ve nüks eden endometrium kanseri daha sıktır (37).

2.5.2. Parite

Endometrium kanseri tanısı almış hastaların yaklaşık %30'u nullipardır. Gebelik sayısı arttıkça endometrium kanseri gelişme riskinde azalır. Gebeliğin endometrium kanserine karşı koruyucu etkisinin, yüksek progesterondan kaynaklandığı düşünülür (38).

2.5.3. Aile Öyküsü

Endometrium kanseri olgularının %85'i sporadik iken %15'inde aile öyküsü vardır (39). Endometrium kanseri, herediter non-polipozis kolon kanseri olan Lynch sendromu ile ilişkili olabilir. Bu sendrom, otozomal dominant geçişlidir ve DNA mismatch (yanlış eşleşme) onarımından sorumlu MLH-1, MutS protein homolog 2 (MSH-2) ve MSH-6 genlerinde meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkar(40). Lynch sendromu olan hastalarda yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski %30-61 arasındadır. Bu hastalarda, 25-35 yaş arasında, düzenli aralıklarla ultrasonografi görüntülemesi ve endometrial örnekleme yapılması önerilir. Ancak böyle bir yaklaşımın endometrium kanserinden ölümleri azaltmadığı görülmüştür. Bu nedenle, Lynch sendromu olgularına profilaktik histerektomi hakkında bilgi verilmelidir (41).

2.5.4. Karşılanmamış Östrojene Maruz Kalma

Karşılanmamış östrojen etkisi, endojen ya da ekzojen östrojenden kaynaklanabilir. Perimenapozal dönemde bulunan nispeten genç hastalar karşılanmamış östrojene maruz kalınca, hiperplaziden sonra endometrium kanseri gelişir. Bu hastalarda meydana gelen endometrium kanseri, 'östrojen bağımlı' olarak

sınıflandırılır (42). Östrojen bağımlı tümörler, daha iyi farklılaşmıştır ve prognozları daha iyidir. Buna karşılık, menopoz sonrası dönemde bulunan yaşlı ve zayıf hastalarda, atrofi zemininde gelişen endometrium kanserleri 'östrojen bağımsız' olarak nitelendirilir. Östrojen bağımsız tümörler, daha az farklılaşmıştır ve kötü prognozludur (40).

2.5.5. Kronik Anovulasyon

Polikistik over sendromu, karşılanmayan östrojen etkisinin sıklıkla ortaya çıktığı bir durumdur. Bu sendromda ovulasyon meydana gelmediği için yeterli progesteron üretilmez ve östrojen etkisi karşılıksız kalır. Dolayısıyla, endometrial proliferasyon gelişir. Proliferasyonu takiben endometrial hiperplazi ve sonrasında endometrium kanseri ortaya çıkar (43).

2.5.6. Şişmanlık

Vücuttaki yağ dokunun artması, dolaşımdaki progesteron ve seks hormon bağlayıcı globulin düzeylerinin düşmesine neden olur. Şişmanlık ve yağ dokusu, endojen östrojenin en büyük kaynağıdır (44). Bu nedenle, şişman hastalarda, endometrium kanseri gelişme riski artar. Swanson ve arkadaşlarının yürüttüğü çok merkezli bir vaka-kontrol çalışmasına göre vücut ağırlığı >78 kg olan kadınların, <58 kg olan kadınlara kıyasla endometrium kanserine yakalanma riski 2,3 artmıştır. Vücut ağırlığı <58 kg olan kadınlara göre >96 kg olan kadınlarda bu risk 4,3 kata kadar yükselir (45).

2.5.7. Diyabet

Diyabet hiperinsülinemiye yol açması sebebiyle kronik inflamasyona neden olur ve overlerde seks steroidi yapımını hızlandırır. Diyabet, endometrium kanseri riskini 1,3-2,8 kat arttırabilir (46).

2.5.8. Erken Menarş-Geç Menopoz

Erken menarş (<12 yaş) yaşayan ve geç menopoza giren hastalarda endometriumun östrojene maruz kalma süresi uzadığı için endometrium kanseri riski artar(47). Elli iki yaşından sonra menopoza giren kadınlarda, 49 yaşından önce

menopoza giren kadınlara göre endometrium kanseri gelişme ihtimali daha yüksek bulunmuştur(48).

2.5.9. Endometrial Hiperplazi

Endometrium kanserinin öncül lezyonudur. Karşılanmamış ve artmış östrojen etkisinden kaynaklanan proliferatif endometrium zemininde gelişir. Bu lezyonun kesin tanısı için dilatasyon ve küretaj gerekir (49). Endometrial hiperplazi tanısı alan hastalarda tedavi seçenekleri değişkenlik gösterir. Hastanın yaşı, doğurganlık arzusu, hiperplazinin atipili ya da atipiz oluşu ve diğer risk faktörlerine göre tedavi planlanır (50). Tablo 2’de Dünya Sağlık Örgütü ve Endometrial İntraepitelyal Neoplazi sınıflamaları gösterilmiştir.

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü ve Endometrial İntraepitelyal Neoplazi sınıflandırmaları

Sınıflandırma			
WHO Sınıflandırması	EIN Sınıflandırması	Fonksiyonel Kategori	Tedavi
Basit atipisiz	Endometrial hiperplazi	Estrojen etkisi	Hormonal tedavi
Kompleks atipisiz			
Basit atipik	Endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN)	Prekanseroz lezyon	Hormonal veya CERRAHİ tedavi
Kompleks atipik			
Adenokarsinom	Adenokarsinom	Kanser	Evreye göre tedavi

2.5.10. Tamoksifen Kullanımı

Selektif östrojen reseptör modülatöründen biri olan tamoksifen, meme kanseri tedavisinde kullanılır. Kullanım süresine bağlı olarak, özellikle menopoz sonrası dönemde endometrium kanseri riski artabilir (51).

2.6. KLİNİK BELİRTİLER

Endometrium kanserinin ilk belirtisi vajinal kanamadır (52). Özellikle menopoza sonrası dönemde bulunan ve vajinal kanama yakınmasıyla başvuran kadınların %3-20'sine endometrium kanseri tanısı konulur. Bu nedenle, menopoza sonrası vajinal kanama nedeniyle başvuran kadınlarda mutlaka endometrial örnekleme yapılmalıdır.

Endometrium kanserinin diğer belirtileri arasında pelvik ağrı, kötü kokulu pürülan vajinal akıntı ve lekelenme yer alır (53). Diğer yandan, nadiren de olsa, klinik belirti vermeyen hastalarda, serviks kanseri taraması için yapılan sitolojik örnekleme sonucu rastlantısal olarak tanı konulabilir.

Menopoz öncesi dönemde bulunan kadınlarda; tıbbi tedaviye dirençli vajinal kanama, karşılanmamış östrojen maruziyeti ve Lynch sendromu gibi endometrium kanserini arttıran risk faktörü varsa endometrial örnekleme yapılması önerilir (54).

2.7. TANI

Endometrium kanserinden şüphelenilen hastalarda mutlaka transvajinal ultrasonografi ile endometrium değerlendirilmelidir. Menopoza girmiş ve endometrium kalınlığı <4 mm olan kadınlarda kanser riski düşükken, endometrium kalınlığı >20 mm olan kadınlarda endometrium kanseri riski yüksektir. Tanı için endometrial örnekleme yapılır ve histopatolojik tanı konulur (47,55).

2.7.1. Endometrial Biyopsi

Endometrial patolojilerde ilk tanı yöntemi olarak pipelle biyopsisi yapılır. Pipelle biyopsisi sonucunda örneklemin yetersiz olması ya da klinik belirtilerin devam etmesi durumunda dilatasyon ve küretaj uygulanır (56).

2.7.2. Histeroskopi

Dilatasyon ve küretaj ile tanı konulamayan veya endometrium kanserinden şüphelenilen olgularda, uterus boşluğunu doğrudan görüntülemek ve biyopsi almak için histeroskopi kullanılabilir (57). Endometrium kanseri hastalarında, cerrahi

öncesi yapılan histeroskopide, uterus içi basınç >80 mmHg olduğunda malign hücrelerin intraperitoneal yayılma riskini artırabilir (58,59).

2.7.3. Ultrasonografi

Radyasyon içermeyen, hızlı uygulanan ve kolaylıkla ulaşılabilen bir yöntem olan ultrasonografi, anormal vajinal kanama yakınması olan hastalarda ilk görüntüleme tercihidir. Endometrium kalınlığındaki artış başta olmak üzere uterus lezyonları ultrasonografiyle görüntülenebilir. Cihazın görüntü kalitesi ve yapan kişinin becerisi, bu yöntemin etkinliğini belirleyen unsurlardır(60).

2.7.4. Bilgisayarlı Tomografi Ve Manyetik Rezonans

Endometrium kanserinin cerrahi öncesi evrelemesinde myometrium invazyonu ve lenf nodu tutulumu önemlidir. Bu yumuşak dokuları görüntülemek için manyetik rezonans iyi bir seçenektir (61,62). Bilgisayarlı tomografi, kemik lezyonlarını daha iyi gösterse de endometrium kanserinin akciğer metastazlarını değerlendirmek için kullanılabilir (62).

2.8. EVRELEME

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO), endometrium kanserinin evrelemesi için patolojik değerlendirme gerektiğini belirtmiştir. Endometrium kanserinin tam evrelemesi; total histerektomi ve bilateral salpingooferektominin yanı sıra pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonunu içerir. Ancak 2023 yılında yayımlanan güncel evreleme sisteminde klinik ve moleküler özellikler yer almaktadır (63).

Endometrium kanseri için önerilen güncel evreleme FIGO tarafından 2023 yılında mevcuttur. Bu evreleme Tablo 3,4,5 ve 6 da gösterilmiştir.

Evre 1’de Uterin korpus ve overe sınırlı tümör mevcuttur.

Tablo 3. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu sınıflandırması Evre I

IA	Endometriuma sınırlı veya Myometrial invazyon $<1/2$ olan non-agresif histolojik tiplerde LVSI (-) / Fokal (+) olgular veya iyi prognozlu hastalık	
	IA1	Endometrial polibe sınırlı ve ya endometriuma sınırlı non-agresif histolojik tip
	IA2	Non-agresif histolojik tiplerde LVSI (-) ve ya Fokal (+) olan olgularda miyometrial invazyon $<1/2$
	IA3	Uterus ve overe sınırlı düşük dereceli endometrioid karsinom
	Ia_{mp}POLE_{mut}	LVSI derecesine veya histolojik tipe bakılmaksızın uterus korpusuyla sınırlı veya servikal uzanımlı POLE _{mut} endometrial karsinom
IB	Non-agresif histolojik tiplerde LVSI (-) ve ya Fokal (+) olgularda myometrial invazyon $\geq 1/2$	
IC	Polip veya endometriuma sınırlı agresif histolojik tipler	

Tablo 4. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu sınıflandırması Evre II

IIA	Servikal stromal invazyon olan non-agresif histolojik tipler
IIB	Yaygın LVSI (+) olan non-agresif histolojik tipler
IIC	Myometrial invazyonu olan agresif histolojik tipler
IIC_{mp53abn}	Servikal invazyon olsun ya da olmasın, herhangi bir miyometriyal invazyonla birlikte uterus korpusuyla sınırlı ve LVSI derecesi veya histolojik tipten bağımsız olarak p53 anormalliği

Tablo 5. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu sınıflandırması Evre III

III A	Uterin seroza,adnoks ve ya her ikisinde de tutulum	
	III A1	Over veya fallop tüpü tutulumu (I A3 kriterlerini karşılayan durumlar hariç)
	III A2	Uterin subseroza veya uterin serozası aşmış tümör
III B	Vajen / parametrial veya pelvik peritoneal tutulum	
	III B1	Vajen veya parametrial tutulum
	III B2	Pelvik peritoneal tutulum
III C	Pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı	
	III C1	Pelvik lenf nodu metastazı III C1i: Mikrometastaz III C1ii: Makrometastaz
	III C2	Paraaortik lenf nodu metastazı(renal yapılara kadar) ± pelvik lenf nodu metastazı III C2i: Mikrometastaz III C2ii: Makrometastaz

Tablo 6. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu sınıflandırması Evre IV

IV A	Mesane veya Bağırsak mukozası tutulumu
IV B	Ekstrapelvik abdominal peritoneal metastaz
IV C	Uzak metastaz (Renal vasküler yapıların üstü intra/ekstra- abdominal lenf nodu tutulumu , akciğer, karaciğer,beyin,kemik metastazı)

2.9. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.9.1. Evre

Tanı anında tümörün yayılımını gösteren en önemli prognostik faktördür. Evre ilerledikçe 5 yıllık sağkalım oranı da azalmaktadır (63).

2.9.2. Myometrium İnvazyonu ve Histolojik Grade

Prognoz için önemli faktörlerdir. Grade, nükleer atipiyi ve yapısal özellikleri gösterir. Nükleer atipi durumunda grade bir derece arttırılır. Tip 2 (non-endometrioid) endometrium kanserlerinde yüksek grade bulunduğu kabul edilir. Grade 1 endometrium kanserlerinde non-skuamöz solid büyüme örüntüsü ≤ 5 'tir. Grade 2 tümörlerde non-skuamöz solid büyüme paterni %6 ile %50 arasında değişir. Grade 3 endometrium kanserlerindeki non-skuamöz solid büyüme örüntüsü ise %50'den yüksektir (64).

2.9.3. Lenfovasküler Alan İnvazyonu

Endotel ile kaplı kanalların neoplastik hücreleri içermesi, lenfovasküler alan invazyonunu gösterir. Lenfovasküler alan invazyonu, kanserin histolojik tipinden bağımsız olarak nüks ve ölüm riskine işaret eder (65,66). Lenfovasküler alan invazyonu bulunan olguların %20'sinde lenfatik tutulum mevcuttur. Bu durum, sağkalım şansını %60'a kadar düşürür. Lenfovasküler alan invazyonu, uzak metastazla da ilişkili bulunmuştur (67).

2.9.4. Peritoneal Sitoloji

FIGO evrelemesinde peritoneal sitoloji yer almamaktadır. Peritoneal sıvıda tümör hücresi bulunması, endometrium kanserinin evresini değiştirmemesine rağmen peritoneal sitoloji alınması önerilir. Pozitif periton sitolojisi; tümör büyüklüğü, histolojik tip, lenfatik tutulum, myometrium invazyonu ve servikal stromal invazyon ile ilişkili bulunmuştur. Endometrium kanserinin evresi arttıkça peritoneal sitolojinin pozitif olma ihtimali de artar (68).

2.9.5. Tümör Büyüklüğü

Tümör çapı, önemli bir prognostik faktördür. Bir çalışmada, myometrium invazyonu < 50 ve çapı < 3 cm olan grade 1 ve 2 endometrium kanserlerinin hiçbirinde lenf nodu tutulumu saptanmamıştır(55). Başka bir çalışmada, tümör çapı < 2 cm olan olgularda lenf nodu tutulumu %4 olarak bulunurken tümör çapı > 2 cm olan olgularda bu oran %15'e çıktığı gösterilmiştir (69).

2.9.6. Hormon Reseptörleri

Steroid hormon reseptörlerinin pozitifliği ve miktarı, histolojik grade ve evre ile ilişkili bulunmuştur. Östrojen ve progesteron reseptörlerinin pozitifliği, endometrium kanseri olgularında sağkalımı arttıran bağımsız risk faktörüdür. Östrojen ve progesteron reseptörleri immünohistokimyasal olarak gösterilebilir (70). Sağkalım bakımından progesteron reseptör pozitifliği östrojen reseptör pozitifliğinden daha değerlidir. İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER 2) oranındaki artışın ve PTEN kaybının prognozu kötüleştirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (71).

2.10. MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

2.10.1. Polimeraz Epsilon Mutasyonu

POLE geni, DNA replikasyonundan polimeraz enzim kompleksinin katalitik ve düzeltme alt birimlerini kodlar. Böylece hatalı baz dizilimi bulunur ve doğru eşleşme yapılır. V411L ve P286R, bu gende en sık görülen mutasyonlardır (72). Ekzonükleaz alan mutasyonlarının tümör oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir(72,73). POLE mutasyonu, endometrium kanseri ve başka birçok malignite ile ilişkilidir (74). POLE ultramutasyonu, en çok grade 3 endometrioid tip kanserde saptanmıştır. Dolayısıyla POLE mutasyonu iyi prognoz göstergesidir (65,75). Grade 3 tümörlerde mutasyon bulunduğu zaman adjuvan tedavi planlanabilir (76). POLE mutasyonunun ve mismatch (yanlış eşleşme) onarım genlerindeki kaybın birlikte izlenebileceği gösterilmiştir (77).

2.10.2. Yüksek Mikrosatellit İnstabilitesi ve MisMatch Onarım Kaybı

Endometrium kanserlerinin yaklaşık %20-30 kadarı, mikrosatellit instabilitesi ve mismatch (yanlış eşleşme) onarım genlerinde oluşan mutasyonları içerir. Bu tür kanserler, genellikle immünoterapilere iyi yanıt verir (24).

Mikrosatellitler, 2-4 nükleotidden oluşan dizilerdir. Bu diziler yaklaşık 3-100 kez tekrarlanır ve bu süreçte oluşabilecek insersiyon veya delesyon hataları, mismatch (yanlış eşleşme) onarım genleri tarafından denetlenir. Bu hatalardan onarılabilecek olanlar onarılır, ancak onarılamayacak olanlar apoptoza yönlendirilir. Bu proteinleri kodlayan genlerden herhangi birinde mutasyon olursa ilgili

proteinlerde işlev yetersizliğine yol açar ve malignite gelişim riski artar(78). Bu genlere örnek olarak *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* ve *MSH 6* gösterilebilir (24).

Kalıtsal ve sporadik kanserlerin yönetiminde mikrosatellit instabilitesi kullanılabilir. Otozomal dominant olarak kalıtılan ve Lynch sendromu olarak bilinen ailesel polipozis kolon kanseri, DNA onarım genlerindeki mutasyon sonucu ortaya çıkar. Lynch sendromu, erken yaşta endometrium ve kolon kanseri başta olmak üzere birden fazla kanserin gelişimi ile kendini belli eder(79). Lynch sendromu tanısı alan kadınlarda yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski %40-60 arasındadır. Bu nedenle, Lynch sendromu hastalarının 30-35 yaşından itibaren endometrium kanseri için yakın takip edilmesi gerekir(80).

Lynch sendromuyla ilişkili endometrial tümörler, büyük boyutlu, histolojik olarak yüksek grade ile tanımlanan ve ileri evrede saptanan tümörlerdir (81). İmmünohistokimyasal boyamalarda mismatch (yanlış eşleşme) onarım genlerinin kaybı değerlendirilir veya polimeraz zincir reaksiyonu ile mikrosatellit instabilitesi bakılır. İmmünohistokimyasal boyamalarda mismatch (yanlış eşleşme) genlerinden (*MLH1*, *PMS2*, *MSH2* ve *MSH 6*) herhangi birinin ekspresyon kaybı değerlendirilebilir. Bu genlerden birinde ekspresyon kaybı mevcutsa germline mutasyonu söz konusudur (82).

2.10.3. Tümör Protein 53

Tümör protein 53 (p53), 17. kromozomda yer alan gen tarafından kodlanır. Bu gene ait iki alelin mutasyona uğraması sonucu homozigot p53 mutasyonu ortaya çıkar (83). Homozigot p53 mutasyonu; DNA hasarının onarılamamasına neden olur ve malign dönüşümü tetikleyebilir. Dolayısıyla kolon, meme ve akciğer kanserine yol açabilir (84). Homozigot p53 mutasyonu, non-endometrioid endometrium kanserlerinin %90'ında bulunur. Bu mutasyon, lenfovasküler alan invazyonu ve ileri grade ile ilişkilidir. Sonuç olarak, endometrium kanserinin prognozunu öngörmede p53 mutasyonunun önemli rolü vardır (85).

2.10.4. Non-Spesifik Moleküler Profil

Non-spesifik moleküler profil (NSMP), endometrium kanserlerinin %40-50 kadarını oluşturur. Genellikle hormon reseptörü pozitif olan ve belirgin bir moleküler profil göstermeyen endometrium kanserlerini kapsar (86).

Moleküler Sınıflamanın prognoz üzerine etkileri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Moleküler Sınıflamanın prognoza etkisi

İyi prognoz	POLEmut	Patojenik POLE mutasyonu
Orta (intermediate) prognoz	MMRd	Mismatch repair deficiency
	NSMP	Non-Spesifik Moleküler profil
	Mikrosatellit İnstabilitesi	
Kötü prognoz	p53abn	p53 anormalliği

2.11. TEDAVİ

Endometrium kanseri tanısı almış hastalarda standart tedavi, cerrahi evrelemedir. Bu evrelemede total histerektomi ve bilateral salpingooferektomi gerçekleştirilir (87). Operasyon sırasında şüpheli görülen anatomik yapılardan biyopsi alınmalıdır (88). Metastaz varlığında sitoredüktif cerrahi yapılabilir. Seçilmiş hastalarda pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır. Cerrahi sırasında ele gelen büyük lenf nodlarının çıkarılması önerilir. Hastanın genel durumu, görüntüleme bulguları ve metastaz varlığı değerlendirilerek laparoskopi veya laparotomi planlanabilir. Laparoskopi ya da laparotomi, benzer nüks oranlarına sahiptir (89).

İleri evre hastalarda, nüks için kriterler karşılanıyorsa, cerrahi öncesi neo-adjuvan kemoterapi uygulanır. Evre 1 endometrium kanserlerinde genellikle adjuvan kemoterapi verilmez çünkü bu hastalar için 5 yıllık sağkalım %92,7 olarak bildirilmiştir (90). Evre 2 endometrium kanserinde adjuvan kemoterapi önerilir. Hormon reseptörü pozitif olan olguların tedavisinde hormon kullanılabilir (91). Grade 3 ve uterusu sınırlı tümörlerde lokal nüksü azaltma açısından radyoterapi uygulanabilir(92) .

Tablo 8’de Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği’nin endometrium kanseri için önerdiği sınıflandırma görülmektedir.

Tablo 8. Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği sınıflandırması

Sınıflandırma	Histopatoloji- Evre	5 yıllık sağkalım	Tedavi
Düşük	Tip 1, FIGO 1A, grade ½ EC	%93.4	Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi
Orta	Tip 1, FIGO 1B, grade ½ EC	86,3%	Total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, lenfadenektomi, brakiterapi
Yüksek-Orta	Tip 1, FIGO 1A, grade 3 ya da Tip 1 FIGO 1A/B, grade ½ LVSI olan EC	82%	Total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, lenfadenektomi, brakiterapi, +/- teleterapi
Yüksek	Tip 1, FIGO 1B, grade 3, Tip 2 ya da evre 1’den ileri EC	<74%	Total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, lenfadenektomi, brakiterapi, +/- teleterapi, +/- sitoredüktif cerrahi, +/- kemoterapi

2.12. TEDAVİ SONRASI TAKİP

Endometrium kanseri tanısı alan hastaların çoğunda prognoz iyidir. Erken evre (evre 1 ve 2) kanserler %15 oranında nüksederken, ileri evre (evre 3 ve 4) kanserler %50 oranında nükseder. Nüks, en sık olarak cerrahi sonrası ilk üç yıl içinde meydana gelir. Tedavi sonrası takibin en önemli amacı, nüksü engellemek veya erkenden tespit etmektir. Bu nedenle, takip süreci, hastaların risk faktörlerine göre planlanır. Yaşı 60’tan büyük olgularda derin myometrium invazyonu, yaygın lenfovasküler alan invazyonu ve ileri evre hastalık mevcutsa nüks riski artar. Cerrahi sonrası ilk üç yıl boyunca 3-6 ayda bir yapılan kontrol muayeneleri, takip eden yıllarda, ek risk faktörü yoksa 6-12 ayda bir gerçekleştirilir.

Kanser antijen 125 (CA125) düzeyi, endometrium kanserinin evresinden bağımsızdır. Ancak tanı anında değeri yüksekse takip sürecinde kullanılabilir (93). Nüks şüphesi varsa ileri görüntüleme yöntemlerinden yararlanılabilir. Vajinal cuff smear, nüks olgularının belirlenmesinde etkili bir yöntem değildir (94). Aile öyküsü olan veya Lynch sendromu tanısı alan hastalar, genetik danışmanlık açısından yönlendirilmelidir(95).

Henüz menopoza girmemişken endometrium kanseri tanısı alan hastalarda, cerrahi sonrası dönemde vazomotor belirtiler ortaya çıkabilir (96). Bu belirtilerin tedavisinde progesteronun yanı sıra selektif serotonin ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri kullanılabilir (97). Endometrium kanseri tanısı alan ve menopoz öncesi dönemde bulunan hastalarda, cerrahi sonrası dönemde kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz riski artar (98,99).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında, 01.07.2022 tarihinde ve 389 numaralı karar ile çalışma yapılmasına onay verildi.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi'nde 1 Ocak 2010 ile 1 Ocak 2022 tarihleri arasında endometrium kanseri tanısı almış, bu nedenle total abdominal veya laparoskopik histerektomi, bilateral salpingooferektomi, infrakolik omentektomi veya omentum biyopsisi, lenf nodu örnekleme ve sitolojik örnekleme yapılmış, postoperatif patoloji sonucunda endometrium kanseri tanısı doğrulanmış 120 hasta çalışmaya dahil edildi. Endometrium kanseri tanısı konulan, ancak inceleme sonucu *ARID1A* ve *CTNNB1* geni izole edilemeyen 11 hasta çalışma dışı bırakıldı. Dolayısıyla çalışmaya toplam 109 endometrium kanseri hastası alınmış oldu.

Çalışmaya alınan hastaların yaşı, vücut kitle indeksi, tanı, yapılan operasyon, tümör histolojik tipi, boyutu, grade, evre, myometrium invazyonu, lenf nodu tutulumu, toplanan lenf nodu sayısı, lenfovasküler alan invazyonu, peritoneal sitoloji, serviks tutulumu, sağkalım ve mortalite ile ilişkili veriler kaydedildi.

3.3. GENETİK ANALİZLER

Formalinle sabitlenmiş ve parafine gömülmüş doku örnekleri (FFPE) , steril Petri kaplarının içinde steril bistürilerle kesilmiş; 10 mikron kalınlığında 5-10 kesit elde edilmiştir. Bu kesitler içinde mevcut olan DNA örneklerinin elde edilmesi için aşağıdaki protokol uygulanmıştır.

3.3.1. DNA İzolasyonu

QIAamp FFPE DNA İzolasyon Kiti (Qiagen, Germany) kullanılarak doku kesitlerinden genomik DNA elde edildi. İzole edilen DNA örneklerinin, Promega QuantiFluor E6090 (Promega, Madison, USA) ile miktar ve saflığı belirlendi ve

kullanılıncaya kadar -20°C'de saklandı. *ARID1A* geninin 11. ekzonu ve *CTNNB1* geninin 13. ekzonu için primerler tasarlandı.

3.3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Yapılan çalışmada, reaksiyon karışımında MyTaq™ HS DNA Polymerase (Bioline, Meridian Bioscience, Tennessee, ABD) kullanılmış, ilgili primerler Sentebiolab (ANKARA) tarafından tasarlanmıştır. Tablo 9'te primer dizileri özetlenmiştir. Tablo 10'da reaksiyon karışımının hazırlanması gösterilmiştir.

Tablo 9. *ARID1A* geninin 11. ekzonu ve *CTNNB1* geninin 13. ekzonu için primer dizileri

Primerler	Primer dizileri	UZUNLUK
EKZON-11		
ARID1A-F	5'- GTAGGACAGGTGTTAGTAACCA -3'	~464 bp
ARID1A-R	5'- ACTCAGAAAGCGGGAGAGG -3'	
EKZON-13		
CTNNB1-F	5'-AGGAATGAAGGTGTGGGTAAG-3'	~351bp
CTNNB1-R	5'-AAA TAC TCA AGC CAG GGA AAC 3'	

F: Forward (ileri) R: Reverse (geri) bp: baz çifti

Tablo 10. Reaksiyon karışım solüsyonları ve miktarları

Malzeme Adı	Hacim
5X PCR Buffer	5 µL
Primer F (İleri Primer)	1 µL
Primer R (Geri Primer)	1 µL
Taq Polymerase	0.5 µL
Distile Su (dH ₂ O)	15.5 µL
DNA Miktarı	2 µL
Toplam PCR Hacmi	25 µL

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gerçekleştirildikten sonra ürünleri kontrol için agaroz jel elektrovez tankına yüklendi. Yüzde 2'lik agaroz jeline yüklenen örnekler 140V'da 20 dakika yürütüldü ve görüntülerinde amplifikasyon teyit edildi. Tablo 11'de amplifikasyon protokolü verilmiştir.

Tablo 11. Amplifikasyon protokolü

Program Adı	Sıcaklık	Süre	Döngü Sayısı
Bekleme	95 °C	3 dak.	1
Döngü	95 °C	30 sn.	35
	54 °C	30 sn.	
	72 °C	60 sn.	
Bekleme	72 °C	10 dak.	1
Bekleme	4 °C	∞	-

3.3.3. PCR Ürününün Saflaştırılması ve Sekanslanması

PCR ürünlerinin saflaştırılması ekzonükleaz I ve alkali fosfataz enzimlerini içeren ExoSap-IT (Thermo, PN:78201.1.ML) ile fazlalık primerleri ve nükleotidleri hidrolize ederek yapıldı. 2 µl ExoSap-IT, her örnek için 5 µl PCR ürünü ile karıştırıldı. ExoSap reaksiyonu 37°C'de 15 dakika (enzim aktivasyonu) ve ardından 80°C'de 15 dakika (etkisizleştirme) kondisyonunda gerçekleştirildi.

Exosap ile ürünlerin saflaştırılmasından sonra sekans reaksiyonu BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo) ile Tablo 12'deki gibi hazırlandıktan sonra Tablo 13'te verilen protokol doğrultusunda gerçekleştirildi. Genomik DNA'dan ilgili bölgelerin sekans analizleri Applied Biosystems 3130XL Genetic Analyzer (ABD) kullanılarak yapıldı.

Tablo 12. Sekans reaksiyonu

Malzeme Adı	Hacim
BigDye Terminator Mix	1 µL
Sequencing Buffer	2 µL
Seq Primer F/R	2 µL
Distillated Water	3 µL
PCR Ürünü	2 µL
Toplam PCR Hacmi	10 µL

Tablo 13. Sekans PCR protokolü

Program Adı	Sıcaklık	Süre	Döngü Sayısı
Bekleme	96 °C	1 dak.	
Döngü	96 °C	10 sn.	25
	50 °C	5 sn.	
	60 °C	4 dak	
Bekleme	4 °C	∞	-

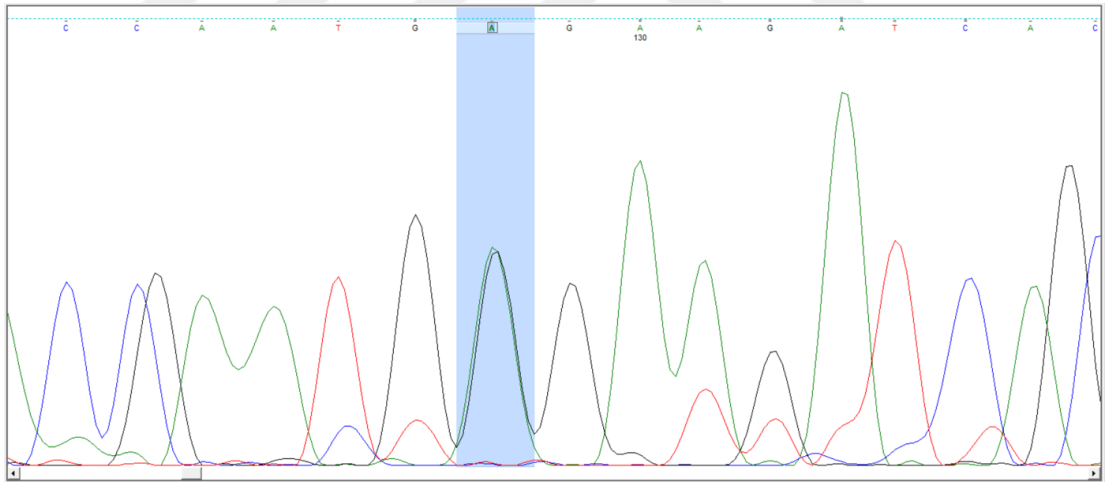
Sekans PCR sonrası BigDye ürünlerinin colon yöntemi ile pürifikasyonu sağlandı. Bu işlem için Zymo ZR DNA Sequencing Clean-up Kit (Zymo Research, USA) kullanıldı. Kitin içinde verilen protokole uygun olarak bütün örneklerin pürifikasyonu sağlandı.

Endometrium kanseri hastalarına ait 120 tümör DNA örneğinde *ARID1A* geni 11. ekzon ve *CTNNB1* geni 13. ekzon sekans taraması yapıldı. Çalışmaya alınan 120 hastanın 78'inde *ARID1A* geni 11. ekzona ait sekans sonucu ve 109'unda *CTNNB1* 13. ekzon sekans sonucu net olarak elde edildi.

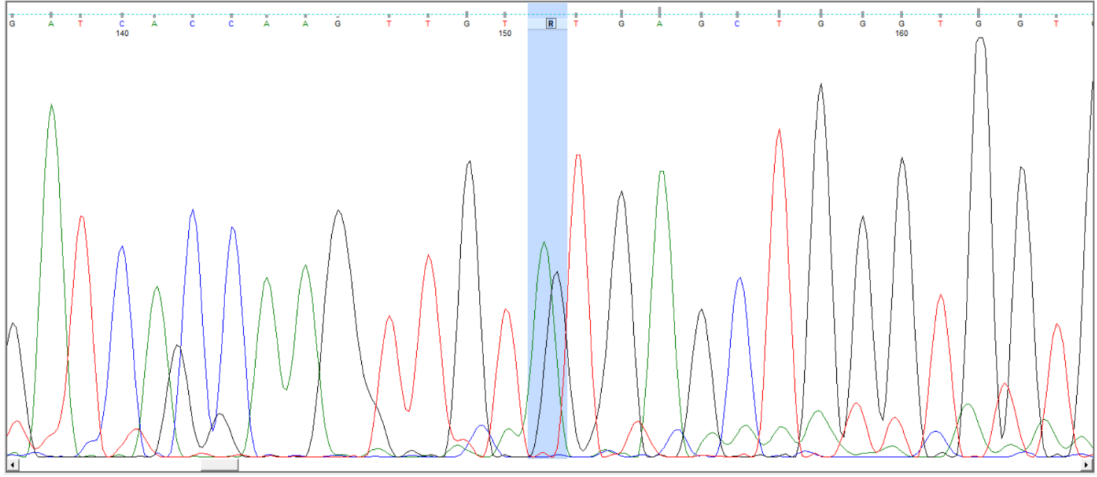
3.3.4. *ARID1A* 11. Ekzon Sekans Analizi

ARID1A 11. ekzon sekans analizi sonucunda

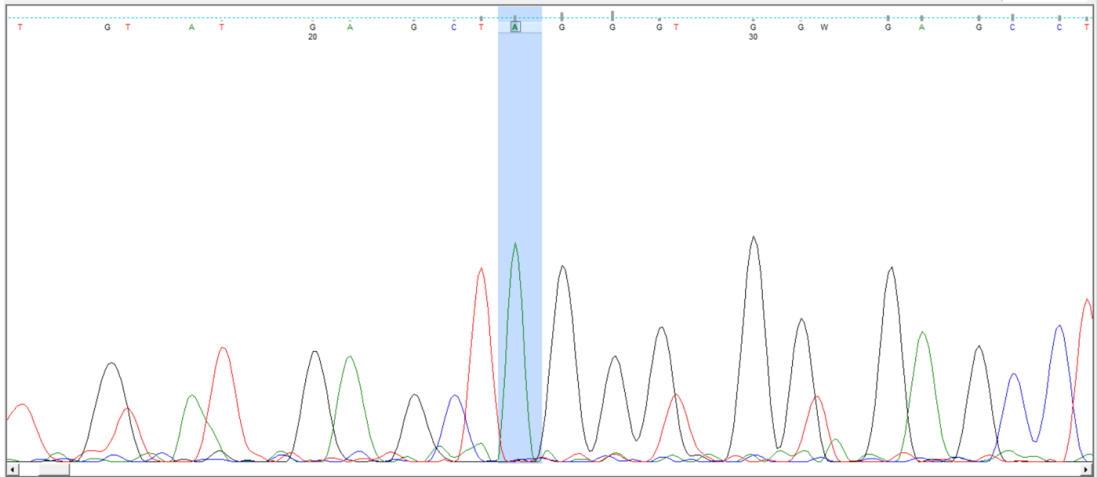
- 13 hastada *ARID1A*(NM_006015.6):c3017 A>G p.(Glu1006Gly) tek nükleotid varyasyonu (Şekil 1)
- 8 hastada *ARID1A*(NM.006015.6):c3035 A>G p(Tyr1012Cys) tek nükleotid varyasyonu (Şekil 2)
- 1 hastada *ARID1A*(NM_006015.6):c.3430_3431insA p.(Pro1144HisfsTer49) insersiyon mutasyonu saptanmıştır (Şekil 3).
- *ARID1A*(NM_006015.6):c3017 A>G p.(Glu1006Gly) varyasyonu ile *ARID1A*(NM.006015.6):c3035 A>G p(Tyr1012Cys) varyasyonunun her ikisini birden taşıyan 4 hasta bulunmaktadır.



Şekil 1. *ARID1A*(NM_006015.6):c3017 A>G p.(Glu1006Gly) tek nükleotid varyasyonunun hasta DNA sekansında gösterimi



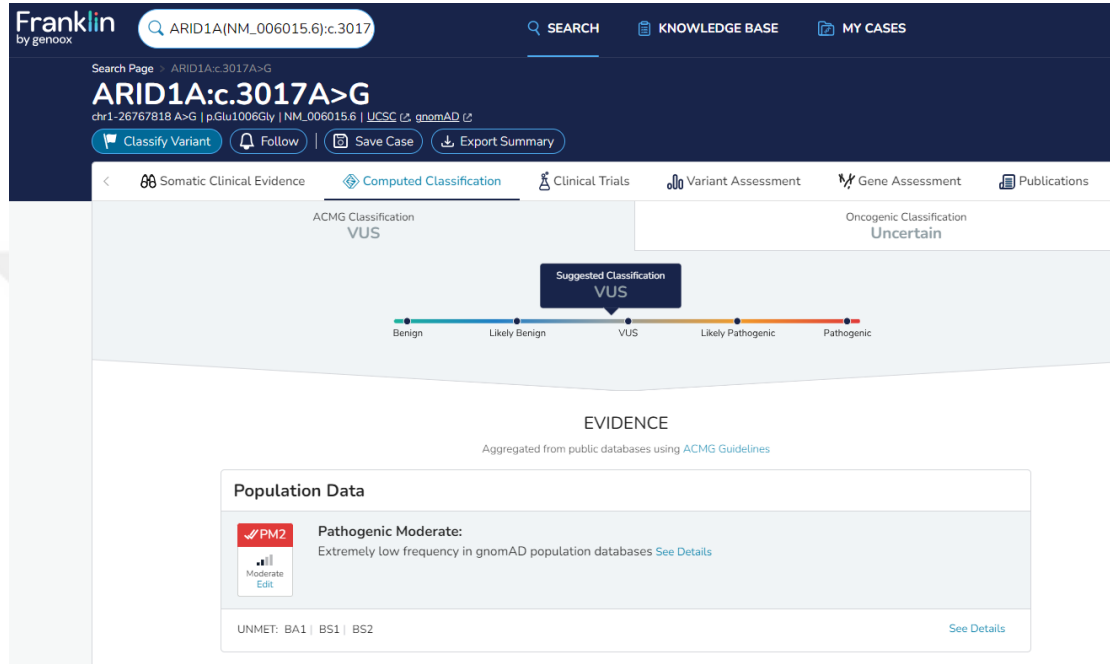
Şekil 2. *ARID1A*(NM.006015.6):c3035 A>G p(Tyr1012Cys) tek nükleotid varyasyonunun DNA sekansında gösterimi



Şekil 3. *ARID1A*(NM_006015.6):c.3430_3431insA p.(Pro1144HisfsTer49) insersiyon mutasyonunun DNA sekansında gösterimi

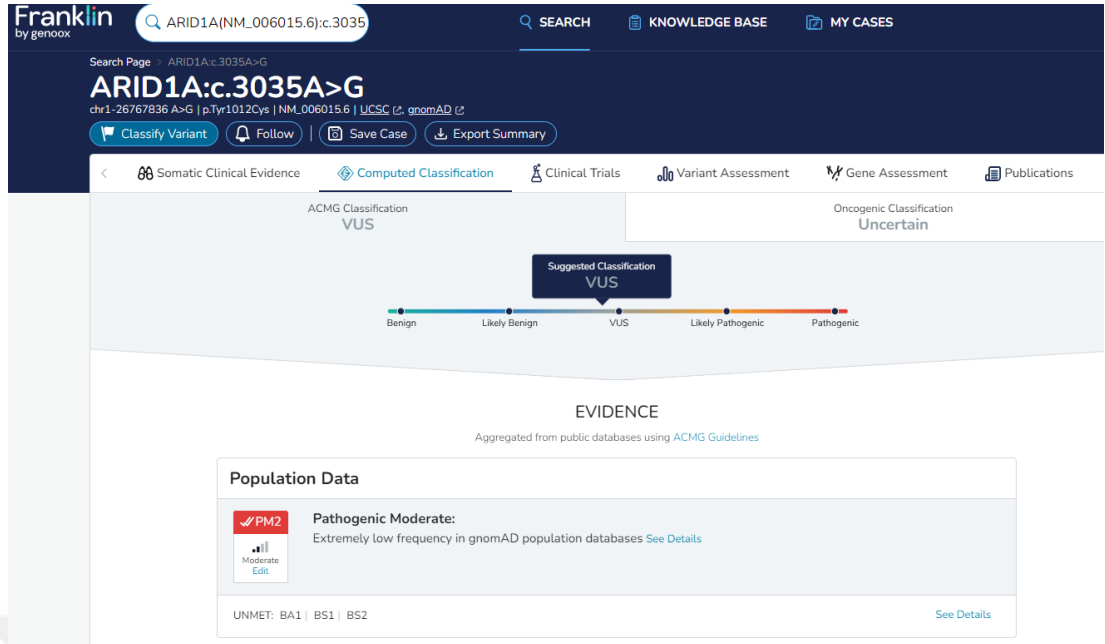
ARID1A(NM_006015.6):c.3017A>G p.(Glu1006Gly) tek nükleotid varyasyonunun etkilediği 3017. cDNA pozisyonundaki nükleotid c.3017A>G (rs2124086123) missense varyant olarak isimlendirilmektedir. Missense varyant, genetik bir varyantın bir proteinin kodlama bölgesinde yer alması durumunda ortaya çıkar. Bu tür bir varyant, bir amino asidin yerini başka bir amino aside değiştirir, dolayısıyla proteinin yapısını değiştirebilir. Ancak, bu değişiklik genellikle proteinin tamamen işlevsiz hale gelmesine neden olmaz, ancak proteinin normal işlevini etkileyebilir. Bu tek nükleotid varyasyonunda, Adenin (A) bazı yerine Guanin (G) bazı girmekte ve proteinin 1006. aminoasit sırasında glutamin amino asidinin yerine glisin aminoasidinin girmesine neden olmaktadır. Bu varyant, The American College

of Medical Genetics and Genomics (ACGM) sınıflandırmasına göre “*A variation in a genetic sequence for which the association with disease risk is unclear*” (*hastalıkla ilişkisi belirsiz genetik sekans varyasyonu-VUS*) kategorisine girmektedir (Franklin.genoox.com) (Şekil 4). Söz konusu varyant, [Clinvar](#)’da daha önce rapor edilmemiştir.



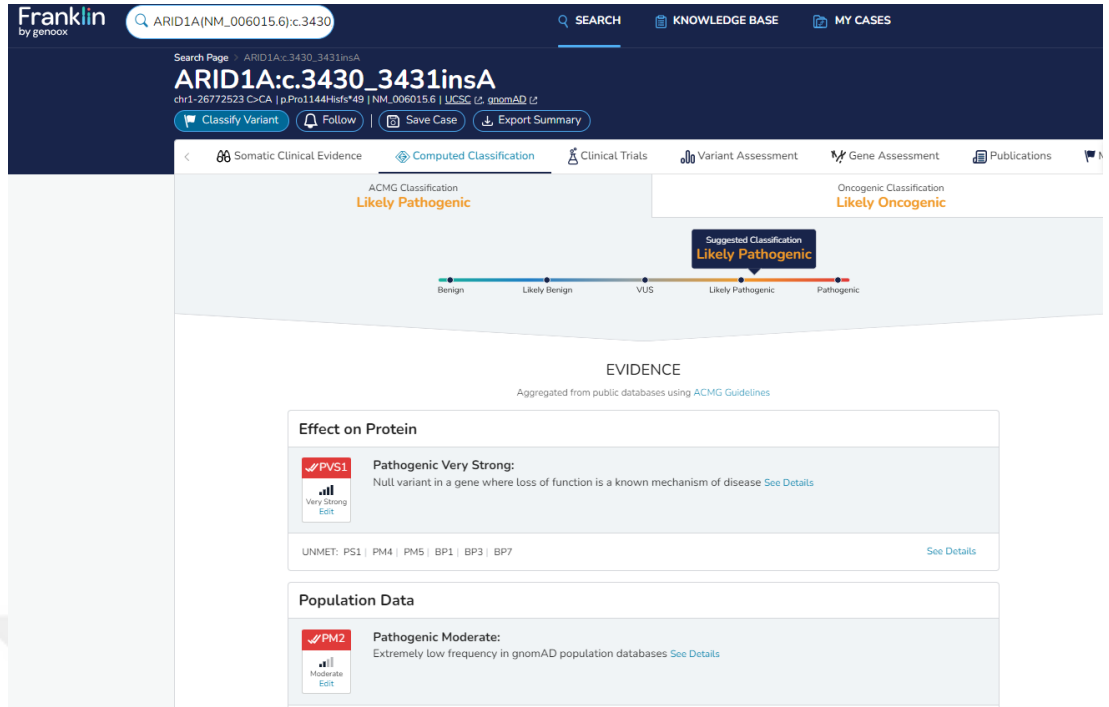
Şekil 4. ARID1A(NM_006015.6):c.3017A>G p.(Glu1006Gly) varyantının Franklin veri tabanında gösterimi (Franklin.genoox.com.)

ARID1A(NM.006015.6):c.3035A>G p(Tyr1012Cys) tek nükleotid varyasyonunun etkilediği 3035. cDNA pozisyonundaki nükleotid c.3035A>G (rs2124086312) missense varyant olarak isimlendirilmektedir. Adenin (A) bazı yerine Guanin (G) bazı girmekte ve proteinin 1012. aminoasit sırasında tirozin amino asitinin yerine sistein aminoasitinin girmesine neden olmaktadır. Bu varyant, ACGM sınıflandırmasına göre VUS kategorisine girmektedir (Franklin.genoox.com) (Şekil 5). Bu varyant, [Clinvar](#)’da daha önce rapor edilmemiştir.



Şekil 5. *ARID1A*(NM.006015.6):c.3035A>G p(Tyr1012Cys) tek nükleotid varyantının Franklin veri tabanında gösterimi (Franklin.genoox.com).

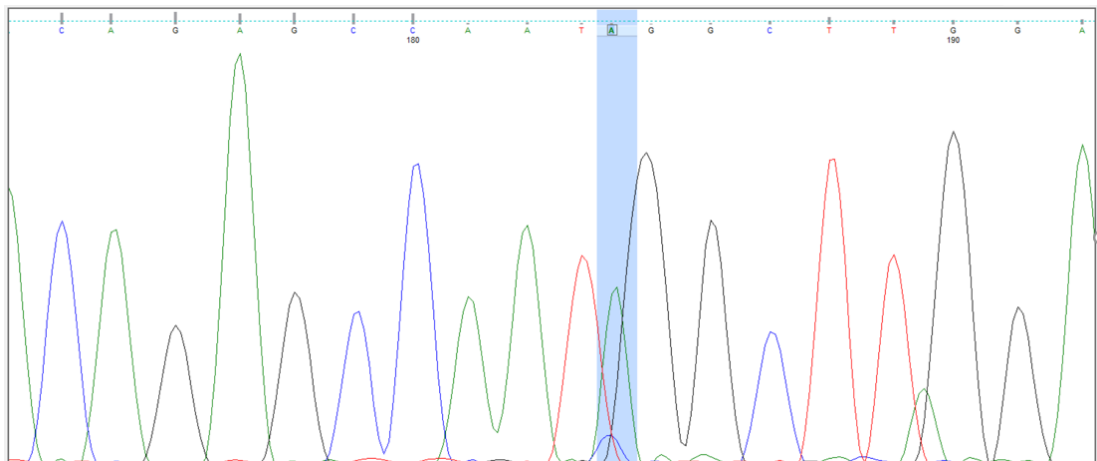
Pro1144HisfsTer49 ifadesi, bu mutasyon sonucu oluşan protein değişikliğini tanımlar: *ARID1A*(NM_006015.6):c.3430_3431insA p.(Pro1144HisfsTer49) insersiyon mutasyonunun etkilediği durumda, 3430. cDNA pozisyonundaki nükleotid ile 3431. cDNA pozisyonundaki nükleotid arasında adenin (A) bazı girmiştir (insersiyon). Proteinin 1144. aminoasit sırasında prolin aminoasidi bulunurken araya bir adenin bazı girmesi nedeniyle histidin amino asidi prolin amino asidinin yerine geçmiş ve frameshift (çerçeve kayması) mutasyonu gerçekleşmiştir. Bir başka ifadeyle, genetik kod üçlü bazlar şeklinde okunurken araya giren baz ile okuma çerçevesi kayar. "Ter49" ise, bu kaymanın ardından yeni bir stop kodonuna (Ter) kadar kaç amino asidin eklenmiş olduğunu belirtir. Burada, 49 yeni amino asidin proteine eklenmiş olduğu belirtilmektedir. Özetle, *ARID1A* genindeki c.3430_3431insA mutasyonu, *ARID1A* proteini üzerinde 1144. pozisyonda prolinden histidine bir amino asit değişikliği ile bir çerçeve kayması meydana gelir ve ardından 49 yeni amino asidin eklenmesine neden olur. Bu mutasyon sonucunda proteinin yapısı ve işlevi önemli ölçüde etkilenebilir. Mutasyon literatürde daha önce rapor edilmemiştir. Mutasyon, ACGM sınıflandırmasına ve onkojenik sınıflandırmaya göre "likely pathogenic" (muhtemelen patojenik) olarak tanımlanmıştır (www.franklin.genoox.com) (Şekil 6).



Şekil 6. *ARID1A*(NM_006015.6):c.3430_3431insA p.(Pro1144HisfsTer49) mutasyonunun Franklin veritabanında gösterimi (Franklin.genoox.com).

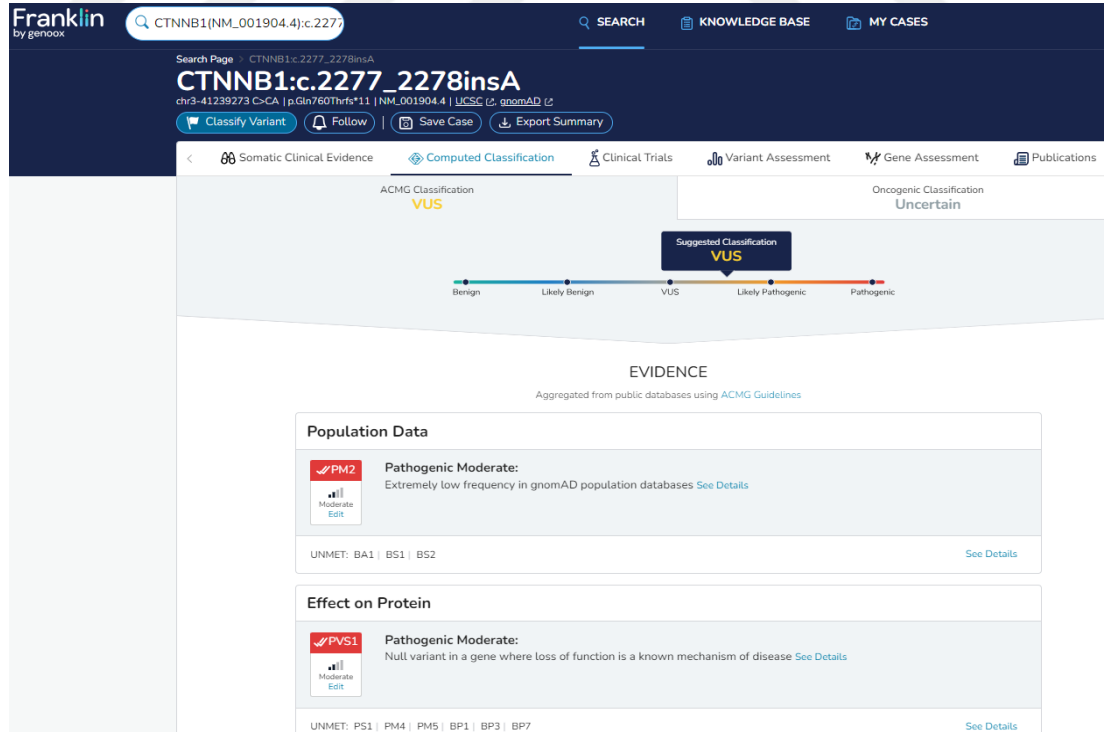
3.3.5. *CTNNB1* Geni 13. Ekzon Sekans Analizi

CTNNB1 geni 13. ekzona ait sekans taraması sonucunda, bir hastada *CTNNB1*(NM_001904.4):c.2277_2278insA p.(Gln760ThrfsTer11) insersiyon mutasyonu tespit edilmiştir (Şekil 7).



Şekil 7. *CTNNB1*(NM_001904.4):c.2277_2278insA p.(Gln760ThrfsTer11) insersiyon mutasyonunun DNA sekansında gösterimi

Gln760ThrfsTer11 ifadesi, bu mutasyon sonucu oluşan protein değişikliğini tanımlar: *CTNNB1*(NM_001904.4):c.2277_2278insA p.(Gln760ThrfsTer11) insersiyon mutasyonunun etkilediği durumda, 2277. cDNA pozisyonundaki nükleotid ile 2278. cDNA pozisyonundaki nükleotid arasında Adenin (A) bazı girmiştir (insersiyon). Proteinin 760. Aminoasit sırasında Glutamin aminoasidi bulunurken araya bir A bazı girmesi nedeniyle Treonin aminoasidi Glutamin aminoasidinin yerini almış ve bir Frameshift (fs)(çerçeve kayması) mutasyonu gerçekleşmiştir. Normalde olan genetik kodlamada okuma çerçevesinde bir kayma meydana gelmiştir. "Ter11" ise, bu kaymanın ardından yeni bir stop kodonuna (Ter) kadar kaç amino asidin eklenmiş olduğunu belirtir. Burada, 11 yeni amino asidin proteine eklenmiş olduğu belirtilmektedir. Özetle, *CTNNB1* genindeki c.2277_2278insA mutasyonu, *CTNNB1* proteini üzerinde 760. pozisyonunda glutaminden threonine bir amino asit değişikliği ile bir çerçeve kayması ve ardından 11 yeni amino asidin eklenmesine neden olur. Bu mutasyon sonucunda proteinin yapısı ve işlevi önemli ölçüde etkilenebilir. Mutasyon literatürde daha önce rapor edilmemiştir. Mutasyon, ACGM sınıflandırmasına ve "VUS" kategorisine girmektedir ve Onkogenik sınıflandırmaya göre belirsizdir (www.franklin.genoox.com) (Şekil 8).



Şekil 8. *CTNNB1*(NM_001904.4):c.2277_2278insA p.(Gln760ThrfsTer11) insersiyon mutasyonunun Franklin veritabanında gösterimi (Franklin.genoox.com).

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Toplanan veriler, Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket programı sürüm 26 kullanılarak analiz edildi (SPSS 26.0, SPSS IBM, Armonk, NY, ABD). Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile sınıandı. Sürekli değişkenler, ortalama $\pm$ standart sapma (aralık: minimum-maksimum) veya ortanca olarak ifade edilirken kesikli değişkenler ise olgu sayısı (n) ve yüzde (%) biçiminde gösterildi. Bağımsız 2 grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testinden yararlanılırken, 2'den fazla bağımsız grup kıyaslanırken Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kesikli veriler karşılaştırılırken ki-kare testinden faydalanıldı. Sağkalım süreleri Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı. Çift yönlü p değerinin <0.05 olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 109 endometrium kanseri hastasının ortalama yaşı $59,9 \pm 9,8$ yıl (aralık: 40-83 yıl) olarak bulundu. Olguların 36'sında grade 1 (%33,0), 41 hastada grade 2 (%37,6) ve 32 hastada (%29,4) ise grade 3 endometrium kanseri görüldü. Doksan hastada (%82,6) adenokarsinom, 17 hastada (%15,6) seröz karsinom ve iki hastada (%1,8) ise berrak hücreli karsinom saptandı. Ortanca tümör boyutu 3 cm (aralık: 1-14 cm) olarak hesaplanırken ortalama preoperatif CA-125 düzeyi 18 IU/mL (aralık: 3-4344 IU/mL) olarak bulundu.

Çalışmaya alınan 109 endometrium kanseri hastasının 56'sına abdominal (%51,4) ve 53'üne laparoskopi (%48,6) uygulandı. Hastaların 58'inde (%53,2) myometrium invazyonu $\geq 1/2$ iken, 51 hastada (%46,8) myometrium tutulumu $< 1/2$ olarak saptandı. Endometrium kanseri hastalarının 76'sında (%69,7) lenfovasküler alan invazyonu bulunmazken, 33 hastada (%30,3) lenfovasküler alan invazyonu mevcuttu. Servikal invazyon 91 hastada (%83,4) saptanırken 23 hastada (%16,6) pozitif lenf nodu tutulumu ve 22 hastada (%20,2) pozitif sitoloji izlendi.

Çalışmaya alınan 109 olgunun 43'ünde evre1A (%39,4), 29'unda evre1B (%26,6), 7'sinde evre 2 (%6,4), 18'inde evre 3 (%16,5), 12'sinde evre 4 (%11,1) hastalık mevcuttu. Moleküler sınıflandırmaya göre 3 hastada POLE mutasyonu (%2,75), 27 hastada mismatch onarım geni kaybı (%24,77) ve 15 hastada p53 mutasyonu (%13,76) saptanırken 64 hasta NSMP grubunda (%58,71) sınıflandırıldı.

Çalışmada incelenen 109 endometrium kanseri hastasının 78'i (%71,6) *ARIDIA* açısından değerlendirilebildi, 31 hastada (%28,4) *ARIDIA* izolasyonu yapılamadı. Toplamda 18 hastada *ARIDIA* mutasyonu saptandı (%23,1). *ARIDIA* mutasyonu görülen 18 hastanın 1'inde üçlü, 4'ünde ikili, 13'ünde ise tek nükleotid varyasyonu belirlendi. Çalışmaya alınan 109 hastanın hepsi *CTNNB1* açısından değerlendirildi ve yalnızca 1 hastada *CTNNB1* mutasyonu saptandı (%0,9).

CTNNB1 saptanan tek hasta 54 yaşında olup laparoskopik cerrahi uygulanmıştır. Cerrahi evreleme sırasında total laparoskopik histerektomi, bilateral salpingooferektomi, omental biyopsi ve bilateral pelvik lenf nodu örnekleme yapılmıştır. Olgunun nihai patoloji sonucu evre 1A ve grade 1 olarak değerlendirilmiştir. Olguda lenfovasküler alan invazyonu belirlenmemiş olup

peritoneal sitoloji negatif olarak rapor edilmiş ve moleküler sınıflandırmaya göre NSMP olarak değerlendirilmiştir. Olguda *ARID1A* mutasyonu saptanmadığı için yaklaşık 33 aydır takip altındadır.

Tablo 14'te *ARID1A* mutasyonuna göre klinik ve patolojik özellikler özetlenmiştir.

Tablo 14. *ARID1A* izolasyonu yapılan olguların klinik ve patolojik özellikleri

	<i>ARID1A</i> wild tip (n=60)	<i>ARID1A</i> mutant (n=18)	Toplam (n=78)	p
Yaş (yıl)	57,9 ± 9,8	62,8 ± 10,2	59,03 ± 10,1	0.428
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	34,57 ± 6,74	34,06 ± 5,01	34,45 ± 6,33	0.767
<u>Cerrahi tipi</u>				0.508
Laparotomi	28 (%40,6)	10 (%55,6)	38 (%48,7)	
Laparoskopi	32 (%53,3)	8 (%44,4)	40 (%51,3)	
Tümör boyutu (cm)	4,12±2,61	4,33±3,06	4,17±2,71	0.768
<u>Histolojik tip</u>				0.872
Endometrioid adenokarsinom	49 (%81,7)	15 (%83,3)	64 (%82,1)	
Non-endometrioid adenokarsinom	11 (%18,3)	3 (%16,7)	14 (%17,9)	
<u>Evre</u>				0.526
IA	25 (%41,7)	6 (%33,3)	31 (%30,7)	
IB-IV	35 (%58,3)	12 (%66,7)	47 (%60,3)	
<u>Grade</u>				0.715
Grade 1	23 (%38,3)	5 (%27,8)	28 (%35,9)	
Grade 2	20 (%33,3)	7 (%38,9)	27 (%34,6)	
Grade 3	17 (%28,3)	6 (%33,3)	23 (%29,5)	
Myometrium tutulumu ≥1/2	29 (%48,3)	12 (%66,7)	41 (%52,6)	0.172
Lenf nodu tutulumu	11 (%18,3)	3 (%16,7)	14 (%17,9)	0.872
Toplanan lenf nodu sayısı	13,78±9,61	13,11±4,93	13,62±8,53	0.777
Lenfovasküler alan invazyonu	17 (%28,3)	5 (%27,8)	22 (%28,2)	0.963
Periton sitolojisi	13 (%21,7)	3 (%16,7)	16 (%20,5)	0.645
Serviks tutulumu	10 (%16,7)	4 (%22,2)	14 (%17,9)	0.590

ARIDIA mutasyonu saptanmayan 60 hasta ile *ARIDIA* mutasyonu saptanan 18 hasta; yaş, vücut kitle indeksi, cerrahi tipi, tümör boyutu, histopatolojik tip, grade, evre, myometrium invazyonu, lenf nodu tutulumu, toplanan lenf nodu sayısı, lenfovasküler alan invazyonu, periton sitolojisi ve serviks tutulumu açısından karşılaştırıldı.

ARIDIA mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar, yaş ve vücut kitle indeksi bakımından istatistiksel olarak benzer bulundu (sırasıyla $p=0.428$ ve $p=0.767$). *ARIDIA* mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar arasında cerrahi tipi ve tümör boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi (sırasıyla $p=0.508$ ve $p=0.768$). *ARIDIA* mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar, histopatolojik tip bakımından istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0.872$). *ARIDIA* mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar arasında evre ve grade bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.526$ ve $p=0.715$). *ARIDIA* mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar, myometrium invazyonu açısından istatistiksel olarak benzerdi ($p=0.172$). Her iki hasta grubu arasında lenf nodu tutulumu ve toplanan lenf nodu sayısı bakımından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.872$ ve $p=0.777$). *ARIDIA* mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar, lenfovasküler alan invazyonu bakımından istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0.963$). Yine iki hasta grubu arasında periton sitolojisi pozitifliği ve serviks tutulumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.645$ ve $p=0.590$).

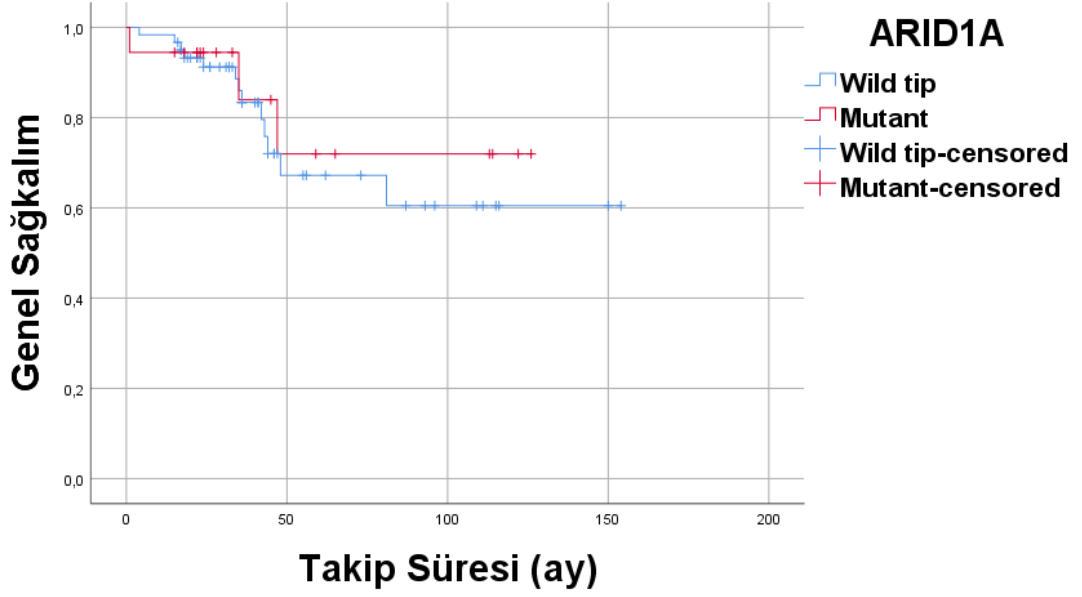
Tablo 15'te *ARIDIA* mutasyonuna göre moleküler ve klinik özellikler karşılaştırılmıştır. Moleküler sınıflamada, 1 hastada POLE mutasyonu, 18 hastada mismatch onarım kaybı ve 12 hastada p53 mutasyonu saptanırken 47 hasta NSMP olarak değerlendirildi. *ARIDIA* mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar; POLE mutasyonu, mismatch onarım kaybı, p53 mutasyonu ve NSMP varlığı bakımından istatistiksel olarak benzer bulundu (sırasıyla $p=0.066$, $p=0.589$, $p=0.471$ ve $p=0.737$). Nüks saptanan 6 hastanın hiçbirinde *ARIDIA* mutasyonu belirlenmedi ancak *ARIDIA* mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar arasında nüks bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.161$).

Tablo 15. ARID1A izolasyonu yapılan olguların moleküler ve klinik özellikleri

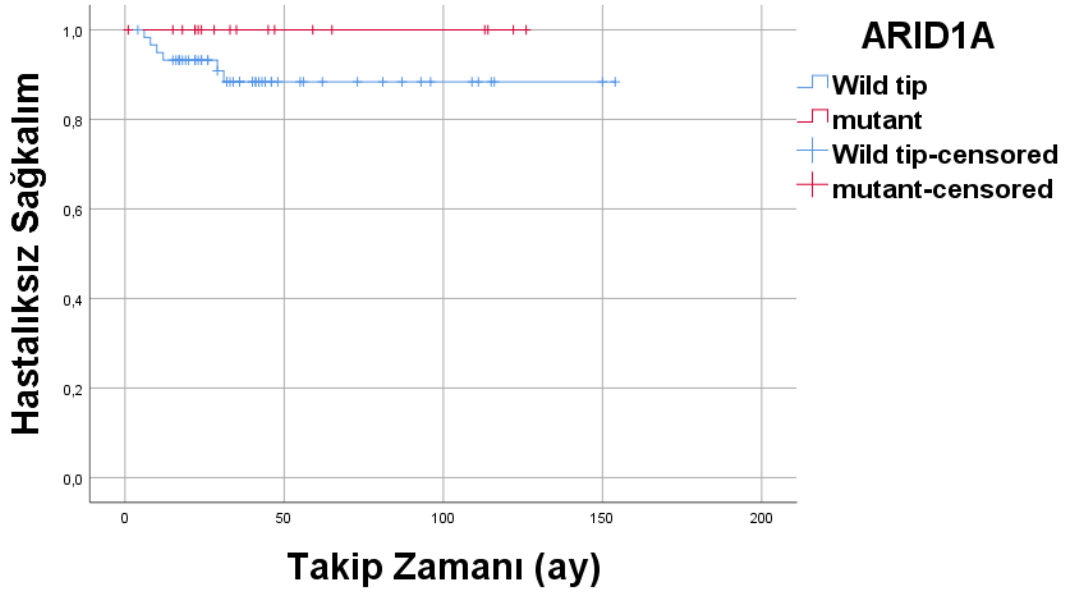
	ARID1A wild tip (n=60)	ARID1A mutant (n=18)	Toplam (n=78)	p
<u>Moleküler sınıflandırma</u>				
POLE mutasyonu	0 (%0.0)	1 (%5.6)	1 (%1.3)	0.066
Mismatch onarım kaybı	13 (%21.7)	5 (%27.8)	18 (%23.1)	0.589
p53 mutasyonu	10 (%16.7)	2 (%11.1)	12 (%15.4)	0.471
Non-spesifik moleküler profil	37 (%61.6)	10 (%55.6)	47 (%60.3)	0.737
Nüks	6 (%10)	0 (%0.0)	6 (%7.7)	0.161
Genel sağkalım	%78.3	%83.3	%79.5	0.617
Hastalıksız sağkalım	%90.0	%100.0	%92.5	0.191

POLE: Polimeraz epsilon, p53: Tümör protein 53

Çalışmaya alınan 109 hasta ortalama 47 ay boyunca takip edildi. Bu süre boyunca 16 hasta (%20,5) öldü. *ARID1A* izolasyonunun yapıldığı 78 hasta için genel ve hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla %79,5 ve %92,5 olarak hesaplandı. *ARID1A* mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar, genel sağkalım bakımından istatistiksel olarak benzerdi (%83,3 vs %78,3, p=0.617). *ARID1A* mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı bir farklılık yoktu (%100 vs %90, p=0.191). Şekil 9'da *ARID1A* mutasyonuna göre genel sağkalım eğrisi görülürken Şekil 10'da *ARID1A* mutasyonuna göre hastalıksız sağkalım eğrisi gösterilmiştir.



Şekil 9. *ARID1A* mutasyonuna göre genel sağkalım



Şekil 10. *ARID1A* mutasyonuna göre hastaliksız sağkalım

Tablo 16’da moleküler sınıflandırma yapılan endometrium kanseri olgularının *ARID1A* mutasyonu belirlenmesine göre nüks, genel ve hastaliksız sağkalım oranları özetlenmiştir. Bu tabloda, mismatch (yanlış eşleşme) onarım kaybı, p53 mutasyonu ve NSMP olarak tanımlanan olgular arasında, *ARID1A* mutasyonu olup olmasına göre nüks, genel ve hastaliksız sağkalım bakımından anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (hepsi için $p>0.05$).

Tablo 16. Moleküler sınıflandırma yapılan olguların *ARID1A* mutasyonuna göre prognozu

	Mismatch onarım kaybı (n=18)		p
	<i>ARID1A</i> wild (n=13)	<i>ARID1A</i> mutant (n=5)	
Nüks	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0.000
Genel sağkalım	%92,3	%60,0	0.099
Hastalıksız sağkalım	%92,3	%60,0	0.099
	p53 mutasyonu (n=12)		
	<i>ARID1A</i> wild (n=10)	<i>ARID1A</i> mutant (n=2)	
Nüks	1 (%10,0)	1 (%50,0)	0.643
Genel sağkalım	%45,5	%50,0	0.858
Hastalıksız sağkalım	%44,2	%48,6	0.814
	Non-spesifik moleküler profil (n=47)		
	<i>ARID1A</i> wild (n=37)	<i>ARID1A</i> mutant (n=10)	
Nüks	9 (%24,3)	1 (%10,0)	0.072
Genel sağkalım	%73,2	%81,5	0.386
Hastalıksız sağkalım	%69,9	%80,2	0.275

5. TARTIŞMA

Endometrium kanseri, dünya üzerinde en sık görülen jinekolojik kanserdir. Jinekolojik kanserlerin %40'ı ve uterustan kaynaklanan malignensilerin %90'ı endometrium kanseridir (100). Hastalığın prognozunu daha iyi değerlendirebilmek ve hastanın kendisini temel alan en uygun tedavi planını yapabilmek amacıyla endometrium kanseri için moleküler sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir(101). Kanser Genom Atlası'na dayanılarak geliştirilen bu moleküler sınıflandırma sistemine göre endometrium kanserleri dört ana grupta incelenir (102). Moleküler ve immunohistokimyasal incelemeler; endometrium kanserlerini, POLE mutasyonu, p53 gen mutasyonu veya protein üretim bozukluğu, mismatch (yanlış eşleşme) onarım kaybı ve yüksek mikrosatellit instabilitesi olup olmasına göre ayırır. Bu gruplandırma dışında kalan endometrium kanserleri NSMP olarak tanımlanır (101,102).

Endometrium kanserinin moleküler sınıflandırması, 2023 yılında, FİGO evreleme sistemine dahil edilmiştir (63). Bu ekleme; histoloji, grade, evre, myometrium tutulumu ve lenfovasküler alan invazyonu gibi parametrelere dayanan klasik sınıflandırma sisteminin güvenilirliğini arttırmayı ve daha standart hale getirilmesini sağlamayı amaçlamaktadır (103,104). Buna rağmen, endometrium kanserlerinin %50'sinden fazlası NSMP olarak tanımlanır. Moleküler sınıflandırmada herhangi bir kategoriye dahil edilemeyen ve NSMP olarak tanımlanan endometrium kanserleri, heterojen moleküler altyapıya ve ara prognoza sahiptir (63,101,102). Bu tümörlerin sınıflandırma, prognoz ve tedavi açısından daha ileri düzeyde değerlendirilmelerini sağlayan bir sistem henüz ortaya konulmamıştır. Yine de bu amaçla, biyolojik belirteçler konusundaki araştırmalar devam etmektedir (105).

Endometrium kanserlerinin moleküler sınıflandırması, bu kanserlerin patogeneğinde epigenetik kusurların rol oynadığı bulgusuna dayanmaktadır (106). Dolayısıyla, tüm solid tümörlerin %6'sında mutasyona uğramış olduğu, tümör mikro-çevresiyle yakından ilişkili bulunduğu ve baskılayıcı tedavi seçeneklerinin de yer aldığı gösterilen *ARID1A*, endometrium kanserlerinin ileri evrelemesinde kullanılabilecek bir moleküler belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır (107–111). Transkripsiyon faktörü olarak görev yapan *ARID1A*, DNA'ya bağlanmaktan sorumlu

ve ATP bağımlı olan SWI/SNF kromatin yeniden modellendirme kompleksinde en sık mutasyona uğrayan alt birimidir (112). Bu tez çalışmasında, moleküler sınıflandırma yapılmış endometrium kanseri olgularında, *ARID1A* mutasyonunun sağkalım ve nüks ile ilişkili olup olmadığı ve NSMP olgularında ileri evreleme için kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmıştır.

İyi farklılaşmış olsun ya da olmasın, endometrium kanserlerinin %30 ila %40 kadarında *ARID1A* geninin mutasyona uğradığı bulunmuştur (113–116). Benzer bir çalışmada, endometrioid tip endometrium kanserlerinde, düşük grade için %25 ve yüksek grade için %44 oranında *ARID1A* kaybı belirlenmiştir (117). Literatürde endometrioid tip endometrium kanserlerinin %40'ında, uterus karsinosarkomlarının %20 ila %36'sında ve seröz tip endometrium kanserlerinin çok azında *ARID1A* mutasyonu saptandığı bildirilmektedir (118–120). Bir diğer çalışmada ise primer endometrioid tümörlerin %19'unda ve metastatik tümörlerin %28'inde *ARID1A* mutasyonu kaydedilmiştir (121).

Bu tez çalışmasında, incelenen 109 endometrium kanseri hastasının 78'i (%71,6) *ARID1A* açısından değerlendirilebilmiş; 31 hastada (%28,4) *ARID1A* izolasyonu yapılamadı. *ARID1A* izole edilen 78 hastanın 18'inde (%23,1) *ARID1A* mutasyonu belirlenmiştir. Endometrium kanseri olgularında farklı oranlarda *ARID1A* mutasyonu saptanmasının nedeni, hastalığın ortaya çıkma ve ilerleme süreçlerinde başka mutasyon ve mekanizmaların rol oynaması olabilir. Dolayısıyla endometrium kanserlerinde *ARID1A* mutasyonunun yanı sıra bu mutasyonla ilişkili moleküler yolların da açığa çıkarılması gerekmektedir. Bunların yanında, mutasyonların belirlenmesinde yararlanılan immunohistokimyasal ve moleküler tekniklerdeki farklılıklar da değişken sonuçlar elde edilmesine neden olmuş olabilir. Taze veya taze dondurulmuş doku örneklerinden ziyade parafine gömülü cerrahi örneklerde geriye dönük olarak izolasyon yapmaya çalışmak, *ARID1A* mutasyonunun olduğundan daha düşük oranda belirlenmesine yol açmış olabilir.

Endometrium kanserinin öncül lezyonu olan kompleks atipili hiperplazinin, hemen hemen hiçbir olguda *ARID1A* mutasyonu ile ilişkili olmadığını gösteren araştırmalar yayımlanmıştır(54,117,121). Benzer bir çalışmada, atipisiz endometrial hiperplazi olgularının hiçbirinde *ARID1A* mutasyonuna rastlanmazken atipili hiperplazi olgularının %16'sında *ARID1A* mutasyonu tespit edilmiştir (121). Öte

yandan, endometrium kanseri olgularının en az %30'unda bu mutasyon mevcuttur (113–116) Bu bulgular birlikte yorumlandığında, vücut hücrelerindeki *ARIDIA* geninin mutasyona uğradığı, bu mutasyonun hücre içi etkisizleştirme mekanizmalarını harekete geçirdiği ve endometriumda karsinogenez sürecini başlattığı düşünülebilir (122,123).

Bu tez çalışmasında, atipisiz ve atipili endometrial hiperplazi hastalarının yanı sıra sağlıklı kontrol olguları incelemeye alınmamış ve *ARIDIA* mutasyonu bakımından araştırılmamıştır. Bu eksiklik, çalışmanın gücünü kısıtlayan bir etken olarak değerlendirilebilir.

Grade, lenfovasküler alan invazyonu ve lenf nodu tutulumu ile endometrium kanseri için en önemli risk etkenleri olarak tanımlanmıştır (124). Kanser hastalarından elde edilen ve parafine gömülü olarak muhafaza edilen doku örneklerinin geriye dönük olarak tarandığı geniş ölçekli bir çalışmada, grade 1 veya 2 endometrium kanserlerinin %29'unda (29/101) ve grade 3 endometrium kanserlerinin 39%'unda (44/113) *ARIDIA* kaybı olduğu gösterilmiştir (125).

Sunulan tez çalışmasında, grade 1 endometrium kanseri tanısı alan 28 hastanın 5'inde (%17,9), grade 2 endometrium kanseri tanısı konulan 27 hastanın 7'sinde (%25,9) ve grade 3 endometrium kanseri tanısı alan 23 hastanın 6'sında (%26,1) *ARIDIA* mutasyonu tespit edilmiştir. Çalışmamızda nispeten az oranda *ARIDIA* mutasyonu belirlenmesinin nedeni, yalnızca moleküler tekniklerden yararlanılması olabilir. Atıf yapılan geniş ölçekli çalışmada olduğu gibi hem moleküler tekniklerden hem immunohistokimyasal boyamadan yararlanılmış olsaydı *ARIDIA* kaybının daha yüksek oranlarda belirlenmesi mümkün olabilirdi. Bu tez çalışmasında immunohistokimyasal boyama yapılamamış olması, çalışmanın gücünü kısıtlayan bir diğer etken olarak yorumlanabilir.

ARIDIA mutasyonunun endometrium kanseri patogenezindeki olası rolü dikkate alındığında bu biyolojik belirtecin prognozu öngörmek için kullanılabileceği öne sürülmüştür. Bu varsayımı kanıtlamak amacıyla üç çalışma yapılmıştır. İlk olarak, Rahman ve arkadaşları, endometrium kanseri hastalarından alınan ve parafine gömülü olan 111 doku örneğini geriye dönük olarak incelemiştir. Bu çalışmada, *ARIDIA* kaybı saptanan ve saptanmayan olgular arasında evre, grade, myometrium

tutulumu, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler alan invazyonu, genel ve hastalıksız sağkalım bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır (126). Daha sonra, Werner ve meslektaşları, 122 endometrium kanseri hastasından elde edilen doku örneklerini ileriye dönük olarak değerlendirmiş; primer tümördeki *ARIDIA* kaybının genç yaş, grade 1 veya 2, endometrioid histoloji ve derin myometrium tutulumu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (121). Zhang ve arkadaşları, kötü farklılaşmış endometrial adenokarsinoma tanısı konulan 74 hasta üzerinde yaptıkları araştırmalarında, *ARIDIA* ekspresyonu ile östrojen reseptörü varlığı arasında pozitif korelasyon bulunduğunu gösterirken *ARIDIA* ekspresyonu ve p53 varlığı arasında negatif korelasyon olduğunu tespit etmiştir. Her ne kadar *ARIDIA* tümör farklılaşması ile ilişkili olsa da evre, myometrium tutulumu, lenf nodu tutulumu ve genel sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır (127). Bu üç çalışmanın da dahil edildiği 11 çalışmayı içeren meta-analizinde ise 1432 endometrium kanseri hastası incelenmiş; *ARIDIA* kaybının hastalıksız sağkalım süresinde anlamlı bir kısaltmaya işaret ettiği, ancak genel sağkalım süresinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir. Ek olarak, *ARIDIA* kaybı ve FIGO evresi arasında anlamlı bir ilişki olduğu kaydedilmiştir (128).

Sunulan tez çalışmasında, *ARIDIA* mutasyonu saptanan ve saptanmayan endometrium kanseri hastaları, yaş, grade, histolojik tip, myometrium tutulumu, genel ve hastalıksız sağkalım bakımından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çelişkili sonuçlar, çalışma kohortunun nispeten küçük olmasından, tasarımının geriye dönük olmasından, incelenen olguların demografik ve klinik özelliklerindeki heterojeniteden kaynaklanmış olabilir.

ARIDIA kaybının endometrium kanseri hastalarında prognozu öngörmek için kullanılıp kullanılamayacağını araştıran çalışmalar, 2013 ve 2014 yıllarında yapılmıştır. Bahsedilen yıllarda moleküler sınıflandırma henüz geliştirilmemiş ve yayımlanmamış olduğu için bu çalışmalarda endometrium kanserlerinin moleküler sınıflandırmasına dair hiçbir veri yer almamaktadır. Bunun tek istisnası, Rahman ve meslektaşlarının çalışmasıdır. Bahsedilen çalışmada, *ARIDIA* kaybı ile PTEN, p53, Her2 ve MLH1 ekspresyonu arasında herhangi bir anlamlı ilişki kaydedilmemiştir (126). Kanser Genom Atlası'nın verilerini kullanan Shen ve arkadaşları ise *ARIDIA* mutasyonunun olumlu prognozu belirttiği ve *ARIDIA* mutasyonu ile olumlu prognoz

arasındaki anlamlı ilişkinin mikrosatellit instabilitesi bulunan olgularda da aynen devam ettiği sonucuna varmıştır (129). Bu sonucu teyit eden bir başka çalışmada ise erken evre (1&2) ve grade 3 endometrium kanseri tanısı konulan 67 hasta geriye dönük olarak analiz edilmiştir. Buna göre, *ARID1A* kaybının, adjuvan tedavi almayan erken evre grade3 endometrium kanseri olgularını başarıyla tespit ettiği ve hastalıksız sağkalım süresini anlamlı olarak uzattığı bildirilmiştir (130).

Endometrium kanseri olgularında p53 ekspresyonunun bağımsız bir prognoz göstergesi olduğu bilinmektedir (130,131). Orta ölçekli bir çalışmada, grade 3 endometrium kanseri olgularında p53 ekspresyonunun, hastalıksız sağkalım oranındaki düşüşü bağımsız olarak gösteren bir faktör olduğu belirtilmiştir. Oysa aynı çalışmada farklı adjuvan tedavi yöntemleri uygulanmış ve bu yöntemlere göre sağkalım analizi yapılmamıştır (131). Öte yandan, erken evre (1&2) ve grade 3 endometrium kanserinin, p53 mutasyonu tespit edilsin edilmesin, olumlu prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (130).

Bu tez çalışmasında, p53 mutasyonu saptanan 12 endometrium kanseri hastasının 2'sinde (%16,7) *ARID1A* mutasyonu bulunmuştur. Ek olarak, p53 mutasyonu tespit edilen endometrium kanseri olguları, *ARID1A* mutasyonu belirlenip belirlenmemesine göre incelendiğinde nüks, hastalıksız ve genel sağkalım oranları bakımından istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Bu bulgu, *ARID1A* mutasyonunun, moleküler sınıflandırması yapılmış endometrium kanseri hastalarını ileri evrelemeye tabi tutmak veya prognoz öngörüsünde bulunmak için uygun olmadığını düşündürmektedir.

Mismatch (yanlış eşleşme) onarım kaybı, karsinogenez sürecindeki en önemli adımlardan biridir. Bu mutasyon, endometrium kanseri olgularının %20 ila %40 kadarında ortaya çıkmaktadır (132). Lynch sendromundan sorumlu olan germline mutasyonları, mismatch (yanlış eşleşme) onarım kaybı olan olguların %3 ila %5 kadarında saptanırken geriye kalan olgularda MLH1 hipermetilasyonu ve dolayısıyla mikrosatellit instabilitesi belirlenmiştir (133). Endometrium kanseri olgularında, mismatch (yanlış eşleşme) kaybının prognostik değeriyle ilgili olarak bilinenler çelişkilidir. Mikrosatellit instabilitesi, olumlu prognozu gösterebildiği gibi genç kadınlarda yüksek grade ve düşük sağkalım oranı ile de ilişkilendirilebilir (134,135).

Mismatch (yanlış eşleşme) onarım kaybının prognozla ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da yayımlanmıştır (130,136).

Sunulan tez çalışmasında, mismatch (yanlış eşleşme) onarım kaybı saptanan 18 endometrium kanseri hastasının 5'inde (%27,8) *ARIDIA* mutasyonu bulunmuştur. Mismatch (yanlış eşleşme) onarım kaybı belirlenen endometrium kanseri olgularında, *ARIDIA* mutasyonu belirlenip belirlenmemesine göre analiz yapıldığında nüks, genel ve hastalıksız sağkalım bakımından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bu bulgu, *ARIDIA* mutasyonunun, moleküler sınıflandırma gerçekleştirilmiş olgularda ileri evreleme yapmak veya prognoz öngörüsünde bulunmak için elverişli olmadığı düşüncesini uyandırmaktadır.

Kanser Genom Atlası'na göre endometrioid tip endometrium kanserlerinin yaklaşık %8'inde POLE mutasyonu yer almaktadır (102). Aynı mutasyon, *ARIDIA* kaybı olan endometrium kanseri olgularının %10'unda da bulunur (110). Öyle ki *ARIDIA* kaybı olduğu halde iyi prognoz gösteren endometrium kanseri olgularındaki bu olumlu gelişmenin, POLE mutasyonundan kaynaklandığı düşünülür (102,110). POLE mutasyonunun *ARIDIA* geninde işlev kaybına yol açan mutasyonu tetiklediği gösterilmiştir (137). *ARIDIA* kaybı da tümörün mutasyona uğramasını kolaylaştırmakta ve POLE mutasyonuna veya mismatch (yanlış eşleşme) onarım kaybına benzer bir klinik tablonun ortaya çıkmasına neden olmaktadır (109,114). Endometrium kanserindeki moleküler altyapı evreye göre değiştiği için *ARIDIA* kaybının ve eşlik eden diğer mutasyonların sıklıkları için değişken rakamlara ulaşılması olağan karşılanmalıdır (109,138).

Bu tez çalışmasında ise POLE mutasyonu belirlenen yalnızca bir hasta (0.9%) bulunmaktadır ve o hastada da *ARIDIA* mutasyonu saptanmıştır. Bahsedilen hastada 44 aylık takip sonrası nüks kaydedilmemiştir; genel ve hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla %83,3 ve %100 olarak belirlenmiştir. Elbette tek bir hasta üzerinden eş zamanlı POLE ve *ARIDIA* mutasyonları varlığının endometrium kanserinin prognozunu nasıl etkilediğini analiz etmek sağlıklı bir yaklaşım olmayacaktır.

Endometrium kanserlerinin %50'sinden fazlası NSMP olarak tanımlanır (139). Endometrium kanseri tanısı konulan 127 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, NMSP olarak tanımlanan olguların en az %33'ünde *ARIDIA* mutasyonu

saptanmıştır (140). Yine aynı tanıyı almış 270 hastanın incelendiği bir başka çalışmada ise NSMP olarak tanımlanan olguların %21'inde *ARIDIA* mutasyonu belirlenmiştir (139). Bu tez çalışmasında ise NSMP olarak tanımlanan 47 endometrium kanseri hastasının 10'unda (%21,3). *ARIDIA* mutasyonu tespit edilmiştir. Bu bulgu, literatürle uyumlu olarak değerlendirilebilir.

Literatürde NSMP olarak değerlendirilen endometrium kanseri olgularında *ARIDIA* mutasyonlarının prognostik önemini değerlendiren iki çalışma mevcuttur (108,140). Bu çalışmalardan birinde *ARIDIA* mutasyonunun Ki67 proliferatif indeksi ve dolayısıyla nüks riskiyle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bahsedilen çalışmalarda, olgu sayısının çok az olması nedeniyle sağkalıma yönelik veri analizinin güvenilirliği ve geçerliliği sınırlıdır (108). Her iki çalışmada da *ARIDIA* mutasyonunun NSMP endometrium kanserlerinde nüksü arttırdığı, hastalıksız sağkalım süresini kısalttığı, ancak hastalığa özgü sağkalım şansını etkilemediği sonucuna varılmıştır (108,140). Sunulan tez çalışmasında ise NSMP olarak tanımlanan endometrium kanseri olguları, *ARIDIA* mutasyonu belirlenip belirlenmemelerine göre analiz edildiğinde, nüks, hastalıksız ve genel sağkalım bakımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgu, *ARIDIA* mutasyonunun, moleküler sınıflandırma gerçekleştirilmiş olgularda ileri evreleme yapmak veya prognoz öngörüsünde bulunmak için yeterli olmadığı kanısını uyandırmaktadır.

ARIDIA mutasyonunun, solid tümörlerde bağışıklık sistemini uyardığı ve bu sistemle ilişkili tedavi seçeneklerine daha iyi yanıt verilmesini sağladığı bildirilmiştir (110). Gerçekten de bu mutasyon tümör değişkenliğini hızlandırmakta, programlı ölüm ligandı ekspresyonunu arttırmakta ve tümörün mikro-çevresinin etkileyerek bağışıklık sistemini uyarmaktadır (111,141). *ARIDIA* kaybının endometrium kanseri için uygulanan immünolojik tedaviye verilen yanıtı olumlu yönde etkileyeceğine dair çalışmalar mevcuttur (108). Buna karşılık, endometrium kanseri olgularında *ARIDIA* mutasyonunun sıklığı ve klinik önemiyle ilgili olarak bilinenler halen az ve kısıtlıdır. Endometrium kanseri olgularında *ARIDIA* kaybının nispeten yüksek oranda görülmesi, bu mutasyonun klinik pratikte kullanılabilecek bir biyolojik belirteç olduğunu göstermektedir. Öte yandan, *ARIDIA* mutasyonu belirlenen ve belirlenmeyen olgular arasında evre, grade, lenfovasküler alan invazyonu,

myometrium ve lenf nodu tutulumu gibi parametrelerin yanı sıra nüks, genel ve hastalıksız sağ kalım bakımından anlamlı bir fark bulunmaması, bu mutasyonun prognoz göstergesi olarak tanımlanamayacağını düşündürmektedir. Benzer biçimde, *ARID1A* kaybı, moleküler sınıflandırmada bir gruba dahil edilemeyen endometrium kanserlerinin ileri değerlendirmesini yapmak için yeterli ve elverişli bir araç olarak değerlendirilmekten uzaktır. Ayrıca *ARID1A* kaybını moleküler ve immunohistokimyasal yöntemlerle araştırmanın maliyetli bir girişim olduğu anımsanmalıdır. Bu nedenle, diğer moleküler belirteçlere yönelmek daha akılcı bir yaklaşım olacaktır.

Bu noktadan hareketle, sunulan tez çalışmasında, moleküler sınıflandırma yapılmış endometrium kanseri olgularında nüks ve sağkalım oranlarını öngörmek için *CTNNB1* mutasyonuna bakılmıştır. Bu mutasyona bakılmasının sebebi, Kanser Genom Atlası verilerinin yeniden analiz edilmesidir. Söz konusu yeniden analize göre Wnt/ β -katenin yolağının etkinleştiği olguların sağkalım oranları çok daha düşüktür. *CTNNB1* mutasyonu ise bu yolağı etkinleştiren mekanizmalardan birisidir (140,142).

Endometrium kanserlerinin %20-25'inde *CTNNB1* mutasyonunun saptandığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, NSMP olarak tanımlanan endometrium kanserlerinin %26 ila %52 kadarında *CTNNB1* mutasyonu belirlenmiştir (140,142). Endometrium kanseri tanısı alan 125 hastanın incelendiği bir çalışmada, 21 hastada (%16,8) *CTNNB1* mutasyonu tespit edilmiştir. Bu mutasyonun tespit edildiği 21 hastanın 16'sı (%76,2) NSMP olarak tanımlanmıştır (140). *CTNNB1* mutasyonuna eşlik eden diğer mutasyonlar oldukça az sayıdadır. Bu nedenle, *CTNNB1* mutasyonu belirlenen endometrium kanseri olguları genellikle herhangi bir moleküler sınıfa dahil edilmez ve NSMP olarak tanımlanır (143,144).

Bu tez çalışmasına alınan 109 hastanın hepsinde *CTNNB1* geni izolasyonu yapılmış, ancak yalnızca 1 hastada (%0.9) *CTNNB1* mutasyonu tespit edilmiştir. *CTNNB1* mutasyonu sıklığındaki bu belirgin düşüş, çalışmamızda ekzon 13 mutasyonu üzerinde çalışılmış olmasıyla açıklanabilir. Bir başka açıklama da tez çalışmasında incelenen hastaların neredeyse yarısında başka bir mutasyon belirlenmiş olmasıdır. *CTNNB1* mutasyonu saptanan olguların genellikle NSMP kategorisine alındığı bilinmektedir.

Endometrium kanserinde *CTNNB1* mutasyonunun klinik önemini araştıran çalışmaların hemen hepsi ekzon 3 üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bunun iki nedeni vardır. İlki, hücre döngüsündeki bozulma, *CTNNB1* genindeki ekzon 3 mutasyonu ile ilişkilidir. İkincisi, ekzon 3 mutasyonu hücrelerin birbirine yapışmasını olumsuz yönde etkileyerek tümör invazyonunu ve metastazını hızlandırır. Dolayısıyla, ekzon 3 harici mutasyonların klinik önemine dair herhangi bir veri henüz literatürde yer almamaktadır (143–145). Bu yönüyle çalışmamız literatüre yeni bir katkı sağlamaktadır.

CTNNB1 geniyle ilişkili ekzon 3 mutasyonları, genç yaş, düşük grade, nüks riskinde artış ve sağkalım süresinde kısalma ile ilişkilendirilmiştir (143,145). Tez çalışmamızda *CTNNB1* ekzon 13 mutasyonu saptanan tek hasta, 54 yaşında olup evre 1A ve grade 1 hastalığa sahip olarak değerlendirilmiştir. Moleküler sınıflandırmaya göre NSMP olarak değerlendirilen bu olgu 33 aydır takip edilmektedir ve hastalığın nüksettiği görülmemiştir. Bu tez, *CTNNB1* geninde bakılan ekzon 13 mutasyonunun, endometrium kanseri hastalarındaki klinik önemi için öncü bir çalışma olarak görülebilir. Buna göre, *CTNNB1* genindeki ekzon 13 mutasyonu, endometrium kanseri hastalarında klinik öneme sahip olarak değerlendirilmekten uzaktır.

Sonuç olarak, endometrium kanserinin moleküler sınıflandırması, etkilenmiş hastalarda tedavi ve klinik takip sürecinin bireyselleştirilmesine olanak sağlamıştır. Moleküler sınıflandırmaya rağmen, endometrium kanseri olgularının %50'sinden fazlası NSMP olarak tanımlanmaktadır. Moleküler sınıflandırmayı daha ileriye götürmek ve prognoz öngörüsünü iyileştirmek amacıyla bu tez çalışmasında iki moleküler belirteç incelemeye tabi tutulmuştur. Bunlardan ilki olan *ARID1A* mutasyonu, solid tümörlerde mikro-çevreyi etkileyerek bağışıklık sistemini uyaran bir belirteçtir. Endometrium kanseri olgularında *ARID1A* kaybının nispeten yüksek oranda görülmesi, bu mutasyonun klinik pratikte kullanılabilecek bir gösterge olduğuna işaret eder. Öte yandan, çalışmamızda, *ARID1A* mutasyonu belirlenen ve belirlenmeyen olgular arasında nüks, genel ve hastalıksız sağ kalım bakımından anlamlı bir fark bulunmaması, bu mutasyonun prognoz göstergesi olarak değerlendirilemeyeceğini ve NSMP olarak tanımlanan endometrium kanserlerinin ileri evrelemesini yapmak için elverişli bir araç olamayacağını düşündürmektedir. Bu

tez çalışmasında incelediğimiz ikinci moleküler belirteç, nüksü tetikleyen ve sağkalım şansını azaltan yolakları harekete geçiren *CTNNB1* mutasyonudur. Literatürde *CTNNB1* mutasyonu ekzon 3 mutasyonu klinik önem arz eden nüks ve sağkalım ile yakından ilişkili bulunurken çalışmamızda ekzon 13 mutasyonuna bakılmış ve yalnızca bir hastada saptanmıştır. Bu bulgu, *CTNNB1* genindeki ekzon 13 mutasyonunun endometrium kanserinde klinik öneme sahip olmadığını vurgulamaktadır. Dolayısıyla, endometrium kanseri hastalarında ve bilhassa NSMP olarak tanımlanan olgularda, *ARIDIA* ve *CTNNB1* harici mutasyonlara bakılması hem etkinlik hem maliyet bakımından daha mantıklı bir yaklaşım olacaktır.

Çalışmanın gücünü kısıtlayan etkenler olarak geriye dönük tasarımı, nispeten küçük kohortu, randomizasyon olmaması, hasta seçimi için katı ölçütlerin belirlenmemiş olması, olguların %28,4'ünde *ARIDIA* izolasyonunun yapılamamış olması, *CTNNB1* ekzon 3 mutasyonu yerine ekzon 13 mutasyonu bakılması, endometrial hiperplazi ve sağlıklı kadınlardan oluşan kontrol gruplarının bulunmaması ve immunohistokimyasal boyama yapılamamış olması sayılabilir. Dolayısıyla, elde edilen bulgular, *ARIDIA* veya *CTNNB1* mutasyonu ile nüks ve sağkalım arasında herhangi bir nedensellik ilişkisi bulunmadığının kanıtı gibi yorumlanmamalı ve daha ziyade bu mutasyonların, endometrium kanseri hastalarında prognozu öngörmek için kullanılıp kullanılamayacağını araştıran sorulara verilen bir yanıt olarak algılanmalıdır.

6. SONUÇ

Endometrium kanserinin moleküler sınıflandırması, etkilenmiş hastalarda tedavi ve klinik takip sürecinin bireyselleştirilmesine olanak sağlamıştır. Moleküler sınıflandırmaya rağmen, endometrium kanseri olgularının %50'sinden fazlası NSMP olarak tanımlanmaktadır. Moleküler sınıflandırmayı daha ileriye götürmek ve prognoz öngörüsünü iyileştirmek amacıyla bu tez çalışmasında iki moleküler belirteç incelemeye tabi tutulmuştur. Bunlardan ilki olan *ARIDIA* mutasyonu, endometrium kanseri olgularında nispeten yüksek oranda saptanır. Dolayısıyla, *ARIDIA* mutasyonunun klinik pratikte kullanılabilecek bir biyolojik belirteç olacağı düşünülmüştür. Öte yandan, çalışmamızda, *ARIDIA* mutasyonu belirlenen ve belirlenmeyen olgular arasında nüks, genel ve hastalıksız sağ kalım bakımından anlamlı bir fark bulunmaması, bu mutasyonun prognoz göstergesi olarak değerlendirilemeyeceğini ve NSMP olarak tanımlanan endometrium kanserlerinin ileri evrelemesini yapmak için uygun ve yeterli bir araç olamayacağını düşündürmektedir. Bu tez çalışmasında incelediğimiz ikinci moleküler belirteç, nüksü tetikleyen ve sağkalım şansını azaltan yolakları harekete geçiren *CTNNB1* ekzon 3 mutasyonudur. Buna karşılık, çalışmamızda ekzon 13 mutasyonuna bakılmış ve yalnızca bir hastada saptanmıştır. Bu bulgu, *CTNNB1* genindeki ekzon 13 mutasyonunun endometrium kanserinde klinik öneme sahip olmadığına işaret etmektedir.

Özetle, endometrium kanseri hastalarında ve bilhassa NSMP olarak tanımlanan olgularda, *ARIDIA* ve *CTNNB1* harici mutasyonlara bakılması hem etkinlik hem maliyet bakımından daha mantıklı bir yaklaşım olacaktır. Bundan başka, *ARIDIA* ve *CTNNB1* mutasyonlarının endometrium kanserindeki rolünü ve klinik önemini kesin olarak belirlemek amacıyla geniş ölçekli ve ileriye dönük çalışmaların yapılması planlanabilir.

7. KAYNAKÇA

1. 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 Mar 3;112(5):793–801.
2. Ryu KJ, Kim S, Joung C, Lee S, Park H, Song JY, et al. Association between chronic stress-related amygdala metabolic activity and lymph node metastasis in endometrial cancer. Sci Rep. 2024 Dec 1;14(1).
3. Contreras NA, Sabadell J, Verdaguer P, Julià C, Fernández-Montolí ME. Fertility-Sparing Approaches in Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer Patients: Current Evidence and Future Directions. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.
4. N Colombo, C Creutzberg, F Amant, T Bosse, A González-Martín. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. 2016 Jan 27;16–41.
5. Amy Jamieson, Jessica N McAlpine. Molecular Profiling of Endometrial Cancer From TCGA to Clinical Practice. 2023;210–6.
6. Berek J. Anatomy and Embryology. In: Berek and Novak Gynecology. 2021.
7. Mills S. Histology for pathologists. In: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2012.
8. Smith R. Netter's Obstetrics and Gynecology. Elsevier Health Sciences. In: Netter's Obstetrics and Gynecology Elsevier Health Sciences. 4th ed. 2017.
9. Alan DLN. Current Diagnosis and Treatment Obstetrics and Gynecology . Vol. 11. 2014. 1–38 p.
10. Emir MAFS. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Uterus. 2022
11. Fidan U KUUMÖMBS. Value of vaginal cervical position in estimating uterine anatomy. Clin Anatomy. 2017
12. Chaudhry SR CK. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Uterus Round Ligament. Treasure Island. 2023

13. X K Tong RJH. The anatomical basis and prevention of neurogenic voiding dysfunction following radical hysterectomy. 1991
14. Aghajanova L, Hamilton AE, Giudice LC. Uterine receptivity to human embryonic implantation: Histology, biomarkers, and transcriptomics. Vol. 19, *Seminars in Cell and Developmental Biology*. Elsevier Ltd; 2008. p. 204–11.
15. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, Tempfer CB, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. Vol. 306, *Archives of Gynecology and Obstetrics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 407–21.
16. Chou AJ, Bing RS, Ding DC. Endometrial Atypical Hyperplasia and Risk of Endometrial Cancer. Vol. 14, *Diagnostics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
17. Han O, Alci A, Yildirim HT, Gokkaya M, Yalcin N, Kandemir S, et al. β -catenin expression in endometrioid type endometrial cancer: Expression patterns and impact on disease outcomes. *Oncol Lett*. 2024 Dec 1;28(6).
18. Soslow RA. Practical issues related to uterine pathology: Staging, frozen section, artifacts, and Lynch syndrome. Vol. 29, *Modern Pathology*. Nature Publishing Group; 2016. p. S59–77.
19. Uccella S, Zorzato PC, Dababou S, Bosco M, Torella M, Braga A, et al. Conservative Management of Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer in Childbearing Age Women. Vol. 58, *Medicina (Lithuania)*. MDPI; 2022.
20. 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 Jul 14;113(2):299–310.
21. Sehested A, Meade J, Scheie D, Østrup O, Bertelsen B, Misiakou MA, et al. Constitutional POLE variants causing a phenotype reminiscent of constitutional mismatch repair deficiency. *Hum Mutat*. 2022 Jan 1;43(1):85–96.

22. Bülbül G, Aktaş TÇ, Ağalar AA, Aktaş S, Kurt S, Saatli B, et al. Morphomolecular Correlation and Clinicopathologic Analysis in Endometrial Carcinoma. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2024
23. Yasuda M. New clinicopathological concept of endometrial carcinoma with integration of histological features and molecular profiles. *Pathology International*. John Wiley and Sons Inc; 2024.
24. Ozawa R, Nishikawa T, Yoshida H, Shiraishi K, Shimoi T, Kato T, et al. Unveiling pembrolizumab effectiveness in diverse subtypes of MSI-high endometrial cancers. *J Gynecol Oncol*. 2024;35.
25. Das A, MacFarland SP, Meade J, Hansford JR, Schneider KW, Kuiper RP, et al. Clinical Updates and Surveillance Recommendations for DNA Replication Repair Deficiency Syndromes in Children and Young Adults. Vol. 30, *Clinical Cancer Research*. American Association for Cancer Research Inc.; 2024. p. 3378–87.
26. Bock AM, Wenzl K, Novak JP, Stokes ME, Hopper MA, Krull JE, et al. Molecular Features of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Associated With Primary Treatment Resistance. *Hematol Oncol*. 2025 Jan 1;43(1).
27. Aguilar M, Chen H, Rivera-Colon G, Niu S, Carrick K, Gwin K, et al. Reliable Identification of Endometrial Precancers Through Combined Pax2, β -Catenin, and Pten Immunohistochemistry [Internet]. Vol. 46, *Am J Surg Pathol*. 2022. Available from: www.ajsp.com
28. Wiegand KC, Lee AF, Al-Agha OM, Chow C, Kalloger SE, Scott DW, et al. Loss of BAF250a (*ARID1A*) is frequent in high-grade endometrial carcinomas. *Journal of Pathology*. 2011 Jul;224(3):328–33.
29. Amanda L Strickland, Glorimar Rivera, Elena Lucas. PI3K Pathway Effectors pAKT and FOXO1 as Novel Markers of Endometrioid Intraepithelial Neoplasia. 2019
30. Keller PJ, Adams EJ, Wu R, Côté A, Arora S, Cantone N, et al. Comprehensive Target Engagement by the EZH2 Inhibitor Talmimetostat Allows for Targeting of *ARID1A* Mutant Cancers. *Cancer Res*. 2024 Aug 1;84(15):2501–17.

31. Yamashita H, Nakayama K, Kanno K, Ishibashi T, Ishikawa M, Iida K, et al. Evaluation of *ARID1A* as a Potential Biomarker for Predicting Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Endometrial Cancer. *Cancers* (Basel). 2024 Jun 1;16(11).
32. Elena Lucas, Shuang Niu, Mitzi Aguilar, Kyle Molberg. Utility of a PAX2, PTEN, and β -catenin Panel in the Diagnosis of Atypical Hyperplasia/Endometrioid Intraepithelial Neoplasia in Endometrial Polyps. 2023
33. Xin Zhang, Dingyuan Cui, Wei Sun. Regulation of the β -catenin/LEF-1 pathway by the siRNA knockdown of RUVBL1 expression inhibits breast cancer cell proliferation, migration and invasion. 2024
34. Reydon Alcides de Lima-Souza, Albina Altemani, Michal Michal. Expanding the Molecular Spectrum of Carcinoma Ex Pleomorphic Adenoma: An Analysis of 84 Cases With a Novel HMGA2::LINC02389 Fusion. 2024
35. Gordhandas S, Da Cruz Paula A, Kertowidjojo EC, Pareja F, Dessources K, da Silva EM, et al. Molecular profiling of primary endometrioid endometrial cancer and matched lung metastases: *CTNNB1* mutation as a potential driver. *Gynecol Oncol Rep*. 2024 Jun 1;53.
36. Hu R, Wang Y, Li W, Liu H, Wu R, Xu X, et al. Transplantation of human umbilical cord blood mononuclear cells promotes functional endometrium reconstruction via downregulating EMT in damaged endometrium. *Regen Ther*. 2024 Dec 1;27:279–89.
37. Cetin F, Kayar İ, Birge Ö, Goc G. Malignancy risk factors based on endometrial polyp. *BMC Womens Health*. 2024 Dec 1;24(1):567.
38. Wang Y, Cai Y. Association between radiation therapy for primary endometrial cancer and risk of second primary malignancies: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2024 Dec 1;14(1):24623.
39. Hodan R, Gupta S, Weiss JM, Axell L, Burke CA, Chen LM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. 2024

40. Han L, Chen Y, Zheng A, Tan X, Chen H. Paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer patients: a comprehensive analysis of rates, survival outcomes, and risk factors through systematic review and meta-analysis. Vol. 14, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media SA; 2024.
41. Yalew M, Mulugeta A, Lumsden AL, Madakkatel I, Lee SH, Oehler MK, et al. Circulating Phylloquinone and the Risk of Four Female-Specific Cancers: A Mendelian Randomization Study. *Nutrients* . 2024 Nov 1;16(21).
42. Andreika L, Šiaudinytė M, Vankevičienė K, Ramašauskaitė D, Rudaitis V. Analysis of Predictive Factors Associated with Unsuccessful Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2024 Nov 1;16(21).
43. Lauren Pace, Daniela Markovic, Richard Buyalos. Economic Burden of Endometrial Cancer Associated With Polycystic Ovary Syndrome. 2024
44. Tang C, Castillon VJ, Waters M, Fong C, Park T, Boscenco S, et al. Obesity-dependent selection of driver mutations in cancer. *Nat Genet*. 2024
45. Shan Shibu, Shrinal Vasa, Swayamprabha Samantaray, Nidhi Joshi. A bioinformatics analysis of gene expression in endometrial cancer, endometriosis and obesity. 2024
46. Drab A, Kanadys W, Malm M, Wdowiak K, Dolar-Szczasny J, Barczyński B. Association of endometrial cancer risk with hypertension- an updated meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2024 Dec 1;14(1):24884.
47. Yoon HJ, Go TS, Kim K Bin, Song YJ, Suh DS, Kim KH. Endometrial cancer detected unusually after an ankle fracture secondary to severe anemia in an obese woman with heavy menstrual bleeding: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2025 Jan 1;22(1).
48. Zhou B, Wang Y, Ding L, Tian X, Sun W, Zhang W, et al. A novel algorithm for the detection of microsatellite instability in endometrial cancer using next-generation sequencing data. *Oncol Lett*. 2025 Feb 1;29(2).

49. Shina Jang, Sung-Ook Hwang. Risk factors for atypical hyperplasia or endometrial cancer in premenopausal women aged ≤ 45 years with abnormal uterine bleeding. 2024
50. Chen C, Pei L, Ren W, Sun J. Development and validation of a prognostic prediction model for endometrial cancer based on CD8+ T cell infiltration-related genes. *Medicine* [Internet]. 2024 Dec 6;103(49):e40820. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000040820>
51. Meng Wang, Lan Li, Jing Li, Yongwei Li. Causal effect of breast cancer on endometrial cancer risk: A two-sample Mendelian randomization study. 2024 Nov
52. Sebastian Ken-Amoah, Elisa Redl, Bright K S Domson. Performance of the WID-qEC test to detect uterine cancers in black women with abnormal uterine bleeding: A prospective observational cohort study in Ghana. 2024 Nov
53. Sakaue T, Dorayappan KDP, Zingarelli R, Khadraoui W, Anbalagan M, Wallbillich J, et al. Obesity-induced extracellular vesicles proteins drive the endometrial cancer pathogenesis: therapeutic potential of HO-3867 and Metformin. *Oncogene*. 2024 Nov
54. Chen YP, Hsiao TH, Lin WT, Liao YJ, Liao SC, Tsai HJ, et al. Characteristics of Cancer in Subjects Carrying Lynch Syndrome-Associated Gene Variants in Taiwanese Population: A Hospital-Based Study in Taiwan. *Cancers (Basel)*. 2024 Nov 1;16(21).
55. Jiao S, Wei L, Zou L, Wang T, Hu K, Zhang F, et al. Prognostic values of tumor size and location in early stage endometrial cancer patients who received radiotherapy. *J Gynecol Oncol*. 2024;35.
56. Zhenzhen Zhang, Xue Zhou, Lu Xia. Wenshen Xiaozheng Tang alleviates fibrosis in endometriosis by regulating differentiation and paracrine signaling of endometrium-derived mesenchymal stem cells. 2024 Aug
57. Yang W, Zhao X, Pan J, Zhi Z. Safety of diagnostic hysteroscopy for the investigation of type II endometrial cancer: systematic review with meta-analysis. *BMJ Open*. 2024 Nov 1;14(10):e087582.

58. Dong H, Wang Y, Zhang M, Sun M, Yue Y. Whether preoperative hysteroscopy increases the dissemination of endometrial cancer cells: A systematic review and meta-analysis. Vol. 47, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 2969–77.
59. Malignancy U. Histeroskopi ve Uterin Malignite.
60. Rotenberg O, Doulaveris G, Goldberg GL, Renz M, Whitney K, Dar L, et al. Combining Ultrasonography and Endometrial Aspiration as a One-Stop Screening for Endometrial Neoplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2024
61. Qi X. Artificial intelligence-assisted magnetic resonance imaging technology in the differential diagnosis and prognosis prediction of endometrial cancer. *Sci Rep*. 2024 Dec 1;14(1):26878.
62. Tingting Cui, Ying Gao, Bei Gu. MRI as an assessment tool for prognostic risk stratification of endometrial carcinoma patients based on molecular classification. *Obstetric Gynecology*. 2024
63. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *J Gynecol Oncol*. 2023 Sep 1;34(5).
64. Ma X, Chen X, Liang J, Zhang J, Wu Q, Wang D, et al. A Multicenter Cohort Study on DNA Methylation for Endometrial Cancer Detection in Cervical Scrapings. *Cancer Med*. 2024 Nov 1;13(21).
65. Gilyadova A, Ishchenko A, Babayan J, Avin M, Sekacheva M, Reshetov I. Molecular Genetic Factors of Risk Stratification of Lymph Node Metastasis in Endometrial Carcinoma. Vol. 16, *Cancers. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*; 2024.
66. Filiz Bilir, Dagıstan Tolga Arıoz, Suna Evrim Arıkan. Relationship between molecular markers and lymphadenectomy and lymphovascular space invasion in endometrial cancer. 2023 Mar
67. Ozdemir CY, Arıoz DT, Cicekli N, Chkhikvadze M, Bilir F, Ozdemir C, et al. Retrospective Analysis of Molecular Markers in Endometrial Cancer: Single Center Experience. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2024 Feb 1;51(2).

68. Feguš A, Sagaj TS, Fokter Dovnik N, Pakiž M, Dovnik A. The Impact of Positive Peritoneal Cytology on the Survival of Endometrial Cancer Patients. *Diagnostics* [Internet]. 2024 Sep 28;14(19):2160. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/14/19/2160>
69. Batra Modi K, Kumari Kashyap A, Chandel M, Agrawal K, Kumar Chaturvedi H. Significance of sentinel lymph node biopsy in low-and intermediate-risk endometrial cancer: a study at tertiary care centre, India [Internet]. Available from: <https://orcid.org/>
70. Keske A, Polaki US, Matson DR. Immunohistochemical Analysis of GATA2 Expression in Endometrium and its Relationship with Hormone Receptor Expression in Benign and Premalignant Endometrial Disorders. *Reproductive Sciences*. 2024 Dec
71. Agaimy A, Dermawan JK, Haller F, Semrau S, Meidenbauer N, Stoehr R, et al. ERBB2/ ERBB3-mutated S100/ SOX10-positive unclassified high-grade uterine sarcoma: first detailed description of a novel entity. *Virchows Archiv*. 2024 Nov
72. Tian W, Ji Z, Wang J, Meng J, Bi R, Ren Y, et al. Characterization of hotspot exonuclease domain mutations in the DNA polymerase ϵ gene in endometrial cancer. *Front Oncol*. 2022 Oct 12;12.
73. Clark AJ, Singh R, Leonis RL, Stahlberg EA, Clark ZS, Lillard JW. Gene Co-Expression Network Analysis Associated with Endometrial Cancer Tumorigenesis and Survival Outcomes. *Int J Mol Sci*. 2024 Nov 1;25(22).
74. Laborde N, Barusseau A, Quaranta M, Rolland C, Arrouy A, Bonnet D, et al. Human colonic organoids for understanding early events of familial adenomatous polyposis pathogenesis. *Journal of Pathology*. 2024 Jan
75. X Chen, Y Wang, Z H Dong. Clinicopathological and molecular genetic features of POLE-mutated endometrioid carcinoma. 2024;12.
76. Adele Wong, Chik Hong Kuick, Wai Loong Wong. Mutation spectrum of POLE and POLD1 mutations in South East Asian women presenting with grade 3 endometrioid endometrial carcinomas. 2016 Apr

77. 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. *Clinical Cancer Research*. 2016 Jun 15;22(12):2865–73.
78. Richard K Yang, Hector Alvarez, Antony San Lucas, Sinchita Roy-Chowdhuri. Microsatellite instability and high tumor mutational burden detected by next generation sequencing are concordant with loss of mismatch repair proteins by immunohistochemistry. 2024 Dec
79. Qinqing Zhang, Jin He, Danji Zhu. Genetically modified organoids for tissue engineering and regenerative medicine. 2024 Nov
80. Hodan R, Gupta S, Weiss JM, Axell L, Burke CA, Chen LM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. 2024 Dec;22(10):695–711. Available from: <https://jncn.org/view/journals/jncn/22/10/article-p695.xml>
81. Cassra B Clark, Meghan Matheny, Jay D Raman. Upper tract urothelial carcinoma: epidemiology, presentation, and high-risk endemic populations. 2024 Oct
82. Büyücek S, Schrap N, Menz A, Lutz F, Chirico V, Viehweger F, et al. Prevalence and clinical significance of Claudin-3 expression in cancer: a tissue microarray study on 14,966 tumor samples. *Biomark Res*. 2024 Dec 1;12(1).
83. Kanchana Subramani, Hsuan-Shun Huang, Pao-Chu Chen. Ovulation sources ROS to confer mutagenic activities on the TP53 gene in the fallopian tube epithelium. 2024 Dec
84. Kasai S, Kagawa H, Hatakeyama K, Shiomi A, Manabe S, Yamaoka Y, et al. Molecular profiling of risk factors for relapse in Japanese patients with stage II colorectal cancer: a retrospective cohort study. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2024 Dec 17;29(12):1887–95. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10147-024-02626-9>

85. Chang YW, Kuo HL, Chen TC, Chen J, Lim L, Wang KL, et al. Abnormal p53 expression is associated with poor outcomes in grade I or II, stage I, endometrioid carcinoma: a retrospective single-institute study. *J Gynecol Oncol.* 2024;35.
86. Yanhui Zhang, Baohui Ju, Runfen Cheng. PD-L1 expression and immune infiltration across molecular subtypes of endometrial cancer: An integrative-analysis of molecular classification and immune subtypes. 2024 Nov
87. Kathryn P Pennington, Stephanie L Pugh, Warner Huh. Optimization of Timing for Risk-Reducing Salpingectomy and Oophorectomy. 2024 Nov
88. Meng S, Cao Y, Shen Q, Dong L, Wang N. Comparison of tissue damage and inflammation for robotic laparoscopy and conventional laparoscopy in early endometrial cancer. *Front Med (Lausanne).* 2024;11.
89. Ji F, Chen G, Zhang M, Chen X, Zhang J, Ding D, et al. Surgical outcomes of single-port vs multi-port laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. Naem A, editor. *PLoS One* [Internet]. 2024 Dec 9;19(12):e0314997. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0314997>
90. Therasakvichya S, Kuljarusnont S, Petsuksiri J, Chaopotong P, Achariyapota V, Srichaikul P, et al. Clinical outcomes of stage I endometrial carcinoma patients treated with surgery alone: Siriraj Hospital experiences. *J Gynecol Oncol.* 2016 Sep 1;27(5).
91. Rütten H, Verhoef C, van Weelden WJ, Smits A, Dhanis J, Ottevanger N, et al. Recurrent endometrial cancer: Local and systemic treatment options. Vol. 13, *Cancers.* MDPI; 2021.
92. C L Creutzberg, W L van Putten, P C Koper, M L Lybeert, J J Jobsen, C C Wárlám-Rodenhuis. 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.* 2000 Apr 22;1404–11.

93. Erturk A, Korkmaz E, Arslantas Z, Bekdemir S, Erturk NK. Preoperative cancer antigen-125 levels as a predictor of recurrence in early-stage endometrial cancer. *Rev Assoc Med Bras.* 2024;70(5).
94. Ritu Salani, Floor J Backes, Michael Fung Kee Fung. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. 2011 May
95. Harsh Sheth, Jyoti Sadhwani, Abhinav Jain. Haplotype analysis detects MLH1 founder variant in Indian Lynch syndrome patient cohort. 2024 Dec
96. Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, Nappi RE, Santoro N, Wolfman W, et al. Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated with Menopause: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and Gynecology.* 2023 Apr 1;141(4):737–47.
97. Cecilie D Sperling, Gitte L Aalborg, Christian Dehlendorff, Søren Friis. Use of antidepressants and endometrial-cancer risk: a nationwide nested case-control study. 2022 Jun
98. Luyao Kang, Gaili Ji, Nan Zhang, Jie Meng. Construction of the prognostic nomogram and treatment recommendation in patients with mixed endometrial carcinoma treated with hysterectomy. 2024;94–105.
99. Yingfang Deng, Zhen Zhang, Xi Jia, Wenke Cheng. Oral bisphosphonates and incidence of cancers in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. 2018 Dec
100. Rebecca L Siegel, Angela N Giaquinto, Ahmedin Jemal. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* . 2024 Jan 17;12–49.
101. Galant N, Krawczyk P, Monist M, Obara A, Gajek Ł, Grenda A, et al. Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Impact on Therapy Selection. Vol. 25, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
102. Getz G, Gabriel SB, Cibulskis K, Lander E, Sivachenko A, Sougnez C, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013;497(7447):67–73.

103. C Blake Gilks, Esther Oliva, Robert A Soslow. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. 2013 Jun;874–81.
104. Guangming Han, Davinder Sidhu, Máire A Duggan, Jocelyne Arseneau, Matthew Cesari. Reproducibility of histological cell type in high-grade endometrial carcinoma. 2013 Nov 26;1594–604.
105. Lé On-Castillo A, De Boer SM, Powell ME, Mileschkin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. J Clin Oncol [Internet]. 2020;38:3388–97. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2019.38.3388>.
106. Carla Bartosch, José Manuel Lopes, Carmen Jerónimo. Epigenetics in endometrial carcinogenesis - part 2: histone modifications, chromatin remodeling and noncoding RNAs. 2017 Jun 9;873–92.
107. Jaren Mullen, Shumei Kato, Jason K Sicklick, Razelle Kurzrock. Targeting *ARID1A* mutations in cancer. 2021 Nov
108. Guangyuan Hu, Wei Tu, Liu Yang, Guang Peng, Lin Yang. *ARID1A* deficiency and immune checkpoint blockade therapy: From mechanisms to clinical application. 2020 Mar 31
109. Jiang T, Chen X, Su C, Ren S, Zhou C. Pan-cancer analysis of *ARID1A* alterations as biomarkers for immunotherapy outcomes. J Cancer. 2020;11(4):776–80.
110. Okamura R, Kato S, Lee S, Jimenez RE, Sicklick JK, Kurzrock R. *ARID1A* alterations function as a biomarker for longer progression-free survival after anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy. J Immunother Cancer. 2020 Feb 27;8(1).
111. Yuka Kuroda, Tatsuyuki Chiyoda, Miho Kawaida, Kohei Nakamura, Eriko Aimonio. *ARID1A* mutation/*ARID1A* loss is associated with a high immunogenic profile in clear cell ovarian cancer. 2021 Sep
112. Mittal P, Roberts CWM. The SWI/SNF complex in cancer — biology, biomarkers and therapy. Vol. 17, Nature Reviews Clinical Oncology. Nature Research; 2020. p. 435–48.

113. Guan B, Mao TL, Panuganti PK, Kuhn E, Kurman RJ, Maeda D, et al. Mutation and loss of expression of *ARID1A* in uterine low-grade endometrioid carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 2011 May;35(5):625–32.
114. 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. *American Journal of Surgical Pathology*. 2018;42(1):76–83.
115. Iñigo Espinosa, Antonio De Leo, Emanuela D’Angelo, Juan M Rosa-Rosa. Dedifferentiated endometrial carcinomas with neuroendocrine features: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study. 2018 Feb
116. Mackenzie Coatham, Xiaodong Li, Anthony N Karnezis, Lien N Hoang. Concurrent *ARID1A* and *ARID1B* inactivation in endometrial and ovarian dedifferentiated carcinomas. 2016 Dec
117. Mao TL, Ardighieri L, Ayhan A, Kuo KT, Wu CH, Wang TL, et al. Loss of *ARID1A* expression correlates with stages of tumor progression in uterine endometrioid carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 2013 Sep;37(9):1342–8.
118. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, Chen L, Teng NN, Longacre TA, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer*. 2006 Mar 13;94(5):642–6.
119. Oluwole Fadare, Andres A Roma, Vinita Parkash, Wenxin Zheng, Vighnesh Walavalkar. Does a p53 “Wild-type” Immunophenotype Exclude a Diagnosis of Endometrial Serous Carcinoma? 2018 Jan
120. David M Boruta, Paola A Gehrig, Amanda Nickles Fader, Alexander B Olawaiye. Management of women with uterine papillary serous cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. 2009 Jan
121. Werner HMJ, Berg A, Wik E, Birkeland E, Krakstad C, Kusonmano K, et al. *ARID1A* loss is prevalent in endometrial hyperplasia with atypia and low-grade endometrioid carcinomas. *Modern Pathology*. 2013 Mar;26(3):428–34.

122. Toumpeki C, Liberis A, Tsirkas I, Tsirka T, Kalagasidou S, Inagamova L, et al. The role of *ARID1A* in endometrial cancer and the molecular pathways associated with pathogenesis and cancer progression. Vol. 33, In Vivo. International Institute of Anticancer Research; 2019. p. 659–67.
123. Ting-Tai Yen, Tsutomu Miyamoto, Shiho Asaka, M Herman Chui. Loss of *ARID1A* expression in endometrial samplings is associated with the risk of endometrial carcinoma. 2018
124. Ruo-Shi Bing, Dah-Ching Ding, Chun-Shou Hsu. Prognostic factors and survival of endometrial cancer: An 11-year retrospective cohort study in southern Taiwan. 2024 Sep
125. Kimberly C Wiegand, Anna F Lee, Osama M Al-Agha, Christine Chow, Steve E Kalloger. Loss of BAF250a (*ARID1A*) is frequent in high-grade endometrial carcinomas. 2011
126. Munmun Rahman, Kentaro Nakayama, Mohammed Tanjimur Rahman, Hiroshi Katagiri. Clinicopathologic analysis of loss of AT-rich interactive domain 1A expression in endometrial cancer. 2013 Jun
127. Zheng-mao Zhang, Shuang Xiao, Guang-yu Sun, Yue-ping Liu, Feng-hua Zhang. The clinicopathologic significance of the loss of BAF250a (*ARID1A*) expression in endometrial carcinoma. 2014 Mar
128. Guangquan Liu, Pengfei Xu, Ziyi Fu, Xiangdong Hua. Prognostic and Clinicopathological Significance of *ARID1A* in Endometrium-Related Gynecological Cancers: A Meta-Analysis. 2017;12.
129. Shen J, Ju Z, Zhao W, Wang L, Peng Y, Ge Z, et al. *ARID1A* deficiency promotes mutability and potentiates therapeutic antitumor immunity unleashed by immune checkpoint blockade. Nat Med. 2018 May 1;24(5):556–62.
130. Kato MK, Yoshida H, Tanase Y, Uno M, Ishikawa M, Kato T. Loss of *ARID1A* Expression as a Favorable Prognostic Factor in Early-Stage Grade 3 Endometrioid Endometrial Carcinoma Patients. Pathology and Oncology Research. 2021 Mar 25;27.
131. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, McConechy MK, Britton H, Hussein YR, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers

- Identifies Distinct Prognostic Subgroups. American Journal of Surgical Pathology. 2018;42(5):561–8.
132. Yevgeniy Karamurzin, Joanne K L Rutgers. DNA mismatch repair deficiency in endometrial carcinoma. 2009 May
 133. Annukka Pasanen, Mikko Loukovaara, Ralf Bützow. Clinicopathological significance of deficient DNA mismatch repair and MLH1 promoter methylation in endometrioid endometrial carcinoma. 2020 Jul
 134. Kassondra S Grzankowski, David M Shimizu, Chieko Kimata, Michael Black, Keith Y Terada. Clinical and pathologic features of young endometrial cancer patients with loss of mismatch repair expression. 2012 Sep
 135. K K Shih, K Garg, D A Levine, N D Kauff, N R Abu-Rustum, R A Soslow, et al. Clinicopathologic significance of DNA mismatch repair protein defects and endometrial cancer in women 40years of age and younger. 2011 Nov
 136. Ivan Diaz-Padilla, Nuria Romero, Eitan Amir, Xavier Matias-Guiu. Mismatch repair status and clinical outcome in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. 2013
 137. Květoslava Michalová, Jiří Presl, Andrea Straková-Peteríková. Advantages of next-generation sequencing (NGS) in the molecular classification of endometrial carcinomas - our experience with 270 cases. 2024
 138. Kvetoslava Michalova, Andrea Strakova-Peterikova, Ondrej Ondic. Next-generation sequencing in the molecular classification of endometrial carcinomas: Experience with 270 cases suggesting a potentially more aggressive clinical behavior of multiple classifier endometrial carcinomas. wireshow archiv. 2024 Dec 15
 139. Arina Onoprienko, Gerda Hofstetter, Leonhard Muellauer, Tim Dorittke. Prognostic role of transcription factor *ARID1A* in patients with endometrial cancer of no specific molecular profile (NSMP) subtype. 2024 Jun;840–6.
 140. De Leo A, de Biase D, Lenzi J, Barbero G, Turchetti D, Grillini M, et al. *ARID1A* and *CTNNB1*/β-catenin molecular status affects the clinicopathologic features and prognosis of endometrial carcinoma: Implications for an

- improved surrogate molecular classification. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 1;13(5):1–22.
141. Thomas Bartl, Anita Alberts, Sofia-Christina Papadopoulos. Biomarkers for checkpoint inhibitor therapy in mucinous epithelial ovarian cancer. 2023 Sep
 142. Liu Y, Patel L, Mills GB, Lu KH, Sood AK, Ding L, et al. Clinical significance of *CTNNB1* mutation and Wnt pathway activation in endometrioid endometrial carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Sep 1;106(9).
 143. Santoro A, Angelico G, Travaglino A, Inzani F, Arciuolo D, Valente M, et al. New pathological and clinical insights in endometrial cancer in view of the updated esgo/estro/esp guidelines. Vol. 13, *Cancers*. MDPI AG; 2021.
 144. Kim G, Kurnit KC, Djordjevic B, Singh C, Munsell MF, Wang WL, et al. Nuclear β -catenin localization and mutation of the *CTNNB1* gene: a context-dependent association. *Modern Pathology*. 2018 Oct 1;31(10):1553–9.
 145. Antonio Travaglino, Antonio Raffone, Gabriele Saccone. Immunohistochemical Nuclear Expression of β -Catenin as a Surrogate of *CTNNB1* Exon 3 Mutation in Endometrial Cancer. 2019 Apr