

3. BÖLÜM

ENDOMETRİUM KANSERLERİNDE MOLEKÜLER BAZLI YENİ SINIFLAMA

Ayşe Nur Uğur KILINÇ¹
Fahriye KILINÇ²

Modern tıbbın ilk yıllarında uterus kanseri olarak ortaya çıkan endometrium kanserinde günümüze kadar en yaygın kullanılan sınıflama 35 yıl önce Bokhman tarafından tanımlanmıştır. Bokhman metabolik ve endokrin mekanizmalar sonucu endometrium kanserini tip 1 ve tip 2 olarak 2'ye ayırmıştır. Kısaca; artmış östrojen içeriği ile ortaya çıktığı düşünülen sık görülen endometrioid karsinom (tip 1); östrojen ilişkisiz daha nadir görülen yüksek dereceli karsinom (tip 2) olarak sınıflandırmıştır (1).

Bokhman'ın çalışması endometrium kanserleri için önemli bir çatı oluşturmakla birlikte günlük pratikte evreleme, risk gruplandırması ve tanı konusunda yetersiz olduğu için yeni alt tipler ortaya çıkmıştır. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) 2014 yılında endometrium kanser sınıflamasını güncellemiştir (2).

DSÖ sınıflaması hastalığın prognozu ile ilgili tahmin ettirici özellikte olsa da prognostik parametrelerden olan tümörün histolojik alt tipi, derecesi, yaygınlığı ve lenfovasküler invazyon varlığında gözlemciler arası uyumsuzluk mevcuttur (3,4). Bir çalışmada 56 yüksek dereceli endometrium kanseri olgusu 3 deneyimli jinekopatolog tarafından değerlendirilmiş ve olguların sadece %62,5 inde 3 uzman tarafından histopatolojik tanıda konsensusa varılmıştır (3). Endometrium kanserinde prognostik parametrelere göre tedavi seçenekleri değişmekte olup bu uyumsuzluğun sonucunda hastalar kendileri için uygun tedaviye yönlendirilememektedir. Bu uyumsuzluklar sonucunda, bazı hastaların aşırı bazı hastaların ise yetersiz tedavi aldığı öngörülmektedir .

Histolojik alt tiplerede, ayırıcı tanıda objektif ve en yararlı immünohistokimyasal belirteçlerden olan p53; seröz, endometrioid ayırımında faydalı olsa bile tek başına ayırım için yeterli değildir. Çünkü yüksek dereceli endometrium kanserlerinin %30'u p53 mutant tipte boyanma özelliği gösterirken nadiren düşük derece-

¹ Uzman Dr., Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, aysenurugur@hotmail.com

² Dr. Öğretim Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, drfahriyek@gmail.com

materyallerinden risk grubunu ve prognozu objektif bir şekilde predikte etmek preoperatif hedefe yönelik tedavi, neoadjuvan kemoterapi, genç hastalarda fertilitte koruyucu cerrahi gibi tedavi seçenekleri sunmaktadır (26).

Moleküler sınıflama prognostik açıdan çok anlamlı olsa bile çeşitli problemler içermektedir. Bunlardan birisi bir tümörde birden fazla moleküler alt tipe ait değişikliklerin saptanması olasılığıdır. Bu oran tüm çalışmalarda %3-5 olarak saptanmıştır (16). POLE-mutant ve MSI tümörlerin bir kısmında p 53 mutasyonu da saptanmış. Bu olgular seröz benzeri yüksek kopya sayısı grup ile ayırıcı tanı sorunu taşımaktadır. Olgu sayısı az olduğundan yeterli klinik veri bulunmadığından bu özellikteki tümörlerin sağlıklı değerlendirilmesi mümkün değildir. Ayrıca çalışmalarda daha çok seröz ve yüksek dereceli endometrioid tipteki olgular yer aldığı için sıklığı az olan histotipler için moleküler çalışmanın rolü belirsizdir. Bununla ilgili dediferansiye, andiferansiye karsinomlarda yapılan bir çalışmada KGA Klasifikasyonunda yer almayan ancak bu tümörlerde sık izlenen switch sucroz non-fermentable (SWI/SNF) protein kaybı mevcuttur (27). Kuşkusuz bu konularda yapılacak daha çok çalışmalarla bu yeni moleküler klasifikasyonun detaylandırılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):10-7.
2. Zaino R, Carinelli SG, Ellenson LH, Eng C, Katabuchi H, Konishi I, et al. Epithelial tumours and precursors. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014. p.1256.
3. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of highgrade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(6):874-81.
4. Thomas S, Hussein Y, Bandyopadhyay S, Cote M, Hassan O, Abdulfatah E, et al. Interobserver Variability in the Diagnosis of Uterine High-Grade Endometrioid Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(8):836-43.35. Chekmareva M, Ellenson LH, Pirog EC. Immunohistochemical differences between mucinous and microglandular adenocarcinomas of the endometrium and benign endocervical epithelium. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27(4): 547-54.
5. Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJ, Ellenson LH. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer.* 2000;88(4):81424.
6. Fadare O, Roma AA, Parkash V, Zheng W, Walavalkar V. Does a p53 "Wild-type" Immunophenotype Exclude a Diagnosis of Endometrial Serous Carcinoma? *Adv Anat Pathol.* 2018;25(1):61-7.
7. Mittal K, Soslow R, McCluggage WG. Application of immunohistochemistry to gynecologic pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(3):402-23.

8. McConechy MK, Ding J, Cheang MC, Wiegand KC, Senz J, Tone AA, et al. Use of mutation profiles to refine the classification of endometrial carcinomas. *J Pathol.* 2012;228: 20-30.
9. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013;497(7447):67-73.
10. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer.* 2017;123:802-13.
11. Stellooe E, Bosse T, Nout RA et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a Trans-PORTEC initiative. *Mod Pathol* 2015; 28:836-844
12. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer- combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res* 2016;22: 4215-24.
13. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015;113:299-310.
14. McConechy MK, Talhouk A, Leung S, et al. Endometrial carcinomas with POLE exonuclease domain mutations have a favourable prognosis. *Clin Cancer Res* 2016;22:2865-3873.
15. Bakhsh S, Kinloch M, Hoang LN, et al. Histopathological features of endometrial carcinomas associated with POLE mutations: implications for decisions about adjuvant therapy. *Histopathol.* 2016;68:916-24.
16. Mc Alpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol.* 2018;244:53849.
17. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control.* 2009;16(1):14-22. 46. Society of Gynecologic
18. Salvesen HB, MacDonald N, Ryan A, et al. Methylation of hMLH1 in a population-based series of endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2000;6(9):3607-13.
19. Hanley KZ, Birdsong GG, Mosunjac MB. Recent developments in surgical pathology of the uterine corpus. *Arc Pathol Lab Med.* 2017,141: 528-41.
20. Kurnit KC, Kim GN, Fellman BM, et al. CTNNB1 (beta-catenin) mutation identifies low grade, early stage endometrial cancer patients at increased risk of recurrence. *Mod Pathol.* 2017;30:1032-41.
21. PORTEC-4a: Randomised Trial of Standard or Molecular Profile-Based Recommendation for Radiotherapy after Surgery for Women with Early Stage Endometrial Cancer.
22. Mehnert JM, Panda A, Zhong H, Hirshfield K, Damare S, Lane K, et al. Immune activation and response to pembrolizumab in POLE-mutant endometrial cancer. *J Clin Invest.* 2016;126:2334-40.
23. Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, Elez E, Pishvaian MJ, Rugo HS, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in advanced programmed death ligand 1-positive endometrial cancer: results from the KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol.* 2017;35:2535-41.
24. Murali R, Grisham RN, Soslow RA. The roles of pathology in targeted therapy of women with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol.* 2018;148(1):213-21. 62. Piulats JM, Guerra E, Gil-Martin M, Roman Canal B, Gatus S, Sanz-Pamplona R, et al. Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma. *Gyn Oncol.* 2017;145:2007.

25. Piulats JM, Guerra E, Gil-Martin M, RomanCanal B, Gatus S, Sanz-Pamplona R, et al. Molecular approaches for classfying endometrial carcinoma. *Gyn Oncol.* 2017;145:2007.
26. Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK, Nakonechny Q, Leo J, Cheng A, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: Earlier prognostic information to guide treatment. *Gynecol Oncol.* 2016;143(1):46-53.
27. Karnezis AN, Hoang LN, Coatham M, Ravn S, Almadani N, Tessier-Cloutier B, et al. Loss of switch/sucrose non-fermenting complex protein expression is associated with dedifferentiation in endometrial carcinomas. *Mod Pathol.* 2016;29(3):302-14.