

JİNEKOLOJİK KANSERLERİN MOLEKÜLER SINIFLANDIRMASI

64.

BÖLÜM

Filiz BİLİR¹

GİRİŞ

Kanser Genom Atlası'nda (TCGA), 10.000 örnekten oluşan ve 33 tümör tipinin moleküler analizleri sonucu; histoloji, doku tipi veya anatomik olarak organize edilebilen gruplar ortaya çıktı ve bu gruplar, hücre orjin modellemesinin önemini düşündürdü. Histolojik veya anatomik olarak ilişkili kanser türleri arasındaki moleküler benzerlikler, pan-gastrointestinal, pan-jinekolojik, pan-böbrek ve pan-skuamöz kanserler gibi odaklanmış pan-kanser analizleri için bir temel sağlar ve gelecekteki terapötik gelişim için stratejiler geliştirilebilir ¹.

Jinekolojik kanserlerin ortak özellikleri vardır, Müllerian kanaldan benzer embriyonik kökenlerden kaynaklanırlar, gelişimleri kadın hormonlarından etkilenir. Moleküler düzeyde de ortak özellikler paylaşmaktadır. Bununla birlikte, ortak yönlere rağmen, çeşitli jinekolojik kanser türleri, tedaviye yanıt ve prognoz açısından birbirinden farklılıklar gösterebilmektedir. TCGA çalışmaları içinde jinekolojik kanserlerden endometriyal, over ve serviks kanserleri çalışılmıştır: Uterin Korpus Endometriyal Karsinom, Uterin Karsinosarkom, Ovaryan Seröz Kistadenokarsinom, Servikal Skuamöz Hücreli Karsinom ve endoservikal adenokarsinom ².

ENDOMETRİYAL KANSER

Endometriyum kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserdir. Yaşam boyu bir kadının endometriyum kanser riski %2,6'dır. 40 yaş

öncesinde %2-5 görülmektedir, insidans 60-70 yaşlar arasında pik yapmaktadır ³. Farklı histopatolojik özellikler ve risk faktörleri olmasıyla genel olarak endometriyal kanserler 2 major gruba ayrılır ⁴. Tip 1 endometriyum kanserler %80 görülme oranıyla düşük gradlı FIGO grad 1 ve grad 2 kanserleri kapsar. Endometriyal hiperplazi veya endometriyal intraepitelyal neoplazi (EIN) zemininden gelişmektedir, genellikle erken evrede tanı alır ve iyi prognozlidir. Östrojen fazlalığı veya progesteron azlığı da suçlanmaktadır. İlerleyen yaşla azalan progesteron (20-34 yaş arasında %1,5; 45-54 yaş arasında %19 endometriyum kanseri görülür), obezite, progestinsiz hormon replasman tedavilerinin artması, nulliparite tip 1 endometriyum kanseri için risk faktörlerindedir. Tip 2, genellikle atrofik endometriyum zemininden (endometriyal intraepitelyal karsinom EIC) gelişen FIGO grad 3 seröz, berrak hücreli, miks hücreli, andiferansiye, karsinosarkom histopatolojik tiplerini kapsayan tiptir. Tip 2 için risk faktörleri: düşük vücut kitle indeksi, siyah ırk, ileri yaştır. Tip 2 östrojen duyarlı değildir, atrofik endometriyumdan gelişir ve prognozu kötüdür ^{3,4}.

Hastaların yönetimi histolojik tipi, tümör gradı, evre, lenfovasküler alan invazyonu gibi patolojik bulgularla yapılmaktadır. Ancak son yıllarda endometriyum kanserine bağlı ölümlerin artışı, aynı patolojik özellikler olan hastalardaki değişken prognostik durumlar, patolojik değerlendirmenin yetersizliğini göstermektedir. Endometriyal kanserlerin moleküler sınıflamasına ışık tutmak için yapılan çalışmalarda endometriyal kanserde

¹ Op.Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı. drflzyldz@hotmail.com ORCID iD: 0000-0002-8961-1304

şiklikleri daha az) kapsar. TCGA verilerine göre TP53 wild-tip yüksek grad seröz ovaryan kanserler pür yüksek gradlı seröz kanserler değildir. Artmış kopya sayısı varyasyonları, BRCA 1/2 ve diğer homolog rekombinant genlerdeki yüksek miktarda somatik ve germline mutasyonlar yüksek grad seröz ovaryan kanserlerde görülmüştür. Yine TCGA sonuçlarında göre HGSOc'leri 4 ana alt tipe ayrılabilir. Bunlar, mezenkimal, immunreaktif, proliferatif ve diferansiye tiplerdir. Çalışmalar gösterdi ki immunreaktif tipte baskın bir immün hücre infiltrasyonu, mezenkimal tipte ise belirgin bir doku dezmoplazi hakimdir. Klinik sonuçlar ile ilişkisi net olmasada bir çalışmada en iyi progressionsuz ve genel sağ kalım immunreaktif tipte olduğu gösterildi. En kötü sağ kalım ise mezenkimal tipte ortaya çıktı³¹⁻³³.

Epitelyal over kanseri tümörlerinin tip I veya tip II olarak katagorize edilmesinde histoloji ve tümör gradı kullanılmaktadır, yakın gelecekte moleküler analiz yöntemleriyle daha doğru ve ayrıntılı klasifikasyon sağlanabilecektir.

SERVİKS KANSERİ

Serviks kanseri her yıl dünyada 528.000 yeni vaka ve 266.000 ölüme neden olmaktadır. Vakaların %95'i kanserojen human papilloma virüsleri (HPV) ile persiste eden enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır. En önemli kanserojen HPV tiplerine karşı etkili profilaktik aşular mevcuttur. Erken evre serviks kanserinin çoğu cerrahi veya radyasyonla tedavi edilebilmesine rağmen, metastatik rahim ağzı kanseri tedavisi zordur ve yeni terapötik yaklaşımlara ihtiyaç vardır^{34,35}.

Çoğu HPV enfeksiyonu aylar içinde temizlenirken, bazıları kalıcıdır ve p53 ve Rb'yi inaktive eden viral onkojenleri ekspres eder, bu da genomik dengesizliğin artmasına, somatik mutasyonların birikmesine ve bazı durumlarda HPV'nin konak genomuna entegrasyonuna yol açar³⁶. Kanser riski ve histolojik alt tiplerle ilişki, kanserojen HPV tipleri arasında önemli farklılıklar gösterir, ancak bu farklılıkların nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Ayrıca, klinik farklılıklar gösteren servis kanseri alt grupları henüz tanımlanmamıştır.

TCGA çalışmasında farklı HPV ve moleküler özelliklerle tanımlanan, Keratin-düşük skuamöz,

Keratin-yüksek skuamöz ve Adenokarsinom açısından zengin kümeleri tanımlanmıştır. ERBB3, CASP8, HLA-A, SHKBP1 ve TGFBR2, serviks kanserinde önemli mutasyona uğramış genler arasında tanımlandı ve bunlar arasında ERBB3 (HER3), terapötik hedef tedavilerde günümüzde kullanılmaktadır. Çalışmalarda ağırlıklı olarak HPV negatif tümörlerden oluşan ve KRAS, ARID1A ve PTEN'deki mutasyonlarla karakterize edilen, endometriyal benzeri serviks kanseri mevcuttu. Serviks kanserli hastaların %70'inden fazlasında, PI3K / MAPK ve TGFβ sinyal yollarının birinde veya her ikisinde genomik değişiklikler bulundu, bu yollara ait hedefli terapötik ajanların potansiyel klinik faydası olabileceğini düşündürmüştür. Buna bir örnek olarak TMY yüksek olan metastatik hastalara immunterapiler bir seçenek olarak artık önerilmektedir^{36,37}.

SONUÇ

Gelişen tıp ve kanser araştırmaları bizlere yeni tedavi seçenekleri sunacak ve hastaların daha uzun sağ kalımlarına yol açacaktır. İlk olarak endometrial kanserde hızlanan moleküler tiplendirme ve prognostik önemleri önümüzdeki senelerde diğer jinekolojik kanserlerde de netleşecek ve özellikle DNA ve RNA sekanslamaları ile hızla tedavilerimize yansiyacaktır.

KAYNAKLAR:

1. Wang Z, Jensen MA, Zenklusen JC. A Practical Guide to The Cancer Genome Atlas (TCGA). *Methods Mol Biol*, 2016;1418,111-41. doi: 10.1007/978-1-4939-3578-9_6.
2. Berger AC, Korkut A, Kanchi RS et al. A Comprehensive Pan-Cancer Molecular Study of Gynecologic and Breast Cancers. *Cancer Cell*, 2018;33(4), 690-705.e9. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.014.
3. Constantine GD, Kessler G, Graham S, et al. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. *J Womens Health (Larchmt)*, 2019;28, 237-243. Doi: 10.1089/jwh.2018.6956.
4. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control*, 2010; 21(11), 1851-6. Doi: 10.1007/s10552-010-9612-8.
5. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2013; 37:874-881.
6. Raquel López-Reig R, Fernández-Serra A, Romero I et al. Prognostic classification of endometrial cancer using a molecular approach based on a twelve-gene NGS pa-

- nel. *Sci Rep*, 2019;9(1),18093. doi: 10.1038/s41598-019-54624-x.
7. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 1983; 15: 10–17.
 8. Cosgrove CM, Trichtler DL, Cohn DE et al. An NRG oncology/GOG study of molecular classification for risk prediction in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2018; 148(1):174–180.
 9. Shevelev IV, Hübscher U. The 3' 5' exonucleases. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002; 3: 364–376.
 10. Shinbrot E, Henninger EE, Weinhold N, et al. Exonuclease mutations in DNA polymerase epsilon reveal replication strand specific mutation patterns and human origins of replication. *Genome Res*, 2014; 24: 1740–1750.
 11. Eggink FA, Van Gool IC, Leary A, et al. Immunological profiling of molecularly classified high-risk endometrial cancers identifies POLE-mutant and microsatellite unstable carcinomas as candidates for checkpoint inhibition. *Oncoimmunology*, 2017; 6: e1264565.
 12. Simpkins SB, Bocker T, Swisher EM, et al. MLH1 promoter methylation and gene silencing is the primary cause of microsatellite instability in sporadic endometrial cancers. *Hum Mol Genet*, 1999; 8:661–666.
 13. Liccardo R, De Rosa M, Izzo P, et al. Novel implications in molecular diagnosis of Lynch syndrome. *Gastroenterol Res Pract*, 2017; 2017: 2595098.
 14. Campbell BB, Light N, Fabrizio D, et al. Comprehensive analysis of hypermutation in human cancer. *Cell*, 2017; 171: 1042–1056.e10.
 15. Kobel M, Tessier-Cloutier B, Leo J, et al. Frequent mismatch repair protein deficiency in mixed endometrioid and clear cell carcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol*, 2017; 36: 555–561.
 16. Cosgrove CM, Cohn DE, Hampel H, et al. Epigenetic silencing of MLH1 in endometrial cancers is associated with larger tumor volume, increased rate of lymph node positivity and reduced recurrence-free survival. *Gynecol Oncol*, 2017; 146: 588–595.
 17. Talhouk A, McConechy MK, Leung S et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*, 2015;113(2):299–310.
 18. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol*, 2018; 29(5):1180–1188.
 19. Leskela S, Pérez-Mies B, Rosa-Rosa JM, et al. Molecular basis of tumor heterogeneity in endometrial carcinosarcoma. *Cancers (Basel)*, 2019; 11(7):964.
 20. McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol*, 2018; 244(5):538–549.
 21. Travaglino A, Raffone A, Gencarelli A et al. Classification of Endometrial Cancer: the Place of Carcinosarcoma. *Pathology & Oncology Research*, 2020; 26, 2067–2073. doi.org/10.1007/s12253-020-00829-9.
 22. Martee L Hensley ML, Chavan SS, Solit DB et al. Genomic Landscape of Uterine Sarcomas Defined Through Prospective Clinical Sequencing. *Clin Cancer Res*, 2020;26(14),3881–3888. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3959.
 23. Blagden S.P. Harnessing Pandemonium: The clinical implications of tumor heterogeneity in Ovarian cancer. *Front. Oncol*, 2015; 5, 149.
 24. McCluggage W.G. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: A review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology*, 2011; 43, 420–432.
 25. Kurman R.J, Shih Ie M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—Shifting the paradigm. *Hum Pathol*, 2011; 42, 918–931.
 26. Kurman R.J. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Ann. Oncol*, 2013; 24, 16–21.
 27. Kurman R.J, Shih Ie, M. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: Revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol*, 2016; 186, 733–747.
 28. Vereczkey I, Serester, O, Dobos, J et al. Molecular characterization of 103 ovarian serous and mucinous tumors. *Pathol Oncol Res*, 2011; 17, 551–559.
 29. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med*, 2010; 363, 1532–1543.
 30. Anglesio MS, Kommoss S, Tolcher MC et al. Molecular characterization of mucinous ovarian tumours supports a stratified treatment approach with HER2 targeting in 19% of carcinomas. *J Pathol*, 2013; 229, 111–120.
 31. Vang R, Levine DA, Soslow RA et al. Molecular alterations of TP53 are a defining feature of ovarian high-grade serous carcinoma: A rereview of cases lacking TP53 mutations in The Cancer Genome Atlas Ovarian Study. *Int J Gynecol Pathol*, 2016;35, 48–55.
 32. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res*, 2014; 20, 764–775.
 33. Noriomi Matsumura N, Mandai M, Yoshihara K et al. Establishment of a Novel Histopathological Classification of High-Grade Serous Ovarian Carcinoma Correlated with Prognostically Distinct Gene Expression Subtypes Ryusuke Murakami. *Am J Pathol*, 2016;186(5), 1103–13. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.12.029.
 34. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015; 136, E359–E386.
 35. Uyar D, Rader J. Genomics of cervical cancer and the role of human papillomavirus pathobiology. *Clin Chem*, 2014; 60,144–146.
 36. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Rev Cancer*, 2010; 10,550–560.
 37. The Cancer Genome Atlas Research Network* Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature*, 2017; 543(7645), 378–384. doi:10.1038/nature21386.