Dicle Tıp Dergisi / Dicle Med J (2022) 49 (2) : 343-351

www.diclemedj.org

Özgün Araştırma / Original Article

Endometrial Karsinomalarda, Mikrosatellit İnstabilite Genlerinin Tümör Evre ve Diferansiasyonu ile İlişkisi

Çiğdem D. Arıcan[1]

1 Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Istanbul, Türkiye

Geliş: 20.03.2022; Revizyon: 16.05.2022; Kabul Tarihi: 23.05.2022

Öz

Amaç: Bu çalışmada MSI sonuçları ile hastalara ait yaş, tümör diferansiasyonu, tümör evresi, vasküler invazyon, ve Ki67 proliferasyon gibi faktörlerin arasındaki ilişki ve endometrial karsinom prognozundaki önemi araştırıldı.

Yöntemler: Endometrial Kanser (EK) tanısı almış 40 hastanın Total Abdominal Histerektomi (TAH) materyalleri Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji bölümünde tekrar değerlendirildi. Mikrosatellit instabilite (MSİ)genlerini gösteren immünohisto kimyasal (İHK) (MLH-1, MSH-2, MSH-6 PMS-2) test sonuçları tekrar değerlendirildi. Bu sonuçların, EK tipleri, yaş, tümör evresi, Lenfovaskülerinvazyon (LVİ) ve Ki67 proliferasyon indeksi arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. İleri evre EK, LVİ varlığı ile MSİ gen kaybı arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Sonuçta erken evre kanserlerde MSİ pozitifliğinin iyi prognostik faktör olarak öne çıktığı görüldü. İleri evre kanserlerde PMS-2 ve MLH-1 ekspresyon kaybının hala kötü prognostik faktör olarak önemini koruduğu dikkati çekti. PMS-2, MLH-1 ve MSH-2 negatiflik oranı; ileri evre EK'lerinde, erken evre kanser hastalarına kıyasla daha yüksek bulunmasına rağmen veriler az sayıda olduğu için sonuçlar anlamlı değildi ($p>0.05$).

Sonuç: PMS-2 ve MLH-1 kayıp oranı LVİ olan hastalarda LVİ olmayan hastalara göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark oluşturmadı ($p>0.05$). Erken evreye sahip hastaların yaş ve Ki-67 oranları ileri evredeki hastalara kıyasla daha düşük bulundu (p değerleri sırasıyla; $p=0.043$, $p=0.026$). Cerrahi ve patolojik parametrelerin etkileri üzerine daha fazla araştırma yapılmasıyla endometrial karsinomun prognozunda kesin sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Endometrial karsinom, mikrosatellit instabilite, immünohistokimyasal

DOI: 10.5798/dicletip.1128948

Yazışma Adresi / Correspondence: *Çigdem D. Arıcan, Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank Egitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Emek, Yenice Sk. No:7, 34785 Sancaktepe/İstanbul, Türkiye e-mail: cigdemAri72@gmail.com*

The Relationship of Microsatellite Instability Genes with Tumor Stage and Difference in Endometrial Carcinomas

Abstract

Aims: The present study aims to examine the relationship between MSI results and other parameters such as patient's age, tumor differentiation, tumor stage, vascular invasion, KI67 proliferation in the prognosis of endometrial carcinoma.

Method: The total abdominal hysterectomy (TAH) materials of 40 patients with endometrial cancer were examined in the pathology department of Sancaktepe Prof. Dr. IlhanVarank Training and Research Hospital.Immunohistochemical (IHC) (MLH-1, MSH-2, MSH-6 PMS-2) test results showing microsatellite instability (MSI) genes were re-evaluated. In addition, the relationship between endometrial types, age, tumor stage, LVI and Ki67 proliferation index, and the relationship between the presence of advanced EC LVI and MSI gene loss were examined.

Results: The results indicated that MSI positivity was a good prognostic factor in early-stage cancers, while the loss of PMS2 and MLH1 expression in advanced cancers maintained its importance as a poor prognostic factor. Although PMS-2, MLH-1 and MSH-2 negativity rate were higher in advanced stage ECs compared to early-stage cancer patients, the results were not significant due to the limited number of data ($p>0.05$).

Conclusion: Although the rate of loss of PMS-2 and MLH-1 was higher in patients with LVI than in patients without LVI, it did not make a statistically significant difference ($p>0.05$). Age and Ki67 rates of patients with low stage were found to be significantly lower compared to patients with advanced stage (p values, respectively; $p=0.043$, $p=0.026$). Further research on the effects of surgical and pathological parameters would be valuable for achieving insightful results in the prognosis of endometrial carcinoma.

Key words: Endometrial carcinoma, micro-satellite instability, immuno-histochemical.

GİRİŞ

Yapılan araştırmalarda kanserin prognozunda genetik mutasyonların, kromozom anomalilerinin ve genlerdeki nokta mutasyonlarının rol oynadığı görüldü[1] . Leach ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; MSH-2 genini bularak MSİ genlerinin önemini ortaya koydular[2]. Kolon kanserlerinde son dönemlerde yapılan çalışmalarda özellikle MSİ genlerinde izlenen kaybın prognozla ilişkili olduğu ortaya çıktı[2]. Dünya sağlık örgütünün (WHO) kadın genital sistem tümörleri ile ilgili hazırladıkları kitaplarında, MSİ genlerinde ki eksikliğin endometrial kanserler de orta derecede prognozla ile ilişkili olduğunu bildirdi[3]. Lynch sendromu üzerinde yapılan çalışmalarda Mismatchrepair (MMR) geninde oluşan somatik mutasyon, genin fonksiyon kaybına neden olduğu görüldü[2-4]. Kolorektal kanserlerde de MLH-1 geninde anormal metilasyonda protein üretiminin durmasına sebep olduğu görüldü[5]. Herediter nonpolipozis kolon kanserli (HNPC) olan kadın hastalarda MLH-1 ve MSH-2 genlerdeki mutasyon sonucu EK sıklığının arttığı görüldü[6]. Bir başka çalışmada MSİ genlerindeki mutasyonlardaki kayıpların Lynch sendromu ile ilişkili EK olgularında daha çok olduğu görüldü[5-6].

Bu çalışmada, 2019-2021 yılı arasında patoloji bölümüne gönderilen EK tanılı 40 hastaya ait TAH materyallerinde MSI geniyle ilgili yapılmış olan İHK test sonuçları incelendi. Bu sonuçlar ile EK tipleri, yaş, tümör evresi, LVİ ve Ki67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışmada, erken evre ile ileri evre EK' lerde MSİ genlerinde kayıplar araştırıldı. LVİ görülen EK hastalarda MSİ genlerindeki olası kayıplar ve ileri evre EK de LVİ varlığı ile MSİ gen kaybının uyumlu olup olmadığı araştırıldı.

YÖNTEMLER

Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim Araştırma Hastanesinde 2019-2021 yılları arasında patoloji bölümüne gönderilen EK tanılı 40 hastaya ait TAH materyalleri araştırmaya dahil edildi. TAH materyalinden alınan dokular %10'luk formaldehitte tespit edilip, Thermo Scientific marka doku takip cihazında doku tespit işlemi yapılmış, yine aynı marka doku gömme cihazında parafin bloklar haline getirilen dokulardan elde edilen kesitlerin, Hematoksilen&Eosin boyası ile boyanan lamları tekrar değerlendirildi. Bu parafin bloklarından elde edilen kesitlere (Dako marka) İHK belirteç kullanılarak uygulanan, Ki67 ve MSİ genlerini gösteren MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2 antikorları ile yapılmış olan testlere ait lamlar tekrar gözden geçirildi. Pozitif kontrol olarak tümör alanının çevresindeki normal endometrial glandüler yapılar değerlendirmeye alındı. Amerikan Patologlar Koleji (CAP) protokolüne göre; Tümör hücrelerindeki nükleer boyanmanın olması= Pozitif /nükleer ekspresyon kaybının olmadığını gösterdi. Tüm tümör hücrelerinde nükleer boyanmanın olmaması= Negatif / nükleer ekspresyon kaybı olarak yorumlandı[7]. Tümör alanlarının bulunduğu doku kesitlerine İHK olarak Ki67 belirteç uygulanmış lamlar değerlendirildi. En yoğun boyanmanın olduğu alan mikroskopta değerlendirmeye alındı.100 tümör hücresinin bulunduğu alan içindeki Ki67 ile boyanan hücreler mikroskopta sayılarak hesaplandı. Tümör evreleri pT1a- pT1b erken evre tümör grubu, pT2 ve üzeri yüksek evre tümör grubu olarak kabul edildi. Bu sonuçların, hastaya ait patoloji tanısında yer alan; yaş, tümörün LVİ, tümör evresi, tümör tipleri ve Ki67 proliferasyon indeksi ile ilişkisinin olup olmadığı istatistiksel olarak incelendi. Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar ve Etik Kurulunun 16.02.2022 tarihli toplantısında E-46059653-020 sayılı kararında araştırma için etik kurul onayı alındı.

Verilerin Analizi

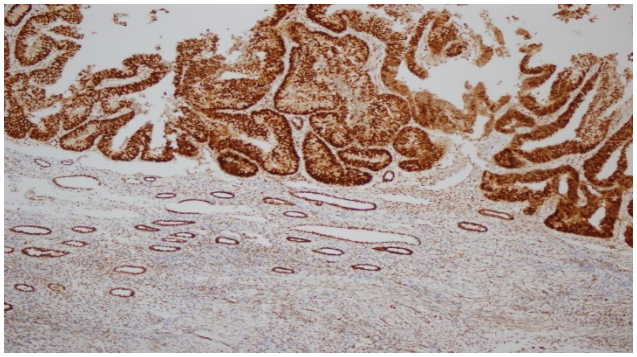
Araştırmada elde edilen sonuçlar SPSS (Statistical Packagefor Social Sciences) 18.0 paket programı kullanılarak istatiksel değerlendirme yapıldı Tanımlayıcı analizler için frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama ± standart sapma, ortanca (minimum-maximum) kullanılarak gösterildi. Kategorik veriler Ki-Kare (χ2) ve Fisher Exact testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Bağımsız iki gruptaki normal dağılan sayısal verilerin dağılımı İndependent Sample's T testi ile bağımsız iki gruptaki normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U Testi ile incelendi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji bölümünde yapılan bu çalışmaya dahil edilen EK tanısı almış 40 kadın hastaya ait yaş, tümör tanısı, tümör evresi, tümörün LVİ varlığı ve MSİ test sonuçlarının dağılımı Tablo I'de verildi.

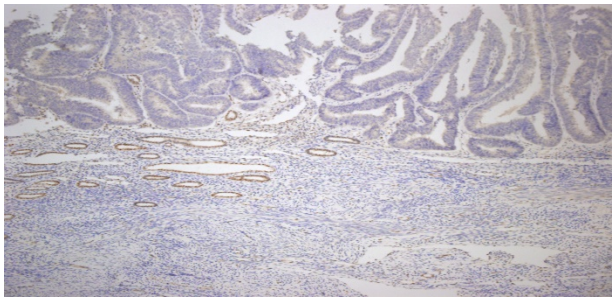
**Hastaların yaş ortalaması 60 ± 11 yıl olarak tespit edildi. Hastaların %80'ninin (n=32) patolojik tanısı Endometrioid Karsinom olarak bulundu. Hastaların FIGO evresi %57'si (n=23) pT1a, %17'si (n=7) pT1b olarak en sık görülen tümör evreleri olarak belirlendi. FIGO evresi pT2a olan %12 (n=5) , pT3a olan%10 (n=4) ve pT4 %2(n=1) olan ileri evre kanserler olarak izlendi.

**Hastaların; %85'inde ((n=34) PMS-2 pozitifliği, %87'sinde (n=35) MLH-1 pozitifliği, %97'sinde (n=39) MSH-2 pozitifliği izlendi. Hastaların tümünde MSH-6 pozitif olup nükleer ekspresyon kaybı izlenmedi (Resim-1).



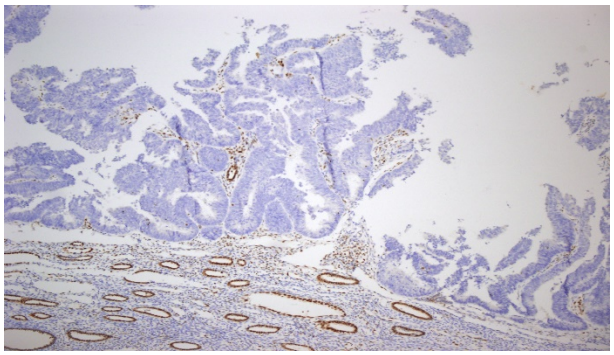
Resim 1. Endometrioid karsinomalı olguda İHK olarak yapılan incelemede MSH-6 ile tümör alanlarında nükleer ekspresyon kaybının izlenmediği görülmektedir.

**Hastaların; %15'inde (n=6) PMS-2 negatifliği, %12'sinde (n=5) MLH-1 negatifliği, %2'sinde(n=1) MSH-2 negatifliği izlendi. (Resim-2, Resim-3, Resim-4) Toplam 40 hastanın 8'inde PMS-2, MLH-1, MSH-2 nükleer ekspresyon kaybı(negatif) izlendi. Bu hastaların 4'ünde PMS-2 / MLH-1 beraber nükleer ekspresyon kaybının olduğu dikkati çekti



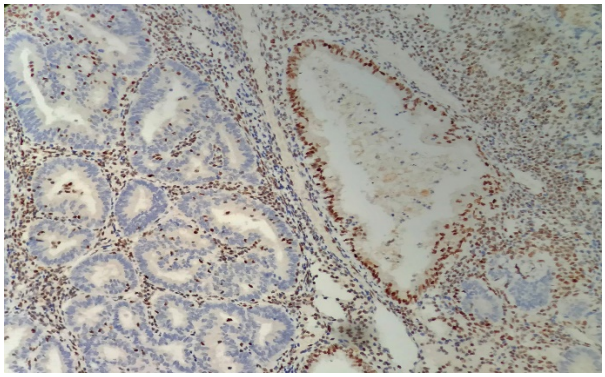
Resim-2. Endometrioid karsinomalı olguda İHK olarak yapılan incelemede PMS-2 ile tümör alanlarında nükleer ekspresyon kaybının izlendiği görülmektedir.

(PMS-2 ile boyanma izlenmedi).



Resim 3. Endometrioid karsinomalı olguda İHK olarak yapılan incelemede MLH -1 ile tümör alanlarında nükleer ekspresyon kaybının izlendiği görülmektedir.

(MLH -1 boyanma izlenmedi).



Resim 4. Mikst karsinomalı olguda İHK olarak yapılan incelemede Resmin sol tarafında izlenen tümörlü gland alanların da MSH-2 ile nükleer ekspresyon kaybı izlendi(MSH-2 ile boyanma izlenmedi). Resmin sağ tarafında normal endometrial glandüler yapıda MSH-2 ile nükleer ekspresyon kaybının izlenmediği görülmektedir. (MSH-2 ile boyanma izlendi).

**Tüm hastaların %32(n=13) LVİ görüldü.

**Hastalardaki Ki-67 oranı ortalama 22,23 ± 28,69 olarak tespit edildi.

Tablo I: Hastalarda Patolojik Tanı, LVİ ve MSİ Sonuçları

Tanı	n	%
Endometrioid Karsinom	32	80,00
Seröz Karsinom	2	5,00
Müsinöz Karsinom	1	2,50
Clear Karsinom	1	2,50
Mikst Karsinom	2	5,00
Karsinosarkom	2	5,00
Evre		
pT1a	23	57,50
pT1b	7	17,50
pT2a	5	12,50
pT3a	4	10,00
pT4	1	2,50
PMS-2		
Pozitif	34	85,00
Negatif	6	15,00
MLH-1		
Pozitif	35	87,50
Negatif	5	12,50
MSH-2		
Pozitif	39	97,50
Negatif	1	2,50
MSH-6		
Pozitif	40	100
LVİ		
Yok	27	67,50
Var	13	32,50

Çalışmaya alınan Endometrial karsinomlu hastaların patolojik tanıları; Endometrioid Karsinom ve diğer tipler olmak üzere gruplandırıldı. Bu gruplarda yaş, LVİ, tümör evresi ve Ki67 proliferasyon indeksi ve MLH-1, MSH-2, MSH6, PMS-2 dağılımı karşılaştırıldı. Anlamlı bir ilişki izlenmedi. (p>0.05).

* Endometrioid Karsinomalarda Ki-67 oranının düşüklüğü diğer tiplere göre daha fazla bulundu (p=0.030) (Tablo II).

Tablo II: Kanser Tipine Göre Yaş ve Prognostik Faktörlerin Karşılaştırılması

	Endometrial Kanser Tipleri		t	p
	Endometrioid Karsinom (n=32)	Diğer Tipler (n=8)		
Yaş (yıl)	59 ± 11	63 ± 12	0,83	0,416*
Evre				
pT1a	20 (62,50)	3 (37,50)		
pT1b	6 (18,80)	1 (12,50)		
pT2a	3 (9,40)	2 (25,00)	6,11	0,188**
pT3a	3 (9,40)	1 (12,50)		
pT4	0 (0,00)	1 (12,50)		
PMS-2				
Pozitif	26 (81,30)	8 (100,00)	1,75	0,318***
Negatif	6 (18,80)	0 (0,00)		
MLH-1				
Pozitif	28 (87,50)	7 (87,50)	0,01	1,000***
Negatif	4 (12,50)	1 (12,50)		
MSH-2				
Pozitif	32 (100,00)	7 (87,50)	4,13	0,200***
Negatif	0 (0,00)	1 (12,50)		
MSH-6				
Pozitif	32 (100,00)	8 (100,00)	-	-
Lenfovasküler İnvazyon				
Yok	21 (65,60)	6 (75,00)	0,26	1,000***
Var	11 (34,40)	2 (25,00)		
Ki-67 (%)	4,00 (1,00-85,00)	32,50 (2,00-90,00)	2,14	0,030****

**: İndependentSample's T Testi*

***: Pearson Ki-kare Testi*

****: FisherExact Testi*

*****: Mann Whitney U Testi*

Araştırmaya dahil edilen hastaların patolojik evreleri pT2'den düşük evreler=Erken evre ile pT2 ve üzeri evreler =İleri evre olarak gruplandırıldı. Bu gruplarda hastaların yaş ve prognostik özelliklerinin dağılımı Tablo III'te sunuldu. İstatistiksel olarak erken evre tümörlü hastalarda yaş ve Ki-67 oranları, ileri evredeki tümörlü hastalara göre daha düşük bulundu (p değerleri sırasıyla; p=0.043, p=0.026). Erken evre tümörlerin yaş ortalaması 58 ± 10 olup İleri evre tümörlerde yaş ortalaması 66± 10 izlendi. Endometrioid Karsinom olan tümörlerde yaş ortalaması 59 ± 11 olup Endometrioid Karsinom dışındaki tümörlerde yaş ortalaması 63 ± 12 olarak bulundu. Erken evre kanserlerde nükleer ekspresyon kaybı daha az izlendi. İleri evre Endometrial kanserler de daha fazla PMS-2, MLH-1 ve MSH-2 nükleer ekspresyon kaybı (negatiflik)izlenmesine rağmen analiz sonuçları anlamlı izlenmedi (p>0.05) .

Tablo III: Kanser Evrelerinde Göre Yaş ve Prognostik Faktörlerin Karşılaştırılması

	Endometrial Kanser Evreleri		t	p
	pT1a ve pT1b (n=30)	pT2 ve üzeri (n=10)		
Yaş (yıl)	58 ± 10	66 ± 10	2,091	0,043*
Tanı				
Endometrioid Karsinom	26 (86,70)	6 (60,00)	3,333	0,089**
Diğer Karsinomlar	4 (13,30)	4 (40,00)		
PMS-2				
Pozitif	26 (86,70)	8 (80,00)	0,261	0,629**
Negatif	4 (13,30)	2 (20,00)		
MLH-1				
Pozitif	27 (90,00)	8 (80,00)	0,686	0,584**
Negatif	3 (10,00)	2 (20,00)		
MSH-2				
Pozitif	30 (100,00)	9 (90,00)	3,077	0,250**
Negatif	0 (0,00)	1 (10,00)		
MSH-6				
Pozitif	30 (100,00)	10 (100,00)	-	-
Lenfovasküler invazyon				
Yok	23 (76,70)	4 (40,00)	4,596	0,052**
Var	7 (23,30)	6 (60,00)		
Ki-67 (%)	3,00(1,00-90,00)	32,50 (1,00-85,00)	2,238	0,026***

**: İndependent Sample's T Testi*

***: Fisher Exact Testi*

****: Mann Whitney U Testi*

LVİ olan hastalarda PMS-2 ve MLH-1 nükleer ekspresyon kaybı(negatif), LVİ olmayan hastalara göre daha fazla görülmesine rağmen belirgin bir fark izlenmedi(Tablo IV).

Tablo IV: Lenfovasküler İnvazyon Varlığına Göre Yaş ve Prognostik Özelliklerin Karşılaştırılması

	LenfovaskülerİnvazyonYok (n=27)	Var (n=13)	t	p
Yaş (yıl)	60,25 ± 12,10	60,84 ± 9,47	0,153	0,879*
PMS-2				
Pozitif	24 (88,90)	10 (76,90)	0,985	0,370**
Negatif	3 (11,10)	3 (23,10)		
MLH-1				
Pozitif	24 (88,90)	11 (84,60)	0,147	1,000**
Negatif	3 (11,10)	2 (15,40)		
MSH-2				
Pozitif	26 (96,30)	13 (100,00)	0,494	1,000**
Negatif	1 (3,70)	0 (0,00)		
MSH-6				
Pozitif	27 (100,00)	13 (100,00)	-	-
Ki-67 (%)	5,00 (1,00-90,00)	24,00 (1,00-85,00)	0,816	0,424***

**: İndependent Sample's T Testi*

***: FisherExact Testi*

****: Mann Whitney U Testi*

TARTIŞMA

Jinekolojik kanserler arasında EK en sık görülen tümörler olup sıklığı giderek artmaktadır[8]. Bu nedenle dünya genelinde EK hastalarında genetik problemler araştırılmaya devam etmektedir. Raffone ve arkadaşları, EK' lerin farklı tipleri üzerinde yaptıkları çok merkezli çalışmada MMR genlerinin hem genetik analizini hem de İHK test olarak karşılaştırma uyguladı. İHK test sonuçlarının yüksek sensitivite (%96) ve spesifiteye (%95) sahip olduğunu belirledi. İHK olarak uygulanan testlerin daha kolay uygulanabilir olması ve maliyetin daha düşük olması nedeni ile bu testlerin genetik testlere alternatif olabileceğini önerdi[9].

Black ve arkadaşları, 473 hastanın yer aldığı EK olgularında yaptıkları çalışmada tümör evreleri düşük olan hastalarda MSİ genlerinin pozitif olmasını iyi prognoz ile ilişkili buldu[10].

Moreney ve arkadaşları, EK tanılı olguların 10 yıllık veri analizinde yaptıkları araştırmalarında erken evre EK olup tümör nüksü görülen hastalarda MSİ nükleer ekspresyon kayıplarının daha fazla görüldüğü ve kötü prognozla ilişkili olduğunu ileri sürdü[11]. Çok merkezli retrospektif analizle değerlendirme yapan bir çalışma; Endometrioid tip EK hastalarının çoğunluğunun genç yaşta olup erken evrede tanı aldıklarına dikkat çekti[12].

Bu araştırmada EK olgularının çoğunluğu Endometrioid Karsinom(n=32) olup, Seröz Karsinom(n=2), Müsinöz Karsinom (n=1), Clear hücreli Karsinom(n=1), Mikst Karsinom(n=2), Karsinosarkom (n=2) olarak izlendi. Erken evre kanserleri olan 30 hastanın 4'ü; Endometrioid Karsinom, 1'i Mikst Karsinom olup bu hastalarda nükleer ekspresyon kaybı izlendi. İleri evre kanseri olan 10 hastanın 3'ünde nükleer ekspresyon kaybı görüldü. Bu tümörlerin 2 'si Endometrioid Karsinom, 1'i Mikst Karsinom olarak izlendi. Çalışmada bulunan Müsinöz Karsinom, Seröz Karsinom, Clear Cell Karsinom ve Karsinosarkom olgularının sayıları kısıtlı olup nükleer ekspresyon kaybı izlenmedi. Daha geniş serilerde araştırma yapılması farklı sonuçların alınmasını sağlayabilir. Ayrıca pT1a ve pT1b erken evre EK olgularında yaş ortalaması 58 ± 10 olup iyi prognostik faktör olarak belirlendi(p=0,043). Endometrioid Karsinom olgularında izlenen yaş ortalaması 59 ± 11olarak bulundu. Ayrıca pT1a ve pT1b evreye sahip tümörlerde MSH-2, MSH-6 İHK test sonuçları tamamında pozitif izlendi. Araştırmaya alınan 4 hastada PMS-2, 3 hastada da MLH-2 nükleer ekspresyon kaybı (negatiflik) izlendi. Ek olarak tümör proliferasyonunun derecesini gösteren Ki67 İHK test sonucu, erken evre EK olgularında daha fazla düşük olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,026).Erken evre EK olgularında Ki67 düşüklüğü ile MLH-1, MSH-2, MSH6, PMS-2 İHK test sonuçlarında pozitifliğinin daha fazla

görülmesi iyi prognoz göstergesi olarak değerlendirildi.

EK da yapılan bir çalışmada önce MLH-1, MSH-2 İHK kullanarak inceleme yapıldı. MSİ-High tümörlerde PMS-2 ve MSH-6 eklenmesiyle sensitivite %91 çıkardığını tespit etti. Bu sonuçların kolorektal karsinomlardaki sonuçlara göre daha düşük duyarlılıkta olduğu görülmesine rağmen EK olgularında kalıtsal sendromları belirlemede önemli bir yol olabileceğini bildirdi. Ayrıca bu çalışmada en sık MLH-1/PMS-2 kaybının olduğunu gösterdi[13]. Arabi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada da MSİ sonuçlarında İHK belirteçlerin negatifliğinin kötü prognostik parametre olabileceğini ileri sürdü[14].

Hasmi ve arkadaşları 126 vakalık serilerinde; en sık MLH-1/PMS2 ile daha az oranda MSH-2 /MSH-6 nükleer ekspresyon kaybının birlikte görüldüğünü bildirdi. Bu çalışmalarında İHK ile inceledikleri hastaların bazılarında MLH-1 ekspresyon kaybının tek olarak görüldüğüne de dikkati çekti[15]. Ju ve arkadaşları MLH-1 ekspresyon kaybı ile düşük dereceli tümörler ile LVİ yokluğu arasında anlamlı bir ilişki buldu[16]. Bu araştırmada incelenen 8 hastada PMS-2, MLH-1, MSH-2 ile nükleer ekspresyon kaybı izlendi. 4 hastada PMS-2 ve MLH-1 beraber nükleer ekspresyon kaybının olduğu izlendi.

McMeekin yaptıkları çalışmada MMR genlerindeki kayıpların tümör tipi, tümör evre ve LVI arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir[17]. Shih ve arkadaşları yaptıkları çalışmada genç EC olgularında LVİ daha sık olarak gördüklerini ve daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirdi[18]. Cohn ve arkadaşları 336 vakalık serilerinde MLH-1 geninde kayıp izlenen tümörlü olgular ile LVİ olan olgular arasında tümörün servikal yayılımı açısından artmış bir risk buldu[19]. Bir çalışmada undiferasyon endometrial karsinomalarda LVİ kötü prognostik faktör olarak belirlemişlerdir[20]. Bu çalışmada da LVİ olan tümörlerde PMS-2 ve MLH-1 nükleer ekspresyon kaybı daha sık görülmekle birlikte istatistiksel anlamda fark oluşturmadı. Daha geniş serilerde yapılacak çalışmalar da bu konuda farklı veriler elde edilebileceği olasıdır.

Goodfellow ve arkadaşları 100 vakalık çalışmalarında 7'sinde MSH-6 germ-line mutasyon izlediğini ve EK olgularında prognostik olarak önemli olabileceğini belirledi[21]. Gurin ve arkadaşları genetik analiz olarak yaptıkları çalışmada EK de MLH-1 genin metilasyonun daha fazla görüldüğü MSH-6 mutasyon sıklığına fazla rastlanmadığını bildirdi[22]. Bu çalışmadaki hastaların hiçbirinde de MSH-6 ile nükleer ekspresyon kaybı görülmedi. Gordhandas ve arkadaşlarının yaptıkları çok merkezli arşiv gözden geçirilmesi çalışmalarında EK olgularda MMR genleri pozitif olan hastaların daha çok erken evre olduğunu belirledi. Ayrıca MLH-1 de nükleer ekspresyon kaybının daha çok rastlandığını bildirdi[23]. Bu çalışmada PMS-2 kaybı 6 hastada (%15) görülmüş olup MLH-1 kaybı 5 hastada (%12,5) görüldü. Veriler kısıtlı sayıda olduğu için değerler istatistiksel olarak anlamlı izlenmese de bu sonuçlara yakın olarak değerlendirilebilir.

Garg ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da yüksek dereceli EK da ve EK ile beraber over tümörü olan hastalarda, MSİ kaybının diğer gruplara göre benzer sonuçlar olduğu belirlendi. Ancak overin Clear Cell Karsinom ile beraber EK olgusunda, MSİ kaybının olduğu dikkat çekti[24]. Bu çalışmadaki endometriumda izlenen Clear Cell Karsinom olgusunda nükleer ekspresyon kaybı izlenmedi. Bu tür farklılıkların genomik yapıdaki farklılıklardan dolayı olabileceği düşünüldü. Bu çalışmaya dahil edilen 40 hastada ek olarak overlerinde tümöral bir bulgu izlenmedi.

Catasus ve arkadaşlarının yaptıkları 42 hastanın yer aldığı, genetik olarak MSİ mutasyonunun varlığını araştırdıkları çalışmada Endometrioid Karsinom'lar da mutasyonun varlığını, Endometrioid Karsinom olmayan kanserlere

göre daha fazla olduğunu bildirdi[25]. Bu çalışmada kısıtlı veri sayısına rağmen farklı tipteki ve ileri evre tümör tiplerine bakıldığında Endometrioid Karsinom olgularında daha fazla nükleer ekspresyon kaybı görülmesi bu çalışmayı destekler niteliktedir.

Bu çalışmanın sonucunda erken evre EK kanserlerde Ki67 proliferasyon indeksinin düşüklüğü ile MLH-1, MSH-2, PMS-2, MSH-6 İHK belirteçlerde nükleer ekspresyon kaybının olmaması hasta takiplerinde iyi bir prognostik parametre olarak ön plana çıktı. İleri evre kanserlerde görülen nükleer ekspresyon kaybının olması hedefe yönelik yeni gen tedavi protokollerinin geliştirilmesini öncülük edebilir. Bu konuda daha geniş verilerde yapılan incelemeler kanser tedavisinde umut vadeden sonuçları ortaya koyacağı açıktır.

Etik kurul onayı: Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar ve Etik Kurulunun 16.02.2022 tarihli toplantısında E-46059653-020 sayılı kararında araştırma için etik kurul onayı alındı.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKÇA

1. Leach F.S, Polyak K, Burrell M, et al. Expression of the human mismatch repair gene h-MSH2 in normal and neoplastic tissues. CancerRes. 1996; 56: 235–40.

2. McCarthy A.J,Capo-Chichi J-MSpence T, et al. Heterogenous loss of mismatch repair (MMR) protein expression: a challenge for immunohistochemical interpretation and microsatellite instability (MSI) evaluation. J PatholClinRes. 2019; 5(2): 115–29.

3. Female Genital Tumours. WHO. Classification of tumours. 5th Edition.Volume. 2020;246-7.

4. Salahshor S, Koelble K, Rubio C. Microsatellite instability and hMLH1 and hMSH2 expression analysis in familial and sporadic colorectal cancer.LabInvest. 2001; 81: 535–41.

5. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome.Int J Cancer. 2008; 123:444–9.

6. Gordhandas S, Khan RM, Gamble C, et al. Clinicopathologic features of endometrial cancer with mismatch repair deficiency. Ecancermedical science. 2020; 18; 14:1061. doi: 10.3332/ecancer.2020.1061.

7. College of AmericanPathologistsCancer Protocol Templates.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/canser-protocol templates. 2022.

8. 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. AnnOncol. 2018; 29(5): 1180–8.

9. Raffone A, Travaglino A, Cerbone M, et al. Diagnostic accuracy of immunohistochemistry form is match repair proteins as surrogate of microsatellite instability molecular testing in endometrial cancer. Pathology&Oncology Research. 2020; 26: 1417–27.

10. Black D, Soslow RA, Levine DA, et al. Clinicopathologic significance of defective DNA mismatch repair in endometrial carcinoma. JClinOncol. 2006; 24: 1745–53.

11. Moroney MR, Davies KD, Wilberger AC, et al. Molecular markers in recurrent stage 1, grade 1 endometrioid endometrial cancers. GynecolOncol. 2019; 153:517–20.

12. De Nonneville A, Zemmour C, Frank S, et al. Clinicopathological characterization of a real –world multicenter cohort of endometrioid ovarian carcinoma: Analysis of the French National ESME-Unicancer Database. GynecolOncol. 2021;163(1): 64-71. doi: 10. 1016/j.ygyno.2021.07.019. Epub 2021 Jul 19.

13. Modica I,Soslow R A, Black D, et al. Utility of immunohistochemistry in predicting microsatellite instability in endometrial carcinoma. Am J SurgPathol. 2007; 31(5): 744-51.

14. Arabi H,Guan H, Kumar S, et al. Impact of microsatellite instability (MSI) on survival in high grade endometrial carcinoma. GynecolOncol. 2009; 113(2):153-8.

15. Hashmi A A, Mudassir G, Hashmi R N, et al. Microsatellite instability in endometrial carcinoma by immunohistochemistry, association with clinical and histopathologic parameters. AsianPac J CancerPrev. 2019; 20(9): 2601–2606. doi: 10. 31557/APJCP.2019.20.9.2601.

16. Ju W, Park H M, Lee S N, Sung S H, Kim S C. Loss of hMLH1 expression is associated with less agressive clinicopathological features in sporadic endometrioid endometrial adenocarcinoma. ObstetGynaecolRes. 2006; 32(5):454-60.

17. McMeekin D S, Tritchler D L, Cohn D E, et al. Clinicopathologyic significance of mismatch repair defects in endometrial cancer: An NRG Oncogy/Gynecologic Oncology Group Study. J ClinOncol. 2016; Sep1. 34(25): 3062-8. doi: 10.1200/JCO.2016.67.8722.

18. Shih K K, Garg K, Levine D A, et al. Clinicopathologic significance of DNA mismatch repair protein defects and endometrial cancer in women 40 years of age and younger. GynecolOncol. 2011; 123: 88–94.

19. Cohn D E, Frankel W L, Resnick K E, et al. Improved survival with an intact DNA mismatch repair system in endometrial cancer. ObstetGynecol. 2006;108:1208–15.

20. Kaban A, Topuz S. Survival outcomes in patients with undifferentiated endometrial carcinoma. Dicle Med J. 2019; 46 (1): 141–7.

21. Goodfellow P J, Buttin B M, Herzog T J, et al. Prevelence of defective DNA mistmatch repairand MSH-6 mutation in a unselected series of endometrial cancers. Proc Natl AcadSci U S A. 2003; 100(10): 5908–13.

22. GurinC C, Federici M G, KangL , BoydJ. Causes and consequences of microsatellite instability in endometrial carcinoma. CancerRes. 1999; 15: 59(2):462-6.

23. Gordhandas S, Kahn R M, Gamble C, et al. Clinicopathologic features of endometrial cancer with mismatch repair deficiency. Ecancer medical science. 2020;14:1061

24. Garg K, Shih K, BarakatR,et al. Endometrial carcinomas in women aged 40 years and younger: tumors associated with loss of DNA mismatch repair proteins comprise a distinct clinicopathologic subset. Am J SurgPathol. 2009; 33(12):1869-77. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181bc9866.

25. Catasus L, Machin P, Matias-Guiu X, Prat J. Microsatellite instability in endometrial carcinomas: clinicopathologic correlations in a series of 42 cases. Hum Pathol. 1998; 29(10):1160-4. doi: 10.1016/s0046-8177 (98) 90430-0.