Arşiv Kaynak Tarama Dergisi
Archives Medical Review Journal

Endometrium Kanserinde Moleküler Sınıflama ve Klinik Önemi

Molecular Classification of Endometrial Cancer and It's Clinical Significance

Ümran Küçükgöz Güleç[1], Mehmet Ali Vardar[1]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Today, the diagnosis and classification of endometrial cancer is mainly based on morphological features and, when necessary, evaluation by immunohistochemical methods. The management of patients is decided according to the risk groups evaluated according to their clinical and pathological features. There may be some troubles, especially in the management of patients with high-grade endometrial cancer and young patients. Some of these patients can be treated more or less than necessary. In 2013, the Cancer Genome Atlas (TCGA) project identified 4 subgroups for endometrial cancer: DNA polymerase epsilon (POLE) (ultramutated), microsatellite instability (MSI) (hypermutated), Copy-number low (CNL) and Copy-number high (CNH). To increase the applicability of molecular classification, Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE) was developed using immunohistochemical analysis rather than molecular analysis. The validity of the proposed molecular classifications has been confirmed by several studies. The most important thing is to reveal the prognostic importance of molecular classification. In the POLE-mutant group, this group also includes high-grade tumors, while the prognosis is the best, while in the group with CNH it is the worst. If we say that the most serious development in the field of endometrial cancer in the last 5 years is molecular classification, we will not be exaggerated. Analysis of p53, MMR, L1CAM, CTNNB1, POLE is important in preoperative evaluation and decision making of adjuvant treatments. The evaluation and integration of histopathological features together with molecular features prevent overtreatment and undertreatment.

Keywords: Endometrial cancer; molecular classification; prognosis

ÖZET

Günümüzde endometrial kanser tanısı ve sınıflaması esas olarak morfolojik özelliklerine ve gerektiği durumlarda immünohistokimyasal yöntemler ile değerlendirmeye dayanır. Hastaların yönetimlerine ise klinik ve patolojik özelliklerine göre değerlendirilen risk gruplarına göre karar verilir. Özellikle yüksek dereceli endometrial kanserli hastaların ve genç hastaların yönetiminde bazı sıkıntılı durumlar olabilmektedir. Bu hastaların bir kısmı gerektiğinden fazla veya az tedavi edilebilmektedir. 2013 yılında, Kanser Genom Atlas (TCGA) projesi endometrial kanser için moleküler 4 alt grup belirlemiştir: DNA polimeraz epsilon (POLE) (ultramutated), microsatellite instability (MSI) (hipermutated), Copy-number low (CNL) ve Copy-number high (CNH) olmak üzere. Moleküler sınıflamanın uygulanabilirliğini arttırmak üzere moleküler analizlerden ziyade immünohistokimyasal analizleri de kullanarak Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE) sınıflaması geliştirildi. Önerilen moleküler sınıflamaların geçerlilikleri çeşitli çalışmalar ile doğrulandı. En önemlisi de moleküler sınıflamanın prognostik öneminin ortaya konulmasıdır. POLE-mutant grupta (ki bu grupta yüksek dereceli tümörler de bulunur) prognoz en iyi iken, CNH olan grupta en kötüdür. Son 5 yıl içerisinde endometrium kanseri alanındaki en ciddi gelişmenin moleküler sınıflama olduğunu söylersek abartmış olmayız. p53, MMR, L1CAM, CTNNB1, POLE analizi hastaların preoperatif değerlendirmede ve adjuvan tedavilerine karar vermede önemlidir. Histopatolojik özelliklerin moleküler özellikler ile beraber değerlendirilmeleri eksik ve fazla tedavileri engeller.

Anahtar kelimeler: Endometrial kanser, moleküler sınıflama, prognoz

Giriş

Endometrium kanseri ülkemizde kadın genital sistem kanserleri içerisinde en sık görülen kanserdir[1]. Görülme sıklığı ve endometrium kanserine bağlı mortalitenin artıyor olması dikkati çekmektedir[2]. Bu hastalığın doğru tanınması ve uygun yönetimine dair problemlerin olduğu anlamına gelir. Hastalık postmenopozal kanama gibi dikkat çeken bir bulguya sahip olup hastaların çoğu erken evrede tanınabilmektedir (%80' i evre 1'de). Erken tanı ve düşük risk faktörleri olan grupta ki hastalar çok iyi bir

sağkalım süresine (%95) sahiptir[3]. Ancak yüksek riskli hasta grubunda primer tedavi yöntemi olan cerrahi tedavi dışında adjuvan tedavi (radyoterapi ve/veya kemoterapi) gereksinimi vardır. Hastalığın yönetimi, cerrahi evreleme ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi sonucu risk grupları belirlenerek yapılır[3, 4]. Düşük risk, orta, orta-yüksek ve yüksek riskli gruplar tanımlanmıştır[4]. Hastanın hangi risk grubunda olduğu yaş, evre, tümörün grade'i, histopatolojik tipi, myometrial invazyon (Mİ) derecesi, lenfovasküler alan invazyonu (LVAİ) değerlendirilerek karar verilir[3, 4]. İleri evre hastalık (5 yılık yaşam beklentisi %17) ve nüks hastalığın çözümü kolay değildir[3, 4]. Hastanın yönetiminde yapılan risk grubu sınıflamada histopatolojik değerlendirme esas alınır. Ancak pratiğimizde pek çok düşük risk grubunda olan hastaların erken dönemde nüks ettiklerini veya yüksek risk grubunda olup adjuvan tedaviler uygulanan hastaların bir kısmının da beklenilene göre çok daha iyi prognoza sahip olduklarını görürüz. Yani hastaların bir kısmını yetersiz tedavi ederken bir kısmına da gerekenden daha fazla tedavi uygulayıp bu tedavilerin sıkıntılarını hastaya yüklemiş oluruz. Endometrium kanserinde bu durum tümörün heterojen yapıya sahip olması nedeniyle az karşılaşılan bir durum değildir. Histopatolojik özelliklerinin yanısıra moleküler düzeyde bazı parametrelerin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Son 5 yılda endometrium kanseri konusundaki en önemli çalışmalar endometrium kanserinin moleküler özelliklerinin ortaya konulması alanındadır ve her gün bu konudaki bilgilerimiz biraz daha artmaktadır. Sonuç olarak bu derleme makalenin yazılma sebebi mevcut bilgiler ışığında konuyu daha iyi anlamaya çalışmaktır. Histopatolojik ve moleküler özelliklerin beraber değerlendirilmesi hem hastalığı daha iyi anlamamıza ve tanımamıza yol açacak hem de daha uygun tedavi etmemizi sağlayacaktır.

Genel Gözden Geçirme

Kadın genital tümörlerinin değerlendirilmesi 2014 yılında Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) 4. kez düzenlediği sınıflamaya göre yapılmaktadır[5]. Bu sınıflamanın temelini, histopatolojik özellikler oluşturur ve gerektiğinde kullanılan immünohistokimyasal belirteçler ile tanıyı destekler. Özellikle yüksek grade'li endometrial kanserlerin tanınması zordur ve interobserver değişkenliği önemli oranda yüksektir[6]. Endometrium kanserinin moleküler özelliklerine yönelik çalışmalar aslında yeni değildir. Nükleer hormon reseptörlerinin (ER/PR) kaybı, p53 mutasyonu, PI3K/AKT/mechanistic target of rapamycin (mTOR) yolağındaki değişiklikler, Wnt sinyal yolağındaki değişiklikler, L1CAM ekspresyonu ve bunların prognostik önemlerine dair çalışmalar mevcuttur[7-9].

TCGA

Kanser genom atlas projesi (TCGA), 2013 yılında bize endometrium kanserinin moleküler özelliklerine göre 4 alt gruba sahip olduğunu ortaya koydu[10]. Bu çığır açan çalışmada; 373 endometrial karsinom olgusu (307 endometrioid, 53 seröz, 13 mikst histoloji), array ve dizileme temelli teknolojiler kullanılarak genomik, transkriptomik and proteomik özellikler açısından değerlendirildi. Belirlenen 4 alt grup:

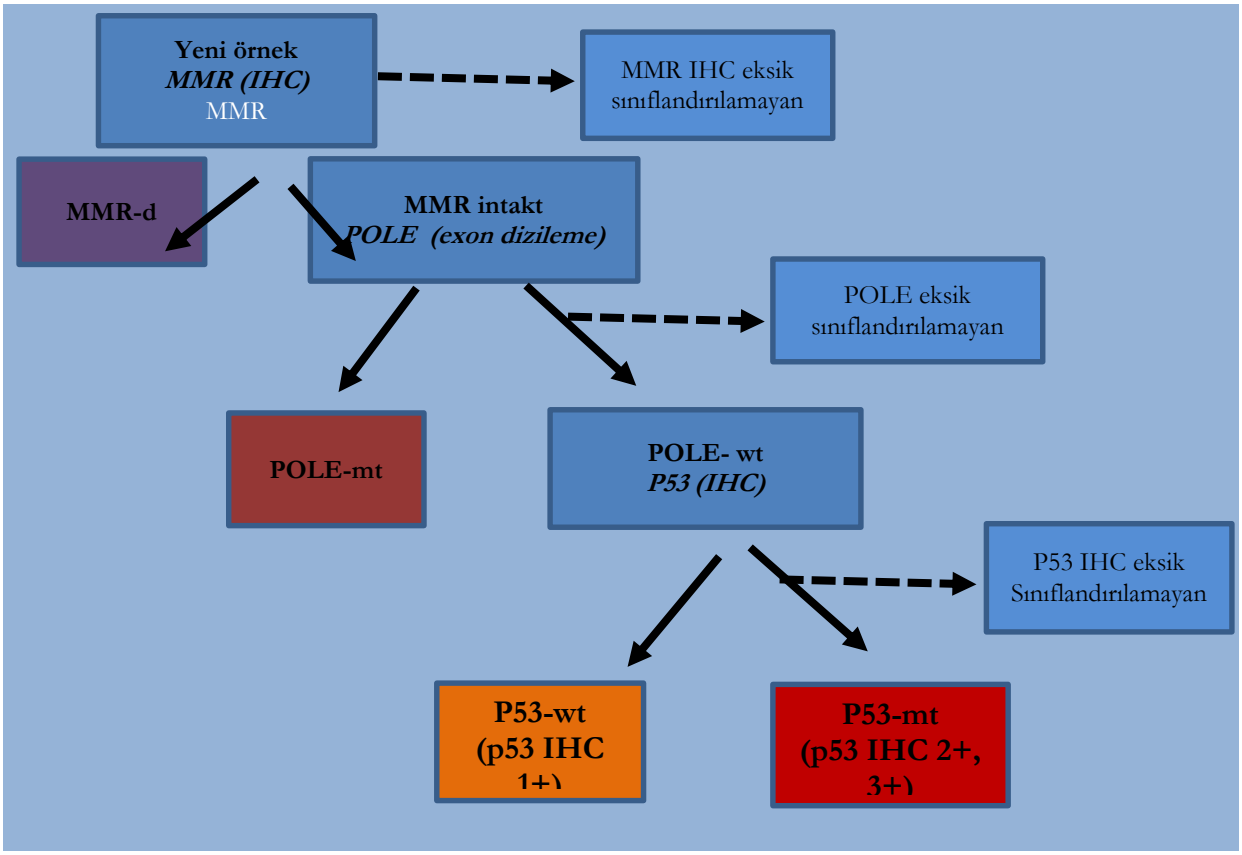
- DNA polimeraz epsilon (POLE) exonucleas domain patolojik varyantlarının görüldüğü ultramutated olarak kabul edilen grup (%7).
- Microsatellite instability (MSI) ile karakterize hipermutated olarak tarif edilen grup (%28).
- Copy-number low (CNL), düşük mutasyon yükü ile karakterize grup (%39)
- Copy-number high (CNH), çoğunluk ile p53 mutasyonu ile karakterize edilen grup (%26) şeklinde tanımlandı.

Takip eden çalışmalar, bu çalışmada tarif edilen alt gruplara göre endometrium kanserinin moleküler sınıflamasının prognostik anlamını ve geçerliliğini gösterdi[11,12]. Leiden grup, PORTEC 1 ve 2 çalışmalardan, 947 erken evre endometrioid adenokarsinomlu (EAK) hastada, 14 gen çalışarak benzer sonuçları elde ettiler ve CTNNB1 mutasyonunun önemine dikkat çektiler[11]. Moleküler sınıflamanın prognostik kıymetinin ortaya konulması hastaların uygun yönetimlerine ve adjuvan tedavi (radyo ve/veya kemoterapi) gereksinimlerinin daha doğru belirlenmesine yol açacaktır.

ProMisE

TCGA çalışmasının sonuçlarının kliniğe aktarılması konusunda patologlar ile yoğun işbirliği neticesinde Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE) çalışması 319 hasta üzerinde yapıldı[13]. TCGA çalışmasının kullanılabilirliğini arttırmak ve prognostik anlamını ortaya koymak hedeflendi.

Missmach repair (MMR) proteinlerine immünohistokimya ile bakıldı ve eksiklik MMR-d olarak isimlendirildi. POLE exonuclease domain mutasyonuna exon dizileme ile bakıldı ve mutasyonu POLE EDMs olarak belirtildi. p53 ise yine immünohistokimyasal boyama ile p53-wt (wild tip) and p53-abn (abnormal) olarak değerlendirildi (Şekil 1). Bu 4 alt tipin prognozlarının birbirinden çok farklı olduğu ortaya konuldu ve moleküler sınıflamanın kliniğe entegre edilmesi konusunda gerçekten umut verdi.



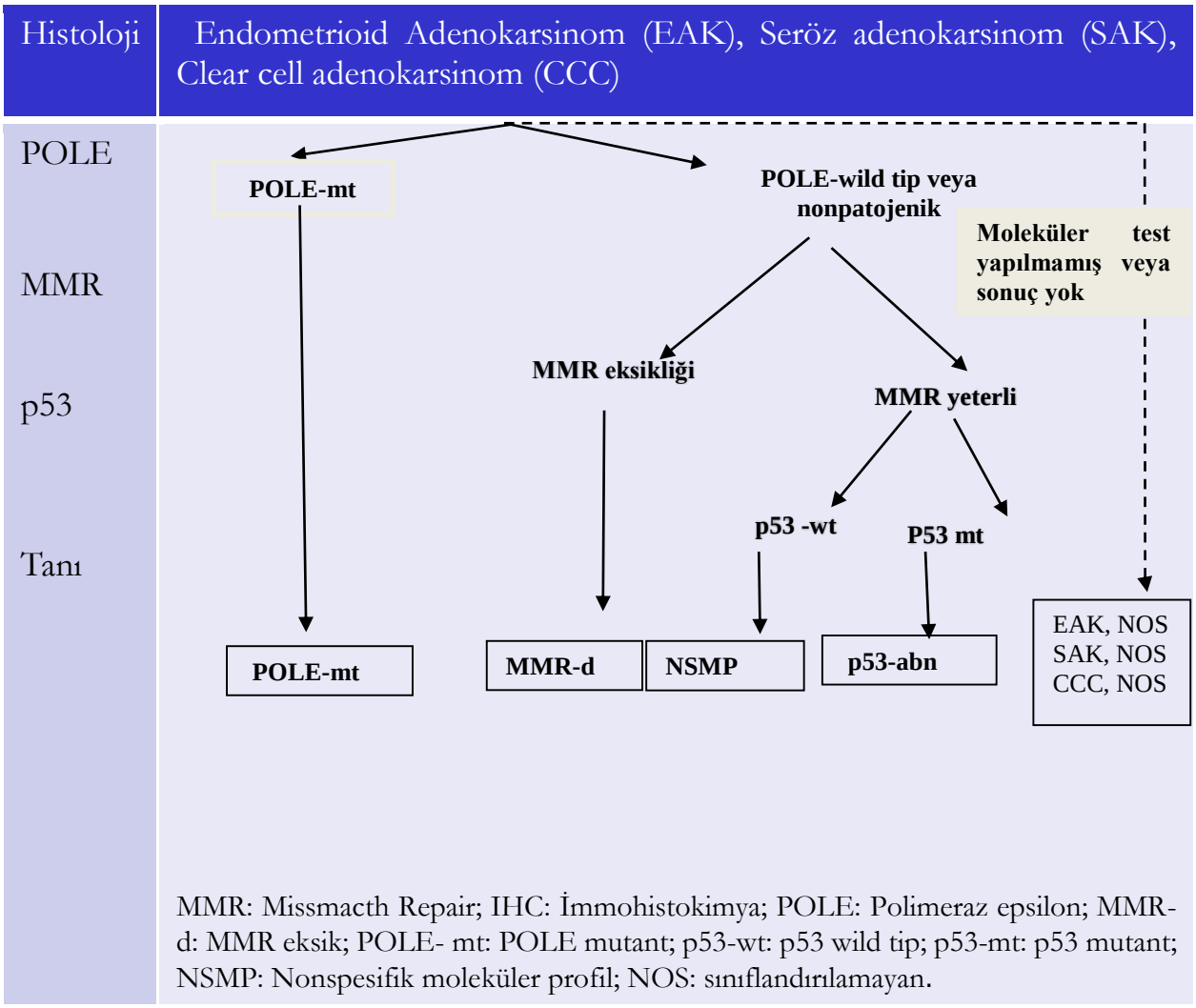
Şekil 1. Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE) isimli sınıflandırmada analizlerin yapılma basamakları ve grupların tanımlanması. Kaynak no:13 " Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. Cancer 2017;123(5):802-813." den alıntıdır.

ProMisE moleküler sınıflamasının 452 hasta üzerinde geçerlilik ve doğrulama çalışması yapıldı[14]. Hastaların %28.1' de MMR-d, %9.3'ünde POLE-mt, %12.2'de p53-abn ve %50.4'de p53-wt saptandı. ProMisE, prognostik öneme sahipti. Aynı zamanda bu çalışma tanısal biyopsiler ile histerektomi materyalindeki değerlendirme sonuçlarının benzerliği açısından da önemlidir (doğruluk: 0.91, kappa değeri: 0.88 bulunmuştur).

2018 yılında NRG Oncology/GOG çalışma grubunun yaptığı, 982 hastayı kapsayan moleküler sınıflama çalışmasında; hastaların % 49'u CNL, %39'u MMR-d, %8 CNH, %4'u POLE- mt gruptaydı. Kansere spesifik mortalite oranları CNL grubunda %5, POLE-mt grupta %2.6, MMR-d grubunda %7.6, CNH grubunda %19 bulundu[15].

ProMisE gruplarının histopatolojik özelliklerini ortaya koymaya çalışan 3 çalışmadan, toplamda 912 hastalık güncel bir metaanaliz yayınlandı[16]. Bu metaanalizde ilk kez ProMisE gruplarının; histopatolojik tip, grade, Mİ, LVAİ ve ESGO-ESMO-ESTRO endometrium kanseri risk gruplarına göre özellikleri belirlendi. Bu analiz pek çok hastanın risk grupları ve klinik-patolojik özelliklerine bakılarak tedavi edildiklerinde eksik veya fazla tedavi uygulanacağını (özellikle de POLE-mt ve MMR-d gruplarında) ortaya koydu. Moleküler ve histopatolojik özelliklerin beraber değerlendirilmesi gerektiğine vurgu yaptı. Patoloğların gelişmeleri

benimseyip, sahiplenmesi ile birlikte histomoleküler endometrium kanseri klasifikasyonu adı altında benzer bir sınıflama yayınlandı[6] (Şekil 2).



Şekil 2: Histomoleküler sınıflandırmanın basamakları. Kaynak 6' da gösterilen "Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. Histopathology 2020; 76,52–63." yayınından alıntıdır.

Endometrium Kanseri Moleküler Sınıflamada Gruplar

POLE EDM / POLE-mt (ultramutated) Endometrial Karsinomlar

Endometrioid endometrium kanserlerinin yaklaşık %6' sını oluşturular[6]. V411L ve P286R mutasyonları en sık görülen mutasyonlardır. DNA polimerazın inaktif hale gelmesi ve proofreading özelliğinin bozulması, replikasyon hatalarının artmasına ve yüksek mutasyon sıklığına (çoğu olguda her megabaz için 100 mutasyondan fazla) neden olur. Bu olgular çoğunlukla erken evre, FIGO grade 3, tümör infiltre eden lenfosit (TILs) ve peritümöral lenfositlerden zengin görünümdedirler. Çoğu olgunun intratümör heterojeniteleri yüksektir ve bu açıdan seröz tümörleri andırırlar[17]. 53 tane, grade 3 EAK olgusunun incelendiği başka bir çalışmada %15'inde POLE EDM olduğu gösterilmiştir[18]. Yüksek grade'li tümörler olsalar da adjuvan tedaviden bağımsız olarak prognozları oldukça iyidir. PORTEC 1 ve 2'nin analizinde POLE- mt tümörlerde rekürrens izlenmemiştir[11]. Bu durumun nedeni olarak yüksek antijen yüküne sahip olmaları ve tümöre karşı immün sistemin uyarılmış olması gösterilebilir. Yine güncel çalışmalardan birisinde 451 EAK olgusu değerlendirilmiş, POLE EDM' lerin oranı %5 olarak bulunmuştur. POLE-mt vakaların %17'sinde rekürrens

gelişmiş ve bunların çoğunun uterusa sınırlı, grade 3 vakalar olduğu ve adjuvan tedavi olarak radyoterapi aldıkları belirtilmiştir[19]. POLE mutasyonunun adjuvan tedavi kararına etkisi konusunda daha fazla çalışmanın gerektiği sonucuna varılmıştır. POLE-mt tümörler çoğunlukla MMR-stabil olmalarına rağmen MMR-d ile birlikteliği de gösterilmiştir (3361 olguda 13 tanesinde beraberlik gösterilmiş ve bu olguların prognozlarının, sadece POLE-mt hastalarınkine benzediği belirtilmiştir)[20].

MMR-d / MSI (hypermutated) Endometrial Karsinomlar

Bu alt grup endometrial kanserli vakaların %25-30'unu oluşturur ve tümörde MMR proteinlerinin (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) bir veya daha fazlasının nükleer ekspresyonunun kaybı olarak tanımlanır[6]. Postreplikasyon DNA MMR sisteminin defektinden kaynaklanır. TCGA çalışmasında MSI analizini; 4 nükleotid tekrar lokusu (BAT25, BAT26, BAT40, ve transforming growth factor reseptör tip II) ve 3 dinükleotid tekrar odağı (D2S123, D5S346, ve D17S250) ve National Cancer Institute (NCI) önerdiği odaklara bakarak yaptılar. Marker değişikliği yok ise mikrosatellit stabil (MSS), bir/iki marker değişikliği (≤%40) MSI-L, 3 ve daha fazla marker değişikliği (%40'dan fazla) ise MSI-H olarak belirlendi[10]. Çoğu vaka sporadiktir ve MLH 1'in promotor bölgesinin hipermetilasyonu sonucu epigenetik suskunluk nedeni ile meydana gelir. Az bir kısım hastada ise MSI, MMR genlerinin germline muatsyonu sonucu oluşur ve klinikte Lynch sendromu olarak bilinir. Bu sendrom, OD geçiş özelliği gösteren özellikle de kolorektal kanser ve endometrium kanseri görülme riskinin arttığı bir durumdur. Bu tümörler yine yüksek mutasyon yüküne sahiptirler (megabaz için 10' dan fazla) ve PI3K/AKT/mTOR yolağını etkilerler. Bu grup tümörlerde histolojik olarak yüksek grade'li, endometrioid histolojide, ileri evrede, büyük tümör çaplı ve TILs' ler açısından zengindirler[21]. Bu zengin mikroçevre nedeni ile immünoterapi açısından uygun olan bir gruptur[17]. Fakat POLE- mt gruba göre prognozu daha kötüdür. Yaygın LVAİ ile MMR-d arasında bir ilişki göze çarpmıştır[22]. LVAİ iyi bilinen bir prognostik marker olmasına rağmen moleküler düzeyde ilişkiyi gösterecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

CNL / MSS / P53-wt Endometrial Karsinomalar

Pek çok grade 1 ve 2 EAK bu gruba uyar. Bu tümörler düşük, orta risk kabul edilirler ve sıklıkla PTEN, PIK3CA, ARID1A, Wnt yolağını içeren mutasyonlara sahiptirler. Wnt yolağı; CTNNB1, SOX 17 ve KRAS tarafından idare edilir. Bu 3 geni etkileyen mutasyonlar b-catenin ve aberan Wnt-sinyaline neden olur. CTNNB1, b-catenini kodlar ve mutasyonu transkripsiyon faktörlerinin sürekli uyarılarına neden olur. SOX17, b-cateninin yıkımını düzenler ve aktivite kaybı, nükleer b-cateninin birikmesine sebep olur ki bu da hücreyi çoğalma yönünde uyarır. KRAS mutasyonu b-cateninin stabilizasyonunu arttırır ayrıca mitogen-activated protein kinase (MAPK) yolağı, ve de Wnt-yolağı üzerinden çalışır. Bu grupta Wnt sinyal yolağındaki anormal aktivasyon oranı %82 olarak bulunmuştur. Hedef tedavi olarak mitogen-activated protein kinase (MEK) inhibitörleri aberan KRAS mutasyonu olan kanserlerde kullanılmaktadır[17]. CTNNB1mutasyonunun bu grupta prognozu olumsuz etkileyebileceğine dair sonuçlar mevcuttur[11]. Evre 1, grade 1 EAK' lu metastatik olguların değerlendirildiği bir olgu kontrol çalışmada, metastatik olgularda CTNNB1 mutasyonu ve MSI daha fazla görülmüştür [23].

CNH / p53-abn Endometrial Karsinomlar

Histolojik olarak seröz tümörlere benzerdirler ve yüksek grade'li tümörlerin %25'ini oluştururlar. Bu grubun özelliği somatik kopya sayılarının yüksekliği ve p53 mutasyonunun sıklıkla olmasıdır. Bu grupta diğer onkogen mutasyonlarına da (MYC, ERBB2/HER2 ve CCNE1) sık rastlanır. Prognoz diğer alt gruplar ile karşılaştırıldığında oldukça kötüdür. Genomun gardiyanı olan p53'deki işlevsizlik tümörlerin hızlı büyümesi ve yayılmasına yol açar. Bu grupta %25 oranında ERBB2'in overexpressionu izlenir bu da human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) inhibitörlerine kullanım alanı sağlar. GOG-181B çalışması Trastuzumab'ın tek ajan olarak seröz karsinomlarda denendiği çalışmadır ve herhangi bir etkinlik gösterilememiştir[24]. İleri evre, seröz, rekürren uterin kanserde, HER2/neu ekspresyonunun pozitif olduğu vakalar da Trastuzumab'ın, carboplatin-paclitaxel' e eklenmesi ile daha iyi bir PFS elde edildiği bildirildi[25]. Dolayısı ile seröz karsinomlarda ERBB2 ekspresyonu ilgi çekicidir[7]. Seröz komponenti olan endometrium kanserli, genç kadınlarda (60 yaşın altında) yapılan bir çalışmada (n=37); olguların %16'sında MMR-d, %11'de Lynch sendromu tespit edildi[26]. Ayrıca olguların %16'sında POLE-mt saptandı. Mutant olgularda prognozun daha iyi olduğu da belirtildi. Bu grubun heterojen yapısına dikkat çekildi.

Bu grup tümörlerde homologous recombination repair (HDR) prevalansı bilinmemektedir[7] ancak high-grade serous ovarian cancer (HGSOC) ile uterine seröz kanserler arasındaki ciddi bir benzerlik söz konusudur. Poly (ADP ribose) polymerase inhibitörleri (PARPi) HGSOC için rutine girmeye çalışıyorken seröz endometrium kanserlerinin bir kısmında da BRCA1, 2 mutant olduğu gösterilmiştir[27]. PARPi' nin ileri evre veya metastatik endometrium kanserinde kullanımına yönelik çalışmalar bize bu ajanların kullanımı hakkında bilgiler verecektir.

Yüksek Dereceli ve Riskli Endometrial Karsinomlarda Moleküler Özellikler

Endometrium clear cell adenokarsinomada (n=37) moleküler ve immünohistokimyasal analiz yapılmış bir çalışmada; %59 oranında p53-mt, KRAS %13, PIK3CA %13 oranında görülmüştür. POLE-mt ve MMR-d ise görülmemiştir[28]. Yine clear cell EAK'ları konu olan başka bir güncel çalışmada (n=52), %2 POLE-mt, %10 MMR-d, %54 p53-wt and %35 p53-abn saptanmıştır. İlgi çekici olarak TILs %75 oranında izlenmiştir. L1CAM overekspresyonu, p53-abn ve p53-wt gruplarında daha fazla izlenmiştir[29]. Sonuç olarak clear cell EAK' un heterojen bir tümör olduğu ve TP53-wt'in diğer EAK göre daha kötü prognoz gösterdiği belirtilmiştir. Clear cell endometrial kanserlerde moleküler özelliklerin ortaya konulmasına ihtiyaç vardır.

p-53 mutasyonun belirlenmesinin, klinikte prognozu tahmine etme ve adjuvan tedavi kararını planlamada çok önemli olacağına dikkati çeken bir çalışma yayınlanmıştır[30]. Gerçekte düşük grade'li EAK' ların çok az bir kısmı (%2-15) p53-mt olabilir. O nedenle orta yüksek riskli hastaların en azından p-53 ile değerlendirilmesi sadece prognozun tahmininde değil adjuvan tedavi gereksiniminin belirlenmesinde de yol gösterici olabilir.

TransPORTEC adı ile bilinen ve PORTEC 3 te tanımlanmış yüksek riskli tümörleri konu alan çalışmada (n=116) POLE-mt %12, MSI %16, p53-mt tümör %39, spesifik moleküler özellik göstermeyen (NSMP) grup ise %38 oranında izlendi[31]. POLE-mt ve MSI gruplarının prognozu diğer çalışmalar ile uyumlu olarak iyiydi. p53-mt ve NSMP olan yüksek riskli grupta ise PI3K-AKT yolağı %60, hormon reseptörü ise %45 oranında pozitif bulunmuştur.

L1CAM, immnunglobülin ailesinden bir transmembran protein olup %10'dan fazla immunhistokimyasal boyanma pozitif olarak kabul edilir. L1CAM; epitelial-mezenkimal geçiş (EMT), Wnt sinyal yolaklarını uyarmak sureti ile tümör metastaz yeteneğini arttır. L1CAM pozitifliği tümör düşük dereceli olsa da uzak metastaz ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur[7,32].

Grade 3 endometrioid tümörlerde moleküle sınıflamayı araştıran bir çalışmada; grade 3 tümörlerin (n=381) %12.9' u POLE-mt, %20.7'si Tp53-abn, %30.2'si NSMP, %36.2'si MMR-d olarak saptandı[33]. POLE-mt grade 3 tümörler belirgin olarak daha iyi prognoz gösterirken, en kötü prognoz beklenildiği gibi Tp53-abn grupta idi. POLE ve MMR durumu bağımsız iyi prognostik faktör iken, p53-abn ise kötü prognostik faktör olarak bulundu. Grade 3 EAK'un oldukça heterojen bir yapıya sahip oldukları gösterildi. Tümörün grade'ine göre moleküler özelliklerine bakan bir meta-analizde (n=3185); grade 3 tümörlerin, grade 1 ve 2 ye göre 2 kat daha fazla POLE-mt oldukları (%12 / 6) gösterildi. MSI alt grup %39' a %24 olarak yine grade 3 tümörlerde daha sık izlendi. CNH oranı %21.3'e karşılık %4.7 idi. Beklenildiği üzere CNL ise grade 1 ve 2 tümörlerde %63.5 iken grade 3 tümörlerde %28 oranında idi. Bu çalışmada FIGO grade' nin prognostik önemini tenkit edecek sonuçlara vardı[34].

Dediferansiye, undiferansiye endometrial karsinomlarda moleküler özelliklerin ortaya konulması için yapılan bir çalışmada (n=72), olguların %12.4' ü POLE-mt, %44'ünün MSI, %18.6'sının Tp53-abn, %25'inin Tp53-wt olduğu gösterildi. Bu grup tümörlerin moleküler olarak heterojen oldukları ve yaklaşık yarısının MSI grupta olduğu belirtildi[35].

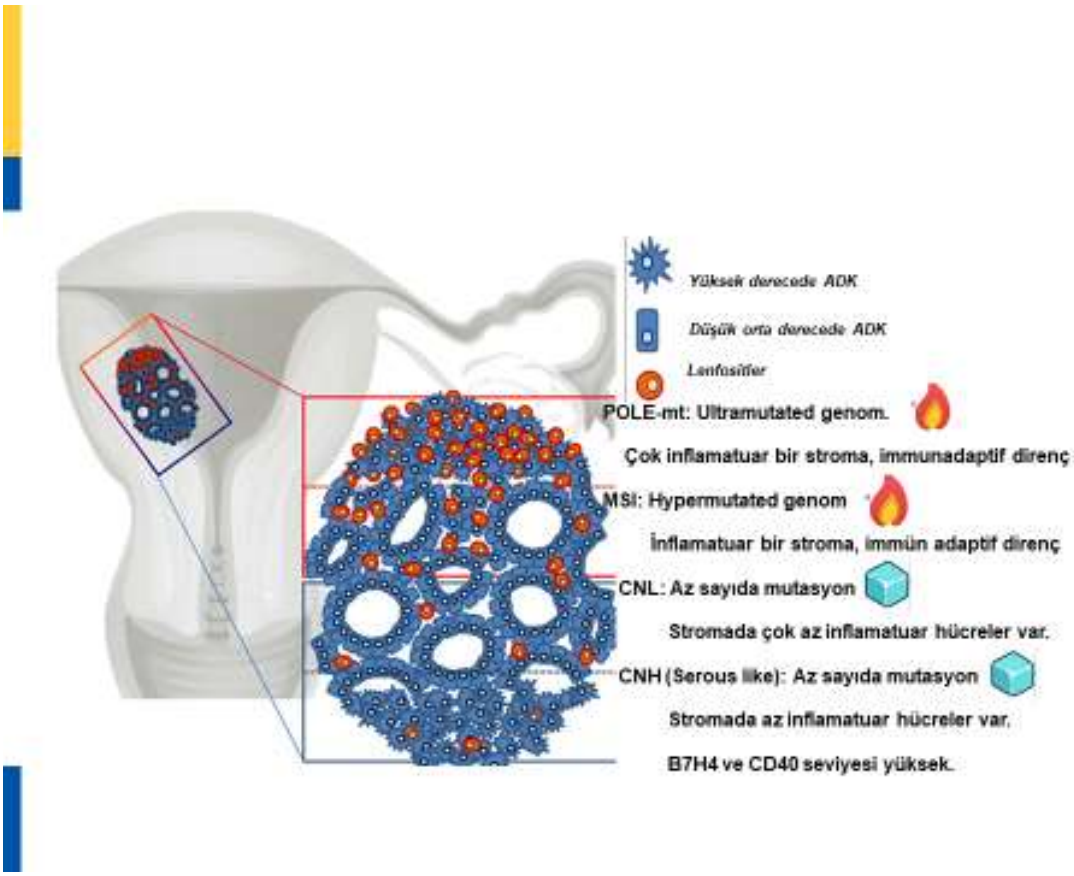
Moleküler Grupların Örtüştüğü Hastalar (multiple-classifier)

Küçük bir grup hastada birden fazla moleküler özellik bir arada görülebilir. 3518 moleküler sınıflaması yapılmış hastanın 107 (%3) tanesinde p53-abn' ye ek olarak 64 hastada MMR-d (MMR-d + p53-abn), 31 hastada POLE-mt (POLE-mt + p53-abn) ve 12 tanesinde üçü birlikte (MMR-d + POLE-mut + p53-abn) olduğu bildirilmiştir[36]. İlginç olarak p53-abn' ye ek olarak POLE-mt veya MMR-d olan hastalarda rekürrenssiz sağkalım, tek başına p53-mt olan gruba göre anlamlı olarak daha iyi bulundu. Bu çalışma; MMR-

d + p53-abn' lerin tek başına MMR-d gibi, POLE-mt + p53-abn' lerin ise tek başına POLE-mt gibi düşünülmesi gerektiği sonucuna vardı. Tabi ki bu konuda yorum yapabilmek için son derece az görülen bu mikst grubun daha iyi araştırılması gerekmektedir.

Nüks Hastalıkta Moleküler Sınıflama

Endoemtrium kanseri için nüks olgularda yönetim, çoğunlukla mevcut kemoterapi rejimlerine cevap oranı düşük olduğu için en sıkıntılı durumlardan birisidir. İmmünoterapinin etkili olabileceği gruplar POLE-mt ve MSI grup tümörler olarak düşünülebilir. Çünkü bu tümörlerde PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri daha yüksektir ve bu tümörler yoğun mutasyon yüklerinden dolayı antijenik tümörlerdir[37]. Sıcak tümörler olarak da ifade edilen bu grup tümörlerin TILs ve mikroçevre lenfosit sayıları yüksektir[38] (Resim 1). Bu nedenle immünoterapinin etkili olabileceği grupları oluştururlar. Checkpoint inhibitörleri, immün sistemden kaçış düzeneklerini baskılayarak tümörü immün sisteme tanıtır ve yanıt alınmasını sağlarlar[38]. Nivolumab ve Pembrolizumab, ileri evre metastatik MSI ve POLE-mt grupta denenmiş[39,40] ve pembroluzumab, Food and Drug Administration (FDA) tarafından metastatik MMR-d tümörlerde onay almıştır. 74 tane nüks olguda moleküler özelliklerin değerlendirildiği bir çalışmada nüks seröz endometrial karsinomların çoğunun CNH oldukları ve diğerlerinin belirgin bir moleküler grupta olmadıkları ortaya konuldu[41]. CTNNB1 mutasyonun; grade 1, evre 1 EAK, nüks olan olgularda sıklıkla görülmesine dikkat çekilmiştir[42]. Ayrıca MSI-H olan olgularda rekürrrens daha fazla görülmüştür. CTNNB1 veya b-catenin değerlendirilmesi ve L1CAM analizinin düşük grade'li endometrial karsinomlarda kötü prognozu belirlemek üzere çalışılması önerilmektedir[43]. Primer ve metastatik endometrial kanserde mutasyon yükünün değerlendirildiği bir çalışmada, tümörün progresyonu süresince DNA tamir düzeneklerindeki değişiklikler ortaya koymuştur[44].



Resim 1: Endometrium kanserinde moleküler sınıflamaya göre histopatolojik ve immünolojik özelliklerine göre gruplar resmedilmiştir. Bu resim kaynak no: 38 " Piulats JM, Guerra E, Gil-Martín M, Roman-Canal B, Gatius S, Sanz-Pamplona R, et al. Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 2017;145(1):200-207 " makaleden alıntıdır.

Moleküler Özelliklerin Pre-operatif Planlamaki Yeri

Endometrium kanseri tanısını koyduğumuz küretaj materyali veya pipel ile biyopsi materyalinde POLE, MSI, p53 değerlendirebilmek cerrahinin planlanmasında (cerrahinin boyutunun değerlendirilmesinde, lenfadenektomi kararında) ve özellikle genç hastalarda fertilite koruyucu yaklaşım için çok önemlidir. ProMisE çalışmasında tanısal biyopsiler ile histerektomi materyalindeki değerlendirme sonuçlarının benzerliği bildirilmiştir[14]. Yine güncel bir çalışmada moleküler gruplara küretaj veya biyopsi materyalinde bakmanın, klinik olarak uygulanabilir olduğu ve hastanın uygun yönetilmesine olanak vereceği bildirilmiştir[45]. Biyopsi ve histerektomi materyalindeki grade açısından farklı sonuçları açıklayıcı teorilerden birisi intratümöral heterojenitedir. Özellikle solid invaziv alanların varlığı nihai patolojik değerlendirmede tümör grade'nin değişmesine sebep olabilir[38]. Düşük grade'li gözüken, fertilite arzusu olan genç endometrium kanserli olgularda moleküler özellikleri değerlendirerek (özellikle de immünohistokimyasal boyalar ile gösterilebilen p53 ve MMR grubu değerlendirmesi ile) yönetimine karar vermek daha doğru olabilir[6]. 15 olguluk fertilite koruyucu yaklaşımın uygulandığı bir seride; 7 olguda (%46.7) MMR-d, bir olguda (% 6.6) POLE-mt, 7 olguda (%46.7) p53-wt saptanırken p53-abn olgu görülmemiştir[46]. Fertilite koruyucu yaklaşım planlanan olgularda moleküler özelliklerin değerlendirilmesi konusunda daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır.

Adjuvan Tedavinin Planlanmasında Moleküler Sınıflamanın Kullanımı

Mevcut öneriler doğrultusunda adjuvan tedavi gereksinimine klinik ve histopatolojik özelliklere dayanan risk sınıflamasına göre karar verilir[3, 4]. Güncel tıpta hastaya özgü hassas tıp uygulamalarında özellikle de adjuvan tedavinin planlanmasında moleküler özelliklerin histopatolojik özelliklere entegre edilmesi ve beraber kullanılması, eksik ve fazla tedavilerin önüne geçmede önem kazanır. Yukarıda belirtildiği gibi düşük risk faktörlerine sahip hastalarda cerrahinin planlanması yanı sıra adjuvan tedavi gereksinimi olacak orta-yüksek riskli ve yüksek riskli hastalarda (örneğin grade 3) moleküler özelliklere bakmak (POLE-mt veya MMR-d mi?) giderek daha fazla önerilir hale gelecektir. Retrospektif, çok merkezli bir çalışmada MMR-d ve intakt grade 3 EAK'lu olgular adjuvan radyoterapinin etkisi açısından değerlendirilmiş ve radyoterapinin MMR-d hastalarda rekürrensiz sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir[47].

PORTEC- 4A; çok merkezli, orta yüksek riskli hastalarda adjuvan radyoterapinin etkinliğinin moleküler özelliklerine göre karşılaştırılacağı faz 3 randomize çalışmadır. 500 hasta, 1/2 oranında randomize edilmesi planlanmıştır. Standart tedavi olarak brakiterapi, çalışma kolunda moleküler özelliklere göre brakiterapi veya eksternal beam radyoterapi (EBRT) uygulanmıştır. Çalışma kolunda POLE-mt, MSS, CTNNB1-wt ise gözlem; MSI ve CTNNB1 mutant ise brakiterapi; yaygın LVAİ var ise, p53 mutant ise veya %10' dan fazla L1CAM boyanması söz konusu ise EBRT uygulanacaktır. Çalışmanın primer sonucu 5 yıllık süre sonunda vaginal rekürrens oranı iken, 5 yıllık rekürrenssiz ve total sağkalım da değerlendirilecektir[48]. Bu şekilde adjuvan tedavinin planlanmasında moleküler özellikleri kullanmanın faydasını değerlendirecektir. Bu çalışma ile moleküler özelliklerin adjuvan tedavi kararında kullanmanın sonuçlarını görmüş olacağız.

Sonuç

Son 5 yıl için endometrium kanseri alanındaki en önemli gelişme moleküler sınıflamadır. Endometrium kanseri, alt histopatolojik grupları bile heterojen olan bir hastalıktır. Endometrium kanserinin moleküler özelliklerine hakim olmak ve patolojik özellikleri ile beraber değerlendirmek; yönetimi sıkıntılı olan yüksek dereceli tümörler, ileri evre hastalık, nüks hastalık ve genç hastaların daha doğru tanınıp yönetilmelerine neden olacaktır. Bu hastalığı moleküler düzeyde anlamaya çalışmak ve patolojik özellikler ile beraber değerlendirerek yönetmek zorundayız.

Kaynaklar

1. Gultekin M, Kucukyildiz I, Karaca MZ, Dundar S, Boztas G, Turan SH, Hacikamiloglu E, Keskinkilic B. Trends of Gynecological Cancers in Turkey: Toward Europe or Asia? Int J Gynecol Cancer 2017;27:1525-1533.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68:7-30.
3. Başaran D, Karalök A, Boyraz G. Endometrium Kanseri: Algoritmalarla Tanı ve Tedavi. Jinekolojik Kanserlerin Yönetimi Kılavuzu "Endometrium Kanseri". TRSGO 2018.
4. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. Int J Gynecol Cancer. 2016:26:2-30.

5. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed.Lyon: WHO Press. 2014.
6. Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. Histopathology 2020;76:52–63.
7. Zeimet AG, Reimer D, Huszar M, Winterhoff B, Puistola U, Azim SA et al. L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation. J Natl Cancer Inst. 2013;105:1142–1150.
8. Scholten AN, Creutzberg CL, van den Broek LJ, Noordijk EM, Smit VT. Nuclear beta-catenin is a molecular feature of type I endometrial carcinoma. J Pathol 2003;201:460–65.
9. Garcia-Dios DA, Lambrechts D, Coenegrachts L, Vandenput I, Capoen A, Webb PM et al. High-throughput interrogation of PIK3CA, PTEN, KRAS, FBXW7 and TP53 mutations in primary endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 2013;128:327–334.
10. 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;497:67-73.
11. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC 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;4215–4224.
12. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. Br J Cancer 2015;113:299–310.
13. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. Cancer. 2017;123:802-813.
14. Kommoss S. McConechy MK, Kommoss F, Leung S, Bunz A, Magrill J et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. Annals of Oncology. 2018;29:1180–1188.
15. Cosgrove CM, Tritchler DL, Cohn DE, Mutch DG, Rush CM, Lankes HA, et al. An NRG Oncology/GOG study of molecular classification for risk prediction in endometrioid endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2018;148: 174–180.
16. Raffone A, Travaglino A, Mascolo M, Carotenuto C, Guida M, Mollo A et al. Histopathological characterization of ProMisE molecular groups of endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2020;157:252-259.
17. Winterhoff B, Thomaier L, Mullany S, Powell MA. Molecular characterization of endometrial cancer and therapeutic implications. Curr Opin Obstet Gynecol. 2020;32:76-83.
18. Meng B, Hoang LN, McIntyre JB, Duggan MA, Nelson GS, Lee CH et al. POLE exonuclease domain mutation predicts long progression-free survival in grade 3 endometrioid carcinoma of the endometrium. Gynecol Oncol. 2014;134:15-9.
19. Kim SR, Cloutier BT, Leung S, Cochrane D, Britton H Pina A et al. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: Opportunities for prognostic and predictive stratification. Gynecol Oncol 2020 pii: S0090-825830302-4.
20. León-Castillo A, Britton H, McConechy MK, McAlpine JN, Nout R, Kommoss S et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. J Pathol. 2020;250:323-335.
21. Pasenen A, Loukovaara M, Bützow R. Clinicopathological significance of deficient DNA mismatch repair and MLH1 promoter methylation in endometrioid endometrial carcinoma. Mod Pathol. 2020. doi: 10.1038/s41379-020-0501-8.
22. McMeekin DS, Tritchler DL, Cohn DE, Mutch DG, Lankes HA, Geller MA et al. Clinicopathologic significance of mismatch repair defects in endometrial cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2016;34;3062–3068.
23. Costigan DC, Dong F, Nucci MR, Howitt BE. Clinicopathologic and immunohistochemical correlates of CTNNB1 mutated endometrial endometrioidcarcinoma. Int J Gynecol Pathol. 2020;39:119-127.
24. Fleming GF, Sill MW, Darcy KM, McMeekin DS, Thigpen JT, Adler LM et al. Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2010;116:15–20.
25. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, Chambers SK et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel compared to carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in advanced or recurrent uterine serous carcinomas that overexpress Her2/neu (NCT01367002). J Clin Oncol. 2018;36:2044-2051.
26. Conlon N, Da Cruz Paula A, Ashley CW, Segura S, De Brot L, da Silva EM et al. Endometrial Carcinomas with a "Serous"Component in Young Women Are Enriched for DNA Mismatch Repair Deficiency, LynchSyndrome, and POLE Exonuclease Domain Mutations. Am J Surg Pathol. 2020;44:641-648.
27. de Jonge MM, Auguste A, van Wijk LM, Schouten PC, Meijers M, Ter Haar NT., et al. Frequent homologous recombination deficiency in high-grade endometrial carcinomas. Clin Cancer Res. 2019;25;1087–1097.
28. Baniak N. Targeted Molecular and Immunohistochemical Analyses of Endometrial Clear Cell Carcinoma Show that POLE Mutations and DNA Mismatch Repair Protein Deficiencies Are Uncommon. Am J Surg Pathol. 2019;43:531–537.
29. Kim SR, Cloutier BT, Leung S, Cochrane D, Britton H, Pina A., et al. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: Opportunities for prognostic and predictive stratification. Gynecol Oncol 2020 pii: S0090-8258(20)30302-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.04.043.
30. Beinse G, Rance B, Just PA, Izac B, Letourneur F, Saidu NEB et al. Identification of TP53mutated group using a molecular and immunohistochemical classification of endometrial carcinoma to improve prognostic evaluation for adjuvant treatments. Int J Gynecol Cancer 2020;0:1–8. doi:10.1136/ijgc-2019-000871.
31. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, MacKay HJ, Church DN, Nijman HW., et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. Mod Pathol. 2015;28:836–844.
32. Kommoss F, Kommoss F, Grevenkamp F, Bunz AK, Taran FA, Fend F., et al. L1CAM: amending the 'low risk' category in endometrial carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2017;143:255–262.
33. 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. Am J Surg Pathol. 2018;42:561–568.

34. Travaglino A, Raffone A, Mollo A, Borrelli G, Alfano P, Zannoni GF., et al. TCGA molecular subgroups and FIGO grade in endometrial endometrioid carcinoma. Arch Gynecol Obstet 2020;301:1117-1125.
35. Travaglino A, Raffone A, Mascolo M, Guida M, Insabato L, Zannoni GF et al. TCGA Molecular Subgroups in Endometrial Undifferentiated / Dedifferentiated Carcinoma. Pathol Oncol Res 2019. doi: 10.1007/s12253-019-00784-0.
36. León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, Smit VT, McAlpine JN, McConechy M. et al. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. J Pathol. 2020;250:312–322.
37. Kucukgoz Gulec U, Kilic Bagir E, Paydas S, Guzel AB, Gumurdulu D, Vardar MA. Programmed death-1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expressions in type 2 endometrial cancer. Arch Gynecol Obstet. 2019;300:377-382.
38. Piulats JM, Guerra E, Gil-Martín M, Roman-Canal B, Gatius S, Sanz-Pamplona R. et al. Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 2017;145:200-207.
39. 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;126:2334–2340.
40. Santin AD, Bellone S, Buza N, Choi J, Schwartz PE, Schlessinger J. et al. Regression of chemotherapy-resistant polymerase (POLE) ultra-mutated and MSH6 hyper-mutated endometrial tumors with nivolumab. Clin Cancer Res 2016;22:5682–5687.
41. Prendergast EN, Holman LL, Liu AY, Lai TS, Campos MP, Fahey JN et al. Comprehensive genomic profiling of recurrent endometrial cancer: Implications for selection of systemic therapy. Gynecol Oncol. 2019;154:461–466.
42. Moroney MR, Davies KD, Wilberger AC, Sheeder J, Post MD, Berning AA. et al. Molecular markers in recurrent stage I, grade 1 endometrioid endometrial cancers. Gynecol Oncol. 2019;153:517–520. 36.
43. Carlson J, McCluggage WG. Reclassifying endometrial carcinomas with a combined morphological and molecular approach. Curr Opin Oncol. 2019;31:411–419.
44. Ashley CW, Da Cruz Paula A, Kumar R, Mandelker D, Pei X, Riaz N et al. Analysis of mutational signatures in primary and metastatic endometrial cancer reveals distinct patterns of DNA repair defects and shifts during tumor progression. Gynecol Oncol. 2019;152:11–19.
45. Abdulfatah E, Wakeling E, Sakr S, Al-Obaidy K, Bandyopadhyay S, Morris R et al. Molecular classification of endometrial carcinoma applied to endometrial biopsy specimens: Towards early personalized patient management. Gynecol Oncol. 2019;154:467-474.
46. Falcone F, Normanno N, Losito NS, Scognamiglio G, Esposito Abate R, Chicchinelli N et al. Application of the Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE) to patients conservatively treated: Outcomes from an institutional series. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;240:220-225.
47. Reijnen C, Kusters-Vandevelde HVN, Prinsen CF, Massuger LFAG, Snijders MPML, Kommoss S et al. Mismatch repair deficiency as a predictive marker for response to adjuvant radiotherapy in endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2019;154:124–130.
48. Wortman BG, Bosse T, Nout RA, Lutgens LCHW, van der Steen-Banasik EM, Westerveld H et al. PORTEC Study Group. Molecular integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial. Gynecol Oncol. 2018;151:69–75.

Correspondence Address / Yazışma Adresi
Ümran Küçükgöz Güleç
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Adana, Turkey
e-mail: ukucukgoz@yahoo.com

Geliş tarihi/ Received: 06.05.2020
Kabul tarihi/Accepted: 30.12.2020