



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM TANILI POSTOPERATİF
RADYOTERAPİ ALAN OLGULARDA MİKROSATELLİT İNSTABİLİTESİ
(MSI) VARLIĞININ PROGNOSTİK ÖNEMİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Kadriye ŞAHİNTÜRK

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2016



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM TANILI POSTOPERATİF
RADYOTERAPİ ALAN OLGULARDA MİKROSATELLİT İNSTABİLİTESİ
(MSI) VARLIĞININ PROGNOSTİK ÖNEMİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Kadriye ŞAHİNTÜRK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Candan DEMİRÖZ ABAKAY

Bursa-2016

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
SUMMARY.....	iii
GİRİŞ	1
I. Uterusun Anatomisi, Histolojisi ve Prekanseroz Hastalıkları	2
II. Korpus Uterinin Malign Hastalıkları	8
III. Endometrium Kanseri.....	10
III.A. Endometrium Kanserinde Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler ..	10
III.B. Endometrium Kanserinde Tanı	13
III.C. Endometrium Kanserinin Patolojisi	14
III.D. Endometrium Kanserinde Evreleme ve Yayılım Yolları	17
III.E. Prognostik Faktörler.....	19
III.F. Endometrium Kanserinde Risk Gruplarının Tanımı	22
IV. Endometrium Kanserinde Moleküler Yaklaşım	26
V. Mikrosatellit İnstabilitesi	35
GEREÇ VE YÖNTEM	37
I. Olgular	37
II. Yöntem.....	39
III. İstatistiksel Analiz.....	39
BULGULAR.....	41
TARTIŞMA VE SONUÇ	52
KAYNAKLAR	60
TEŞEKKÜR.....	71
ÖZGEÇMİŞ.....	72

ÖZET

Bu çalışmada MSI'nın (mikrosatellit instabilitesi) endometrioid adenokanserli olgularda yaş, evre, histolojik grad, nüks, genel sağ kalım gibi parametrelerle ilişkisi incelenmiştir. Amacımız MSI'nın endometrium adenokarsinomunun prognoz, tanı ve tedavisindeki önemini belirlemektir.

Ocak 2002-Aralık 2012 arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda endometrium adenokanseri tanısıyla postoperatif radyoterapi almış 99 olgu retrospektif olarak incelendi. Olguların ameliyatta alınmış tümöre ait parafin blokları arşivden çıkarıldı. Tümörden DNA izole edildi, PZR'la (polimeraz zincir reaksiyonu) çoğaltıldı. MSI analizi NCI'nin (*National Cancer Institute*) önerdiği panele göre gerçekleştirildi. İstatistiksel analizde 'IBM SPSS v.20' kullanıldı.

Olguların ortalama tanı yaşı 62,7 ($\pm 9,32$) yaştı. Olgulardan 40'ı evre I, 41'i evre II, 16'sı evre III ve 2'si evre IV idi. 12 olguda rekürrens mevcuttu. 4'ü hastalık ilişkili olmak üzere 11 olgu ex olmuştu. Olguların ortalama genel sağ kalım süresi 116 \pm 3,9 ay, hastaliksız sağ kalım süresi 115,4 \pm 3,7 aydı. 19 olguda MSI saptandı. Bu olguların yaş ortalaması 58,6 yaştı. MSI olguların daha genç olduğu saptandı ($p=0,032$). Multivaryant analizde 60 yaş üzeri olmak MSI için koruyucu bir faktör olarak bulundu ($p=0,024$). Ayrıca MSI ile ileri evre ($p=0,014$) ve tanıda lenf nodu metastazı varlığı ($p=0,012$) arasında ilişkili bulundu. MSI ile lokal nüks ve uzak metastaz arasında ilişkisi saptanmadı ($p=0,586$ ve $p=0,141$). MSI grubunda ortalama genel sağ kalım 108,43 ay iken MSS (mikrosatellit stabil) grubunda 114,16 aydı fakat istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,404$). Hastaliksız sağ kalıma ($p=0,407$) da MSI'nın etkisi görülmedi.

Literatürde MSI özellikle erken evre endometrium kanserinde kötü prognozla ilişkili görünmektedir. Bu olgularda adjuvan tedaviye kemoterapi eklenmesinin faydalı olabileceği düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Endometrium adenokarsinomu, mikrosatellit instabilitesi.

SUMMARY

Research of Prognostic Importance of Microsatellite Instability (MSI) in Endometrioid Adenocarcinoma Diagnosed Cases that Received Postoperative Radiotherapy

In this study, the relationship between MSI (microsatellite instability) and the parameters such as age, stage, histologic grade, recurrence, over all survival were researched in endometrioid adenocancer patients. Our aim is to determine the importance of MSI in prognosis, diagnosis and treatment of endometrium adenocarcinoma.

Ninety nine patients that received postoperative radiotherapy with the diagnosis of endometrial adenocarcinomas between January 2002-December 2012 in Uludag University Medical Faculty, Department of Radiation Oncology were retrospectively examined. Paraffin blocks which belong to tumor that were taken in surgery of the patients were collected from the archive. DNA was isolated from tumor, amplified with PCR (polimerase chain reaction). MSI was analyzed with the panel as NCI (National Cancer Institute) recommended. 'IBM SPSS v.20' was used for statistical analysis.

The mean age of patients at the diagnosis was 62,7 ($\pm 9,32$) years. 40 patients were stage I, 41 patients were stage II, 16 patients were stage III and 2 patients were stage IV. 12 patients had recurrence. 11 patient had died and 4 of them were related with the disease. Mean over all survival time was $116 \pm 3,9$ months, disease free survival time was $115,4 \pm 3,7$ months. MSI was detected in 19 patients. The mean age of these patients was 58,6 years. MSI patients were younger ($p=0,032$). In multivariate analysis, being above 60 years old age was found protective for MSI ($p=0,024$). MSI was also found that is associated with advanced stage ($p=0,014$) and lymph node metastasis at the diagnose ($p=0,012$). There was no relation between MSI and neither local recurrence nor distant metastasis ($p=0,586$ and $p=0,141$).

While mean over all survival time was 108,43 months in MSI group, it was 114,16 months in MSS (microsatellite stable) group. But it was not statistically significant ($p=0,404$). The effect of MSI also was not seen in disease free survival ($p=0,407$) .

In literature, MSI seems to be associated with poor prognosis in especially early stages of endometrial cancer. In these patients, it may be considered that addition of chemotherapy in adjuvant treatment can be useful.

Key Words: Endometrium adenocarcinoma, microsatellite instability.



GİRİŞ

Endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir (1,2). Son yıllarda artan ortalama yaşam süresi ve obeziteye bağlı olarak hastalığın insidansında özellikle gelişmiş ülkelerde anlamlı artış görülmektedir. Endometrium kanseri kadınlarda meme, akciğer ve kolon kanserinden sonra en sık görülen dördüncü malignite olup, kanser nedenli ölümler arasında sekizinci sıradadır (3).

Endometrium kanserinin erken dönemde belirti vermesi hastaların %75-80'inin evre I hastalık aşamasında tanı almasına olanak sağlar. Hastalık ilişkili ölüm oranı evre I-II hastalıkta %5-10 oranında iken evre III-IV hastalıkta %20-80 arasında değişmektedir (4,5). Bu nedenle endometrium kanserinin epidemiyoloji ve patolojisinin doğru anlaşılması, erken teşhisi ve uygun tedavisi kadın sağlığı ve halk sağlığı açısından önemlidir. Evre, histolojik tip, grad, myometrium invazyon derinliği, lenf nodu metastazı varlığı endometrium kanserinde bilinen en önemli prognostik faktörlerdendir (5). Fakat hastalık ilişkili ölüm oranlarının geniş bir aralıkta dağılım göstermesi araştırmacıları endometrium kanseri için daha güvenilir prognostik belirteçlerin araştırılmasına yöneltmektedir. Böylece hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması ve tedavi modalitelerinin daha doğru seçilmesine olanak sağlanabilir.

Diğer solid tümörlerde olduğu gibi endometrium kanserlerinde de birçok moleküler genetik çalışma yapılmıştır ve yapılmaya da devam etmektedir. Endometrium kanserine yönelik yapılan moleküler çalışmalarda birçok sinyal ileti yolağının aktifleştigi ve bu yollarda görev alan birçok gen ve proteinde değişikliğin olduğu bilinmektedir. Bu konuyla ilgili mikrosatellit instabilitesi (MSI) üzerinde en sık durulan moleküler değişikliklerden biridir (1,2,4-6). Mikrosatellitler 2-4 nükleotidden oluşan ve ardışık olarak 3-100 kez tekrarlanan dizilerdir. Tekrar sayısı arttıkça DNA replikasyonu sırasında insersiyon veya delesyon şeklinde hatalar oluşması olasılığı artar. Normal bir hücrede bu hatalar MMR genleri (*Mismatch repair genes*) aracılığı ile tanınır

ve onarılır. MSI, yanlış eşleşme onarımında rol oynayan proteinleri kodlayan genlerden (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2, MLH3, EXO1) herhangi birinde mutasyon veya epigenetik değişiklik sonucunda ilgili proteinlerde işlev yetersizliğine neden olur (7). MSI'nın karsinogenezin erken evrelerinde olduğu ve diğer sorumlu genlerin ardışık mutasyonları için yatkınlık oluşturduğu savunulmaktadır (6).

Lynch sendromu olarak da bilinen ailesel polipsiz kolon kanseri ilişkili sendromların bir komponenti olan, ailesel kolorektal kanserlerin %90'ı ve endometrium kanserlerinin %75'inde MSI saptanır. Ayrıca sporadik kolorektal kanserlerin %12'sinde ve sporadik endometrium kanserlerinin %25-30'unda da MSI gözlenmektedir (8,9).

Endometrium kanserinde hastalık ilişkili ölüm oranlarının geniş bir aralıkta dağılması ve bilinen prognostik faktörlere göre uygulanan adjuvan tedavilere rağmen erken evre olgularda dahi rekürrenslerin görülmesi bu çalışmanın gerçekleştirilmesinin temel sebebidir. Bu çalışmada endometrium adenokanserli olgularda MSI ile yaş, evre, histolojik grad, lenfovasküler alan invazyonu, metastaz varlığı, nüks varlığı, lokal kontrol, genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ile ilişkisinin incelenmesi, MSI'nın endometrium adenokanserinin prognoz, tanı ve tedavisindeki yeri ve öneminin araştırılması amaçlanmıştır. Böylece gereksiz veya eksik tedavi uygulamalarından kaçınmak mümkün olacaktır.

I. Uterusun Anatomisi, Histolojisi ve Prekanseroz Hastalıkları

I.A. Uterusun Anatomisi

Uterus pelvis içinde, mesane arkasında, rektumun önünde yer alan kalın duvarlı, musküler bir organdır. Uterus her iki yan üst kısımda tuba uterinalar, altta ise vajina ile bağlantılıdır. Uterus yaklaşık 7,5 cm uzunluğa, 5 cm genişliğe ve 2,5 cm kalınlığa sahiptir. Ağırlığı 30-40 g arasındadır (10).

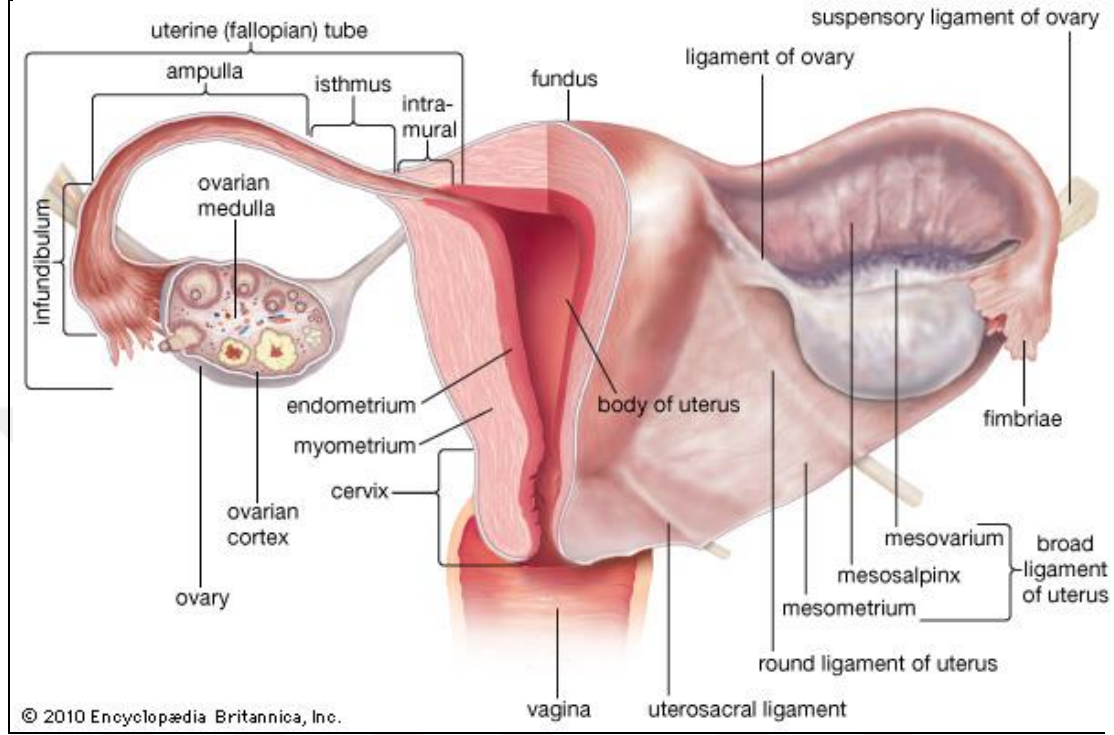
Uterus anatomik olarak fundus, korpus, istmus ve serviks olmak üzere dört bölümden oluşur. Uterusun anatomisi şekil-1'de sunulmuştur. Fundus, uterusun en üst kısmı olup tuba uterinaların uterusu açıldıkları seviyenin

üzerinde kalan bölümüdür. Korpus, uterusun esas parçası olup tuba uterinaların uterusu açıldıkları seviyeden istmusa kadar uzanır. İstmus 0,5 cm uzunlukta olup serviks ile korpus arasında kalan bölümdür. Serviks, vajina ön duvarında sonlanan uterusun en alt parçasıdır. Serviks, vajina duvarının altında kalan portio vajinalis ve vajina duvarının üzerinde kalan portio supravajinalis olarak iki bölüme ayrılır (11). Uterus içerisindeki boşluk kavum uteri adını alır. Boşluk, koronal kesitte üçgen, sagittal kesitte ise eliptik şekildedir. Kavum uteri yukarıda tuba uterinalar aracılığıyla periton boşluğuna, aşağıda servikal kanal aracılığıyla vajinaya açılır. Servikal kanalın uterus kavitesine açılan kısmı internal os, vajinaya açılan kısmı ise eksternal os adını alır. Uterus önde uterovezikal çıkmazla mesane ile, arkada ise rektouterin (Douglas) çıkmaz ile ileum veya kolon ile komşuluk gösterir. Yanlarda ligamentum latum, uterin arter, uterin ven ve üreterler ile komşuluk yapar (12).

Uterusu yerinde tutan beş adet bağ bulunmaktadır. Ligamentum latum uteri (Broad ligament) uterusu çepeçevre saran peritondan oluşup uterusu pelvis yan duvarlarına bağlayıp pariyetal periton ile devam eder. Periton ile diafragma pelvis arasında bağ dokusunun doldurduğu parametrium bulunur. Ligamentum rotundum (ligamentum teres uteri) uterusun yan köşelerinden başlayıp inguinal kanal yolu ile labium majusun subkutan dokusuna karışır. Ligamentum kardinale (Mackenrodt bağı) serviks ve vajinanın üst kısmını pelvis lateral duvarlarına bağlayan pelvik fasyanın bir fibromusküler yoğunluğudur. Ligamentum uterosakrale serviks ile sakrum üzerindeki fasya arasında uzanan iki fibromusküler katmandır. Ligamentum puboservikale uterusu alttan destekler.

Uterus iki taraflı olarak internal iliak arterlerden gelen uterin arterlerle beslenir. Uterin arter vajinal arter ile anastomoz yapan desendan ve ovarian arter ile anastomoz yapan asendan dallarına ayrılır. Uterin ven, arterleri takip ederek internal iliak vene dökülür. Fundusun lenfatikleri ovarian arter komşuluğunda ilerleyerek 5. lomber vertebra hizasında paraaortik lenf nodlarına dökülür. Korpus ve serviksin lenfatikleri ise internal ve eksternal

iliak lenf nodlarına dökülür. Bazı lenf damarları da ligamentum rotundum boyunca ilerleyerek inguinal süperfisyel lenf nodlarına dökülür (13).



Şekil-1: Uterusun anatomisi(14)

Uterusa gelen sinirler ligamentum latum uterinin tabanında vajinanın üst tarafında yer alan plexus uterovajinalisten gelir. Bu plexusdan ayrılan bazı lifler arteria vajinalis ile aşağıya serviks uteriye iner. Bazıları da arteria uterina ile birlikte ligamentum latum uteri'nin içinde serviks uteriye ve daha yukarı kısımlara gider. Serviks uteriye giden sinirler bir plexus oluştururlar. Bu plexus içinde küçük paraservikal ganglionlar bulunur. Bunlardan biri diğerine göre daha büyüktür. Bu gangliona ganglion servikale uterina adı verilir. Nervi uterini, arteria uterina ile beraber korpus uteri ve tuba uterinaya dağılır. Bu dallar plexus ovarikus ile plexus hipogastrikus inferiordan ayrılıp tuba uterinaya gelen liflerle birleşir. Nervi uterinin dalları arterlerle beraber myometrium ve endometrium içinde dallara ayrılır. Preganglioner sempatik lifler medulla spinalisin torakal 12-lomber 1 spinal segmentlerinden gelir. Preganglioner parasempatik lifler medulla spinalisin sakral 2-4 spinal segmentlerinden gelir. Sempatik lifler uterusu kontraksiyon ve

vazokonstrüksiyon, parasempatik lifler ise inhibisyon ve vazodilatasyon oluştururlar (10).

I.B. Uterusun Histolojik Yapısı

Uterus 3 tabakadan oluşmaktadır. Bunlar tunika seroza, tunika muskularis ve tunika mukozadır.

Tunika seroza (perimetrium) dış tabakadır. Uterusu örten periton arkada korpus ve serviksin supravajinal kısmını, önde ise yalnızca korpusu örter. Uterusun arka yüzünün dörtte bir alt kısmında periton ile yakın temas yoktur. Arada büyük bezler ve gevşek bağ dokusu bulunmaktadır.

Tunika muskularis (myometrium) düz kas liflerinden yapılmış kalın bir tabakadır. Fundus ve korpusun orta kısımlarında kalınlığı 1,25 cm, tuba uterinanın açılış yerinde ise daha incedir. Kas demetleri arasında kan damarları, lenf damarları ve sinirlerden zengin bir bağ dokusu vardır. Kas lifleri değişik yönlerde seyretmesine karşın dış, orta ve iç olmak üzere 3 tabaka oluşturacak şekilde düzenlenmiştir. Serviksteki kas lifleri korpusa nazaran daha fazla kollajen ve elastik fibril içerir. Dış tabakada esas olarak, longitudinal seyreden kas lifleri vardır. Bu lifler fundusun üzerinden geğer ve uterusun üst köşesinde birbirleri ile birleşip tuba uterina, ligamentum teres uteri ve ligamentum ovarii propriumda devam eder. Bazı lifler ligamentum latuma ve serviksdan ligamentum sakrouterinaya geğerler. Orta tabaka en kalın tabakadır. Lifler longitudinal, oblik ve transvers istikamette düzensiz olarak seyreder, bu tabaka kan damarları ihtiva eder. İç tabaka, longitudinal ve sirküler seyreden kas lifleri içerir.

Tunika mukoza (endometrium) en içteki tabaka olup tuba uterinanın fimbrialarının bulunduğu uca kadar uzanır. Altta da vajinanın mukozası ile devam eder. Ovarian siklus nedeniyle devamlı değişir. Siklus boyunca proliferasyon, sekresyon, deskuamasyon ve rejenerasyon devrelerinden geğer. Endometrium kan damarları ve bez yapıları bakımından oldukça zengindir. Embriyonun beslenmesini sağlar (10).

I.C. Korpus Uterinin Benign Hastalıkları

I.C.1. Endometrial Hiperplazi

Endometrial hiperplazi uterus kavitesini döşeyen endometrial bez ve stromal yapıların hiperplastik değişiklikleri ile karakterize patolojik bir durumdur. Endometrial hiperplazi hem endometrial bezin hem de stromanın proliferasyonu ile karakterizedir. Hiperplaziler tarihte çeşitli şekilde sınıflandırılmış olsa da günümüzde tablo-1'de sunulmuş olan Uluslararası Jinekolojik Patoloji Cemiyeti (ISGP: *International Society of Gynecologic Pathology*) tarafından 1984 yılında tanımlanan sınıflama geçerlidir. Basit hiperplazide hem bez hem de stroma artışı ile endometriumun total hacminde bir artış vardır. Kompleks hiperplazide sitolojik atipi olmadan yaygın glandüler yapısal atipi veya yoğunlaşma gözlenir (15).

Tablo-1: ISGP Sınıflaması

Tanı	Sitolojik atipi	Yapısal Düzen
Basit	-	Regüler
Kompleks	-	İrregüler
Basit atipili	+	Regüler
Kompleks atipi	+	İrregüler

Endometrial hiperplazilerin etiyolojisinde perimenarşiyal dönem, perimenapozal dönem, Polikistik Over Sendromu (PKOS), infertilite, östrojen replasman tedavisi, genetik, tamoksifen, diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, östrojen salgılayan over tümörleri gibi anovulatuvar siklulara bağlı değişiklikler en önemli yere sahiptir.

Endometrial hiperplazinin endometrial kansere ilerleme riski sitolojik atipinin varlığına ve ağırlığına bağlıdır. Kurman ve ark. (17) 1985'te yayınlanan çalışmalarında kansere ilerleme oranını basit hiperplazili hastalarda %1, kompleks hiperplazili hastalarda %3, atipik hiperplazili hastalarda %8, atipik kompleks hiperplazili hastalarda ise %29 olarak bildirmişlerdir.

Endometrial hiperplazi tanısında altın standart endometrial doku örneklemesidir (16).

I.C.2. Uterin Leiomyomlar

Leiomyomlar düz kas ve değişik miktarlarda fibröz bağ dokusu içeren selim tümörler olup uterusun en sık görülen solid lezyonlarıdır. Uterin fibroid veya myoma uteri olarak da bilinirler. Doğurganlık yaşındaki kadınlarda %20-40 oranında rastlanmaktadır. Tek veya multipl olabilen leiomyomlar uterustaki lokalizasyonlarına göre submukozal, intramural ve subserozal olarak ayrılırlar. Nadir olarak servikste veya broad ligamentte de izlenebilirler. Leiomyom, gebelikte büyüme, postmenapozal dönemde ise küçülme eğilimindedir. Kalsifikasyon, hyalinizasyon ya da kistik, yağlı veya hemorajik dejenerasyon gösterebilir. Leiomyomların klinik bulguları boyut, sayı ve lokalizasyonuna göre değişir. Pelvik ağrı veya basınç hissi, hipermenore ve infertilite gibi semptomlar görülebilir. Çalışmalar leiomyom zemininde maligniteye dönüşme oranının %0,5'ten az olduğunu bildirmektedir (18). Gerek transabdominal USG gerekse TV-USG (trasvajinal ultrasonografi) ile uterin leiomyomların tanısı konulabilmekle birlikte, MRG ile çok daha kesin tanı koymak ve lezyonların lokalizasyonlarını daha doğru olarak tespit etmek mümkündür (19).

I.C.3. Endometrial Polip

Polipler uterin kaviteye protrude olan endometrium uzantılarıdır, saplı veya sapsız olabilirler. 30-60 yaş arasında sık görülmektedir. Genellikle endometrial hiperplazi ve leiomyom ile birliktelik gösterir. Nonspesifik anormal uterin kanama ile semptom verebilir. TV-USG ile endometrial polipler ve submukozal leiomyomlar genelde lokalizasyonları ve tipik sonografik görünüşleri ile rahatlıkla tanınabilseler de bazen ayırım yapılamayabilir. Bu durumlarda MRG ile lezyon hakkında daha ayrıntılı bilgiler elde etmek mümkündür (18).

I.C.4. Adenomyozis

Adenomyozis myometrium içerisinde heterotopik endometrial glandüler dokunun ve stromanın bulunması ile karakterize bir patolojidir. Myometrium içerisindeki bu odaklar prolifer olmuş düz kaslar ile çevrilidir. Genellikle 30 yaş üzerindeki kadınlarda görülür. Semptomatik olgularda pelvik ağrı, dismenore ve hipermenore vardır. Klinik bulguları leiomyomlar ile

benzerlik gösterse de tedavilerinin farklı olması nedeni ile olguları birbirinden ayırmak oldukça önemlidir. TV-USG adenomyozis tanısında önemli yere sahiptir fakat leiomyomdan ayırımını sağlayamayabilir. MRG adenomyozisin tanısında ve leiomyom ile ayırımında yüksek oranda doğruluğa sahiptir (20). Kesin tanı ise ancak histerektomi sonrası patolojik tanı ile konulabilir (21).

II. Korpus Uterinin Malign Hastalıkları

II.A. Uterin Sarkomlar

Uterusun tüm malign tümörlerinin %3-9'unu oluşturan uterin sarkomlar, uterin kas ve bağ dokudan köken alan nadir tümörlerdir. Pelvik bölgeye uygulanan radyasyon uterin sarkom görülme riskini arttırmaktadır. Evrelemede FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) evreleme sistemi kullanılmaktadır. Endometrial stromal sarkom, leiomyosarkom, adenosarkom, rabdomyosarkom ve anjiyosarkom gibi farklı alt tipleri bulunur. Leiomyosarkom en sık görülen tipidir, tüm uterin sarkomların %60-70'i bu gruptadır. Ortalama tanı yaşı 50 olup semptomlar nonspesifiktir. Agresif seyirli tümörlerdir. Yaş ve tümör çapı en önemli prognostik faktörlerdir. Endometrial stromal sarkom en sık 6. dekada görülür. Prognozu leiomyosarkomlara göre daha iyidir. Adenosarkom çok nadir rastlanan bir tümördür. Her yaşta görülebilse de 6 ve 7. dekatlarda pik yapar. Mikst epitelyal ve mezenkimal komponente sahiptir (22).

II.B. Endometrium Karsinomları

Endometrium kanseri kadınlarda görülen kanserler arasında dördüncü sırada olup jinekolojik kanserler arasında ilk sırada yer almaktadır (1,23). Genellikle postmenapozal kadınlarda görülür ve en sık görüldüğü yaş grubu 65-69'dur. 40 yaş altında görülme sıklığı %5'in altındadır (24). Endometrium kanserinde hastaların %90'ında başvuru şikayeti anormal uterin kanamadır, nadir olarak asemptomatiktir (25). Olguların çoğu erken evrede tanı almakta ve cerrahi ile küratif sonuç alınmaktadır. Beş yıllık sağ kalım oranları lokal hastalıkta %96, rejyonel hastalıkta %67 ve metastatik hastalıkta sırasıyla %17'dir (26).

Endometrium kanseri patolojik ve moleküler özelliklerine göre tip 1 (endometrioid) ve tip 2 (nonendometrioid) olarak iki alt gruba ayrılır. Tip 1 ve Tip 2 endometrium kanserlerinin özellikleri tablo-2’de özetlenmiştir.

Tablo-2: Tip I ve Tip II Endometrium kanserlerinin özellikleri (27)

Özellik	Tip 1 (endometrioid)	Tip 2 (nonendometrioid)
Sıklık	%75-80	%20-25
Geliştiği zemin	Hiperplazi	Atrofi
Grad	Düşük	Yüksek
Hormon reseptör durumu	ER/PR +	ER/PR -
Myometrium invazyonu	Yüzeysel	Derin
Ortalama yaş	60	65
Östrojen ilişkisi	+	-
Tanıda evre	Erken evre (FIGO I ve II) %86	Geç evre (FIGO III ve IV) %40
Prognoz	İyi 5 Yıllık Sağ Kalım FIGO Evre I % 90 Evre II % 80 Evre III % 68 Evre IV % 26	Kötü 5 Yıllık Sağ Kalım FIGO Evre I % 80-85 Evre II % 41-63 Evre III % 38-49 Evre IV % 6-8
Moleküler genetik	PTEN, K-RAS, β -katenin ve mikrosatellit instabilitesi	p53 over ekspresyonu

Tip 1 endometrium kanseri karşılanmamış östrojen ile ilişkilidir ve tüm endometrium kanserlerinin %75-80’i bu gruptadır. Tanıda genellikle uterusu sınırlıdır, hiperplazi zemininde gelişir, histolojik olarak düşük gradlı bir tümördür ve prognozu iyidir. perimenapozal veya genç postmenapozal yaş grubunda görülür (28). Tip 2 endometrium kanserleri endometrium kanserlerinin %20-25’ini oluşturur. Hiperplazi ve östrojen etkisi ile ilişkili

görülmemektedir. Yüksek gradlı tümörlerdir, histopatolojik olarak papiller seröz veya şeffaf hücreli karsinom gibi kötü prognozlu hücre tipi sergiler. Tip 2 endometrium kanseri sıklıkla daha ileri yaş grubunda görülür (26,29)

III. Endometrium Kanseri

III.A. Endometrium Kanseri Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler

III.A.1. Endometrium Kanseri Risk Faktörleri

Endometrium kanserinde güncel bilgilerimiz sadece tip 1 endometrium kanseri için risk faktörlerini tanımlamaktadır. Ana sebep karşılanmamış östrojen maruziyeti olup eksojen veya endojen kaynaklı olabilir. Bilinen risk faktörleri erken menarş, geç menapoz, obezite, nulliparite, infertilite, östrojen salgılayan tümörler, aile öyküsü, Lynch sendromu, ileri yaş, PKOS, diabetes mellitus, hayvansal yağ kullanımı, tamoksifen, hipertansiyon olarak sıralanabilir (30-32).

Erken menarş-geç menapoz: Erken menarşta daha fazla anovulatuvar siklus olmakta ve geç menapozda ise östrojen uyarısı daha uzun sürmektedir. Kanser sıklığında menarş yaşı 12'den küçük olanlarda 1,6 kat, menapoz yaşı 52'den büyük olanlarda 2,4 kat artış görülmüştür (33).

Obezite: Vücut kitle indeksinin (VKİ) 25 kg/m² üzerinde olması endometrium kanseri riskini 2 kat, 30 kg/m² üzerinde olması 3 kat artırır (34). Yağ dokusu endojen östrojen için en önemli kaynaktır. Yağ dokusunda periferik aromatisasyon ile üretilen östron, hipotalamus-hipofiz-over aksında negatif *feedback* etkisi oluşturarak oligomenore, amenoreye sebep olur. Ayrıca obezitede SHBG (seks hormonu bağlayıcı globulin) seviyelerinin azalmış olması dolaşımdaki aktif hormon miktarını artırır. Karşılanmamış östrojene maruz kalan endometriumda proliferasyon artar. Fakat dolaşımdaki östrojen artmasa bile obezitenin endometrium kanseri riskini arttırdığı görülmüştür (35). Obezitedeki hiperinsülinemi, insülin rezistansı ve artmış IGF (insülin benzeri büyüme faktörü) seviyeleri de endometrial kanser riskini arttırmaktadır (36,37).

Yaş ve Irk: Endometrium kanserinin insidansı 45 yaşından sonra artar, 60 yaşa doğru maksimum düzeye ulaşır ve sonra hafifçe düşer. Ortalama yaş 61'dir (29). Siyah ırkta insidans beyaz ırka göre daha düşüktür. Buna rağmen siyah ırkta tanıda ileri evre ve agresif histopatolojik tip daha siktir, dolayısıyla mortalite daha yüksektir (38).

Parite: Epidemiyolojik çalışmalarda parite ile endometrium kanseri arasında ters ilişki olduğu görülmüştür. Endometrium kanserli kadınlarda nulliparite daha sık olsa da tek başına riski arttırmaz. İnfertil kadınlarda ise anovuluar siklusların sebep olduğu kronik östrojen uyarısı riski arttırmaktadır (39,40).

Polikistik over sendromu: Kronik anovulasyon ve hiperinsülinemi risk artışına sebep olur.

Östrojen Salgılayan Tümörler: Overin östrojen salgılayan granüloza ve teka hücreli tümörleri endometrium kanseri riskini artırır (29).

Tamoksifen kullanımı: Tamoksifen nonsteroid yapıda olup selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Meme dokusunda antiöstrojenik etki gösterir. Uterusa etkisi premenapozal kadınlarda sınırlı iken postmenapozal kadınlarda östrojenik etki oluşturur. Meme kanseri tanısı almış, tamoksifen kullanan kadınlarda endometrium kanseri ve benign endometrial lezyon sıklığında artış vardır. NSABP B-14 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) çalışmasının sonuçları tamoksifen kullanan kadınlarda endometrium kanseri riskinde anlamlı bir artış olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada plasebo grubunda endometrium kanseri riski 0,6/1000 iken, ortalama 35 ay tamoksifen alan grupta bu oran 2/1000 olarak bulunmuştur (41). Ayrıca endometrium kanseri riski tamoksifen kullanım süresi ve toplam doz ile orantılı olarak artar. Hastalığın grad ve tipi ile tamoksifen kullanımı arasında bir ilişki bulunmamıştır (42).

Hormon Replasman Tedavisi: Progesteronla karşılanmayan östrojen tedavisi endometrium kanseri riskini 4-8 kat artırır. Risk toplam doz ve kullanım süresi ile doğru orantılıdır. Riski azaltmak için hormon replasman tedavisi alan hastalarda rutin olarak tedaviye progesteron eklenmektedir (43).

Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon: Diabet ve hipertansiyonun varlığı eşlik eden komorbid faktörler ve obezite nedeni ile endometrium kanseri riskini arttırmaktadır. Fakat bazı çalışmalarda bağımsız etkiler de bulunmuştur (36,40).

Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC, Lynch Sendromu): HNPCC, MMR (mismatch repair) genlerindeki (MSH-1, MSH-2) germline mutasyondan kaynaklanan bir sendromdur, otozomal dominant kalıtım gösterir (7). HNPCC hastası kadınlarda yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski %21-71 arasında iken, genel popülasyonda %3'tür. Bu kadınlarda endometrium kanseri görülme yaşı ortalama 46-54 arasındadır (44).

Diyet ve Diğer Faktörler: Endometrium kanseri riski ile diyet rejimleri arasındaki ilişki konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Randomize kontrollü çalışmalarda diyetdeki yağ oranının azaltılması, uzun dönemde endometrium kanseri insidansında anlamlı ölçüde bir azalmaya neden olmamıştır (45). Beş yıldan uzun süreli fitoöstrojen kullanmasının ise endometrial hiperplazi oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir (46). Alkol kullanımı östrojen seviyelerinde artış ile ilişkili olsa da epidemiyolojik çalışmalar alkol ve endometrium kanseri arasında anlamlı bir ilişki göstermemiştir (47). Pelvik radyasyona maruz kalma, yüksek sosyoekonomik durum, safra kesesi hastalığı, artrit gibi çeşitli durum ve hastalıkların da endometrium kanseri için risk oluşturduğu düşünülmektedir.

III.A.2. Koruyucu Faktörler

Diyet: Karşılaştırmalı çalışmaların meta-analizlerinde kahve alım miktarı ile değişen oranlarda, özellikle az ve orta miktar kahve içenlerde endometrium kanseri riskinde azalma olduğu gösterilmiştir (48). Ayrıca karşılaştırmalı yedi çalışmanın meta-analizinde çay alım miktarına bağlı olarak özellikle yeşil çay içen grupta endometrium kanseri riskinde azalma olduğu gösterilmiştir (49).

Sigara: Sigara çoğu kanserde tetikleyici olmasına rağmen endometrium kanseri ile ilişkisi net değildir. Yapısındaki nikotin, östrojenin hepatik *up-take*'ini ve metabolizmasını artırır. Postmenopozal kadınlarda

yapılan bir meta-analizde uzun yıllardır düzenli sigara içen ve hala içmekte olan grupta endometrium kanseri görülme riskinde anlamlı azalma gözlenmiştir (50). Ancak bu koruyucu etki sigara içimi için tetikleyici bir faktör olmamalıdır.

Hormonal Kontrasepsiyon: Oral kontraseptiflerin uzun süre kullanılması sonucunda endometrium kanseri oranlarında %50-80 arasında azalma izlenmiştir (51). Bu koruyucu etki oral kontraseptiflerin kesilmesinden sonra yaklaşık 15 yıl daha devam etmektedir. Bu veriler oral formlar için geçerlidir. Oral olmayan östrojen-progesteron deriveleri için yeterli düzeyde kanıt yoktur. MPA (Medroksiprogesteron asetat) ve progesteronlu RİA (rahim içi araç) gibi diğer progesteron içeren hormonal kontrasepsiyon yöntemleri de neoplazi gelişimine karşı endometrial koruma sağlamaktadır (52,53).

Fiziksel Aktivite: Endometrium kanseri üzerine etkisi net değildir. Koruyucu etkisi olduğundan bahsedilen gözlemsel çalışmalar olmakla birlikte, fiziksel aktivitenin herhangi bir etkinliğinin olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur. Birçok biyolojik mekanizma santral adipozitenin ve obezitenin azalmasıyla immün sistemde, büyüme faktörlerinde, seksüel ve metabolik hormon düzeylerinde olumlu anlamda değişiklikler olduğunu göstermektedir (54).

III.B. Endometrium Kanseri Tanı

Endometrium kanseri genelde erken evrede yakalandığından pelvik muayenede anormal bir bulguya rastlanmayabilir. Serviks tutulumu, adneksiyal tutulum ve periferik lenf nodlarında tutulum açısından pelvik muayene mutlaka yapılmalıdır. Endometrium kanseri tanısı için histopatolojik örnekleme ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır.

Endometrial Örnekleme: Endometrium kanseri histolojik bir tanıdır ve mutlaka doku örnekleme yapılmalıdır. Kör olarak yapılan *pipelle*® endometrial biyopsi hasta toleransının iyi olması, genel anestezi gerektirmemesi ve poliklinik şartlarında yapılabilmesi nedeniyle ilk tercih edilecek prosedürdür. Ayrıca yüksek duyarlılık, düşük maliyet ve düşük komplikasyon oranı da avantajları arasındadır. Doku örneği negatif olgularda malignite şüphesi halinde (atipili hiperplazi, nekroz, piyometra veya persistan

kanama gibi), fraksiyone D&C (dilatasyon ve küretaj) veya histereskopi eşliğinde biyopsi yapmak gerekir. Bu işlem anestezi gerektirebilir ve bazı potansiyel komplikasyonlara açıktır. Poliklinik şartlarında yapılan endometrial biyopsinin tanısal doğruluğu, ardından yapılan histerektomi sonrası patoloji sonucu ile karşılaştırıldığında %90-98'dir (55).

Transvajinal Ultrasonografi: TV-USG evrensel kabul gören ilk basamak noninvaziv tanısal uygulamadır. TV-USG ile endometrium kanserli hastalarda ortalama endometrial kalınlık 20 mm olarak bulunmuştur. Endometrial kalınlığı 5 mm'in altında ölçülen postmenopozal kadınlar endometrium kanseri açısından düşük risk taşır. Bunun üzerindeki değerler ofis biyopsi, histereskopi ile direkt biyopsi veya D&C açısından değerlendirilmelidir. TV-USG'de endometrial kalınlığın yanında endometrial düzensizlik ve subendometrial hipoekojenik katların kesintiye uğraması da malignite kriteri olabilir (56).

Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): Kontrastlı MRG servikal tutulum ve myometrial invazyon derinliğinin saptanmasında BT, kontrastsız MRG ve TV-USG'ye göre daha duyarlıdır. Ayrıca kontrastlı MRG'nin lenf nodu metastazını saptamada BT veya PET'e göre daha etkili bir görüntüleme yöntemi olduğu gösterilmiştir (57).

Labaratuar Testleri: Endometrium kanserinde klinik olarak yararlı tek belirteç serum CA 125 düzeyleridir. Tanıda yüksek titrelerde ölçülmesi ilerlemiş hastalık olasılığını düşündürür. Pratikte tedavi yanıt değerlendirme ve tedavi sonrası hasta takibinde kullanılır fakat diğer klinik bulguların yokluğunda kullanımı sınırlıdır (58).

III.C. Endometrium Kanserinin Patolojisi

III.C.1. Endometrium Kanserinin Morfojik Tipleri

Endometrium kanserinin histopatolojik tipleri arasında geniş bir agresiflik spektrumu olmakla birlikte hastaların büyük kısmında sıklıkla agresif seyir göstermeyen endometrioid adenokarsinom görülür (59). Endometrium kanserinin 2003 WHO (*World Health Organisation*: Dünya

Sağlık Örgütü) sınıflamasına göre morfolojik alt grupları tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo-3: 2003 WHO endometrium kanseri morfolojik sınıflaması

Adenokarsinom	Endometrioid adenokarsinom	Skuamöz farklılaşmalı tip Villoglandüler tip Sekretuar tip Silyalı tip
	Müsinöz karsinom Seröz karsinom Berrak hücreli karsinom Mikst hücreli adenokarsinom	
Skuamöz hücreli karsinom Transizyonel hücreli karsinom Küçük hücreli karsinom İndiferansiye karsinom		

Endometrioid Adenokarsinom: Endometrium kanserinin en yaygın histolojik tipidir, tüm endometrium kanserlerinin %75-80'ini oluşturur. Karakteristik olarak normal endometrium yapısına benzer glandlar içerir. Hiperplazi zemininde görülen düşük gradlı tümörlerdir (60). Hücresel 4 alt tipi bulunur:

Skuamöz diferansiyasyonlu adenokarsinom: Endometrial karsinomların %15-25'i skuamöz diferansiyasyonlu alanlar içerir. Benign görünümlü skuamöz alan içeren tümörler adenoakontoma, malign görünümlü skuamöz alanlar içeren tümörler adenoskuamöz karsinom olarak adlandırılırlar (61).

Villoglandüler (papiller) adenokarsinom: Endometrial karsinomların yaklaşık %2'sinde görülür. Hücreler fibrovasküler uzantılar boyunca papiller görünümde bulunurken endometrioid hücre karakterlerini de korurlar. Genellikle iyi diferansiye varyantlar olup, epitelyal metaplastik değişiklikler eşlik eder (62).

Sekretuar adenokarsinom: Endometrial karsinomun az rastlanan tiplerinden olup, olguların %1'ini oluşturur, intrastoplazmik vakuollü iyi diferansiye bezlerden oluşur.

Silyalı adenokarsinom: Oldukça nadir görülür. Nükleer membranı düzensiz olarak izlenen, eozinofilik boyanan, belirgin nükleolu, kaba kromatinli ve silyalı hücrelerden oluşur (63).

Müsinöz Adenokarsinom: Endometrial karsinomların yaklaşık %5'ini oluşturur. Tümör hücrelerinin %50'den fazlasının sitoplazmalarında müsin bulunur. Bu tümörler genellikle iyi diferansiye glandüler yapıya sahiptir. Prognoz diğer nonendometrioid alt tiplerle karşılaştırıldığında çok iyidir. Vimentin (ökaryotik hücrelerde mikrotübüller ve aktin mikrofilamanları ile beraber hücre iskeletini oluşturur) perinükleer pozitif boyanmanın olması endometrial orijini düşündürür (64).

Seröz Adenokarsinom: Endometrial kanserlerin %5-10'unu oluşturan, sıklıkla uterin seröz papiller karsinom olarak bilinen agresif seyirli tip 2 tümörlerdir. Atrofik endometriyumla ilişkilidir (65).

Berrak Hücreli Karsinom: Endometrial kanserlerin %5'inden azını oluşturur, tipik olarak yaşlı kadınlarda ve genellikle mikst histolojik paternde görülür. Yüksek atipi gösteren, bol berrak veya eozinofilik sitoplazmaya sahip hücrelerle karakterizedir. Endometrial kanserin en agresif tiplerinden biridir (66).

Skumöz Hücreli karsinom: Nadir görülür. Tanı sırasında sıklıkla servikal stenoz, kronik inflamasyon ve piyometra mevcuttur. Prognozu oldukça kötüdür, evre I hastalıkta dahi sağ kalım oranı %36'dır (67).

Mikst Karsinom: Endometriyum kanserinin iki veya daha fazla alt tipinin birlikte görüldüğü, tip 1 ve tip 2 karsinomun bir karışımıdır. Mikst hücreli karsinom olarak adlandırmak için bileşenlerin tümör içinde en az %10'luk bir oran göstermesi gerekir. Seröz veya berrak hücreli bileşen dışındaki alt tiplerin birlikteliği klinik önem oluşturmaz.

İndiferansiye (Farklılaşmamış) Karsinom: Endometriyum kanserlerinin %1-2'sini oluşturur. Glandüler, sarkamatöz ya da skumöz

faklılaşmaya ait bulgular yoktur. Prognozu yüksek gradlı endometrioid adenokarsinoma göre daha kötüdür.

III.C.2. Endometrium Kanseri Derecelendirme

Endometrial kanserlerde önemli bir prognostik belirteç olan tümörün diferansiyasyon derecesi grad olarak da bilinmektedir. Derecelendirme histolojik ve nükleer özelliklere göre yapılır. Histolojik grad solid alanların varlığına göre belirlenir. Nükleer grad ise nükleer boyut ve şekil, kromatin dağılımı, nükleolusun boyutuna göre yapılır. Yapısal grad, belirgin nükleer atipi (nükleer grad 3) varlığında bir grad arttırılır. Seröz adenokarsinom ve berrak hücreli adenokarsinoma grad verilmez (68).

Tablo-4: Endometrium kanserlerinde histolojik derecelendirme

Grad 1 adenokarsinom	Solid alanlar tümörün %5'ten azını oluşturur
Grad 2 adenokarsinom	Solid alanlar tümörün %6-50'sini oluşturur
Grad 3 adenokarsinom	Solid alanlar tümörün %50'den fazlasını oluşturur

III.D. Endometrium Kanseri Evreleme ve Yayılım Yolları

III.D.1. Endometrium Kanseri Evreleme

Endometrium kanserinin evrelendirilmesinde 1988 yılına kadar uterus kavitesinin büyüklüğü, endoservikal küretaj bulguları, sistoskopi ve rektoskopi sonuçları göz önüne alınarak anestezi altında yapılan FIGO klinik evreleme sistemi kullanılmaktaydı. Bu klinik evreleme sistemi ile myometrial invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı gibi prognostik faktörler belirlenemediğinden tümörün evresi intraoperatif ve sonrasında yapılan evrelendirmeye göre %13-22 oranında daha düşük bulunmaktaydı (69). FIGO, 1988 yılından sonra endometrium kanserinin evreleme sistemini değiştirerek cerrahi-patolojik bir evrelendirme sistemi önermiştir. Bu sistemde lenf nodu tutulumu, myometrial invazyon derinliği, periton sitolojisi, servikal ve adneksiyal yayılım gibi prognostik değeri olan parametreler esas alınmıştır (70,71). FIGO 1988 evreleme sistemi 20 yıl boyunca geçerliliğini korumuştur. 2009 yılında ise bazı değişiklikler yapılarak yenilenmiştir (72). Yeni sınıflama tablo-5'te sunulmuştur.

Tablo-5: FIGO Cerrahi Evreleme 2009 ve 2010 AJCC Evreleme Sistemi (73)

TNM kategorileri	FIGO evre	Cerrahi-patolojik bulgular
Primer Tümör (T)	FIGO evre	
TX		Primer tümör değerlendirilemiyor
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (preinvaziv karsinoma)
T1		Tümör korpus uteriye sınırlıdır
T1a	IA	Tümör endometriuma sınırlı veya myometriumun % 50'sinden azına invaze
T1b	IB	Myometriumun % 50'sine veya daha fazlasına invaze
T2	II	Tümör serviksin stromal bağ dokusuna invaze fakat uterus dışına yayılım yok*
T3	IIIA	Tümör seroza ve/veya adneksleri tutmuş
	IIIB	Tümör vajen ve/ veya parametriumu tutmuş
Bölgesel Lenf Nodları (N)		
NX		Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0		Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	IIIC1	Pelvik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu metastazı**
N2	IIIC2	Pelvik lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın paraaortik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu metastazı**
Uzak Metastaz (M)		
M0		Uzak metastaz yok
	IVA	Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu
M1	IVB	Uzak metastaz var (intraperitoneal hastalık, inguinal lenf nodu metastazı, ya da akciğer, karaciğer veya kemik dahil. Paraaortik lenf nodu, vajina, pelvik seroza veya adneks metastazlar dahil değil)

*Endoservikal glandüler tutulum sadece evre I olarak düşünülmalıdır, evre II değil.

**Pozitif sitoloji ayrıca rapor edilmelidir, evreyi değiştirmez.

Yapılan değişiklikler “endometriuma sınırlı hastalık” ve “servikal mukozal tutulum” ayrı birer evre olmaktan çıkarılması, evre I ve evre II hastalığın sınıflamasında sadeleştirme ve evre IIIc’nin IIIc1 ve IIIc2 olarak alt gruplara ayrılması olarak özetlenebilir. Yeni sınıflama prognozu öngörmeye daha etkili görünmektedir (72,73).

III.D.2. Yayılım Yolları

Lokal Yayılım: Çoğu endometrium kanseri uterus gövdesine sınırlı kalır. Tümör komşu dokuları invaze ederek myometrium, adneksler ve servikse yayılabilir. Myometrial invazyon ekspansif ve infiltratif olarak 2 şekilde tarif edilmiştir. Ekspansif büyüme sınırları iterek olurken, infiltratif büyüme kanser hücrelerinin myometriumu penetre etmesiyle olur. İnfiltratif büyüme sıklıkla lenfovasküler alan invazyonu ve lenfatik tutulumla ilişki gösterir.

Peritoneal Yayılım: Tubalardan periton içine düşen hücrelerin yayılmasıyla oluşur. Bu nedenle prognozda periton sitolojisinin önemli olduğu düşünülmektedir.

Hematojen Yayılım: İleri evre, yüksek gradlı tümörler ve kötü histolojik tiplerde daha yaygındır. En sık akciğer olmak üzere sırasıyla karaciğer, kemik, beyin ve adrenal beze metastaz yapar (15,24).

Lenfatik Yayılım: Lenfatik yayılım yoluyla pelvik, paraaortik ve inguinal lenf nodlarına yayılım yapabilir. Özellikle serviksi tutan tümör varlığında ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler yoluyla pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarına yayılım görülebilir. Buradan tümöral hücreler paraaortik lenf nodlarına yayılabilir. Endometrium kanserinde vajina kubbesinde ve vajina alt 1/3’ünde görülen nükslerin nedeni retrograd lenfatik yayımadır. Tümör infundibulopelvik ligamandaki lenfatikler yoluyla inguinal lenf nodlarına da yayılabilir.

III.E. Prognostik Faktörler

Pek çok retrospektif ve prospektif çalışmaya göre endometrium kanserinde tümörün evresi, gradı, hasta yaşı, histolojik tip, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler alan invazyonu sağ kalım ve nüks için en

önemli prognostik faktörler olarak görülmektedir. Prognostik faktörler adjuvan tedavinin hangi hastalarda gerekli olabileceğini belirlemede yardımcıdır.

Prognozu belirleyen en önemli faktör tümörün FIGO evresidir. 5 yıllık survi oranları evre I-II endometrium kanseri için %70-80 iken evre III-IV hastalıkta %20-60 olarak belirtilmiştir (74,75).

Yaş: İleri yaş kötü prognoz ile ilişkilidir (76). Yaş bağımsız bir risk faktörü olarak görülmesine rağmen artan yaşla birlikte rekürrens artması bu olgularda grad 3 tümörler ve kötü prognozlu histolojik tiplerin daha sık görülmesiyle açıklanabilir. Yaş ve prognoz ile ilişkili tablo-6'da da görüldüğü gibi GOG (*Gynecologic Oncology Group*) 33 çalışmasının sonuçlarına göre, evre I-II hastalıkta 5 yıllık sağ kalım oranları 40 yaş altındaki grupta %96 iken, 80 yaşın üzerindeki grupta %54'e kadar düşmektedir (77).

Tablo-6: GOG 33 çalışmasında yaş-prognoz ilişkisi

Yaş	Sağ kalım yüzdesi
≤ 40	96
41-50	94
51-60	87
61-70	78
71-80	71
≥ 80	54

Histolojik Tip: Endometrioid tip kanserler prognoz açısından ve 5 yıllık hastaliksız sağ kalım açısından diğer tiplerden daha iyidir. Nonendometrioid tipler endometrium kanserinin yaklaşık %10'unu oluşturur ve yüksek rekürrens ve uzak metastaz riski taşırlar (78). Choi ve arkadaşlarının (79) yapmış olduğu bir çalışmada 5 yıllık sağ kalım endometrioid tipte %60,6 iken diğer tiplerde %42,9 olarak bildirilmiştir.

Histolojik Grad: Histolojik grad endometrium kanserinde önemli bir prognostik faktördür. Grad 3 tümörü olan hastalar grad 1 veya 2 tümörü olan hastalara göre 4 kat artmış rekürrens riski taşır. Grad 1-2 tümörlerde 5 yıllık hastaliksız sağ kalım %92 ve %86 olarak bildirilirken grad 3 tümörlerde %64'e kadar düşmektedir (80).

Tümör Boyutu: Tümör boyutu arttıkça lenf nodu metastazı ve myometrium invazyonu sıklığı artar. 5 yıllık sağ kalım tümör 2 cm ve altında olduğunda %98, 2 cm üzerinde olduğunda %84 ve tüm uterin kaviteyi kapladığında ise %64'tür (81).

Myometrial İnvazyon: Tümör gradından bağımsız olarak myometrial invazyon derinliği prognozun önemli belirleyicisidir. Myometrial invazyon derinliğindeki artış tümör hücrelerinin lenfatik sisteme ulaşabilme kapasitesini artırır. Myometrial invazyon yokluğunda lenf nodu tutulumu %1'den az iken yarıdan fazla invazyon varlığında pelvik lenf nodlarında %25 ve aortik lenf nodlarında %17 oranında metastaz bulunur. Lenf nodu diseksiyonuna karar verilmesinde öncelikle myometrial invazyon derinliği olmak üzere tümör tipi ve histolojik derecenin intraoperatif olarak değerlendirilmesi fayda sağlayabilir (82).

Hormon Reseptör Pozitifliği: Endometrium kanserinde östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği daha uzun sağ kalımla ilişkili bulunmuştur (83).

DNA Ploidisi: Tümör hücrelerinde diploidi iyi diferansiasyonla ilişkilidir. Anöploid DNA ya sahip hücrelerin oluşturduğu tümörlerde sağ kalım oranları daha düşüktür (84). Larson ve ark. (85) anöploid tümörü olan hastalarda serviks, adneks ve omentum metastazı prevalansında anlamlı artış bildirmiştir. Aynı çalışmada diploid tümürlü hastalara oranla anöploid tümürlü hastalarda pelvik lenf nodu metastazında 5 kat, paraaortik lenf nodu metastazında 6 kat artmış risk bildirilmiştir. Britton ve ark.'nın (86) 256 endometrium kanserli hastayla yaptıkları çalışmada da diploid grupta 4 yıllık sağ kalım %88 iken, nondiploid grupta %57 olarak bulunmuştur.

Lenfovasküler Alan İnvazyonu: LVAİ rekürrens ve tümöre bağlı ölüm açısından bütün histolojik tiplerde geçerli olmak üzere bağımsız risk faktörüdür.

Servikal Tutulum: Servikal tutulum daha fazla lenfatik drenaj aracılığıyla hastalığın tekrarlama riski ile ilişkilidir.

Lenf nodu Metastazı: Erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktör lenf nodu metastazıdır. Ekstrauterin risk faktörleri arasında

da pozitif aortik lenf nodları en önemli prognoz belirleyicisidir. Aortik lenf nodu pozitif olanlarda 5 yıllık sağ kalım %32 iken negatif olanlarda %85'e çıkar.

Peritoneal Sitoloji: Pozitif peritoneal sitolojinin diğer kötü prognostik faktörler yokluğunda rekürrens ve sağ kalım üzerinde etkisi yoktur. Diğer kötü prognostik faktörlerin veya ekstrasuterin hastalığın varlığında ise rekürrens ihtimalini artırır ve sağ kalımı kötü etkiler.

Proliferasyon Belirteçleri: Tümörün anöploid oluşuyla ve yüksek proliferasyon düzeyiyle ilişkilidir. Ki-67 kötü prognoz göstergesidir, yüksek olmasının rekürrens riskini arttırdığı görülmüştür (59).

III.F. Endometrium Kanseri Risk Gruplarının Tanımı

Risk gruplaması erken evre endometrium kanserinde rekürrens riski ve sağ kalıma göre yapılmaktadır. Bununla lokal rekürrenslerin azaltılması, toplam ve hastalısız sağ kalımda iyileşme, eksik ya da gereksiz tedavi yapılmasını önlemek amaçlanmaktadır. Risk gruplaması ilk olarak GOG-33 çalışmasından sonra tanımlanmıştır (87). Yüksek grad (grad 2-3), derin myometrial invazyon (orta veya dış 1/3), LVAİ, ileri yaş, servikal ya da adneksiyal tutulum yüksek risk olarak kabul edilmiştir. Bu sonuçlardan sonra GOG-99 çalışmasında hastalar düşük riskli ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada risk faktörleri yaş, grad 2-3, LVAİ ve derin myometrial invazyon (1/3'ten daha fazla) olarak belirlenmiştir. 70 yaşından büyük ve bir risk faktörü, 50 yaşından büyük ve iki risk faktörü ya da herhangi bir yaşta üç risk faktörü olan hastalar yüksek riskli, diğer tüm hastalar ise düşük riskli olarak tanımlanmıştır (88).

Tablo-7: Endometrium kanserli hastalarda risk grupları

Düşük riskli hastalar
Evre Ia, grad 1 ve 2 hastalar, endometriuma sınırlı hastalık, eşlik eden risk faktörü yok
Orta derecede riskli hastalar
Myometrial invazyon ½'den fazla Okült servikal stromal invazyon Lenfovasküler alan invazyonu Grad 2 ve 3 tümörler 50-69 yaş+ eşlik eden iki kötü prognostik faktör 70 yaş ve üzeri+ eşlik eden bir kötü prognostik faktör
Yüksek riskli hastalar
Geniş ölçüde servikal tutulum (Evre II alt grubu) Evre III-IV hastalık, grad bağımsız Papiller seröz veya şeffaf hücreli tümör

III.G. Endometrium Kanserinde Tedavi

Cerrahi Tedavi: Endometrium kanserinde primer tedavi cerrahidir (24). Cerrahi esnasında abdominal organlara (karaciğer, dalak, omentum, bağırsak ve pelvise ait peritoneal yüzeyler) dikkatli bir eksplorasyon yapılmalıdır. Standart cerrahi yöntem total abdominal histerektomi-bilateral salpingooferektomi (TAH-BSO) dir (24,89).

Lokorejyonel kontrol ve terapötik etkinlik sağlamak amacıyla pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılabilir (90). Bununla beraber pelvik ve paraaortik lenfadenektomi veya lenf nodu örnekleme oldukça tartışmalı bir konudur. Lenfadenektomi yapılan hastalarda pelvik lenf nodu tutulum oranı %5-18 arasında değişmektedir ve kötü prognoza işaret eder. Lenf nodu tutulumu olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %44-52 civarındadır. Creasman'ın klasik çalışmasında endometrium kanserli grad 1 hastalarda myometrial invazyon olmadığında pelvik paraaortik lenf nodu tutulumu gözlenmemiştir. Grad 1 olan fakat iç 1/3 myometrial invazyon görülen vakalarda ise %3 oranında pelvik lenf nodu tutulumu, %1 oranında ise

paraaortik lenf nodu tutulumu gözlenmiştir. Grad 3 dış myometrial invazyonu olan hastalarda ise pelvik lenf nodu tutulumu %34 iken paraaortik lenf nodları için bu oran %24'e kadar çıkabilmektedir (91).

Gros servikal tutulum varlığında yani makroskopik evre II hastalıkta radikal histerektomi yapılabilir. Radikal histerektomi potansiyel parametrial hastalığı temizleyebilir ama sağ kalım açısından TAH-BSO ve pelvik radyoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir. Sartori ve ark. (89) evre II endometrium kanserli 203 olguyu basit histerektomi ve radikal histerektomili olmak üzere 2 gruba ayırmış, 5 yıllık sağ kalım basit histerektomili grupta %79, radikal histerektomili grupta %94 olarak bildirilmiştir.

Son yıllarda standart cerrahi yaklaşım olan laparotominin yerine laparoskopik evreleme ve laparoskopik vajinal histerektomi giderek artan şekilde kullanılmaktadır. Laparoskopik cerrahide perioperatif morbidite daha düşük oranda görülmektedir (92).

Radyoterapi: En sık kullanılan adjuvan tedavi modalitesi radyoterapi (RT) olup, amaç cerrahi sırasında saptanamayan mikroskopik bölgesel hastalığın eradike edilmesidir. Düşük riskli hasta grubunda RT'nin fayda sağlayacağını gösteren bir kanıt yoktur (87).

PORTEC (*Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*) çalışmasında evre I endometrium kanserli (grad 1 %50'den fazla myometrial invazyon, grad 2 herhangi myometrial invazyon ve grad 3 %50'den az myometrial invazyon) hastalar TAH-BSO sonrası izlem ve adjuvan pelvik RT kollarına randomize edilmiştir. Adjuvan RT alan kolda 5 yıllık rekürrens oranları %4 iken izlem kolunda %14 olarak tespit edilmiş, buna karşılık genel sağ kalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sonraki raporlarda 8 yıllık genel sağ kalım oranları RT kolunda %77, izlem kolunda %71 olarak bildirilmiştir. Lokorejyonel tekrarlama açısından sonuçlar istatistiksel anlamlı olarak RT kolunda daha iyi bulunmuştur (93). GOG çalışmasında da benzer bulgular bildirilmiştir.

Erken evre endometrium kanserinde adjuvan radyoterapinin rolü beş büyük prospektif faz III çalışmada değerlendirilmiştir. 2009 yılında yayınlanan bu beş çalışmanın meta-analiz sonucu, adjuvan ERT (eksternal radyoterapi)

kullanımının sağ kalım üzerine olumlu etkisi olmadığını ve izole lokal rekürrenslerin önlenmesinde yarattığı toksisite ile birlikte faydasının az olduğunu göstermektedir (94).

ERT genellikle günlük doz 1,8 Gy olacak şekilde 45-50,4 Gy uygulanır. Genellikle 4 alan şeklinde 8-10 MV foton kullanılır. Standart alanlar lomber 5-sakral 1 aralığından obturatuvar foramenlerin altına kadardır (95).

Yoğunluk ayarlı radyoterapinin (YART) jinekolojik tümörlerde kullanımı gelişmektedir. Konvansiyonel yöntemlere göre YART üç boyutlu olarak hedef dokuyu daha iyi sarmakta ve normal dokuların korunmasına daha iyi sağlamaktadır. Sınırlı sayıda tecrübe akut ve kronik toksisitenin az olduğunu göstermektedir (96).

Vajinal Brakiterapi (BRT): Orta risk kabul edilen hasta grubunda lokorejyonel rekürrensleri azaltmada daha az toksisite oluşturması nedeniyle ERT'ye tercih edilen bir yöntemdir. PORTEC-2 çalışmasında önceden tanımlanan yüksek risk grubuna giren 427 hasta EBRT ve vajinal BRT açısından karşılaştırılmıştır (97). Lokorejyonel (vajinal+pelvik) rekürrens açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Beş yıllık hastaliksız sağ kalım, toplam sağ kalım ve uzak metastaz oranları açısından da anlamlı bir fark yoktur. Vajinal BRT'de daha az oranda diyare ve diğer bağırsak semptomları olmaktadır. Bu nedenle yüksek riskli grupta öncelikle tercih edilebilir bir yöntemdir. Kombine pelvik RT ile vajinal BRT'nin birlikte kullanımı toksisite riskini arttırmakta, pelvik kontrolde iyileşme sağlamamaktadır. İstisna olarak servikal stromal invazyonu olanlarda birlikte kullanım daha etkili bulunmuştur (98).

Kemoterapi: Endometrium kanserinde optimal kemoterapi rejimi net değildir. Erken evre endometrium kanserinde agresif histolojik alt tipler (papiller seröz ve clear cell karsinomlar) hariç kemoterapi önerilmemektedir. İleri evre veya rekürren endometrium kanserli olgularda GOG 122'de doksorubisin+sisplatin kullanılırken, TAP (sisplatin+ doksorubisin+ paklitaksel+ hematopoetik büyüme faktörü desteği) rejimi kullanılan başka bir grup çalışmasında sağ kalımda TAP lehine anlamlı fark bulunmuştur (99). GOG 184 çalışmasında evre III ve IV olan 659 hastada doksorubisin+

sisplatine paklitaksel eklenmesinin rekürrensiz sağ kalımı anlamlı ölçüde etkilemediği gösterilmiş ve yüksek oranda toksisite (hematolojik ve nörolojik-sensoral nöropati) ile ilişkili bulunmuştur (100).

Fertilite koruyucu yaklaşım: Fertilitesini korumak isteyen çocuk sahibi olmayan evre I, grad 1 endometrium kanserli olgularda progesteron tedavisi verilebilir. Tedavi öncesinde kontrastlı MRG ve ultrasonografi ile uterus değerlendirilmelidir. Lezyonun erken evre ve düşük grad olduğunu doğrulamak için D&C gereklidir. Fertilite koruyucu yaklaşım uygulanan erken evre düşük grad endometrium kanserli olgular için yapılan çalışmada; iyi diferansiye erken evre endometrium kanseri olan 123 hastaya progesteron tedavisi verilmiş, 96 hastada objektif yanıt alınmış, 31 hastada relaps olmuş ve 51 canlı doğum gerçekleşmiştir (101).

Progesteron tedavisine yanıt veren ve sağlıklı doğum yapan kadınların takiplerinde rekürrensler bildirilmiş olduğundan bu hastalarda doğum sonrası TAH-BSO yapılması önerilmektedir (102).

IV. Endometrium Kanserinde Moleküler Yaklaşım

Endometrium kanserleri için günümüze dek yapılmış pek çok moleküler genetik çalışma vardır. Bu çalışmaların amacı endometrium kanserine erken evrede tanı koymak, hastalığın prognozunu daha doğru şekilde öngörebilmek, optimum tedavi planlarını oluşturmak, tedavi hedefi olabilecek moleküler değişiklikleri belirlemek ve ailesel/kalıtsal olguları saptamaktır.

Endometrium kanserinin genel fizyopatolojisi karşılanmamış östrojen maruziyeti ile açıklansa da son yapılan çalışmalar endometrium kanserlerinin oluşmasında birçok genetik neden ve aktifleşmiş hücre proliferasyon yollarının varlığını göstermektedir (71). Bu değişiklikler tablo-8'de gösterilmiştir.

Tablo-8: Tip I ve Tip II Endometrium kanserlerinde görülen genetik değişiklikler ve oranları (27, 61)

Gen	Fonksiyon	Değişiklik	Tip I (%)	Tip 2(%)
PTEN	Tümör süpresör	Delesyon, Mutasyon, Metilasyon	57-83	0-11
PIK3CA	Onkogen	Mutasyon	30-40	20
KRAS	Onkogen	Mutasyon	10-30	0-10
PIK3R1	Onkogen	Mutasyon	43	12
AKT	Onkogen	Mutasyon	2-3	0
TP53	Tümör süpresör	Mutasyon	5-20	80-90
MMR genleri	DNA onarımı	Metilasyon, Mutasyon	15-25	0-10
E-Kaderin	Onkogen	Mutasyon, Delesyon	5-50	60-90
β -Katenin	Onkogen	Mutasyon, Delesyon	15-50	0-5
ErbB2	Onkogen	Amplifikasyon	0-2	18-80
BRAF	Onkogen	Mutasyon	0-3	0-2
Stathmin	Onkoprotein	Overekspresyon	15	14
CDKN2A	Tümör süpresör	Mutasyon, Metilasyon	10	10-40
IGFIR	Reseptör	Overekspresyon	78	0
FGFR2	Reseptör	Mutasyon	12-16	1
EGFR	Reseptör	Overekspresyon	38-46	35-56
EGFR	Reseptör	Mutasyon	0	0
HER-2	Reseptör	Overekspresyon	3-10	32
HER-2	Reseptör	Amplifikasyon	1	17

Fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K)/AKT yolağı: PI3K/AKT yolağının hücre farklılaşması, büyümesi ve birçok farklı kanser türünde apoptozu engellemede önemli rolü vardır. PI3K/AKT yolağının RAS/RAF/MEK yolakları gibi anahtar surviy yolakları ile yakın bağlantısı, tedavi hedefi araştırmaları açısından önem oluşturmaktadır (103,104).

Endometrium kanserlerindeki PI3K/AKT aktivasyonu genellikle PTEN tümör baskılayıcı gen aktivitesinin kaybolması veya PI3K'nın α katalitik alt ünitesini kodlayan PIK3CA'nın fonksiyon kazanan mutasyonlar sonucu olmaktadır. Ayrıca AKT'deki fonksiyon kazanan mutasyonlar ve bu yolağı uyaran tirozin kinaz reseptörlerinin aşırı ifadesi, PI3K/AKT disregülasyonunda

önemli rol oynar (105,106). Bir serin/tirozin kinaz olan mTOR (*mammalian target of rapamycin*) proteini PI3K/AKT yolağında kritik bir hedeftir (107).

Endometrium kanserlerine yönelik henüz rutinde kullanılan hedefe yönelik bir tedavi olmasa da devam etmekte olan birçok klinik çalışma vardır. Endometrium kanserlerine yönelik yapılan bir klinik çalışmada ilk sonuçlara göre, PIK3CA mutasyonu olan hastalara PI3K/AKT/mTOR inhibitörleri ile tek başına veya diğer ajanlarla kombine şekilde tedavi edildiğinde, daha önceden yoğun tedavi görmüş bir grup hastada beklenenden daha yüksek bir cevap oranı (%35) saptanmıştır (108). Janku ve ark. (109) tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, KRAS mutasyonlarının varlığı bazı tümör tiplerinde direnci ortaya koymaktadır. İn vitro insan kanser hücrelerinde spesifik olarak mTORC1 inhibitörlerine karşı PIK3CA mutasyonu bulunan kanserli hücreler oldukça duyarlı iken, PIK3CA ve KRAS mutasyonu birlikte bulunan hücrelerde bu duyarlılık gözlenmemiştir.

Şimdiye kadar ileri evre ve rekürren endometrium kanserlerinde yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu mTORC1'i inhibe etmeye yöneliktir. mTORC2'yi veya her iki kompleksi hedef alan ajanlar daha iyi aktivite gösteriyor gibi görünse de bu konu ile ilgili henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır (110).

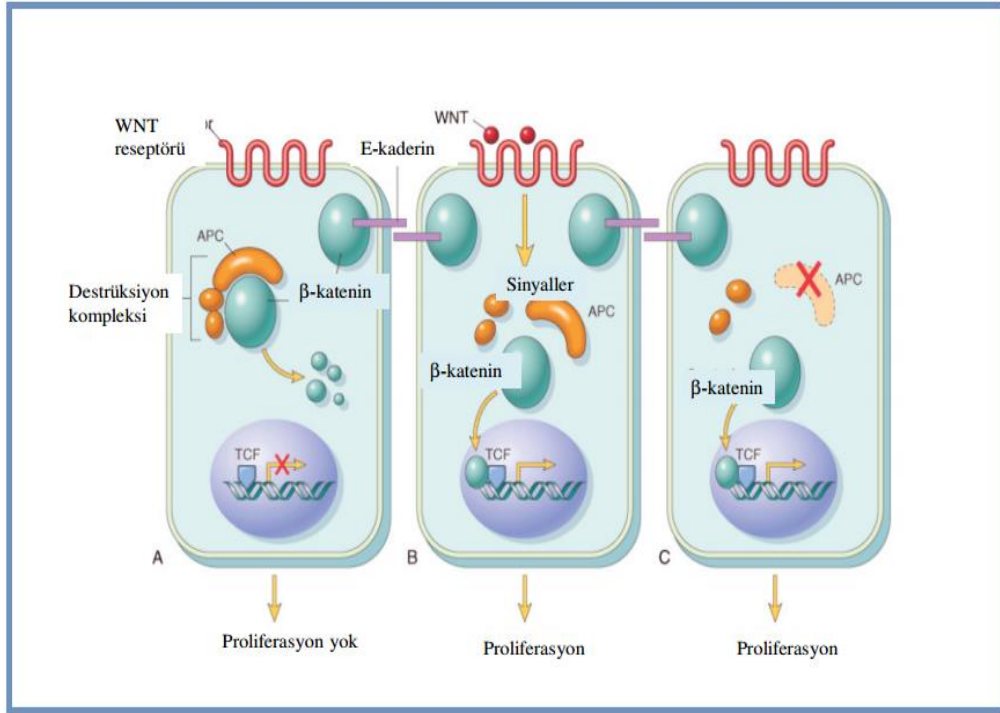
RAS/RAF/MEK yolağı: RAS/RAF/MEK yolağının anjiogenez, hücre döngüsünün düzenlenmesi, proliferasyon ve surviyin de dahil olduğu önemli tümörojenik fonksiyonu vardır (111). Tablo-8'de de gösterildiği gibi özellikle endometrioid karsinomlarda yüksek prevalansta KRAS mutasyonu saptanmaktadır (61). Bu durum tedavi hedefi olarak kullanılmasında etkili olmuştur. MEK inhibitörleri BRAF mutasyonu olan malign melanom ve papiller tiroid karsinomlarında da kullanılmakta ve iyi sonuçlar vermektedir (112).

Endometrium kanserlerinde ilginç olarak BRAF mutasyonları çok az görülmekle birlikte BRAF mutasyonu olan endometrium kanserlerinin MEK inhibitörlerine duyarlı olduğu düşünülmektedir (113,114).

E-Kaderin/ β -Katenin yolağı: E-kaderin ve β -katenin epitelyal hücre adezyon molekülleridir. E-kaderin ve β -katenin aynı zamanda embriyogenez

ve karsinogenezde rolü olan WNT sinyal yolağının da elemanıdır. E-kaderin kaybı ve β -kateninin translokasyonu, epitelden mezenkimal geçişle (EMT) ilişkilidir ve bu sayede hücrelerde artmış motilite, invazyon ve metastaz gibi mezenkimal özellikler oluşur (115).

EMT kolon kanserlerinde bir antineoplastik ajan olan oxaliplatin, akciğer, kolorektal ve pankreas hücre eş soylarında da EGFR hedefli tedaviye dirençle ilişkili bulunmuştur (116,117). Endometrium kanserlerinde β -katenin kodlayan gen olan CTNNB1'de oluşan mutasyonlara sekonder olarak β -katenin çekirdekte birikir ve E-kaderin ekspresyonu kaybı sık görülür. Bu gendeki mutasyonlar endometrium kanserlerinde agresif seyir ve daha hızlı metastaz ile ilişki gösterir. Ancak bu yolağı inhibe edecek herhangi bir ajan bulunmamaktadır (118,119).



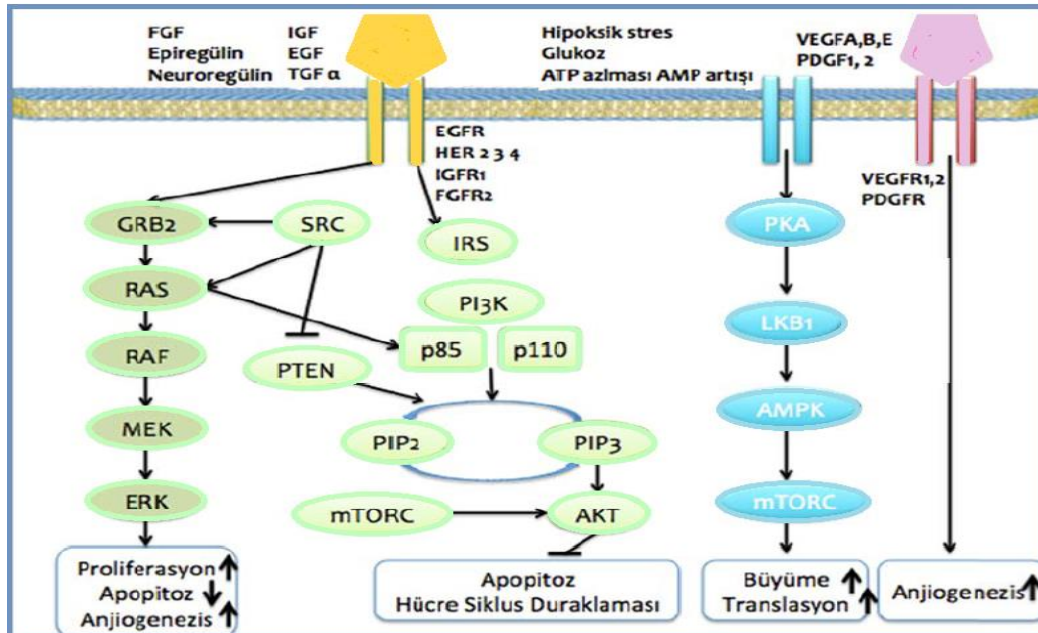
Şekil-2: WNT yolağı (120)

EGFR Ailesi: EGFR ailesi PI3K/AKT ve RAS/RAF/MEK gibi önemli alt yolları aktive eder. EGFR aktivasyonu apoptozu baskımlarken kanser hücre invazyonunu uyarmaktadır (121). Bu ailede 4 grup EGFR spesifik hücre yüzey reseptörü bulunur; EGFR (HER-1, ERBB1), HER-2 (ERBB2), HER-3

(ERBB3), HER-4 (ERBB4). Bu reseptörler tümör mikroçevresindeki endotelial hücrelerin yüzeyinde yer alır, aktivasyonları endotelial hücre proliferasyonu ve anjiogenezi artırmaktadır (122).

EGFR endometrium kanserlerinin büyük bir kısmında histolojik tipten bağımsız olarak *overekspresyon* göstermektedir fakat EGFR'yi hedef alan çalışmalarda endometrium kanser tedavisinde başarı oranı düşüktür. EGFR hedefli tedaviye cevabın diğer bir değiştiricisi KRAS mutasyonudur. KRAS mutasyonun varlığı kolorektal kanser hastalarında cevabı olumsuz yönde etkilemektedir (123).

Poli (ADP-Riboz) Polimeraz (PARP) yolağı: PARP, tek zincir DNA kırığı onarımında baz eksizyon yolağı aracılığı ile çalışır. PARP inhibisyonu tek zincir DNA kırığının hücresel olarak onarılmamasıyla sonuçlanmaktadır. Bu durum, çift zincir DNA kırıklarının oluşumuna da zemin hazırlar. Homolog rekombinasyon, çift zincir DNA kırığının onarımında yer alan bir mekanizmadır. Homolog rekombinasyon yolağı bozuk olan hastalarda PARP inhibisyonu, hücrede DNA'yı etkili bir şekilde onarılmaz kılmaktadır Bu da genetik instabilite ve hücre ölümüne neden olmaktadır (124,125).



Şekil-3: Endometrium kanserlerinde aktifleşen yollar, tedavi hedefleri (61).

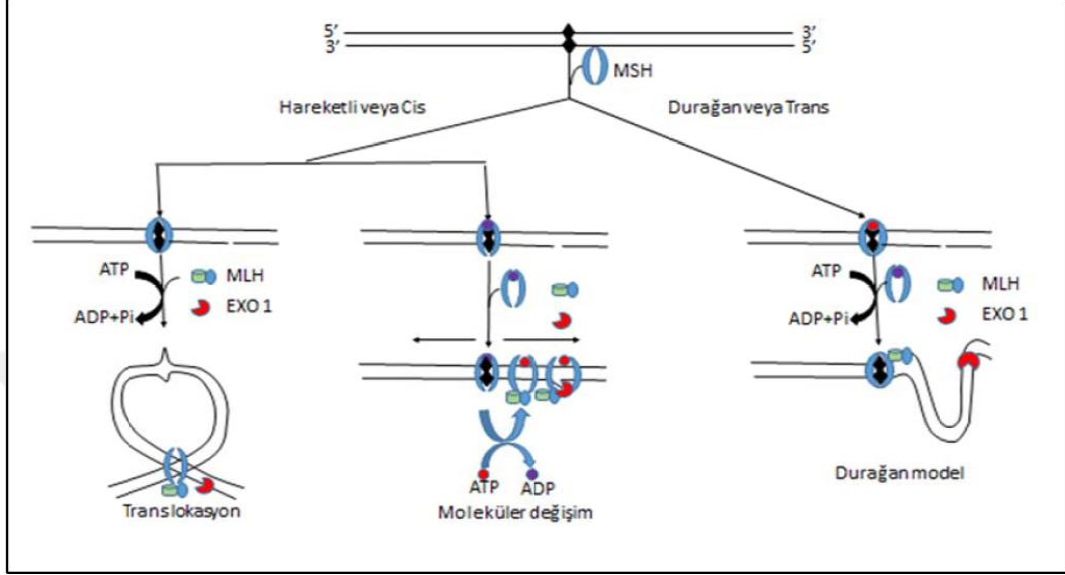
Yanlış eşleşme tamir (MMR) sistemi: Hücrelerde sigara, radon, bifeniller, asbest, ultraviyole ışınlar gibi eksojen fiziksel ve kimyasal ajanlara maruziyet DNA hasarı oluşumuna ve bu hasarın birikmesine sebep olmaktadır. Bunun yanı sıra DNA replikasyonu, rekombinasyonu ve onarımı gibi DNA metabolizmasındaki süreçte meydana gelen hatalar da DNA hasarına sebep olur. DNA sentezi sırasında spesifik DNA polimerazın da dahil olduğu bir çok faktöre bağlı olarak farklı oranlarda DNA baz-baz yanlış eşleşmesi şeklinde nükleotid birleşme hataları görülebilir. Genellikle replikatif DNA polimerazlar kısmen yüksek hatasızlık oranına sahiptir. DNA hasarı bölgesini atlayan translyasyon DNA polimerazları ile replikasyon hatası oluşumu daha sıktır. DNA hasar onarımı başarısız olduğunda somatik veya germ hücrelerde klonal veya yapısal mutasyonlar oluşur, bu da hücre fenotipi etkiler. Bu etkileri engellemek ve genomun bütünlüğünü korumak için hücrelerde DNA hasarını onaran bir takım mekanizmalar mevcuttur ve bu mekanizmalar tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo-9: DNA hasar onarım mekanizmaları

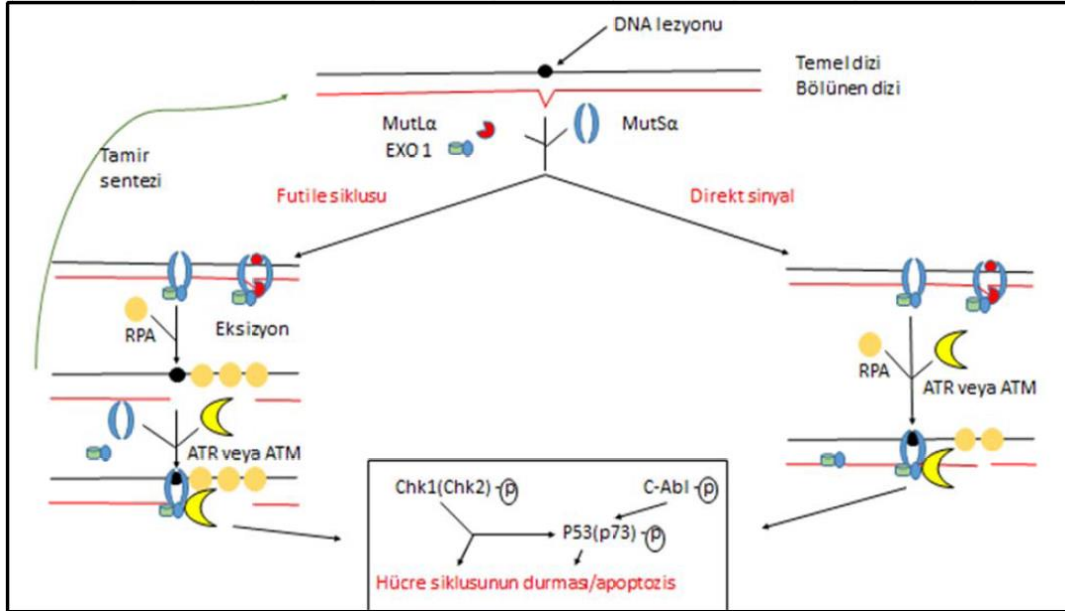
Doğrudan Onarım Mekanizmaları	Fotoreaktivasyon
	O(6)-Metilguanin onarımı
	Basit tek zincir kırıklarının ligasyonu
Kesme-Çıkarma Onarım Mekanizmaları (Eksizyon)	Baz eksizyon onarımı
	Nükleotid eksizyon onarımı
	Yanlış eşleşme eksizyon onarımı
Rekombinasyon Onarımı	
SOS Onarımı	
Çift Zincir Kırıklarının Onarımı	

MMR replikasyon sırasında oluşan DNA yanlış eşleşmelerini düzelterek hücrelerde mutasyonların kalıcı hale gelmesini engellemektedir. MMR sistemi bazı DNA hasarlarında hücre siklusunun durdurulması ve/veya programlı hücre ölümünün (apoptoz) gerçekleşmesi için de gereklidir. Bu sayede kısa dönemde mutagenез, uzun dönemde tümörogenез engellenmiş

olmaktadır. MMR mekanizması şekil-4 ve şekil-5'te gösterilmiştir. İnsan hücrelerinde MMR'ın inaktivasyonu hereditör ve sporadik kanserle ilişki göstermektedir.



Şekil-4: Normal MMR mekanizması şeması (126)



Şekil-5: Hücre ölümü ile sonuçlanan MMR mekanizması şeması (126)

Escherichia Coli'de (E. Coli) yapılan çalışmalar ile MMR yolağı, hem biyokimyasal hem de genetik olarak iyi karakterize edilmiştir. İnsan

MMR'siyle E. Coli MMR'si arasında güçlü benzerlikler vardır. Bu benzerlikler arasında, substrat özgünlüğü, iki yönlülük ve kesim-yönlü dal özgünlüğü yer almaktadır. Metilasyon durumuna göre dal seçimi ise E. Coli MMR sistemine özgü olup insanda bulunmamaktadır.

İnsan MMR sistemindeki proteinler E. Coli MMR proteinleri ile homolojiye sahip olmaları nedeni ile saptanabilmişlerdir. Bu proteinler ve işlevleri tablo-10'da gösterilmiştir. Bunlar arasında MutS'nin insan homologları, MutL, EXO1, tek zincirli DNA bağlayan protein, RPA, proliferen olan hücre nükleer antijeni (PCNA), DNA polimeraz δ (pol δ) ve DNA ligaz I yer alır.

Tablo-10: DNA MMR sisteminde yer alan proteinler ve işlevleri (126)

E. Coli	İnsan	İşlev
MutS	hMutS α (MSH2-MSH6) hMutS β (MSH2-MSH3)	Yanlış eşleşmeyi tanıma ve hasar onarımı
MutL	hMutL α (MLH1-PMS2) hMutL β (MLH1-PMS1) hMutL γ (MLH1-MLH3)	Endonükleaz, işlemi sonlandırma
MutH	?	DNA temel kalıbını tanıma
UvrD	?	DNA helikaz
EXO1, EXO7, EXO10, RecJ	EXO1	DNA eksizyon
Pol III holoenzim	Pol δ , PCNA	DNA yeniden sentezi, yanlış eşleşme onarımının başlatılması
SSB	RPA	DNA bağlanma fonksiyonu
DNA Ligaz	DNA Ligaz I	Kesik zincirin birleştirilmesi

MutS ve MutL proteinleri E. Coli'de homodimer, insanda ise heterodimer yapıdadır. İnsanda hMSH2 hMSH6 veya hMSH3 ile heterodimerleşerek sırasıyla hMutS α veya hMutS β 'yi oluşturur. Bu iki molekül yanlış eşleşmenin tanınması ve onarımın başlatılmasında anahtar rol oynayan ATPazlardır (126).

PCNA'nın MMR'nin başlatılması ve DNA yeniden onarım basamaklarında rolü olduğu düşünülmektedir. PCNA MSH6 ve MSH3'le, PIP box olarak adlandırılan korunmuş PCNA etkileşim motifi aracılığı ile etkileşmektedir. Aynı zamanda MSH1 ve MSH2 ile de etkileşmektedir. MutS α ve MutS β 'nin yeni replike olmuş DNA'daki yanlış eşlere PCNA aracılığı ile bağlandığı düşünülmektedir (127).

HNPCC, MMR genlerindeki (MSH-1, MSH-2) germline mutasyondan kaynaklanan ve otozomal dominant kalıtım gösteren bir sendromdur (7). MMR proteinleri normalde, çoğunlukla ikili üçlü nükleotid tekrar (mikrosatellit) dizilerinin bulunduğu genom bölgelerinde yanlış eşleşen nükleotidlerin replikasyonu sırasında meydana gelen insersiyon delesyon bölgelerinin tanınması ve onarılmasından sorumludur. HNPCC ile ilişkili olarak tanımlanmış 7 gen bulunmaktadır, bunlar MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PMS1, MLH3 ve EXO1'dir (128,129). Bu genlerde oluşan mutasyonlar fenotipe MSI olarak yansımaktadır (7). Bu mutasyonların %90'ı MLH1 (%32), MSH2 (%38), MSH6 (%14), PMS2 (%15) genlerinde gözlenmektedir (129).

Lynch sendromu olarak da bilinen HNPCC ilk defa 1913'te polipsiz kolon, mide ve üriner sistem kanserleri olan geniş bir ailede Warthin tarafından tanımlanmıştır. 1966'da Lynch ve arkadaşları tarafından bu aileyle benzer kanserlere sahip olan geniş iki aile tespit edilmiş ve olgular literatüre Lynch sendromu olarak geçmiştir. 1984 yılında başka yazarlar ve 1985 yılında Lynch tarafından bu sendrom HNPCC olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Sendromun klinik tanısını koymak için 'modifiye Amsterdam kriterleri' ve 'Bethesda ölçütleri' kullanılır (130,131).

HNPCC'de erken başlangıçlı kolorektal kanser ve endometrium kanserleri izole ya da bir arada sık görülmektedir. Bu sendromda mide, ince barsak, safra yolları, üriner toplayıcı sistem ve overleri içeren ekstra-kolonik kanserler için artmış risk bulunmaktadır (128). HNPCC ilişkili ikinci en sık rastlanan kanser endometrium kanserleri olup, risk yaklaşık olarak %40-60 olarak bildirilmiştir (7). HNPCC hastası kadınlarda yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski %21-71, genel popülasyonda %3'tür. Bu kadınlarda endometrium kanseri görülme yaşı ortalama 46-54 arasındadır (44).

V. Mikrosatellit İnstabilitesi

Mikrosatellitler 2-4 nükleotidden oluşan ve ardışık olarak 3-100 kez tekrarlanan dizilerdir. Tekrar sayısı arttıkça DNA replikasyonu sırasında insersiyon veya delesyon şeklinde hatalar çıkma olasılığı artar (1). Normal hücrede bu hatalar MMR sistemi tarafından tanınarak, hücre onarım veya apoptoza yönlendirilir (126). MSI MMR genlerinde (MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 ve PMS2) mutasyon varlığında ilgili proteinlerde işlev kaybı sonucu ortaya çıkan bir hücresel fenotiptir. İnstabilite hücrede oluşan hücrede mutasyon birikimine yol açabilecek bir DNA onarım hatasının belirticidir (132). MSI'nin karsinogenezin erken evrelerinde oluştuğu ve diğer sorumlu genlerin ardışık mutasyonları için yatkınlık oluşturduğu savunulmaktadır (1).

MSI ilk kez 1993 yılında sporadik ve ailesel kolon kanserinde saptanmıştır (132). HNPCC'de kolorektal kanserlerin %90'ında ve endometrial kanserlerin % 75'inde MSI gözlenir (8). MSI varlığında ailesel endometrium kanserlerinde 10-15 yıl içinde %50 olasılıkla kanserleşme beklenmektedir. Ayrıca, sporadik kolorektal kanserlerin %12'sinde ve sporadik endometrium kanserlerinin %25-30'unda da MSI gözlenmektedir (9).

NCI (*National Cancer Institute*) 1997 yılında MSI'nin saptanması için 5 farklı mikrosatellit lokusunun incelenmesini önermiştir. 2 mononükleotid (BAT25, BAT26) ve 3 dinükleotid (D5S346, D2S123, D17S250) tekrarlarından oluşan bu lokuslar "Bethesda paneli" olarak bilinir. 2002 yılında daha etkin instabilite saptama potansiyeli olduğu ileri sürülen 5 mononükleotid (NR-21, BAT 25, BAT 26, NR-24, MONO-27) ve 2 penta nükleotid'li (Penta C ve Penta D) yeni bir panel önerilmiştir. Doku DNA'sında yapılan incelemede yalnızca 1 bölgede instabilite saptanması MSI-L (*low degree of MSI*); ikiden fazla bölgede instabilite saptanması ise MSI-H (*high degree of MSI*) fenotip olarak değerlendirilir. Sadece MSI-H fenotipin tümör ilişkili olduğu düşünülmektedir (133).

Kolon kanserinde MSI gösteren veya göstermeyen olguların tedaviye yanıtları karşılaştırıldığında MSI-H olan tümörlerin prognozlarının daha iyi olduğu ayrıca MSI saptanan tümörlerin 5-florourasile kötü, irinotekana iyi yanıt verdiği gözlenmiştir (134).



GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Ocak 2002- Aralık 2012 arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında endometrium adenokanseri tanısı ile postoperatif ERT ve/veya BRT almış 124 olgu retrospektif olarak incelendi. Olgulardan 3'ü RT uygulanmaması, 11'i mikst patoloji, 9'u patoloji preparatları elde edilememesi ve 2'si MSI analizinden sonuç alınamaması nedeni ile çalışma dışı kaldı. Bu nedenle çalışma 99 olgu ile gerçekleştirildi.

I. Olgular

Çalışmaya dahil edilen olgular tablo-11'de sunulmuştur. Olguların tümü FIGO 2009 evreleme sistemine göre yeniden evrelendirilmiştir.

Olgularda ERT lineer akseleratör cihazında primer tümör bölgesi ve lenfatiklerine orta hat korumalı 4 alan pelvik box yöntemi ile 1,8 Gy/fraksiyondan toplam 50,4 Gy uygulanmıştır. BRT ise Gamamed HDR Ir-192 kaynağı ile vajen 2/3 proximaline aplikatör yüzeyinden 0,5 cm derinlikte 6-7 Gy/fraksiyondan 3 fraksiyon şeklinde uygulanmıştır.

Tablo-11: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Ocak 2002-Aralık 2012 arasında ERT/BRT uygulanmış endometrioid adenokarsinomlu olgular

Olgu	Yaş	Evre	KT	ERT	BRT	Olgu	Yaş	Evre	KT	ERT	BRT
1	70	1b	-	-	+	51	49	2	-	-	+
2	77	1b	-	-	+	52	68	1b	-	+	+
3	72	2	-	-	+	53	49	2	-	-	+
4	65	2	-	-	+	54	59	2	-	-	+
5	79	1a	-	-	+	55	62	2	-	-	+
6	62	3c	+	+	+	56	66	1a	+	-	+
7	55	2	-	+	+	57	45	2	-	-	+
8	58	3c	+	+	+	58	58	1a	-	-	+
9	59	2	-	-	+	59	57	1a	-	-	+
10	58	2	-	-	+	60	54	3c	-	+	+
11	63	1a	-	-	+	61	65	3c	+	+	+
12	49	1a	-	-	+	62	61	1b	-	-	+
13	78	1b	-	-	+	63	67	1b	-	-	+
14	54	1b	-	-	+	64	76	2	-	-	+
15	61	1a	-	-	+	65	62	1a	-	-	+
16	50	2	-	-	+	66	63	2	-	-	+
17	62	3c	-	+	+	67	62	1b	-	-	+
18	61	1b	-	+	+	68	64	1b	-	-	+
19	63	1a	-	-	+	69	54	3c	+	+	+
20	66	2	-	-	+	70	69	3c	+	+	+
21	59	2	-	-	+	71	53	2	-	-	+
22	76	1b	-	-	+	72	82	1a	-	-	+
23	59	1b	-	-	+	73	73	2	-	+	+
24	54	3c	-	+	+	74	67	2	-	-	+
25	73	1b	-	-	+	75	59	1b	-	-	+
26	56	2	-	-	+	76	61	2	-	-	+
27	64	2	-	-	+	77	70	2	-	+	+
28	52	3a	+	+	+	78	41	2	-	+	+
29	53	1b	+	+	+	79	60	4b	+	+	+
30	66	1a	-	-	+	80	53	2	-	+	+
31	52	2	-	-	+	81	68	3c	+	+	+
32	51	1a	-	-	+	82	74	1a	-	-	+
33	75	2	-	-	+	83	59	3c	+	+	+
34	64	1a	-	-	+	84	70	4b	+	+	+
35	71	1b	-	+	+	85	75	2	-	-	+
36	54	2	-	-	+	86	75	3c	-	+	+
37	67	3a	+	+	+	87	71	2	-	-	+
38	53	2	-	-	+	88	62	2	-	-	+
39	40	2	-	-	+	89	53	2	-	-	+
40	66	2	-	-	+	90	47	2	-	-	+
41	63	2	-	-	+	91	74	2	-	-	+
42	72	2	-	-	+	92	69	1a	-	+	+
43	46	1a	-	-	+	93	63	2	-	-	+
44	53	1b	-	-	+	94	88	2	-	-	+
45	53	1b	-	-	+	95	69	3a	-	+	+
46	65	1a	-	-	+	96	65	1a	-	-	+
47	66	3c	-	+	+	97	73	1b	-	-	+
48	73	1b	-	-	+	98	70	2	-	-	+
49	55	3c	-	+	+	99	70	1b	-	-	+
50	73	1a	-	+	-*						

* 50 nolu olguya vajinal stenoz nedeni ile brakiterapi uygulanmamıştır.

II. Yöntem

MSI analizi için olguların RT uygulanmadan önce operasyonda alınmış olan tümör dokusuna ait parafin blokları Patoloji Anabilim Dalı arşivinden çıkarıldı. Çıkarılan parafin bloklarından mikrotom kullanılarak alınan doku kesiti 35–40°C sıcaklıktaki su banyosuna (benmari) atılarak kesilme esnasında kıvrılan dokunun düzgün bir şekilde yayılması sağlandıktan sonra düzgün doku lizinli lam yardımıyla sudan alındı. Lamalar etüvde bekletilerek parafinin akması ve böylece lam üzerinde sadece doku kalması sağlandı. Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda lizinli lam üzerinde hazırlanmış olan bu tümör dokusundan DNA elde edilerek ve fragman analiz yöntemiyle MSI analizi yapıldı. DNA izolasyonu için “*QIAamp DNA FFPE Tissue; Qiagen kit*” manuel yöntem kullanıldı. İzole edilen DNA, MSI analizi için 7 markır bölgesine ait floresan işaretli primerler kullanılarak PZR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile amplifiye edildi. Ürünler “*Applied Biosystems 3130 Genetic Analyzer*” cihazında kapiller elektroforez işlemi uygulandıktan sonra “*Gene Mapper*” programı ile MSI analizi yapıldı. Bu analizde kullanılan 7 markır 5 mononükleotid markırını (BAT-26, BAT-25, NR-21, NR-24, MONO-27) ve 2 pentanükleotid markırını (Penta C ve Penta D) içermektedir. Mononükleotid markırlar MSI varlığını göstermek için, pentanükleotid markırlar ise kontaminasyon ekartasyonu için kullanılmaktadır. İncelenen 5 lokustan en az ikisinde instabilite saptanması durumunda olgular MSI-H, bir lokusta instabilite saptanmış olan olgular MSI-L, instabil lokus taşımayan olgular MSS (mikrosatellit stabil) olarak değerlendirilmiştir.

III. İstatistiksel Analiz

Normal dağılıma uygunluk gösteren sürekli değişkenler için betimleyici istatistikler ortalama±standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermeyenler için ise medyan(minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler için betimleyici istatistikler frekans ve yüzde değerleriyle verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma

uygunluk gösteren veriler için bağımsız örneklem t testi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi, Fisher exact test ve Fisher Freeman Halton testi kullanılmıştır. Sağ kalım süreleri ve sağ kalım süresini etkileyen faktörler Kaplan-Meier yöntemi ile belirlenmiştir. Kategorik değişkenler için risk faktörlerinin araştırılmasında ikili lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Analizde IBM SPSS v.20 kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



BULGULAR

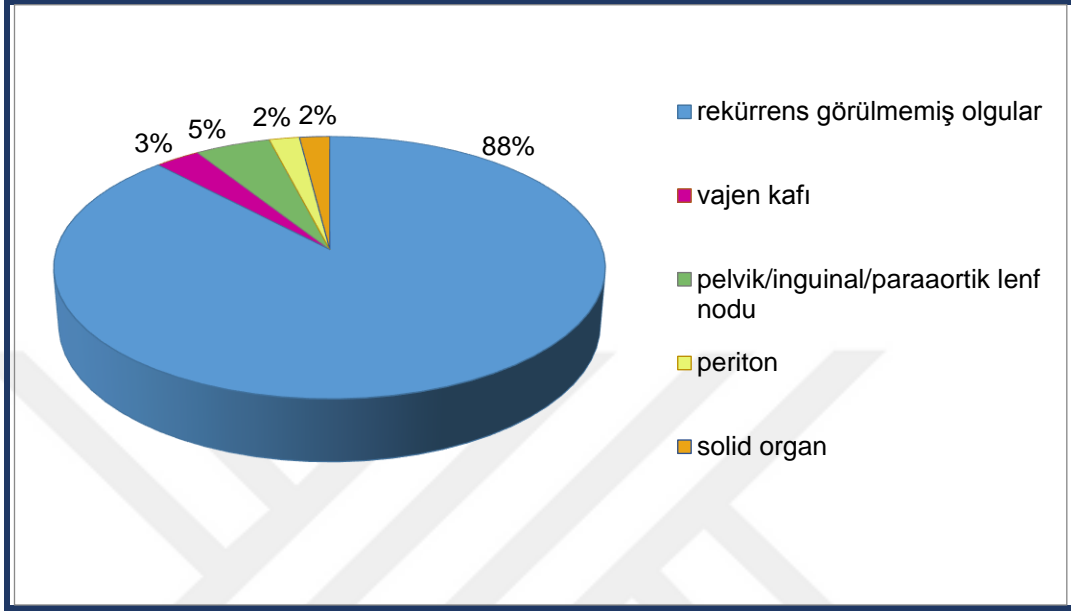
Olguların ortalama tanı yaşı 62,7 ($\pm 9,32$) yılıdır. Olgulardan 40'ı evre I, 41'i evre II, 16'sı evre III ve 2'si evre IV olup olguların klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımları tablo-12'de sunuldu. Olguların 28'inde ERT+BRT uygulanırken 1 olguda ERT sonrası vajinal stenoz nedeni ile BRT uygulanamamıştı. 70 olguya ise sadece BRT uygulanmıştı. Tüm olguların içinden 13'ü adjuvan kemoterapi de almıştı.

Tablo-12: Olguların klinikopatolojik özelliklerine göre sayı ve yüzdeleri

ÖZELLİK	SAYI	%	ÖZELLİK	SAYI	%
YAŞ			Adneksiyal İnvazyon		
≤60	38	%38,4	Yok	93	%93,9
>60	61	%61,6	Var	6	%6,1
EVRE			Lenf nodu tutulumu		
I	40	%40,4	Yok	72	%72,7
II	41	%41,4	Var	14	%14,1
III	16	%16,2	Lenfovasküler İnvazyon		
IV	2	%2	Yok	66	%66,6
GRAD			Var	32	%32,3
1	26	%26,5	Cerrahi Şekli		
2	45	%45,9	TAH+BSO+Omentektomi+BPPA	80	%80,8
3	27	%27,6	LND		
			TAH+BSO+Omentektomi	2	%2
			Radikal Histerektomi	17	%17,2
Myometrial İnvazyon			Son İzlem durumu		
Yok	1	%1	Sağ	88	%88,8
<1/2	50	%50,5	Ex	11	%11,2
≥1/2	48	%48,5			

Takiplerde 3 olguda vajen kafi, 3 olguda pelvik lenf nodu, 1 olguda inguinal lenf nodu, 1 olguda paraaortik lenf nodu nüksü, 1 olguda pelvik kemik, 1 olguda akciğer ve 2 olguda periton metastazı gelişmiştir. Periton

metastazı görülen olgulardan 1 tanesinde aynı zamanda karaciğer metastazı da saptanmıştır. Toplamda 12 olguda (%12,12) rekürrens görülmüş olup nüks/metastaz bölgesi ve oran ilişkisi şekil-6'da gösterilmiştir.



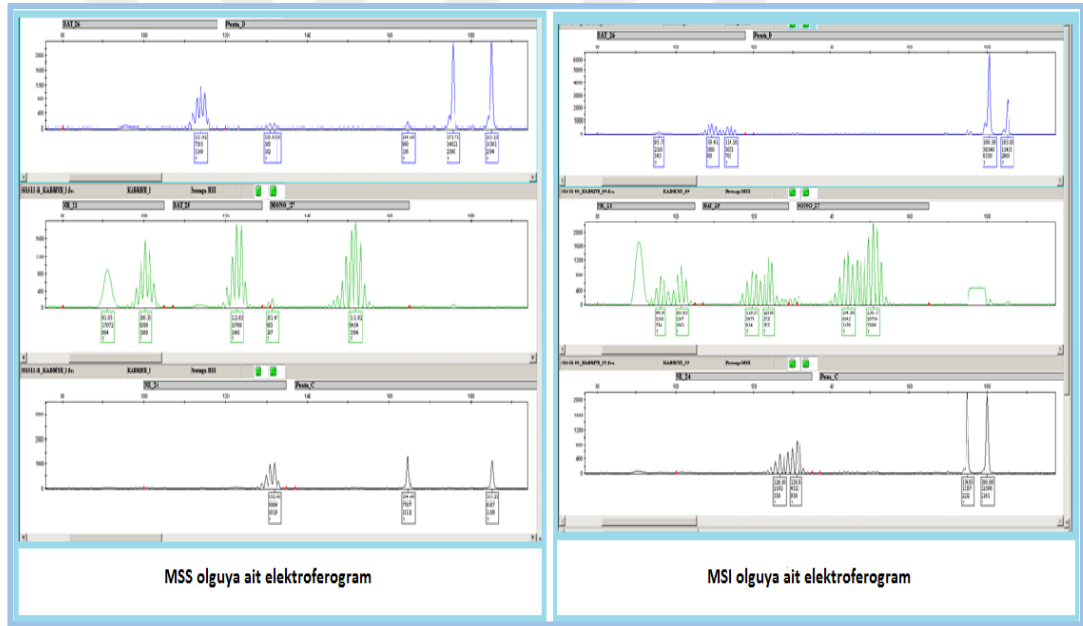
Şekil-6: Olguların nüks/metastaz bölgelerine göre dağılımı

Son izlemde 11 olgunun ex olduğu ve bunlardan 4'ünün hastalık ilişkili ölüm olduğu tespit edilmiştir. Olguların ortalama genel sağ kalım süresi $116 \pm 3,9$ ay, nüksüz sağ kalım süresi $114,8 \pm 3,9$ ay, metastazsız sağ kalım süresi $116,6 \pm 3,7$ ay, hastaliksız sağ kalım süresi $115,4 \pm 3,7$ aydır.

19 olguda MSI tespit edilmiş olup bu olguların yaş, evre ve grad özellikleri tablo-13'te görülmektedir. 3 olguda MSI-L tespit edildi, bu olgular MSI negatif kabul edildiğinden istatistiksel analizde MSS grubuna dahil edilerek değerlendirildi. MSI ve MSS birer olgunun elektroferogramları şekil-7'de, tüm olguların MSI durumları ile klinikopatolojik özelliklerinin ilişkisi p değerleri ile birlikte tablo-14'te sunuldu.

Tablo-13: MSI saptanan olgular

OLGU	YAŞ	EVRE	GRAD	OLGU	YAŞ	EVRE	GRAD
Olgu 1	70	Evre 1b	3	Olgu 51	49	Evre 2	2
Olgu 12	49	Evre 1a	2	Olgu 60	54	Evre 3c	2
Olgu 17	62	Evre 3c	3	Olgu 61	65	Evre 3c	2
Olgu 21	59	Evre 2	2	Olgu 69	54	Evre 3c	2
Olgu 24	54	Evre 3c	2	Olgu 71	53	Evre 2	1
Olgu 26	56	Evre 2	3	Olgu 80	53	Evre 2	1
Olgu 30	66	Evre 1a	2	Olgu 83	59	Evre 3c	2
Olgu 37	67	Evre 3a	2	Olgu 87	71	Evre 2	2
Olgu 45	53	Evre 1b	3	Olgu 96	65	Evre 1a	3
Olgu 49	55	Evre 3c	2				



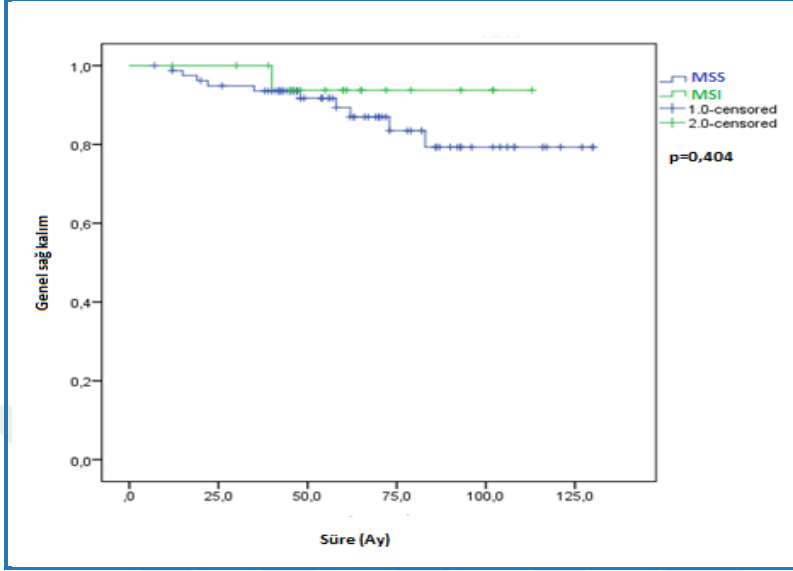
Şekil-7: MSI ve MSS birer olgunun elektroferogramları

Tablo-14: Olguların MSI durumları ile klinikopatolojik özellikleri arasındaki ilişki

Özellik		MSI	MSS	p değeri
Evre	Evre I	5 (%26,3)	35 (%43,8)	0,014
	Evre II	6 (%31,6)	35 (%43,8)	
	Evre III	8 (%42,1)	8 (%10)	
	Evre IV	0 (%0)	2 (%2,5)	
Evre	Erken evre	11 (%57,9)	70 (%87,5)	0,006
	İleri evre	8 (%42,1)	10 (%12,5)	
Myometrial invazyon	<1/2	9 (%47,4)	42 (%52,5)	0,883
	≥1/2	10 (%52,6)	38 (%47,5)	
Alt uterin segment tutulumu	Yok	9 (%47,4)	37 (%46,3)	1,000
	Var	10 (%52,6)	43 (%53,8)	
LVİ	Yok	9 (%50)	57 (%71,3)	0,145
	Var	9 (%50)	23 (%28,8)	
Vasküler invazyon	Yok	16 (%88,9)	76 (%95,0)	0,303
	Var	2 (%11,1)	4 (%5,0)	
Grad	Grad 1	2 (%10,5)	24 (%30,4)	0,080
	Grad 2	13 (%68,4)	32 (%40,5)	
	Grad 3	4 (%21,1)	23 (%29,1)	
Grad	Grad 1	2 (%10,5)	24 (%30,4)	0,090
	Grad 2 ve 3	17 (%89,5)	55 (%69,6)	
Lenf nodu tutulumu	Yok	12 (%63,2)	60(%89,6)	0,012
	Var	7 (%36,8)	7 (%10,4)	
Yaş	<60	12 (%63,2)	26 (%32,5)	0,027
	≥60	7 (%36,8)	54 (%67,5)	
Lokal Nüks	Yok	17 (%89,4)	73 (%91,2)	0,586
	Var	2 (%10,5)	7 (%8,7)	
Uzak Metastaz	Yok	18 (%94,7)	78 (%97,5)	0,141
	Var	1 (%5,2)	2 (%2,5)	

Olguların genel sağ kalım süreleri ile MSI arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamış olsa da genel sağ kalım MSI grubunda daha düşük bulundu (p=0,404). MSI grubunda genel sağ kalım 108,43 ay iken MSS

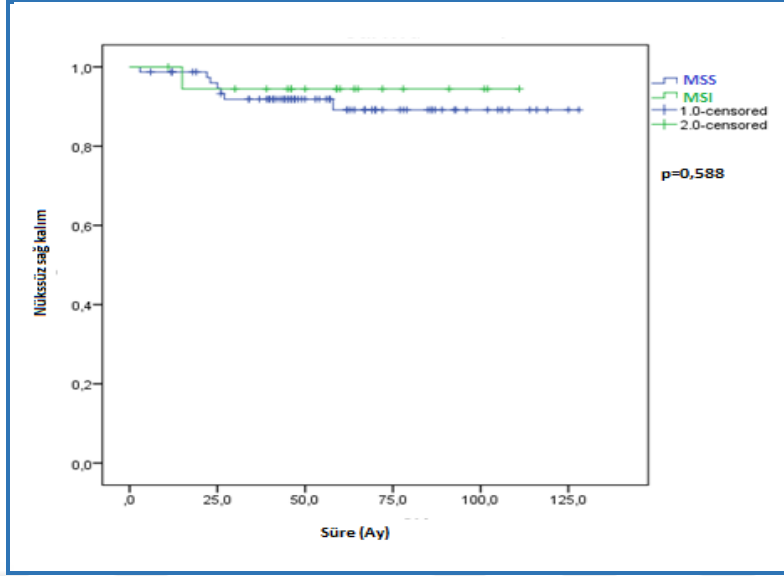
grubunda 114,16 ay idi. Olguların MSI varlığına göre genel sağ kalım eğrisi Şekil-8’de sunuldu.



Şekil-8: MSI varlığına göre genel sağ kalım eğrisi

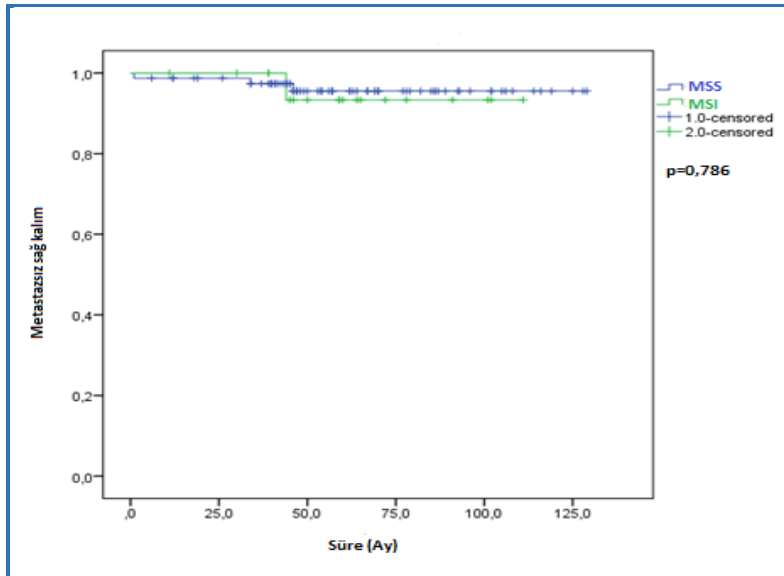
MSI varlığının nüksüz sağ kalım, metastazsız sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ile de ilişkisi görülmedi. Bununla birlikte genel sağ kalım süresindeki ile benzer şekilde MSI olgularda MSS olgulara göre istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte nüksüz, metastazsız ve hastalıksız sağ kalım sürelerinin daha kısa olduğu görüldü.

Nüksüz sağ kalım süresi MSS grubunda 117,4 ay iken, MSI grubunda 105,6 ay olarak bulundu. Olguların MSI ilişkili nüksüz sağ kalım eğrisi şekil-9’da sunuldu.



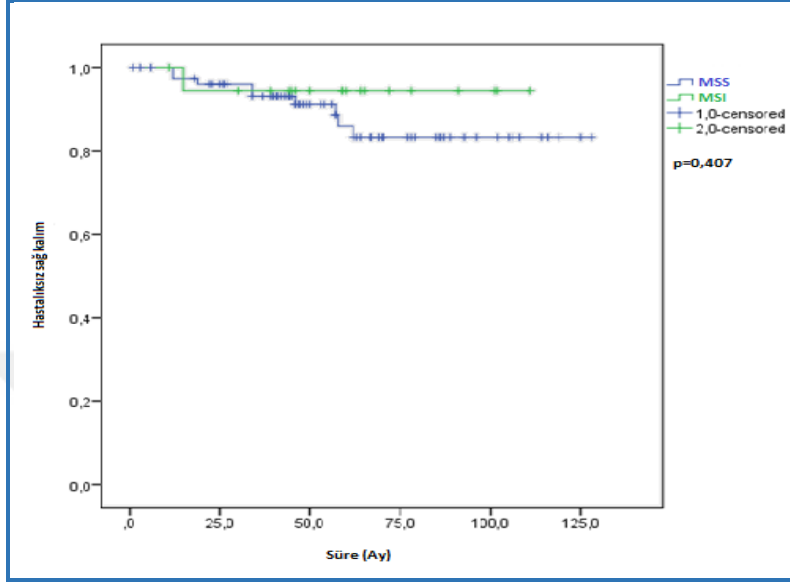
Şekil-9: Olguların MSI durumları ile ilişkili nüksüz sağ kalım eğrisi

Metastazsız sağ kalım süresinde MSI ve MSS grupları arasındaki farkın açıldığı dikkat çekmekte olup bu sürenin MSS grubunda 124,5 ay, MSI grubunda 106,5 ay olduğu görüldü, fakat bu farklılık p değerlerine yansımamıştı. Olguların MSI ilişkili metastazsız sağ kalım eğrisi şekil-10'da sunuldu.



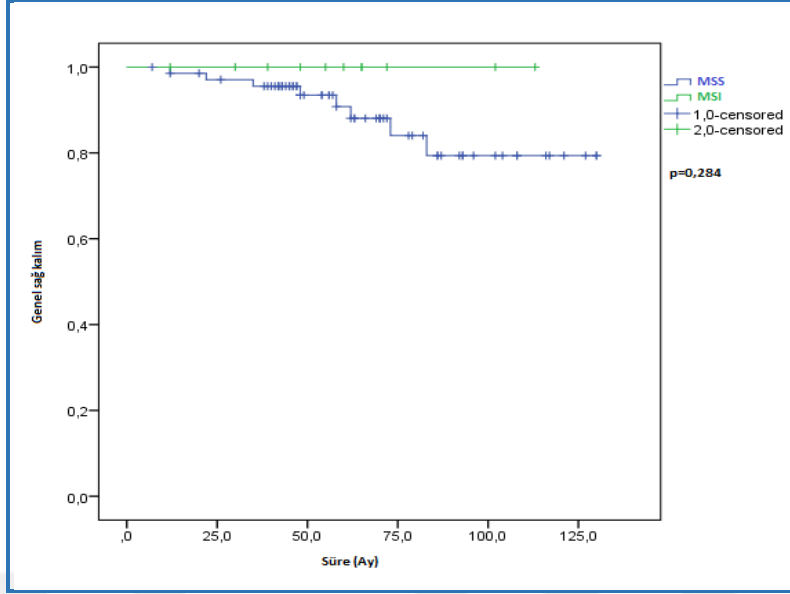
Şekil-10: Olguların MSI durumları ile ilişkili metastazsız sağ kalım eğrisi

Hastaliksız sağ kalım da yine MSS grubunda daha yüksek olup 113,7 ay iken, MSI grubunda 105,6 ay idi. Olguların MSI ilişkili hastaliksız sağ kalım eğrisi Şekil-11'de sunuldu.

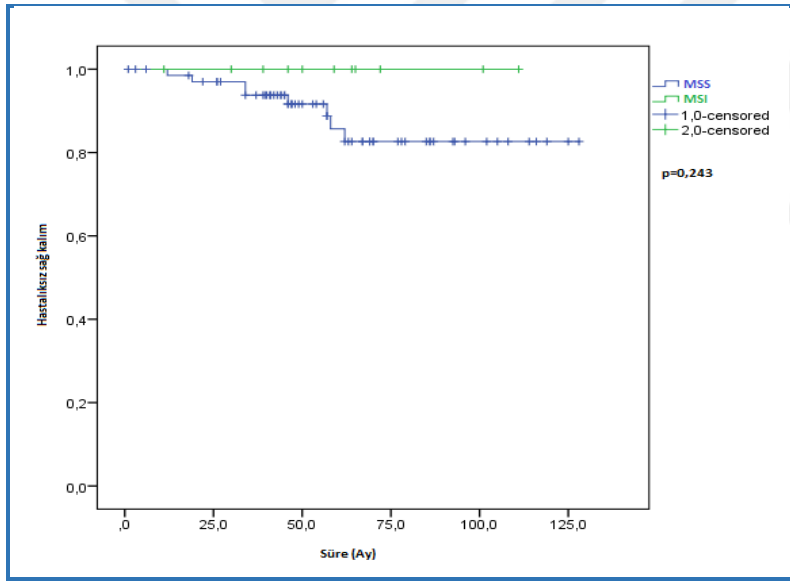


Şekil-11: Olguların MSI durumları ile ilişkili hastaliksız sağ kalım eğrisi

Literatürde MSI varlığının özellikle erken evre olgularda prognostik etkisi olduğunu destekleyici çalışmalar bulunması göz önüne alınarak çalışmamızda erken evre olgularda MSI-sağ kalım ilişkisi için ayrıca analiz gerçekleştirildi. Fakat erken evre olgularda da MSI'nın sağ kalıma etkisi görülmedi. Erken evre olguların MSI ilişkili genel sağ kalım eğrisi Şekil-12'de, hastaliksız sağ kalım eğrisi Şekil-13'te p değerleri ile birlikte sunuldu.



Şekil-12: Erken evre olguların MSI durumlarına göre genel sağ kalım eğrisi

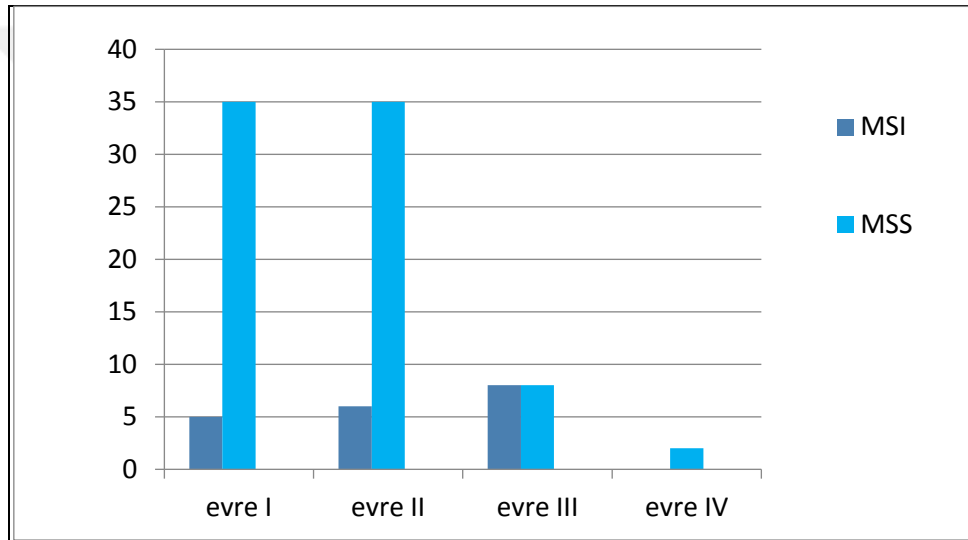


Şekil 13: Erken evre olguların MSI durumlarına göre hastalısız sağ kalım eğrisi

99 olgudan 12'sinde rekürrens gelişmişti. Rekürrens gelişen 12 olgunun 3'ünde MSI saptanmış olup bu olguların 2'sinde lenf nodu metastazı, 1 olguda ise uzak metastaz geliştiği görüldü. Uzak metastazı olan diğer 3 olgu ise MSS grubundaydı. Vajen kafı nüksü gelişen olguların tamamı (3 olgu) MSS grupta olup lenf nodu metastazı gelişen 5 olgunun 3'ü MSS

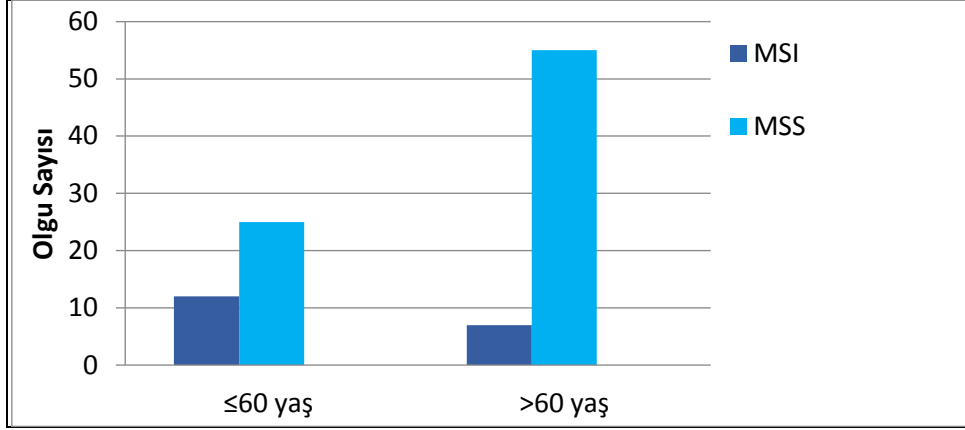
grubundaydı. Analiz sonucunda ise MSI ile lokal nüks ($p=0,586$) veya uzak metastaz ($p=0,141$) gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı bulunmadı.

MSI olguların %26,3'ü evre I, %31,6'sı evre II, %42,1'i evre III olup univaryant analizde MSI ile evre arasında istatistiksel anlamlı ilişki görüldü ($p=0,014$). Olguların MSI sonuçlarının evrelere göre dağılımı şekil 14'te gösterildi. Olgular erken evre (evre I ve II) ve ileri evre (evre III ve IV) olmak üzere gruplandığında da MSI ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p=0,006$). MSI varlığına erken evre olgularda %13,6, ileri evre olgularda ise %44,4 oranında rastlandı.



Şekil-14: Olguların MSI durumlarının evrelere göre dağılımı

Yaş ile MSI arasında da istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0,032$). MSI grubunda yaş ortalaması 58,6 yıl iken MSS grubunda yaş ortalamasının 63,7 yılı. Şekil-15'te olgularda MSI varlığına göre yaş dağılımı gösterildi.



Şekil-15: Olguların MSI durumlarının yaşa göre dağılımı

MSI ile grad ($p=0,080$), lenfovasküler alan invazyonu ($p=0,145$), vasküler invazyon ($p=0,303$), alt uterin segment tutulumu ($p=1,000$), myometrial invazyon ($p=0,883$) arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi. Bununla birlikte MSI ile grad arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamlılığa yakın olması dikkat çektir ($p=0,080$). Olguların MSI ve grad özelliklerine göre dağılımı tablo-15'te sunuldu.

Tablo 15: Olguların MSI ve grad dağılımı (olguların % oranları MSI durumları içindeki dağılıma göre verilmiştir.)

		Grad			Toplam
		Grad 1	Grad 2	Grad 3	
MSS	Sayı	24	32	23	79
	%	%30,4	%40,5	%29,1	%100
MSI	Sayı	2	13	4	19
	%	%10,5	%68,4	%21,1	%100

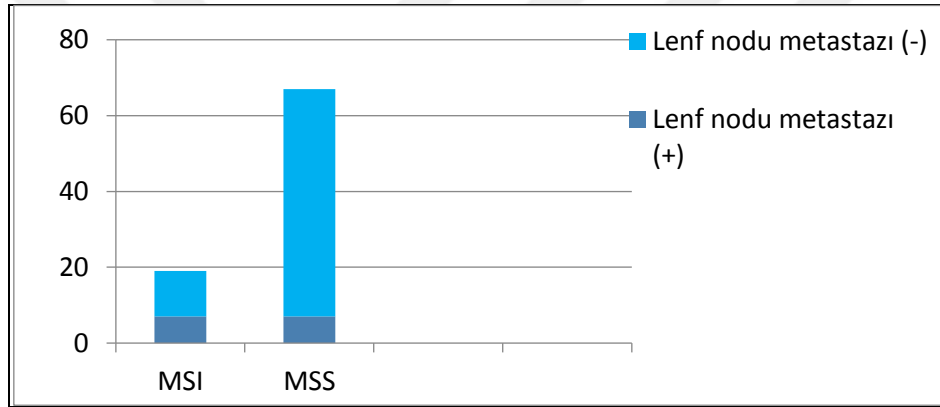
Tablo-15'te de görüldüğü gibi MSI grubunda olguların %10,5'i grad 1 iken %89,5'i grad 2 veya 3 hastalığa sahipti. Olguların bu şekilde düşük grad (grad 1) ve yüksek grad (grad 2 ve 3) olarak gruplanmasıyla yapılan analiz sonucunda $p=0,090$ olup istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

Ayrıca tanıda lenf nodu metastazı olmasının MSI ile ilişkisinin istatistiksel anlamlılık gösterdiği görüldü ($p=0,012$). Lenf nodu metastazı-MSI ilişkisi tablo-16'da ve şekil-16'da sunuldu. MSI grubunda lenf nodu

metastazına %36,8 oranında rastlanırken MSS grubunda bu oran %10,4'te kaldı.

Tablo-16: Lenf nodu metastazı-MSI ilişkisi

		Lenf Nodu Metastazı		Toplam
		Yok	Var	
MSS	Sayı	60	7	67
	%	%89,6	%10,4	%100
MSI	Sayı	12	7	19
	%	%63,2	%36,8	%100



Şekil-16: Olgularda lenf nodu metastazı varlığının MSI durumuna göre dağılımı

Multivaryant analizde oluşturulan regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,005$). Değişkenlere göre analiz sonuçları tablo-17'de sunulmuş olup yaşın MSI için koruyucu bir faktör olduğu görüldü.

Tablo-17: Multivaryant analiz sonuçları

Değişken	OR	Lower (%95 CI)	Upper (%95 CI)	p değeri
Lenf nodu metastazı varlığı	2,871	0,307	26,849	0,355
İleri evre hastalık	2,116	0,260	17,218	0,483
60 yaş üzeri	0,271	0,087	0,842	0,024

TARTIŞMA VE SONUÇ

Endometrial kanserler gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir. Demografik veriler her 100 kadından 2,62'sinin yaşamları boyunca endometrium kanserine yakalanma riskine sahip olduğunu göstermektedir (26).

Endometrium kanserinde prognozu etkileyen klinikopatolojik faktörler bugüne kadar pek çok kez tartışılmıştır. Özellikle erken evre yüksek riskli endometrium kanserinde rekürrens riskini daha doğru öngörmek ve uygun tedavi stratejilerini belirleyebilmek amacıyla klinikopatolojik özelliklerin araştırıldığı pek çok çalışma gerçekleştirilmiştir (88,135). Son dekatlarda yapılan çalışmalarda kötü histolojik diferansiasyon, derin myometrial invazyon, nonendometrioid histoloji, lenfovasküler alan invazyonu, ileri yaş, lenf nodu tutulumu, alt uterin segment tutulumu ve moleküler belirteçler rekürrens gelişimini öngörmeye dikkat çeken başlıca prognostik faktörlerdir. Bu faktörlerin varlığı adjuvan tedavi kararını etkilemektedir.

Farklı risk gruplarında (yüksek riskli evre I ve evre II hastalar) yapılan çalışmalarda ortalama rekürrens oranı %4-19 arasında değişkenlik göstermektedir (136,137). Fung-Kee-Fung ve ark.'nın (138) yaptığı meta-analizde düşük risk içeren erken evre endometrium karsinomlarında rekürrens oranı yüzde 5'ten az bulunmuştur. Zusterzeel ve ark. (139) evre I ve II, orta veya yüksek risk içeren 295 endometrium kanserli olguda yaptıkları retrospektif çalışmada rekürrens oranını %11,5 olarak bildirmiştir. Aynı çalışmada rekürrenslerin %80'inin tanı sonrasındaki ilk üç yıl içerisinde gerçekleştiği vurgulanmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalarda da rekürrenslerin %70-80'inin yine ilk üç yıl içinde geliştiği görülmektedir (140,141).

Literatürdeki sonuçların da desteklediği gibi klinikopatolojik kriterlere göre yapılan risk sınıflamasının adjuvan tedavi kararı vermede (RT ve/veya KT) ve prognozu öngörmeye eksik kaldığı görülmektedir (135). Bu yüzden moleküler genetik ile ilgili araştırmalar ilgi odağı haline gelmekte,

konvansiyonel adjuvan tedavilerin düzenlenmesi ve belki de hedefe yönelik yeni tedavilerin geliştirilmesi konusunda umut vaat edici görünmektedir.

Endometrium kanserinde MMR sisteminde bozukluk sık görülen bir genetik değişikliktir (6,135). MMR sistemindeki proteinleri kodlayan genlerde mutasyon veya epigenetik değişiklikler hücresel fenotipe MSI olarak yansımaktadır. MSI hücrede mutasyon birikimine sebep olacak bir DNA onarım kusuru varlığının belirteçidir (132).

İlk olarak ailesel ve sporadik kolon kanserlerinde saptanmış olan MSI daha sonraki çalışmalarda, başta HNPCC ve bu sendromla ilişkili kanserler olmak üzere over, mide, baş boyun bölgesinin skuamöz hücreli karsinomları ve mukozal melanomlarda da saptanmıştır (2). Kolorektal kanserlerde MSI varlığının prognostik etkisi olduğunun keşfedilmesi jinekolojik maligniteler konusunda da araştırmalara ilham vermiştir. HNPCC ilişkili kanser sendromlarında kolorektal kanserlerin %90-95'inde ve endometrium kanserlerinin %65-75'inde MSI gözlenmektedir (142). Sporadik olgularda ise bu oran kolorektal kanserlerde %12 ve endometrium kanserinde %25-30 olarak gözlenmektedir (9). Benzer şekilde Matias-Guiu ve Prat (8) HNPCC sendromu ilişkili endometrium kanserlerinde %75 oranında MSI bildirmişken, Duggan ve ark. (143) 1994'te sporadik endometrium kanserlerinde %20-30 oranında MSI saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da literatürdeki oranlara yakın olmak üzere %19,1 oranında MSI bulunmuştur. Açıkça görülmektedir ki endometrium kanserinde MSI görülme oranları ailesel olgularda sporadik olgulara kıyasla 2 kattan fazladır. Bu durum MSI'nın kalıtsal yapısal özellik olarak oluşumunun fenotipik etkisinin daha fazla önemi olduğunu düşündürmektedir. Sporadik olgularda MSI varlığı için ise doku düzeyinde hücreler arasında allelik farklar olduğu düşünülebilir. Klasik görüşe göre neoplazi gelişimindeki ikili vuruş modelini fenotipik olarak taklit eden bu durum aslında genetik mekanizma olarak allelik kayıp ya da heterozigotluk kayıplarının oluşmasında genomik instabilitenin ne denli önemli olduğunun bir göstergesidir.

Endometrium kanserinde MSI'nın klinikopatolojik önemi konusunda literatürde birbiriyle çelişen sonuçlar mevcut olsa da MSI'nın erken evre

endometrioid endometrium kanserinde prognostik etkisi olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Farklı sonuçlar alınmış çalışmalar bulunması ile ilgili olası açıklamaların kohort farklılıkları, istatistiksel güç eksikliği, teknik sınırlamalar, farklı histopatolojik alt tiplerin birlikte değerlendirilmesi olabileceği öne sürülmüştür (135). Özellikle MSI analizi için kabul görmüş ve NCI tarafından önerilmiş olan bir panel bulunmasına rağmen pek çok çalışmada standart dışı MSI tanımlamalarının ve genetik markırların kullanıldığı görülmektedir (135,144). Ayrıca yapılan çalışmalar endometrium kanserinin histopatolojik alt tipleri arasında MSI görülme oranlarında farklılık olduğunu göstermektedir. An ve ark.'nın (145) çalışmasında endometrioid adekansinomların %25-40'ında, nonendometrioidlerin ise %0-14'ünde MSI varlığı bildirilmiştir. Kanopiene ve ark. da (146) endometrioid endometrium kanserli olgularda %17 oranında MSI saptamışken 9 nonendometrioid endometrium kanserli olgudan hiçbirinde MSI saptamadıklarını bildirmiştir. Karsinosarkomlarda ise MSI varlığına %5'ten az rastlanmaktadır (147). Bu bulgular göz önüne alınarak bizim çalışmamızda sadece endometrioid endometrial adenokarsinom tanılı olgular incelenmiştir.

Zighelboim ve ark.'nın (135) 2007'de yayınlanan, çok merkezli çalışmasında tip 1 endometrium kanserli 446 erken ve ileri evredeki olgu incelenmiş, olguların %33'ünde MSI saptanmıştır. MSI varlığının yüksek grad ile kuvvetlice ilişkili bulunduğu ($p < 0,0001$) ve istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte ise MSI saptanan olguların tanı anında biraz daha ileri yaş ve erken evre ile prezente olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca MSI'nın prognostik değer taşımadığı sonucuna ulaşılmıştır. Fakat bu çalışma için ortalama izlem süresinin 54,8 ay olması akla 'daha uzun izlemde prognostik etki görülebilir miydi?' sorusunu getirmektedir. Kanopiene ve ark. da (146) MSI'nın sağ kalıma etkisi olmadığı sonucuna ulaşmış olsa da bizim çalışmamızdaki ile benzer şekilde MSI grubunda sağ kalımın MSS grubundan kısa olduğunu belirtmiştir.

Mackay ve ark.'nın (23) çalışmasında da Zighelboim ve ark.'nın bildirdiğine benzer şekilde MSI'nın erken evre olgularda sık olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca Mackay ve ark. MSI varlığının bu grupta kötü prognostik

etkisi olduğunu ($p < 0,0001$) göstermiştir. Bu bulguları destekleyici bir başka çalışma da Steinbakk ve ark. (4) tarafından yayınlanmıştır. 273 endometrioid adenokarsinomlu olguyla gerçekleştirilmiş olan çalışmada MSI varlığının sadece evre 1 olgular için prognostik değeri olduğu ($p = 0,005$) sonucu ile birlikte MSI ile grad arasında da anlamlı ilişki ($p = 0,03$) bulunduğu saptanmıştır. Yine Steinbakk ve ark. (5) 2011'de 224 evre I endometrioid adenokarsinomlu olguda MSI varlığının düşük p21 ve yüksek survivin birlikteğinde prognostik etkisinin arttığını bildirmiştir.

Bizim çalışmamızda da MSI saptanan olguların büyük kısmı yüksek grad olmakla birlikte farklı olarak MSI varlığı, genç yaşta ve ileri evre olgularda istatistiksel anlamlı daha yüksek oranda bulunmuştur. Fakat MSI varlığının gerek tüm evrelerde gerekse de erken evre olgularda sağ kalıma etkisi olduğu gösterilememiştir. Benzer şekilde Honore ve ark.'nın (148) 218 endometrioid endometrium kansinomlu olguyla yaptıkları kohort çalışmasında da MSI ile ileri evre arasında ilişki bulunmuştur. Arabi ve ark. da (2) 2009'da yüksek grad endometrium kanserli 119 olguda (57'si tip I, 62'si tip II) MSI ile ileri evre hastalık arasında ilişki olduğunu bildirmiştir ($p = 0,039$). Fakat MSI'nin surviye etkisi olduğunu gösterememiştir ($p = 0,70$). Ayrıca bu çalışmada MSI tanımı ve analiz yönteminin NCI'in önerisinden farklı olması dikkat çekmektedir. Buna rağmen ilginç olarak 3 marker negatif saptanmış olan MSI grubunda sağ kalımın istatistiksel anlamlı daha kötü olduğu ($p = 0,04$) ve bu olguların 13,2 kat daha yüksek ölüm oranına sahip olduğu bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca tanıda lenf nodu metastazı varlığı ile MSI arasında ilişki saptanmazken $p = 0,08$ olması istatistiksel anlamlılığa yakın olması ile dikkat çekicidir. Bizim çalışmamızda ise MSI varlığı tanıda lenf nodu metastazı varlığı ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda MSI ile vasküler invazyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır. Arabi ve ark.'nın (2) çalışmasında da vasküler invazyon varlığı ve MSI arasındaki ilişkide $p = 0,19$ olup sonuç benzer olmakla birlikte 2009'da yayınlanmış olan Bilbao ve ark.'nın (6) tip I endometrium kanserli olguları araştırdıkları çalışmasında MSI'nin vasküler invazyon ($p = 0,009$) ile ilişkili olduğu görülmüştür. Buna rağmen MSI varlığının ileri evre ($p = 0,04$)

olgularla istatistiksel anlamlı ilişkisi bulunması bizim çalışmamızdaki verilerle uyumludur. Ayrıca bu çalışmada MSI'nın erken evre olgularda hastalıksız sağ kalım ve lokal hastalıksız sağ kalım üzerinde bağımsız prediktif değeri olduğu ($p=0,044$) sonucuna ulaşılırken bu hasta grubunda MSI'nın radyoterapi yanıtında da olası prediktif rolü olabileceğine dikkat çekilmiştir. Bilbao ve ark.'nın (149) 2014'te yayınlanmış olan bir başka çalışmasında da MSI ileri yaş, yüksek grad ve ileri evre ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada asıl dikkat çekici olan ise olguların MSI ve ploidi durumlarına ilişkin sonuçlarıdır. Çalışmada MSI tümörlerin tümünün diploid olduğu ve MSS tümörlerin %14'ünün anöploid olduğu görülmüştür. Multivaryant analizde MSI varlığının hastalıksız sağ kalım ve hastalık spesifik sağ kalıma etkisi olmadığı bildirilmiştir. Fakat sadece diploid tümör grubunda analiz yapıldığında MSI varlığının hastalıksız sağ kalım ($p=0,02$) ve hastalık spesifik sağ kalımı ($p=0,02$) kötüleştirdiğine dikkat çekilmiştir.

Çalışmamızda MSI varlığı ile alt uterin segment tutulumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmemiştir. Literatürdeki diğer çalışmalarda ise bu bulguyu destekleyen veya aksini gösteren bir bilgiye rastlanmamıştır. (4-6,23,135,146). Myometrial invazyon derinliği ve MSI arasında da çalışmamızda istatistiksel anlamlı ilişki görülmemiştir. Steinbakk ve ark. da (4) aynı şekilde arada bir ilişki saptayamamıştır ($p=0,94$). Arabi ve ark.'nın (2) çalışmasında ise myometrial invazyon varlığının MSI ile ilişkisinde istatistiksel anlamlı farklılık bildirilmiştir ($p=0,04$).

PORTEC çalışma grubu da erken evre endometrium kanserinde moleküler genetik değişikliklerin geleneksel prognostik faktörler ile birlikte kullanılmasının risk belirlemede daha etkili olup olmadığını araştırmış ve sonuçlarını 2016 Mart ayında internet üzerinden yayınlamıştır. İki geniş randomize çalışmanın (PORTEC I ve II) uzun dönem sonuçlarını içeren bu çalışmada olgular p53-mutant (%9), MSI (%26), POLE-mutant (*POLE exonuclease domain hotspot mutation*) (%6) ve NSMP (*no specific molecular profile*) (%59) olmak üzere Kanser Genom Atlasında (*The Cancer Genome Atlas: TCGA*) tanımlanmış olan 4 subgrupta değerlendirilmiştir. P53 mutasyonu kötü prognozla ilişkili bulunmuşken MSI ve NSMP'nin etkisinin

orta düzeyde olduğu, POLE mutasyonunun iyi prognozla ilişkili olduğu vurgulanmıştır. İlginçtir ki POLE ve p53 mutasyonu birlikteliğinde olgularda rekürrens görülmemişken MSI ile POLE veya p53 mutasyonu birlikteliğinde rekürrens geliştiği görülmüştür. Dört grup arasında uzak rekürrens ve hastalık ilişkili ölüm oranları benzer bulunmuştur. Buna rağmen iyi prognostik ve kötü prognostik diğer faktörler dışlanarak yapılan son analizde MSI varlığı genel sağ kalım ve uzak rekürrensle ilişkili bulunmuştur. MSS'nin ise POLE mutasyonu gibi daha iyi prognozla ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Sonuç olarak ise erken evre endometrium kanserinde prognostik moleküler değişikliklerin halihazırda kullanılan klinikopatolojik faktörlerle entegre edilerek kullanılmasının daha güçlü risk değerlendirmesi sağladığına dikkat çekilmiştir (150).

MSI varlığının endometrium kanserindeki önemi özellikle erken evre hastalık için prognozu öngörmeye katkı sağlayacak görünmektedir. Bizim çalışmamızda MSI varlığının tüm evredeki ya da erken evredeki analizde prognostik etkisi görülebilmiştir. Olgu sayımızın düşük olması ve çalışmada sadece adjuvan tedavi almış olguların bulunması bu duruma sebep olmuş olabilir. Çalışmanın retrospektif olması da bir diğer dezavantajdır.

Endometrium kanserinde MSI varlığının bir diğer önemli olduğu nokta da Lynch sendromuyla ilişkili endometrium kanserleri açısından tarama testi olarak kullanılabilme olasılığıdır. Bu durum iki yönlü de düşünülebilir, yani hem Lynch sendromu tanısı almış kadınlarda endometrium kanseri taramasında hem de endometrium kanseri tanısı almış kadınlarda Lynch sendromu taramasında fayda sağlayabilir. Snowsill ve ark. (151) erken başlangıçlı kolorektal kanser olgularında Lynch sendromu tanısındaki stratejilerin maliyet-yarar sonuçlarını modele dayalı bir çalışma ile incelemişler ve en büyük net yararın MSI testi olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Bouquier ve ark. da (7) biri Lynch sendromlu olmak üzere endometrium kanseri tanısı almış 2 olguda preoperatif dönemde uterin kavite yıkama örneğinde MSI saptamıştır. Burada önemli olan nokta MSI'nin normal endometriumda hiçbir zaman bulunmaması, MSI varlığında endometrial hiperplazi veya endometrium kanseri varlığının söz konusu olmasıdır.

Literatürde, MSI ve MMR protein ekspresyon kaybının eşlik ettiği atipisiz endometrial hiperplazi saptanmış bir olguda 7 ay sonra endometrial kanser geliştiği bildirilmiştir (152). 2015'te yayınlanmış olan NRG onkoloji ve GOG çalışmasında ise endometrium kanserli olgularda MSI, MLH1 metilasyonu ve immünohistokimyasal (İHK) sonuçların kombinasyonunun Lynch sendromu taramasında yarar sağlayabileceği belirtilmiştir. Lynch sendromu mutasyonu saptanmış olguların %24'ünün 60 yaş üzeri endometrium kanserli olgular olması ve 1 tanesinde de İHK defekti olmaksızın MSI saptanmış olmasına dikkat çekilmiştir (153). Bu sonuç Lynch sendromu taramasının 60 yaş altı ve İHK defekti olan olgularla sınırlanmasının bazı olası Lynch sendromlu olgulara tanı konamaması anlamına gelmesi nedeni ile önemlidir.

Daha önce de belirttiğimiz gibi MSI karsinogenezin başlarında oluşan bir moleküler değişiktir. MSI varlığına atipik endometrial hiperplazide de rastlanması bu görüşü desteklemektedir. İleri evre hastalıkta ise pek çok genetik değişikliğin birikiminin rolü olduğu söylenebilir. Bu durum MSI varlığının erken evrede prognostik değeri olup ileri evre hastalıkta sınırlı role sahip olmasını da destekleyicidir. Bilindiği gibi MSI varlığı kolonik ve gastrik kanserlerde endometrium kanserinde görünenden farklı olarak iyi prognozla ilişkilidir (23). Kemoterapinin bu kanserlerde erken evre endometrium kanserinin aksine sıklıkla kullanılan bir tedavi rejimi olduğu göz önüne alınırsa MSI tümörlerin kemosenesitivitesinin yüksek olabileceği düşünülebilir. Bu yüzden erken evre endometrioid endometrium kanserli MSI olguların adjuvan kemoterapiden fayda görebileceği akılda bulundurulmalıdır. PORTEC çalışmasında da dikkat çekildiği üzere MSI ve diğer prognostik etkisi olabilecek moleküler değişikliklerin geleneksel prognostik faktörlerle bir arada kullanılması daha etkili olabilir. Böylece eksik ya da gereksiz tedavi uygulamalarının önüne geçilmesi sağlanabilir. MSI saptanan endometrium kanserli olgularda aynı zamanda klinisyenlerin ve araştırmacıların Lynch sendromu açısından da dikkatli olması gerekebilir.

Sonuç olarak MSI'nın endometrium kanseri açısından klinik kullanımıyla kazanılması beklenenler şu şekilde sıralanabilir:

- Malignite şüphesi ile tetkik edilen endometrium kanserli olgularda küretaj/biyopsi materyalinde MSI çalışılarak preoperatif risk değerlendirmesi

- Lynch sendromlu olgularda endometrium kanseri açısından maliyet-yarar oranı yüksek şekilde tarama yapılmasına olanak sağlanması

- Opere olan olgularda adjuvan tedavi kararı verilirken gereksiz ya da eksik tedavi uygulamalarının önlenmesi

- Ve bu sayede endometrium kanserinde rekürrenslerin azaltılması, hastalıksız sağ kalım ve hastalık spesifik sağ kalımda artış elde edilmesi

Bu konuda fikir birliği oluşabilmesi için geniş çaplı, randomize, prospektif multivaryant çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürden de anlaşıldığı gibi araştırmacıların da endometrium kanserinde moleküler genetik değişikliklerin önemi konusunda ilgisi artmaktadır ve alınan sonuçlar cesaret verici görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Stewart CJ, Amanuel B, Grieu F, Carrello A, Iacopetta B. KRAS mutation and microsatellite instability in endometrial adenocarcinomas showing MELF-type myometrial invasion. *J Clin Pathol* 2010;63(7):604-8.
2. Arabi H, Guan H, Kumar S, et al. Impact of microsatellite instability (MSI) on survival in high grade endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;113(2):153-8.
3. Beddy P, O'neill AC, Yamamoto AK, et al. FIGO staging system for endometrial cancer: Added benefits of MR imaging. *Radiographics* 2012;32:241-55.
4. Steinbakk A, Malpica A, Sleva A, et al. High frequency microsatellite instability has a prognostic value in endometrial endometrioid adenocarcinoma, but only in FIGO stage 1 cases. *Cell Oncol* 2010;33:245-55.
5. Steinbakk A, Malpica A, Sleva A, et al. Biomarkers and microsatellite instability analysis of curettings can predict the behavior of FIGO stage I endometrial endometrioid adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2011;24(9):1262-71.
6. Bilbao C, Ramírez R, Rodríguez G, et al. Double strand break repair components are frequent targets of microsatellite instability in endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2010;46(15):2821-7.
7. Bouquier J, Blons H, Narjoz C, Lécuru F, Laurent-Puig P, Bats AS. Microsatellite instability analysis in uterine cavity washings as a screening tool for endometrial cancer in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2011;10(4):655-7.
8. Matias-Guiu X, Prat J. Molecular pathology of endometrial carcinoma. *Histopathology* 2013;62(1):111-23.
9. Boland CR, Goel A. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2073-87.
10. Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L (eds). *Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi, Kadın üreme organları anatomisi*. Ankara: Güneş Tıp Yayınevi. 1996. 16-20.
11. Gray H. The urogenital system. Goss CM, (eds). *Anatomy of the human body*, 29th ed. 1973. 1265-339.
12. Nichols DH, Randal CL. *Pelvic anatomy of the living. Vaginal Surgery*. Baltimore: William and Wilkins Co, 2nd ed.1983.
13. Balfe DM, Peterson RR, Lee JKT. Normal abdominal anatomy. In: Lee JKT, Sagel SS; Stanley RJ (eds). *Computed Body Tomography* 1983. 131-65.
14. global.britannica.com/science/uterus. Erişim tarihi:27.07.2016.
15. Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L (eds). *Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi, Kadın üreme organları anatomisi*. Ankara: Güneş Tıp Yayınevi. 1996. 95-73.

16. Gezginç K, Çelik Ç. Endometriyal hiperplazilerde tanı ve tedavi. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*; 2005;3(8):81-5.
17. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: A long term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-12.
18. Leibsohn S, D'ablaing G, Mishell DR, Schlaerth JB. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *J. Obstet Gynecol* 1990;162:968-74.
19. Weinreb JC, Barkoff ND, Mgbow A, Demopoulos R. The value of MR imaging in distinguishing leiomyomas from other solid pelvic masses when sonography is indeterminate. *Ajr* 1990;154:295-9.
20. Ascher SM, Arnold LL, Patt RH, et al. Adenomyosis. Prospective comparison of MR imaging and transvaginal sonography. *Radiology* 1994;190:803-6.
21. Vercellini P, Parazzini F, Oldani S, Panazza S, Bramante T, Crosignani PG. Adenomyosis at hysterectomy: a study on frequency distribution and patient characteristics. *Hum Reprod* 1995;10(5):1160-2.
22. Denschlag D, Thiel FC, Ackermann, S et al. Sarcoma of the uterus. Guideline of the DGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/074, August 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75(10):1028-42.
23. Mackay HJ, Gallinger S, Tsao MS, et al. Prognostic value of microsatellite instability (MSI) and PTEN expression in women with endometrial cancer: results from studies of the NCIC Clinical Trials Group (NCIC CTG). *Eur J Cancer* 2010;46(8):1365-73.
24. Gunderson LL, Tepper JE (eds). *Clinical radiation oncology*. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier & Saunders 2012. 1215-39.
25. Smith M, McCartney AJ. Occult, high risk endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1985;22:154-61.
26. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):133-4.
27. Weigelt B, Banerjee S. Molecular targets and targeted therapeutics in endometrial cancer. *Curr Opin Oncol* 2012;24(5):554-63.
28. Ashizawa N, Yahata T, Quan J, Adachi S, Yoshihara K, Tanaka K. Serum leptin-adiponectin ratio and endometrial cancer risk in postmenopausal female subjects. *Gynecol Oncol* 2010;119(1):65-9.
29. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;83(1):79-118.
30. Purdie DM, Green AC. Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:341-54.
31. Fader A, Arriba L, Frasure H, Vivian E. von Gruenigen. Endometrial cancer and obesity: Epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol* 2009;114(1):121-7.
32. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 2001;51(1):7-80.

33. Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, et al. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer* 2004;108(4):613-9.
34. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348(17):1625-38.
35. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1127-35.
36. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2008;99(3):434-41.
37. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(21):1635-8.
38. Yap OW, Matthews RP. Racial and ethnic disparities in cancers of the uterine corpus. *J Natl Med Assoc* 2006;98(12):1930-3.
39. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, et al. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1998;76(6):784-6.
40. Zhang Y, Liu Z, Yu X, et al. The association between metabolic abnormality and endometrial cancer: a large case-control study in China. *Gynecol Oncol* 2010;117(1):41-6.
41. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004;94(2):256-66.
42. Katase K, Sugiyama Y, Hasumi K, Yoshimoto M, Kasumi F. The incidence of subsequent endometrial carcinoma with tamoxifen use in patients with primary breast carcinoma. *Cancer* 1998;82(9):1698-703.
43. Van Gorp T, Neven P. Endometrial safety of hormone replacement therapy: review of literature. *Maturitas* 2002;42(2):93-104.
44. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009;10(4):400-8.
45. Prentice RL, Thomson CA, Caan B, et al. Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(20):1534-43.
46. Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004;82(1):145-8.
47. Loerbroks A, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Alcohol consumption, cigarette smoking, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control* 2007;18(5):551-60.
48. Bravi F, Scotti L, Bosetti C, et al. Coffee drinking and endometrial cancer risk: a metaanalysis of observational studies. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(2):130-5.

49. Tang NP, Li H, Qiu YL, Zhou GM, Ma J. Tea consumption and risk of endometrial cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(6):605.
50. Zhou B, Yang L, Sun Qang B, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 121(6): 501-8.
51. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer* 2006;95(3):385-9.
52. Tao MH, Xu WH, Zheng W, et al. Oral contraceptive and IUD use and endometrial cancer: a population-based case-control study in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2006;119(9):2142-7.
53. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, Tomacruz R, Kurman RJ. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(4):651-7.
54. Friedenreich C, Cust A, Lahmann PH, et al. Physical activity and risk of endometrial cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2007;121(2):347-55.
55. Leitao MM Jr, Kehoe S, Barakat RR, et al. Endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma with a background of complex atypical hyperplasia and final hysterectomy pathology. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(3):278.
56. Grimbizis GF, Tsolakidis D, Mikos T, et al. A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology. *Fertil Steril* 2010;94(7):2720-5.
57. Park JY, Kim EN, Kim DY, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108(3):486-92.
58. Powell JL, Hill KA, Shiro BC, Diehl SJ, Gajewski WH. Pre-operative serum CA 125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med* 2005;50(8):585-90.
59. Nordstorm B, Stang P, Bergstorm R, et al. A comparasion of proliferative markers and their prognostic value for women with endometrial carcinoma: Ki-67, PCNA and flow cytometric S-phasefraction. *Cancer* 1996;78(9):1942-51.
60. Silverberg SG. Molecular diagnosis and prognosis in gynecologic oncology. *Arch Pathol Lab Med* 1995;123:1035-40.
61. Westin SN, Broaddus RR. Personalized therapy in endometrial cancer: challenges and opportunities. *Cancer Biol Ther* 2012;13(1):1-13.
62. Sutton GP, Brill L, Michael H, Stehman FB, Ehrlich CE. Malignant papillary lesions of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1987;27(3):294-304.
63. Tobon H, Watkins GJ. Secretory adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 1985;4(4):328-35.

64. Melhem MF, Tobon H. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: a clinico-pathological review of 18 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1987;6(4):347-55.
65. Jordan LB, Abdul-Kader M, Al Nafussi A. Uterine serous papillary carcinoma: Histopathologic changes within the female genital tract. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:283-9.
66. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding-a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(5):1488-94.
67. Abeler VM, Kjorstad KE. Endometrial squamous cell carcinoma: report of three cases and review of literature. *Gynecol Oncol* 1990;36:321-6.
68. Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales V, et al. Tumors of uterine corpus (epithelial tumors and related lesions). In Tavassoli FA, Devilee P (eds). *World Health Organisation Classification of Tumors*, Lyon. IARC Press 2003. 217-57.
69. Hriack H, Rubinstein LV, Gherman GM, Karstaedt N. MR imaging evaluation of endometrial carcinoma: Results of an NCI cooperative study. *Radiology* 1991;179:829-32.
70. Abu-Rustum NR, Zhou Q, Iasonos A, et al. The revised 2009 FIGO staging system for endometrial cancer: should the 1988 FIGO stages IA and IB be altered? *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(3):511-6.
71. Kim HS, Song YS. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging system revised: what should be considered critically for gynecologic cancer? *J Gynecol Oncol* 2009;20(3):135-6.
72. Kucera E, Kainz C, Reinthaller A, et al. Accuracy of intraoperative frozen-section diagnosis in stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 2000;49(1):62-6.
73. Parlak C, Topkan E (eds). *AJCC Kanser evreleme kılavuzu*. (12.baskı). İstanbul: Nobel Tıp; 2012. 403-18.
74. Lewin SN, Herzog TJ, Barrera Medel NI, et al. Comparative performance of the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol* 2010;116:1141-9.
75. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95(1):105-43.
76. Alektiar KM, Venkatraman E, Abu-Rustum N, Barakat RR. Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? *Cancer* 2003;98(11):2368-77.
77. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40(1):55-65.
78. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, et al. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinomas. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(2):418-23.

79. Choi E, Kim J, Kim O, Byun S, Park S, Kwon S. Postoperative radiotherapy for endometrial cancer. *Radiat Oncol J* 2012;30(3):108-16.
80. Lurain JR, Rice BR, Rademaker AW, et al. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1991;78(1):63-9.
81. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, et al. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991;67(11):2791-4.
82. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 2004;35(6):649-62.
83. Chambers JT, MacLusky N, Eisenfield A, et al. Estrogen and progesterone receptor levels as prognosticators for survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1988;31(1):65-81.
84. Orioni M, De Marzi P, Almirante G, et al. The prognostic value of DNA ploidy determination in endometrial cancer. *J Clin Exp Oncol* 2012;2:1.
85. Larson DM, Berg R, Shaw G, Krawisz BR. Prognostic significance of DNA ploidy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 356-60.
86. Britton LC, Wilson TO, Gaffey TA et al. DNA ploidy in endometrial carcinoma: major objective prognostic factor. *Mayo Clin Proc* 1990;65(5):643-50.
87. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63(6):825-32.
88. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92(3):744-51.
89. Sartori E, Gadducci A, Landoni F, et al. Clinical behavior of 203 stage II endometrial cancer cases: the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:430–7.
90. Höckel M, Dornhöfer N. Treatment of early endometrial carcinoma: is less more? *Lancet* 2009;373(9658):97-9.
91. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1987;60:2035–41.
92. Malur S, Possover M, Michels W, et al. Laparoscopic-assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer—a prospective randomized trial. *Gynecol Oncol* 2001;80:239-44.
93. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. 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. Lancet* 2000;355:1404–11.
94. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled

- trial results, systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9658):137-46.
95. Bilge H, Gökçe Ş, Özyiğit G, Yıldız O (eds). *Temel ve klinik radyoterapi*. İzmir: Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği. 2013. 317-25.
 96. Beriwal S, Jain SK, Heron DE, et al. Clinical outcome with adjuvant treatment of endometrial carcinoma using intensity-modulated radiation therapy. *Gynecol Oncol* 2006;102(2):195-9.
 97. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375(9717):816-23.
 98. McCloskey SA, Tchabo NE, Malhotra HK, et al. Adjuvant vaginal brachytherapy alone for high risk localized endometrial cancer as defined by the three major randomized trials of adjuvant pelvic radiation. *Gynecol Oncol* 2010;116(3):404-7.
 99. Alektiar KM, Venkatraman E, Chi DS, Barakat RR. Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(1):111-7.
 100. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2159-66.
 101. Cella D, Huang H, Homesley HD, et al. Patient-reported peripheral neuropathy of doxorubicin and cisplatin with and without paclitaxel in the treatment of advanced endometrial cancer: Results from GOG 184. *Gynecol Oncol* 2010;119(3):538-42.
 102. Maltaris T, Boehm D, Dittrich R, Seufert R, Koelbl H. Reproduction beyond cancer: a message of hope for young women. *Gynecol Oncol* 2006;103(3):1109-21.
 103. Elizur SE, Beiner ME, Korach J, Weiser A, Ben-Baruch G, Dor J. Outcome of in vitro fertilization treatment in infertile women conservatively treated for endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2007;88(6):1562-7.
 104. Hennessy BT, Smith DL, Ram PT, Lu Y, Mills GB. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nature reviews Drug discovery* 2005;4(12):988-1004.
 105. Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2009;27(13):2278-87.
 106. Bigsby RM, Li AX, Bomalaski J, Stehman FB, Look KY, Sutton GP. Immunohistochemical study of HER-2/neu, epidermal growth factor receptor, and steroid receptor expression in normal and malignant endometrium. *Obstet Gynecol* 1992;79(1):95-100.
 107. Hayes MP, Wang H, Espinal-Witter R, et al. PIK3CA and PTEN mutations in uterine endometrioid carcinoma and complex atypical hyperplasia. *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 1):5932-5.

108. Goff BA, Kato D, Schmidt RA, et al. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread. *Gynecol Oncol* 1994;54(3):264-8.
109. Janku F, Tsimberidou AM, Garrido-Laguna I, et al. PIK3CA mutations in patients with advanced cancers treated with PI3K/AKT/mTOR axis inhibitors. *Mol Cancer Ther* 2011;10(3):558-65.
110. Di Nicolantonio F, Arena S, Tabernero J, et al. Deregulation of the PI3K and KRAS signaling pathways in human cancer cells determines their response to everolimus. *J Clin Invest* 2010;120(8):2858-66.
111. Watanabe R, Wei L, Huang J. mTOR signaling, function, novel inhibitors, and therapeutic targets. *Journal of nuclear medicine. J Nuc I Med* 2011;52(4):497-500.
112. Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, Tsao JL, Shibata DK. Early mutational activation of the c-Ki-ras oncogene in endometrial carcinoma. *Cancer research* 1994;54(6):1604-7.
113. Roberts PJ, Der CJ. Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. *Oncogene* 2007;26(22):3291-310.
114. Salvesen HB, Kumar R, Stefansson I, et al. Low frequency of BRAF and CDKN2A mutations in endometrial cancer. *Int J Cancer* 2005;115(6):930-4.
115. Schlosshauer PW, Ellenson LH, Soslow RA. Beta-catenin and E-cadherin expression patterns in high-grade endometrial carcinoma are associated with histological subtype. *Mod Pathol* 2002;15(10):1032-7.
116. Yang AD, Fan F, Camp ER, et al. Chronic oxaliplatin resistance induces epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 2006;12(14 Pt 1):4147-53.
117. Witta SE, Gemmill RM, Hirsch FR, et al. Restoring E-cadherin expression increases sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer cell lines. *Cancer research* 2006;66(2):944-50.
118. Buck E, Eyzaguirre A, Barr S, et al. Loss of homotypic cell adhesion by epithelial-mesenchymal transition or mutation limits sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibition. *Mol Cancer Ther* 2007;6(2):532-41.
119. Schlosshauer PW, Pirog EC, Levine RL, Ellenson LH. Mutational analysis of the CTNNB1 and APC genes in uterine endometrioid carcinoma. *Mod Pathol* 2000;13(10):1066-71.
120. Moreno-Bueno G, Hardisson D, Sanchez C, et al. Abnormalities of the APC/beta-catenin pathway in endometrial cancer. *Oncogene*. 2002;21(52):7981-90.
121. Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene* 2000;19(56):6550-65.
122. Normanno N, De Luca A, Bianco C, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene* 2006; 366(1): 2-16.
123. De Luca A, Carotenuto A, Rachiglio A, et al. The role of the EGFR signaling in tumor microenvironment. *J Cell Physiol* 2008;214(3):559-67.

124. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* 2009;27(12):2091-6.
125. Gien LT, Mackay HJ. The Emerging Role of PARP Inhibitors in the Treatment of Epithelial Ovarian Cancer. *J Oncol* 2010; 2010:151750.
126. Li GM. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell research* 2008;18(1):85-98.
127. Shell SS, Putnam CD, Kolodner RD. The N terminus of *Saccharomyces cerevisiae* Msh6 is an unstructured tether to PCNA. *Mol Cell* 2007;26(4):565-78.
128. Silva FC, Valentine MD, Ferreira Fde O, Carraro DM, Rossi BM. Mismatch repair genes in Lynch Syndrome: a review. *Sao Paulo Med J* 2009;127(1):46-51.
129. Wu Y, Berends MJ, Post JG, et al. Germline mutations of EXO1 gene in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) and atypical HNPCC forms. *Gastroenterology* 2001; 120(7): 1580-7.
130. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet* 2009;76(1):1-18.
131. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):261-8.
132. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993;363(6429):558-61.
133. Bacher JW, Flanagan LA, Smalley RL, et al. Development of a fluorescent multiplex assay for detection of MSI-High tumors. *Dis Markers* 2004;20(4-5):237-50.
134. Buecher B, Cacheux W, Rouleau E, Dieumegard B, Mitry E, Lievre A. Role of microsatellite instability in the management of colorectal cancers. *Dig Liver Dis* 2013;45(6):441-9.
135. Zigelboim I, Goodfellow JF, Gao F, et al. Microsatellite instability and epigenetic inactivation of MLH1 and outcome of patients with endometrial carcinomas of the endometrioid type. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2042-8.
136. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151(8):1009-15.
137. Sartori E, Laface B, Gadducci A, et al. Factors influencing survival in endometrial cancer relapsing patients: a Cooperation Task Force (CTF) study. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(4):458-65.
138. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up after primary therapy for

- endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;101(3):520-9.
139. Zusterzeel PL, Bekkers RL, Hendriks JC, Neesham DN, Rome RM, Quinn MA. Prognostic factors for recurrence in patients with FIGO stage I and Prognostic factors for recurrence in patients with FIGO stage I and II, intermediate or high risk endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(2):240-6
 140. Descamps P, Calais G, Moire C, et al. Predictors of distant recurrence in clinical stage I or II endometrial carcinoma treated by combination surgical and radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1997;64(1):54-8.
 141. Kuten A, Grigsby PW, Perez CA, Fineberg B, Garcia DM, Simpson JR. Results of radiotherapy in recurrent endometrial carcinoma: a retrospective analysis of 51 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17(1):29-34.
 142. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;260(5109):816-9.
 143. Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, Tourgeman D, Zheng J, Shibata D. Microsatellite instability in sporadic endometrial carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(16):1216-21.
 144. Muresu R, Sini MC, Cossu A, et al: Chromosomal abnormalities and microsatellite instability in sporadic endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:1802-9.
 145. An HJ, Logani S, Isacson C, Ellenson LH. Molecular characterization of uterine clear cell carcinoma. *Mod Pathol* 2004; 17(5): 530-7.
 146. Kanopiene D, Smailyte G, Vidugiriene J, Bacher J. Impact of microsatellite instability on survival of endometrial cancer patients. *Medicina* 2014;50:216-21.
 147. Amant F, Dorfling CM, Dreyer L, Vergote I, Lindeque BG, Van Rensburg EJ. Microsatellite instability in uterine sarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11(3):218-23.
 148. Honore LH, Hanson J, Andrew SE. Microsatellite instability in endometrioid endometrial carcinoma: correlation with clinically relevant pathologic variables. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1386-92.
 149. Bilbao-Sieyro C, Ramirez R, Rodriguez Gonzales G, et al. Microsatellite instability and ploidy status define three categories with distinctive prognostic impact in endometrioid endometrial cancer. *Oncotarget* 2014;5(15):6206-17.
 150. Stello 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. ahead of print.
 151. Snowsill T, Huxley N, Hoyle M, et al. A model-based assessment of the cost-utility of strategies to identify Lynch syndrome in early-onset colorectal cancer patients. *BMC Cancer* 2015;15:313.
 152. Ichikawa Y, Tsunoda H, Taakano K, et al. Microsatellite instability and immunohistochemical analysis of MLH1 and MSH2 in normal endometrium, endometrial hyperplasia and endometrial cancer from a

hereditary nonpolyposis colorectal cancer patient. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:110-2.

153. Goodfellow PJ, Billingsley CC, Lankes HA, et al. Combined microsatellite instability, MLH1 methylation analysis, and immunohistochemistry for Lynch Syndrome screening in endometrial cancers from GOG 2010: An NRG Oncology and Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2015;33(36):4301-8.



TEŞEKKÜR

Eğitimim ve tez çalıőmam sũresince bilgi ve desteklerini esirgemeyen başta tez danıőmanım Yrd. Doç. Dr. Candan Demiröz Abakay'a ve değerli hocalarım Prof. Dr. Lũtfi Őzkan, Doç. Dr. Sibel Kahraman etintaő, Doç. Dr. Meral Kurt ve Doç. Dr. Sũreyya Sarıhan'a, sayın asistan arkadaőım Dr. Ali Tũrk'e, bŐlũmũmũzũn diğer tũm çalıőanlarına, fakũltemiz Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'ndan sayın Prof. Dr. Tahsin Yakut, Uzm. Dr. Mehmet Tũre ve bŐlũm çalıőanları ile fakũltemiz Patoloji Anabilim Dalı'ndan sayın Uzm. Dr. Fatma Őz Atalay ve bŐlũm çalıőanlarına, bu çalışmaya KUAP(T)-2015/41 nolu proje ile destek veren Uludağ Őniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine, hayatım boyunca en bũyũk destekçim olan annem, babam, abim, Elif ablama ve can yoldaőım sevgili eőime teőekkũr ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Balıkesir'in Susurluk ilçesinde doğdum. İlkokul ve ortaokulu Göbel Şehit Nusret Kula İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimimi Susurluk Lisesi'nde tamamladım. 2005 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İngilizce Tıp Bölümü'nü kazandım ve 2011 yılında mezun oldum. Kasım 2011-Mart 2012 arasında Şanlıurfa Ceylanpınar Toplum Sağlığı Merkezi'nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. Eylül 2011 Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi bölümüne girmeye hak kazandım. Mart 2012'de burada araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen göreve devam etmekteyim.