T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ SUAM TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

ENDOMETRİUM KARSİNOM VE KARSİNOSARKOMLARINDA DNA HASAR KONTROL NOKTASI PROTEİNİ (MDC-1: MEDIATOR OF DNA DAMAGE CHECKPOINT PROTEIN 1) EKSPRESYONUNUN MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE, FIGO EVRESİ VE HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Esin ERGÜN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ SUAM TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

ENDOMETRİUM KARSİNOM VE KARSİNOSARKOMLARINDA DNA HASAR KONTROL NOKTASI PROTEİNİ (MDC-1: MEDIATOR OF DNA DAMAGE CHECKPOINT PROTEIN 1) EKSPRESYONUNUN MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE, FIGO EVRESİ VE HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Esin ERGÜN

Tez Danışmanları
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Olçay KANDEMİR
Yardımcı Tez Danışmanı: Dr. Gülay BİLİR DİLEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021

TEŞEKKÜR

Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği'ndeki uzmanlık eğitimim esnasında bilgi ve tecrübelerinden çok yararlandığım, eğitimim sırasında bana destek olan ve aynı zamanda da tez danışmanım olan Prof. Dr. Olcay KANDEMİR hocama; kendisinden çok şey öğrendiğim ve tezimin başlangıcından sonuna kadar bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim yardımcı tez danışmanım Uzm. Dr. Gülay Bilir DİLEK'e ve uzmanlık eğitimim boyunca bana rehberlikte bulunan, klinik tecrübelerimin gelişmesinde katkısı olan bölümümüzün diğer tüm uzmanlarına ,

Hem asistanlık eğitimim hem de tezimin yazımı esnasında her türlü sorumda hoşgörü ile cevap aldığım kıdemlim Dr. Müzeyyen Burcu KAPLAN YILMAZ başta olmak üzere, destekleri ile her zaman yanımda olan ve beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışmamın arşiv, kesit ve immünohistokimya çalışmalarında emeği geçen laboratuvar çalışanlarımız ve arşiv sorumlumuza,

Tez çalışmamı destekleyen Sağlık Bilimleri Üniversitesi BAP Birimi'ne,

Ve hayatımın her anında, karşılıksız sevgi ve destekleri ile yanımda olan ve bugüne kadar gelmemde emeklerini ödeyemeyeceğim annem ve babama,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esin ERGÜN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **iv**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2.GENEL BİLGİLER **3**
2.1. UTERUS ANATOMİSİ 3
2.2. UTERUS EMBRİYOLOJİSİ 4
2.3.ENDOMETRİUM HİSTOMORFOLOJİSİ 4
2.4.ENDOMETRİUM KANSERİ 5
2.4.1.Epidemiyoloji 5
2.4.2.Klinik 5
2.4.3. Risk Faktörleri 6
2.4.3.1. Hormonal uyarı 6
2.4.3.2. Yapısal faktörler 7
2.4.3.3. Diyet 7
2.4.3.4.Herediter sendromlar 7
2.4.4 Makroskopik Özellikler 8
2.4.5.Histopatoloji 8
2.4.5.1.Endometrioid karsinom 8
2.4.5.2. Seröz karsinom 9
2.4.5.3. Berrak hücreli karsinom 10
2.4.5.4.Karsinosarkom (Malign mikst müllerian tümör) 10
2.4.6. Endometrium Kanserlerinde Evreleme 10
2.4.7.Endometrium Kanserlerinde Prognostik Faktörler 12
2.4.7.1. Myometrium invazyonu 12
2.4.7.2. Lenf nodu metastazı 12

2.4.7.3. Serviks yayılımı 12
2.4.7.4. Yaş 13
2.4.7.5.Histolojik tip ve histolojik derece 13
2.4.7.6.Tümör boyutu 13
2.4.7.7.Periton sitolojisi 13
2.4.7.8.Lenfovasküler invazyon 13
2.5.MİKROSATELLİT İNSTABİLİTESİ (MSI) 13
2.6. DNA HASAR KONTROL NOKTASI PROTEİNİ (MDC-1) 17
3.GEREÇ VE YÖNTEM 22
3.1.ETİK KURUL 22
3.2. OLGU SEÇİMİ 22
3.3.İNCELENEN PARAMETRELER 22
3.4.BLOK HAZIRLANMASI 23
3.5.İMMÜNHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA 23
3.6. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME 25
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 30
4.BULGULAR 32
5.TARTIŞMA 45
6. SONUÇLAR 53
KAYNAKLAR 55
EKLER 63
EK-1 TEZ KONUSU ONAY FORMU 63
EK-2 ETİK KURUL ONAY BELGESİ 67
ÖZGEÇMİŞ 69

KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	: American Joint Committee on Cancer (Amerikan Ortak Kanser Komitesi)
BRCA-1	: Breast cancer type 1
BRCA-2	: Breast cancer type 2
BRCT	: BRCA1 C terminali
DDR	: DNA Damage Response (DNA hasar yanıtı)
DMA	: Doku Mikroarray
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Epstein Barr Virus
FDA	: U.S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
FHA	: Forkhead Associated
FIGO	: The İnternational Federation of Gynecology and Obstetrics (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu)
HNPCC	: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Karsinom
HPV	: Human Papilloma Virus
HR	: Homolog Rekombinasyon
ICCR	: International Collaboration on Cancer Reporting (Uluslararası Kanser Raporlama İşbirliği)
MDC-1	: Mediator of DNA Damage Checkpoint Protein 1 (DNA hasar kontrol noktası proteini)
MLH-1	: Mut L Homolog 1
MMR	: Mismatch Repair (Yanlış eşleşme onarım sistemi)
MSH-2	: Mut S Homolog 2
MSH-6	: Mut S Homolog 6
MSI	: Mikrosatellit İnstabilite
MSS	: Mikrosatellit Stabilite
NHEJ	: Non-Homologous End Joining (homolog olmayan uç birleştirme)

PARP	: Poli (ADP-Riboz) Polimeraz
PAS	: Periyodik Asit-Schiff
PCR	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)
PD-1	: Programmed Cell Death Protein 1(Programlı Hücre Ölümü Proteini)
PDL-1	: Programmed Death-ligand 1 (Programlı Hücre Ölümü Proteini Ligandı- 1)
PMS-2	: Protein Mismatch Repair System Homolog 2
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog (Fosfotaz ve Tensin Analoğu)
SCC	: Squamous Cell Carcinoma (Skuamoz Hücreli Karsinom)
TNM	: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
WHO	: World Health Organisation

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Postmenopozal uterin kanama sebepleri 6
Tablo 2. Uterin korpus tümörlerinde 2020 WHO sınıflaması 8
Tablo 3. Patern ve nükleer dereceye göre yapılan FIGO derecelendirme sistemi 9
Tablo 4. Uterin korpus kanserlerinde evreleme (AJCC TNM evrelemesi -FIGO 2009 cerrahi evreleme sistemi) 11
Tablo 5. AJCC Prognostik Evre Grupları 12
Tablo 6. MDC-1 antikoru için önerilen uygulama protokolü 24
Tablo 7. Mikrosatellit instabilite için çalışmamızda kullanılan immünohistokimyasal antikorlara ait bilgiler 24
Tablo 8. MDC-1'in ekspresyon şiddetine göre skorlanma kriterleri 25
Tablo 9. MDC-1'in ekspresyon yüzdesine göre skorlanma kriterleri 26
Tablo 10. Olguların yaşı, FIGO evresi ve histopatolojik özellikleri 32
Tablo 11. Evrelerine göre olguların yaşı ve histopatolojik özellikleri 33
Tablo 12. Erken evre ve ileri evre gruplara göre olguların yaşı ve histopatolojik özellikleri 34
Tablo 13. 82 olgunun MMR proteinleri açısından ekspresyon sonuçları 35
Tablo 14. MSI ve MSS gruplara göre olguların yaşı, FIGO evresi ve histopatolojik özellikleri 37
Tablo 15. Endometrium kanserlerinin histolojik alt tiplerine göre mikrosatellit instabilite durumu 38
Tablo 16. Olguların MDC-1 ile ekspresyon sonuçları 39
Tablo 17. MDC-1 ekspresyon yüzdesine göre olguların yaşı, FIGO evresi ve histopatolojik özellikleri 40
Tablo 18. MDC-1 ile ekspresyon şiddetine göre olguların yaşı, FIGO evresi ve histopatolojik özellikleri 42
Tablo 19. MDC-1 antikoru ile ekspresyon durumuna göre olguların yaşı, FIGO evresi ve histopatolojik özellikleri 44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Uterus anatomisi. 3

Şekil 2. S fazındaki tek bir nükleotid uyumsuzluğunun DNA MMR ile onarımı 14

Şekil 3. MMR protein kompleksi 16

Şekil 4. DNA Onarım Sistemleri 18

Şekil 5. MDC-1'in şematik yapısı 19

Şekil 6. DNA hasar yanıtında NFBD1, 53BP1 ve BRCA1 modeli 19

Şekil 7. Endometrioid karsinom olgusunda MLH-1 ile tümörde total ekspresyon kaybı (internal kontrol olan lenfositlerde pozitif) (x100) 26

Şekil 8. Endometrioid karsinom olgusunda MSH-2 ile tümörde total ekspresyon kaybı (internal kontrol olan lenfositlerde kuvvetli pozitif) (x400) 27

Şekil 9. Endometrioid karsinom olgusunda hem tümörde hem de stromal hücrelerde PMS-2 ile kuvvetli pozitiflik (x100) 27

Şekil 10. MDC-1 negatif seröz karsinom olgusu (x100) 28

Şekil 11. Endometrioid karsinom olgusunda MDC-1 ile zayıf nükleer ekspresyon (x400) 28

Şekil 12. Endometrioid karsinom olgusunda MDC-1 ile yaygın şiddetli ekspresyon (x100) 29

Şekil 13. Büyük büyütmede MDC-1 ile şiddetli nükleer ekspresyon gösteren seröz karsinom olgusu (x400) 29

Şekil 14. Hem karsinomatöz hem de sarkomatöz komponentte MDC-1 ile nükleer ekspresyon gösteren karsinosarkom olgusu (x200) 30

Şekil 15. MMR proteinlerinde ekspresyon kayıplarının frekans dağılımları 36

Şekil 16. MSI ve MSS gruplara göre, endometrioid ve nonendometrioid tiplerin yüzde olarak dağılımları 38

Şekil 17. MDC-1 ekspresyon yüzdesine göre olguların evre (erken vs ileri) yönünden dağılımları 41

Şekil 18. MDC-1 ekspresyon yüzdesine göre olguların mikrosatellit instabilite durumlarına ilişkin dağılımları 41

Şekil 19. MDC-1 ekspresyon şiddetine göre olguların evre (erken vs ileri) yönünden yüzde olarak dağılımları 43

ÖZET

Amaç: Endometrial kanser en sık teşhis edilen jinekolojik kanserdir. Kolorektal kanserlerde mikrosatellit instabilite (MSI) varlığının kapsamlı şekilde araştırılması ve prognostik öneminin vurgulanması ile endometrial kanserlerde de MSI ile ilgili çalışmalar önem kazanmıştır. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda MDC-1'in DNA hasar yanıtındaki önemli rolü nedeniyle bir tümör baskılayıcı olarak değerlendirilebileceği düşünülmüş, MDC-1 kaybının malign transformasyon ile sonuçlanabileceği ileri sürülmüştür.

Biz de çalışmamızda, endometrium kanserlerinde MDC1 ekspresyonunun kayıp sıklığını değerlendirmeyi ve MDC1 kaybının klinikopatolojik özellikler ve MSI ile ilişkili olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza dahil edilen, endometrium kanseri tanısı almış 82 hastanın tamamı cerrahi evreleme operasyonu yapılan hastalardan seçildi. Doku mikroarray yöntemi ile hazırlanmış yeni parafin bloklardan alınan kesitler, MDC-1 antikoru ve MSI analizi için MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6 antikorları ile boyandı. MSI analizi için 4 proteinden en az birinde total ekspresyon kaybı MSI olarak tanımlandı. MDC-1, ekspresyon yüzdesi ve ekspresyon şiddetine göre ayrı ayrı skorlanarak MSI durumu ve klinikopatolojik parametreler ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastalarımızın median tanı yaşı 62,2±10,2 olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen toplam 82 hastanın 30'unda (%36,6) MSI saptandı. MSI tümörlerin 19'unda (%63,3), eş zamanlı MLH-1 ve PMS-2 kaybı görüldü. MSI görülen tümörlerde endometrioid tip karsinom oranı, nonendometrioid gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.043). 82 hastanın 33'ünde (%40.2) MDC-1 ekspresyon kaybı izlendi. MDC-1 ekspresyonu ile yaş ortalamaları, histolojik tip ve derece, lenf nodu, evre ve MSI açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (p>0,05).

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda endometrium kanseri olgularının %36,6'sında MSI gözlenirken, MSI tümörlerde, endometrioid tip karsinomların, nonendometrioid gruba kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğunu saptadık. MSI tümörlerin immünoterapi için mükemmel adaylar olduğu ortaya

konmuştur. Bu nedenle immünoterapi seçeneği açısından immünohistokimyasal olarak MSI çalışılmasının yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca olgularımızın %40.2'sinde MDC-1 ekspresyon kaybı gözlemledik. Ancak MDC-1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ve MSI ile ilişkisini değerlendirebilmek için daha geniş vaka serileri içeren daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: DNA hasar yanıtı, endometrium kanseri, MDC-1, Mikrosatellit instabilite (MSI)

THE RELATIONSHIP OF MEDIATOR OF DNA DAMAGE CHECKPOINT PROTEIN 1 (MDC-1) EXPRESSION WITH MICROSATELLITE INSTABILITY, FIGO STAGE AND HISTOPATHOLOGICAL PARAMETERS IN ENDOMETRIUM CARCINOMA AND CARCINOSARCOMA

ABSTRACT

Aim: Endometrial cancer is the most frequently diagnosed gynecological cancer. With the comprehensive investigation of the presence of MSI in colorectal cancers and emphasizing its prognostic importance, studies on MSI in endometrial cancers have gained importance. In addition, in recent studies, it has been thought that MDC-1 can be considered as a tumor suppressor due to its important role in DNA damage response, and it has been predicted that loss of MDC-1 may result in malignant transformation.

In our study, we aimed to investigate the frequency of loss of MDC1 expression in endometrial cancers and to examine whether MDC1 loss is associated with clinicopathological features and MSI.

Materials and Methods: All 82 patients diagnosed with endometrial cancer included in our study were selected from patients who underwent surgical staging. Sections taken from new paraffin blocks prepared by tissue microarray (DMA) method were stained with MDC-1 antibody and MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6 antibodies for MSI analysis. For MSI analysis, total loss of expression in at least one of the 4 proteins was defined as MSI. MDC-1 expression was compared with individual MSI status and clinicopathological parameters based on staining percentage and severity.

Results: The median age at diagnosis of our patients was calculated as 62.2±10.2. MSI was detected in 30 (36.6%) of the 82 patients included in the study. Simultaneous loss of MLH-1/PMS-2 was observed in 19 (63.3%) of these patients. The rate of endometrioid type endometrial carcinoma in patients with MSI was found to be statistically significantly higher than in the nonendometrioid group (p=0.043). MDC-1 expression loss was observed in 33 (40.2%) of 82 patients. There was no

statistically significant difference between MDC-1 expression and mean age, histological type, Figo grade, lymph node, stage and MSI ($p>0.05$).

Conclusion: As a result of our study, while MSI was observed in 36.6% of endometrial cancer cases, we found that endometrioid type carcinomas were statistically significantly higher in MSI tumors compared to the nonendometrioid group. MSI tumors were found to be excellent candidates for immunotherapy. Therefore, we think that studying MSI immunohistochemically will be a guide for immunotherapy option. In addition, the detection of MDC-1 loss in 40.2% of our cases supports the tumor suppressor role of MDC-1. However, more studies with larger case series are needed to evaluate the relationship of MDC-1 expression with clinicopathological parameters and MSI.

Keywords: DNA damage response, endometrial cancer, MDC-1, Microsatellite instability (MSI)

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri, Türkiye'de kadınlarda görülen kanserler arasında. en sık görülen 5. kanser grubunu oluşturmakta olup, en sık görülen jinekolojik malignitedir (1). En önemli risk faktörü progesteronla karşılanmamış östrojendir. Obezite, diyabet, tamoksifen kullanımı ve herediter nonpolipozis kolorektal karsinom (HNPCC) risk faktörleri arasındadır (2).

Lynch sendromu olarak da bilinen HNPCC ilk olarak kolon karsinomları üzerinde tanımlanmış olsa da kadın hastaların yarısında ilk ortaya çıkan malignite endometrium kanseridir (3). Mikrosatellit instabilite (MSI) ilk kez HNPCC sendromunda tanımlanmıştır (4). Ancak sadece HNPCC ilişkili endometrium kanserlerinde değil sporadik endometrium kanserlerinin de %25-30'unda görülmektedir (5).

Mikrosatellitler, 1-6 nükleotidden oluşan, tekrarlayan DNA dizilerinin kısa parçalarıdır. Replikasyon sırasında bu dizilerde meydana gelen mutasyonlar, DNA yanlış eşleşme onarım sistemi (Mismatch repair/ MMR) tarafından tanınmakta ve onarılmaktadır. MMR proteinleri olan MLH-1 (Mut L Homolog 1), MSH-2 (Mut S Homolog 2), MSH-6 (Mut S Homolog 6), PMS-2'den (Protein Mismatch repair System Homolog 2) birinde kayıp olması durumunda, bu durum fenotipe MSI olarak yansımaktadır (6). MSI analizinde altın standart moleküler yöntem olmakla birlikte, immünohistokimyasal çalışmalarla da değerlendirilebilmektedir. İmmünhistokimyasal değerlendirme ile Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction / PCR) bazlı moleküler yöntem sonuçlarının uyumlu olduğu gösterilmiştir (7). Ayrıca yapılan çalışmalar MSI gösteren tümörlerin, Programlı Hücre Ölümü Proteini-Programlı Hücre Ölümü Proteini Ligandı- 1 (PD-1/PDL-1) immünoterapisi için ideal tümörler olduğunu ortaya koymuştur (8).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, DNA hasar kontrol noktası protein 1'in (Mediator of DNA Damage Checkpoint Protein 1/ MDC-1) DNA hasar yanıtındaki (DDR) rolü nedeniyle kanser gelişimi ile ilişkisi üzerinde durmuştur ve tümör baskılayıcı olarak değerlendirilebileceği ileri sürülmüştür (9). Ayrıca MDC-1 negatif tümörlerin radyoterapiye ve çeşitli kemoterapötiklere duyarlılığının arttığı

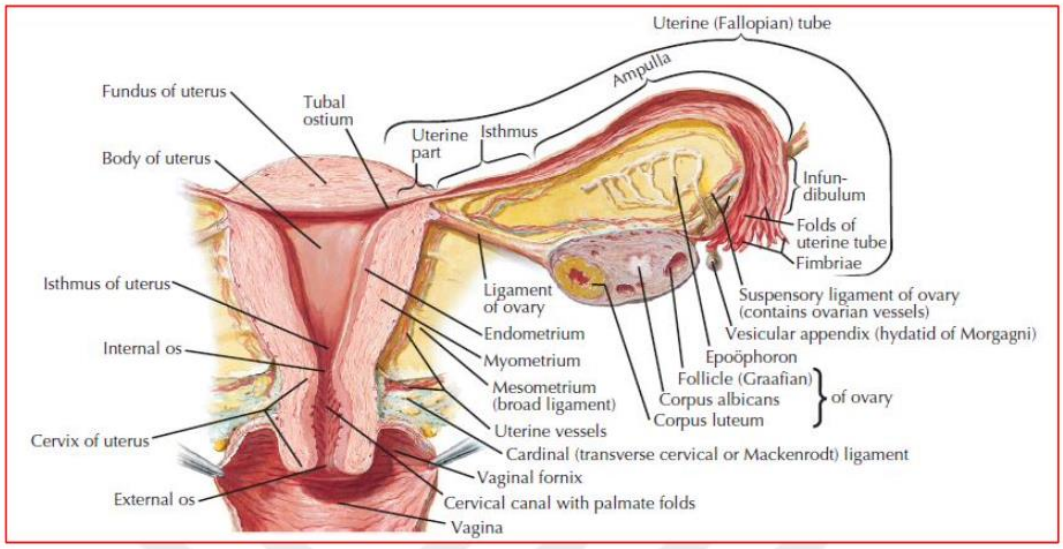
gösterilmiştir (10). MDC-1, DNA hasarı durumunda intra-S-faz ve G2/M faz hücre döngüsü kontrol noktalarının aktivasyonunu yöneterek DNA hasar yanıt yoluna katkıda bulunmasının yanı sıra homolog rekombinasyonun (HR) bir parçasıdır (11). MDC-1'in HR'daki rolü sebebiyle Poli (ADP-Riboz) Polimeraz (PARP) inhibitörlerine duyarlı olabileceği düşünülmüştür (12).

Bu çalışmada, endometrium kanserlerinde immünohistokimyasal yöntemle MSI sıklığının ve klinikopatolojik özelliklerle ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır. Ayrıca MDC-1 protein ekspresyonunun kayıp sıklığını değerlendirmek ve DNA hasar onarımındaki rolü nedeniyle MDC-1 ekspresyonunun MSI durumu ile ilişkisini incelemek hedeflenmiştir. Çalışma sonunda MDC-1 kaybı ve MSI'nin hedefe yönelik tedaviler için yol gösterici olup olamayacağı konusunda da bir fikir sahibi olunabilecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. UTERUS ANATOMİSİ

Uterus; pelvik boşlukta yerleşmiş, ön tarafta mesane ve arka tarafta rektum ile komşuluk gösteren fibromuskuler bir organdır. Nullipar bir kadında yaklaşık 40-80 gr ağırlığında, 7-8 cm uzunluğunda ve 2,5 cm kalınlığındadır. Uterusun ağırlığı ve boyutu yaşa, hormonlara ve doğurganlığa bağlı olarak değişmektedir (13). Anatomik olarak 4 kısımdan oluşur: fundus, korpus, isthmus ve serviks. Fundus, uterusun en üst kısmı olup fallop tüplerinin giriş seviyesinin üzerinde kalmaktadır. Korpus, fundusun hemen altındadır ve serviksten istmus ile ayrılır. Servikal kanal, internal os aracılığı ile uterin kaviteye, eksternal os aracılığı ile vaginaya açılmaktadır (Şekil 1) (13).



Şekil 1. Uterus anatomisi (13).

Uterusu yerinde tutan 5 adet ligament bulunmaktadır:

- **Ligamentum latum uteri (broad ligament):** Uterusu pelvis yan duvarlarına bağlar.

- **Ligamentum rotundum (ligamentum teres uteri):** Uterustan başlayıp labium majusa tutunur.

- **Ligamentum kardinale (Mackenrodt bağı):** Serviks ve vaginanın üst kısmını pelvis lateral duvarlarına bağlar.

- Ligamentum uterosakrale: Serviks ile sakrum üzerindeki fasya arasında uzanır.

- Ligamentum puboservikale: Uterusu alttan destekler.

Uterus, internal iliak arterin dalı olan uterin arterlerle beslenir. Uterin ven, vena iliaca internaya dökülür. Lenfatik drenaj ise eksternal iliak lenf nodlarına, inguinal lenf nodlarına ve paraaortik lenf nodlarına olmaktadır (14, 15).

2.2. UTERUS EMBRİYOLOJİSİ

Kadın genital sistemi, paramezonefrik kanallar (Mülleryan kanallar) ve ürogenital sinüs olmak üzere iki embriyolojik oluşumdan meydana gelir. Mülleryan kanallar, MİF (Mülleryan İnhibe Edici Faktör) olmadığından kaudale doğru gelişerek orta hatta birleşir ve uterovajinal kanalı oluşturur. Uterus ve vajinanın üst kısmı bu kanaldan gelişirken mülleryen kanalların birleşmeyen üst kısımları tuba uterinalara farklılaşır. Vajinanın alt kısmı ise ürogenital sinüsten gelişir (16).

2.3.ENDOMETRİUM HİSTOMORFOLOJİSİ

Uterus, dıştan içe doğru seroza, myometrium ve endometrium olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Seroza en dış katmandır. Myometrium, düz kas liflerinden oluşmakta olup, vasküler yapılar, lenfatikler ve sinirleri içeren en kalın tabakadır. Endometrium ise uterusun iç yüzünü döşemektedir. Glandlar ve stromadan oluşur. Bazal tabaka ve fonksiyonel tabaka olmak üzere ikiye ayrılır. Bazal tabaka, derin yerleşimlidir ve endometriumun rezerv hücre katmanıdır. Menstruasyon sonrası rejenerasyondan sorumludur (17).

Endometrial siklus ortalama 28 gün sürmektedir. Birbirini takip eden proliferatif faz, sekretuar faz, menstruasyon ve rejenerasyon dönemlerinden oluşur (2).

-Proliferasyon fazı: Artmış östrojen etkisiyle endometrium stromasında, glandlarda ve damarlarda proliferasyon görülür. Glandlar düzenli ve tübüler görünümde olup oval-yuvarlak nükleuslu kolumnar hücrelerden oluşur. Gland epitelinde ve stromada mitotik figürler belirgindir (2).

-Sekretuar faz: Korpus luteumdan salgılanan progesteron etkisindeki fazdır. Ödemli stroma içerisinde glandlar kıvrıntılı görünümdedir ve subnükleer

vakuolizasyon belirgindir. Geç sekretuar dönemde stromada predesidualizasyon görülür (2).

-Menstruasyon fazı: Korpus luteum kaybına bağlı olarak progesteron etkisi azalır ve menstruasyon başlar. Ortalama 4 gün sürer. Stromada predesidualizasyon kaybolur. Stromal kollaps, fibrin trombüsleri ve nekrotik debris görülür (2).

2.4.ENDOMETRİUM KANSERİ

2.4.1.Epidemiyoloji

Endometrium kanseri, 2020 yılında dünyada 417.000 yeni vaka ve 97.000 ölümle kadınlarda en sık teşhis edilen altıncı kanser olup görülme oranı farklı toplumlarda değişiklik göstermektedir. Avrupa, İngiltere, Amerika (beyaz toplumlarda), Kanada, Yeni Zelanda ve Avusturalya'da yüksek oranlarda görülürken; Afrika, Güney Amerika ve Asya'da daha düşük oranlarda görülmektedir (18). Türkiye'de ise 2020 yılı verilerine göre kadınlarda görülen kanserler arasında sırasıyla meme kanseri, tiroid kanseri, kolorektal kanserler ve akciğer kanserinden sonra gelerek 5. en sık görülen kanser grubunu oluşturmaktadır (1).

Endometrium kanseri 40 yaş öncesi premenapozal kadınlarda nadir görülmekle birlikte ortalama tanı yaşı 65'tir (19).

2.4.2.Klinik

En sık başvuru şikayeti, vakaların %90'ında görülen anormal uterin kanamadır. Premenapozal kadınlarda bu kanama genellikle menometroraji şeklinde olup postmenapozal kadınlarda en ufak lekelenme bile tümör açısından şüphe uyandırmalıdır. Pelvik ağrı, hassasiyet, pelviste kitle hissi ve geçmeyen pürülan akıntı da semptomlar arasında sayılabilir (20). Ayırıcı tanıda yer alan postmenapozal kanama nedenleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Postmenopozal uterin kanama sebepleri (20).

SEBEP	SIKLIK
Eksojen östrojenler	30%
Atrofik endometrit /vajinit	30%
Endometrium karsinomu	15%
Endometrial veya servikal polipler	10%
Endometrial hiperplazi	5%
Diğerleri (servikal kanser, uterin sarkom, travma vb.)	10%

Endometrium kanserinde erken tanı için bir tarama yöntemi bulunmamaktadır. Ancak rutin kontroller sırasında ultrasonografide endometrial düzensizlik veya endometrial kalınlık artışı görülmesi sonucu uygulanan endometrial biyopsiler tanıya yardımcıdır (20).

Endometrial karsinomlar Tip 1 ve Tip 2 karsinomlar olmak üzere 2 ana gruba ayrılır:

TİP 1 ENDOMETRİOİD KARSİNOM: Progesteron ile karşılanmamış endojen veya eksojen östrojen nedeniyle gelişen, düşük dereceli tümörlerdir. Prekürsör lezyon endometrial intraepitelyal neoplazidir. Bu grubun histolojik tip olarak karşılığı endometrioid tipte endometrial karsinomlardır. En sık postmenapozal dönemde görülür. Kronik anovulasyon, polikistik over sendromu ve obezite ile ilişkilidir (21).

En sık ilişkilendirilen genetik anomali DNA MMR gen defektleridir (22).

TİP 2 ENDOMETRİOİD KARSİNOM: Daha az sıklıkta izlenmekte olup östrojen ilişkisiz, klinik olarak agresif tümörlerdir. Seröz karsinomlar, berrak hücreli karsinomlar ve karsinosarkomları içerir. Genellikle postmenapozal yaşlı kadınlarda atrofi zemininde gelişir. Obezite ile ilişkili değildir. Prognozları kötüdür (21).

2.4.3. Risk Faktörleri

2.4.3.1. Hormonal uyarı

En önemli risk faktörü progesteronla karşılanmamış östrojendir. Hormon replasman tedavileri ile eksojen olarak veya granuloza hücreli tümörler tarafından

üretilen östrojen ile endojen olarak östrojenik etki oluşturulur. Ayrıca tamoksifen, reprodüktif dönemde endometriumda antiöstrojenik etki yaratırken, postmenapozal dönemde östrojenik etkiye neden olarak endometrium kanseri için risk oluşturabilmektedir (2). Polikistik over sendromu da artmış karşılanmamış östrojen seviyeleri ile ilişkisinden dolayı endometrium kanser riskini arttırmaktadır (23).

Kombine oral kontraseptifler ise koruyucu faktörler arasındadır (23).

2.4.3.2. Yapısal faktörler

Obezite önemli bir risk faktörüdür. Bu durum adipöz dokuda periferik aromatizasyon ile östrojen seviyelerindeki artışa bağlı olarak açıklanabilir. Diyabet de hem obezite ile olan ilişkisi hem de serum c-peptid düzeyini artırması ile risk oluşturmaktadır. Erken menarş, geç menapoz ve nulliparite de östrojen maruziyet süresini arttırmaları sebebiyle yapısal risk faktörleri arasındadır (2).

2.4.3.3. Diyet

Total kalori alımı, diyette alınan total protein miktarı, fazla et ve katı yağ tüketimi endometrium kanseri sıklığında artışla ilişkili bulunmuştur. Artmış fiziksel aktivite ise koruyucu faktörler arasındadır (2).

2.4.3.4.Herediter sendromlar

En sık görülen kalıtsal endometrium kanseri, MMR genlerinde germlıne mutasyona bağlı olarak gelişen Lynch sendromudur. Dört MMR geni Lynch sendromu ile ilişkilidir: MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2. Bu genlerde hasar bulunan hastalarda endometrial kanser daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. MMR gen mutasyonları ayrıca artmış kolorektal karsinom riski ile de ilişkilidir (24).

Cowden sendromu (multiple hamartom sendromu), endometrium kanseri riskini arttıran bir diğer kalıtsal sendrom olup PTEN (Phosphatase and tensin homolog) tümör süpresör geninde bir mutasyon ile karakterlidir. PTEN mutasyonu endometrium kanseri yanı sıra tiroid kanseri ve meme kanseri riskini de arttırmaktadır (2).

2.4.4 Makroskopik Özellikler

Tümörlerin hepsi makroskopik olarak seçilemeyebilir. Görülebilen tümörler, ekzofitik kitleler, polipoid yapılar veya plaklar şeklindedir. Tümör yüzeyi düzensizdir. Yüksek dereceli olanlarda çoğu zaman hemoraji ve nekroz görülür.

Endometrioid karsinomlar sıklıkla myometriumu infiltre eder. Geç evrelerde, bölgesel lenf düğümlerine yayılım ya da uzak organ metastazları görülebilir (16).

2.4.5.Histopatoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2020 yılında güncellenen uterin korpus tümörleri ile ilgili histolojik sınıflandırma tablo 2'de gösterilmiştir (25).

Tablo 2. Uterin korpus tümörlerinde 2020 WHO sınıflaması

ENDOMETRİUMUN EPİTELYAL TÜMÖRLERİ VE PREKÜRSÖR LEZYONLARI
Atipisiz Endometrial Hiperplazi
Atipili Endometrial Hiperplazi
Endometrioid Adenokarsinom
Seröz Karsinom
Berrak Hücreli Adenokarsinom
Undiferansiye Karsinom
Mikst Hücreli Adenokarsinom
Diğer endometrial karsinomlar
Karsinosarkom

2.4.5.1.Endometrioid karsinom

Endometrium karsinomlarının en yaygın tipidir. Bu tümörler histomorfololijk görünüm olarak proliferatif faz endometriumu andırabilirler. Atipili endometrial hiperplaziden ayrımı stromal invazyondur. Genellikle kalabalık, dallanma gösteren psödostratifiye kolumnar epitelle döşeli glandüler yapılardan oluşur. Endometrioid tip kanserlerin %15-25 inde skuamoz diferansiasyon, %2'sinde villoglandüler diferansiasyon ve yaklaşık %1'inde sekretuar diferansiasyon görülebilir (2).

Glandüler farklılaşma derecesinin baz alındığı, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (The İnternational Federation of Gynecology and Obstetric/ FIGO) derecelendirme sistemi sadece endometrioid karsinomlar için resmi olarak belirlenmiştir ve kriterleri tablo 3'te gösterilmiştir (26).

Tablo 3. Patern ve nükleer dereceye göre yapılan FIGO derecelendirme sistemi

HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNÜM	GRADE
Tümör içerisinde ≤%5 nonskuamoz solid alan	Grade 1
Tümör içerisinde %6- %50 nonskuamoz solid alan	Grade 2
Tümör içerisinde %6- %50 nonskuamoz solid alan	Grade 3

Derecelendirme yapılırken;

- Endometrioid adenokarsinomun skuamöz bileşeni derecelendirilmemelidir.

- Seröz karsinomlar, berrak hücreli karsinomlar, undiferansiye karsinomlar ve karsinosarkomlar yüksek dereceli tümörler olarak kabul edilir ve bu tümör tiplerine FIGO derecesi verilmesi önerilmez

- Müsinöz karsinomlar, endometrioid karsinomlarla benzer klinik davranış gösterdiğinden aynı kriterle derecelendirilebilirler.

- Tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında yapısal atipiye uyumsuz şiddetli sitolojik atipi olması durumunda derece, 1 seviye yükseltilmelidir (26).

2.4.5.2. Seröz karsinom

Endometrium kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturan ancak endometrium kanseri ilişkili ölümlerin %40'ından sorumlu tutulan agresif tümörlerdir. Tipik olarak yaşlı kadınların atrofik endometriumundan kaynaklanır ya da bir polip içerisine sınırlı olabilir (25). Tümör sıklıkla kompleks papiller yapılar oluşturmakla birlikte glandüler yapılar ve solid patern izlenebilir. Nükleer pleomorfizm, makronükleol ve sık mitoz izlenir. Psammom cisimcikleri görülebilir. Seröz karsinom tanısı koyabilmek için belirgin nükleer atipi varlığı gereklidir (25). Seröz karsinomlar lenfovasküler invazyon ve derin myometrial invazyon yapma eğilimindedir (27). Çoğu tanı anında klinik

olarak ekstrauterin yayılım gösterdiği için prognozları kötüdür (28). Ayrıca seröz karsinomların yaklaşık %75'inde P53 mutasyonu mevcuttur (2).

2.4.5.3. Berrak hücreli karsinom

Tüm endometrium kanserlerinin %10'undan azını oluşturan, nadir bir histolojik tiptir. Papiller, tubulokistik, glandüler ya da solid paternde görülebilir. Bol miktarda berrak ya da eozinofilik sitoplazmalı, pleomorfik, poligonal ve hobnail karakterde hücrelerden oluşur (25). Berrak sitoplazma glikojenden kaynaklanmaktadır ve PAS boyası ile pozitif boyanmaktadır. Seröz karsinom gibi yüksek dereceli tümörlerdir. Tanı anında sıklıkla ileri evrededir. Seröz karsinom ile ayırıcı tanısında P53 negatifliği ve Napsin A pozitifliği yardımcı olabilir (2).

2.4.5.4.Karsinosarkom (Malign mikst müllerian tümör)

Hem yüksek dereceli karsinomatöz komponent hem de sarkomatöz komponent içeren bifazik tümörlerdir. Tüm uterin malignitelerin %5'inden azını temsil etmektedir. Karsinosarkom tanısı alan kadınların yaklaşık %6'sında tamoksifen kullanım öyküsü mevcuttur. Pelvik radyoterapinin uzun dönem komplikasyonu olarak da görülebilmektedir. Karsinomatöz komponent sıklıkla endometrioid ve seröz diferansiasyon göstermekle birlikte berrak hücreli karsinom veya undiferansiye karsinom içerebilir. Sarkomatöz komponent ise düz kas veya endometrial stromadan kaynaklanabileceği gibi kıkırdak, kemik ve iskelet kası gibi heterolog dokulardan oluşabilir (29).

2.4.6. Endometrium Kanserlerinde Evreleme

Endometrium kanserlerinde hastalığın prognozunu ve yönetimini belirlemede evreleme oldukça önemlidir. Dünyanın birçok yerinde Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından önerilen TNM(tümör, lenf nodu, metastaz) evreleme sistemi kullanılmakta olup Uluslararası Kanser Raporlama İşbirliği (ICCR), 2009 FIGO cerrahi evreleme sistemine göre evrelemeyi önermektedir.

Cerrahi evreleme için standart yöntem, total ekstrafasyal histerektomi, bilateral salphingoooferektomi, bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu örneklemesi şeklinde

belirlenmiştir. FIGO evre karşılığıyla birlikte AJCC evrelemesi tablo 4'te ve tablo 5'te gösterilmektedir (30).

Tablo 4. Uterin korpus kanserlerinde evreleme (AJCC TNM evrelemesi -FIGO 2009 cerrahi evreleme sistemi) (30)

T, N, M	**FİGO EVRESİ**	**PRİMER TÜMÖR TANIMI**
Tx		Primer tümör değerlendirilemedi
T0		Primer tümöre ait kanıt yok
T1	I*	Tümör korpus uteriye sınırlı
T1a	IA	Tümör endometriuma sınırlı ya da myometriumun yarısından azına invaze (<1/2)
T1b	IB	Tümör myometriumun yarısından fazlasına invaze (>1/2)
T2	II	Tümör servikal stromaya invaze ancak uterus dışına uzanım yok
T3	III	Lokal veya bölgesel yayılım var
T3a	IIIA	Tümör seroza veya adnekslere invaze (Direkt uzanım veya metastaz)
T3b	IIIB	Vajinal veya parametrial tutulum (Direkt uzanım veya metastaz)
N1, N2	IIIC	Pelvik veya paraaortik lenf nodlarına metastaz**
N1	IIIC1	Pelvik lenf nodlarına metastaz var
N2	IIIC2	Paraaortik lenf nodu metastazı var (Pelvik lenf nodu metastazı olsun, olmasın)
T4***	IV	Tümör mesane/barsak mukozasına invaze veya uzak metastaz
T4a	IVA	Mesane mukozası ve/veya barsak mukozasının tutulumu
T4b	IVB	Uzak metastaz (inguinal ve paraaortik lenf nodu dışındaki intraabdominal lenf nodlarını da içerir)

*Tek başına endoservikal glandüler tutulum Evre 1 olarak kabul edilmelidir.
**Pozitif sitoloji, evreyi değiştirmeksizin raporda ayrıca belirtilmelidir.
***Büllöz ödem T4 sınıflaması için yeterli değildir.

Tablo 5. AJCC Prognostik Evre Grupları (30)

T	**N**	**M**	**EVRE**
T1A	N0	M0	EVRE1A
T1B	N0	M0	EVRE1B
T2	N0	M0	EVRE 2
T3A	N0	M0	EVRE 3A
T3B	N0	M0	EVRE 3B
T1,T2,T3	N1,N2	M0	EVRE 3C
T1,T2,T3	N1	M0	EVRE 3C1
T1,T2,T3	N2	M0	EVRE 3C2
T4	N0,N1,N2	M0	EVRE 4A
T1,T2,T3	N0,N1,N2	M1	EVRE 4B

2.4.7.Endometrium Kanserlerinde Prognostik Faktörler

Endometrium kanserlerinde en önemli prognostik faktör evre olup myometrial invazyon derinliği, bölgesel yayılım ve uzak metastaz evreyi değiştirerek prognoza etki etmektedir. Sağkalım oranı evre 1 tümörlerde %80, evre 2 tümörlerde %60, evre 3 tümörlerde %30 ve evre 4 tümörlerde %5 olarak saptanmıştır (31).

2.4.7.1. Myometrium invazyonu

Tümör myometriumun yarısından fazlasını tuttuğunda lenfatik sisteme erişim artacağından, myometrial invazyon derinliği artmış lenf nodu tutulumu ve ekstrauterin yayılım ile ilişkili bulunmuştur (2).

2.4.7.2. Lenf nodu metastazı

Lenf nodu metastazı olan hastalarda sağkalım oranı azalmaktadır. Ayrıca lenf nodu metastazı olmayan hastalara göre nüks oranı yaklaşık 6 kat fazladır (2).

2.4.7.3. Serviks yayılımı

Servikal stromal tutulum, ekstrauterin yayılım, lenf nodu tutulumu ve artmış rekürrens ile ilişkilidir (2).

2.4.7.4. Yaş

İleri yaş, tüm hastalarda olmasa da sıklıkla sağkalımı ve prognozu kötü etkilemektedir. Ayrıca ileri yaşlarda yüksek dereceli tümörlerin görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (32).

2.4.7.5.Histolojik tip ve histolojik derece

Endometrioid tip endometrial tümörler özellikle FIGO derece 1 ve FIGO derece 2 olduklarında iyi prognoz göstermektedirler. FIGO derece 3 endometrioid tümörler ve nonendometrioid tip endometrium tümörleri ise sık rekürrens göstermekte olup prognozları kötüdür (33).

2.4.7.6.Tümör boyutu

Tümör boyutu 2 cm'den büyük olan tümörlerde, küçük tümörlere kıyasla lenf nodu metastazlarında artış ve sağkalım oranında belirgin azalma bildirilmiştir (34).

2.4.7.7.Periton sitolojisi

Ekstrauterin yayılım ve diğer kötü prognostik parametrelerin varlığında, pozitif periton sitolojisi sağkalım üzerinde belirgin olumsuz etkiye sahiptir. Ancak ekstrauterin hastalık ve diğer kötü prognostik parametreler olmadığında sağkalım ve rekürrens üzerine belirgin bir etki saptanmamıştır. Bu nedenle FIGO 2009 evreleme kriterlerinde, sitoloji yer almamaktadır (35).

2.4.7.8.Lenfovasküler invazyon

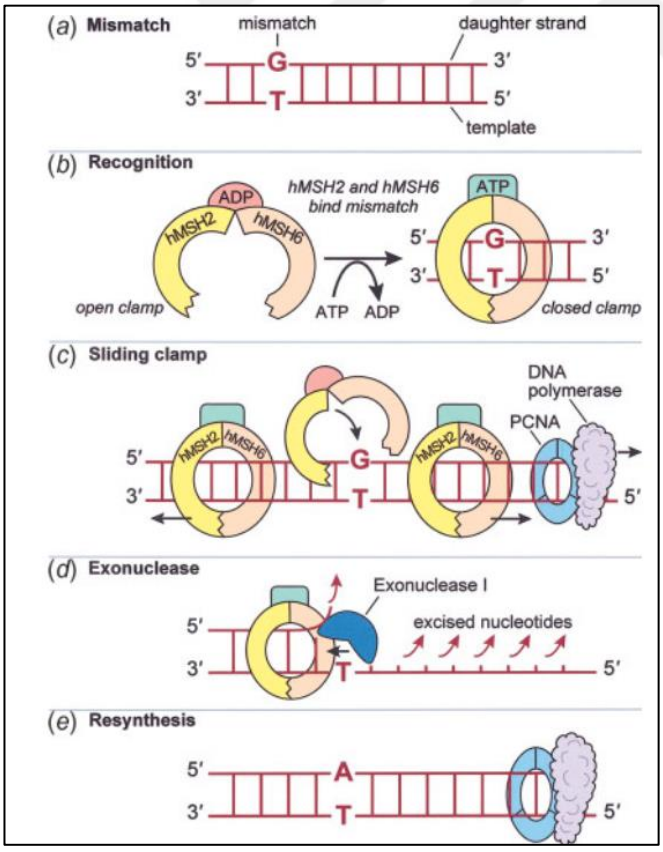
Lenfovasküler invazyon tüm histolojik tiplerde geçerli olan bağımsız bir prognostik parametredir. Sağkalımda azalma ile ilişkilidir (2).

2.5.MİKROSATELLİT İNSTABİLİTESİ (MSI)

Mikrosatellitler, daha çok insan genomunun kodlanmayan DNA'sında bulunan, tekrarlayan DNA dizilerinin kısa parçalarıdır (36). 1-6 nükleotidden oluşmaktadır ve birçok önemli genle yakından ilişkilidir (37)

DNA sentezi sırasında baz-baz yanlış eşleşmesi şeklinde nükleotid birleşme hataları görülebilmektedir. Ökaryotik S-fazı DNA replikasyonundaki birincil DNA Polimeraz, bu replikasyon hatalarının %99'unu düzeltmektedir. Ancak ardışık tekrar dizileri olan mikrosatellitler, DNA Polimeraz tarafından verimsiz düzeltmeye eğilimlidir ve zaman zaman mikrosatellitlerde ekleme-silme mutasyonları izlenebilmektedir (6). Bu mutasyonları engellemek ve genom bütünlüğünü korumak için bazı DNA hasar onarım mekanizmaları mevcuttur (38).

Replikasyon sırasında oluşan DNA yanlış eşleşmeleri MMR tarafından tanınmaktadır. MMR esas olarak DNA'yı tarar, yanlış eşleşmiş bir nükleotid çifti tespit ederse hatayı tanır ve onarım sürecini başlatır. Exonükleaz 1 ile yanlış dizilimin kesilmesini ve sonrasında da DNA Polimerazı çağırarak DNA'nın yeniden sentezlenmesini sağlar. Yani kısaca bir eksizyon/ yeniden sentez sistemidir (Şekil 2) (6).



Şekil 2. S fazındaki tek bir nükleotid uyumsuzluğunun DNA MMR ile onarımı (6)
(ATP: Adenozin trifosfat, ADP: Adenozin difosfat, PCNA: Proliferating cell nuclear antigen/ Prolifere hücre nükleer antijeni)

İnsanlarda DNA yanlış eşleşme onarım sistemi başlıca MMR proteinleri olan MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2'den oluşmaktadır. MMR proteinleri hem baz-baz yanlış eşleşmelerini hem de ekleme-silme mutasyonlarını düzeltmekte ve hücrenin apopitoza gidişinde rol oynamaktadır. DNA MMR genlerinde mutasyon olması durumunda, ilgili bu proteinlerde işlev kaybı görülmekte ve DNA MMR sisteminin fonksiyonu bozulmaktadır. Bunun sonucunda mikrosatellit baz çiftlerinin sayısı değişime uğramakta ve bu durum fenotipe mikrosatellit instabilitesi olarak yansımaktadır (39). Bir başka deyişle mikrosatellit instabilitesi, tekrarlayan bir birimin eklenmesi ya da eksilmesinden kaynaklanan mikrosatellit uzunluğundaki değişikliktir (37).

Mikrosatellit instabilitesi ilk kez 1993 yılında Lynch Sendromu olarak da bilinen HNPCC sendromunda tanımlanmıştır (40). Lynch sendromunda kolorektal karsinomların yanı sıra mide, endometrium, over, pankreas gibi farklı tümörler de görülebilmekte olup HNPCC ilişkili en sık rastlanan ikinci kanser endometrium kanseridir. HNPCC sendromlu kadınlarda endometrium kanseri gelişme riski %27-71 oranındadır. Daha genç yaştaki hastalarda ve sıklıkla alt uterin segmentte ortaya çıkmaktadır (41).

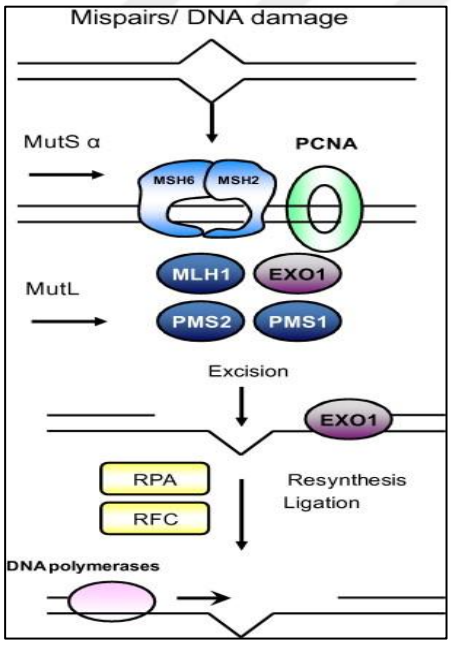
Mikrosatellit instabilitesi sadece HNPCC ilişkili endometrium kanserlerinde görülmemekte, sporadik endometirum karsinomlarının da yaklaşık %25-30'unda görülebilmektedir (5, 39).

Mikrosatellit instabilitesinin altında yatan temel kusurun, çeşitli MMR genlerinden birinin germ hattı mutasyonu veya MLH-1'in anormal metilasyonuna sekonder anormal DNA MMR fonksiyonu olduğu bulunmuştur (42). Hem kolorektal kanserlerde hem de endometrium kanserlerinde MSI gösteren olguların sadece %25'i germlıne mutasyon olup %75'i MLH-1 hipermetilasyonuna bağlı görülmektedir (43). Ve yine endometrium kanserlerinde MSI gösteren olguların büyük çoğunluğu histolojik tip olarak endometrioid tip endometrial karsinomlardan oluşmaktadır (42).

Tümör DNA MMR aktivitesini değerlendirmek için altın standart PCR bazlı moleküler testlerdir. Ancak birçok çalışmada immünohistokimyasal değerlendirme ile PCR bazlı moleküler yöntemlerin uyumlu olduğu gösterilmiş, basitliği, kolay ulaşılabilirliği ve tekrarlanabilirliği nedeniyle MMR genlerinin mutasyon analizinde

öncelikle tarama yöntemi olarak immünohistokimya kullanımı desteklenmiştir (7, 44). İmmünohistokimyasal analizde MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2'yi içeren 4 antikor kullanılmakta ve bu antikorların tümör hücrelerindeki ekspresyon kaybı araştırılmaktadır. Kayıp olarak değerlendirilmesi için tam bir nükleer ekspresyon kaybı gereklidir. Tümör hücrelerinde fokal ve zayıf olsa bile nükleer ekspresyon varlığı, sağlam MMR proteinlerinin kanıtıdır. Yeterli ve doğru değerlendirme için inflamatuar hücreler ve/veya stromal hücreler internal pozitif kontrol olarak kullanılmalıdır (8).

İmmünohistokimyasal olarak MLH-1, PMS-2 ile dimerleşerek MutLalfa kompleksini, MSH-2 de MSH-6 ile dimerleşerek MutSalfa fonksiyonel kompleksini oluşturur (Şekil 3). MLH-1 ve MSH-2, ilgili heterodimerlerin zorunlu ortaklarıdır. Bu nedenle MLH-1 ekspresyon kaybına PMS-2 kaybı, MSH-2 ekspresyon kaybına ise MSH-6 kaybı sıklıkla eşlik etmektedir. Ancak MLH-1 ve MSH-2 başka proteinlerle de dimerize olabildiğinden, MSH-6 ve PMS-2 ekspresyon kayıplarında eş zamanlı ekspresyon kaybı göstermezler (8).



Şekil 3. MMR protein kompleksi (45)

(MLH-1 ve PMS-2 tarafından oluşturulan MutLα ile MSH-2 ve MSH-6 tarafından oluşturulan MutSα birleşerek MMR protein kompleksini meydana getirir. EXO-1:Eksonükleaz1,RPA: Replikasyon proteini A, RFC:Replikasyon faktörü C, PCNA:Proliferating cell nuclear antigen/ Prolifere hücre nükleer antijeni)

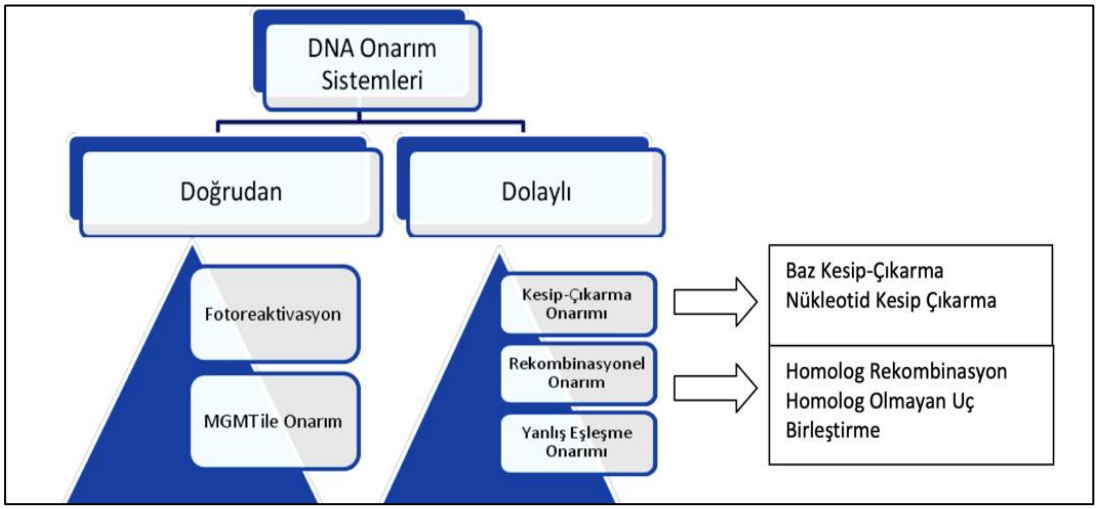
Mikrosatellit instabilitenin tespit teknolojisinin gelişmesi ile MSI ile ilgili birçok araştırma yapılmış ve MSI'lı tümörlerde yüksek immünojenite ve tümöre daha fazla immün hücre infiltrasyonu gözlenmiştir. Endometrium kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada MSI gösteren tümör grubunda, infiltre lenfositlerin yüzeyindeki CD8 ve PD-1 ekspresyonu ile tümör hücrelerinin yüzeyindeki PD-L1 ekspresyonlarının, MSS tümörlere kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (46). Bu, MSI'nin anti-PD-1/PD-L1 immünoterapisine iyi yanıt için uygun bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, kanser tedavisinde immün kontrol noktası inhibitörlerinin faydasını öngörmede, MSI'nın önemli bir role sahip olduğuna inanılmaktadır (46).

Mayıs 2017'de Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi (U.S. Food and Drug Administration/FDA), MMR eksikliği olan solid tümörler için PD-1 antikoru Pembrolizumab'ın kullanımını onaylamıştır (47).

Endometrium kanserlerinde MSI araştırılmasının immünoterapi seçeneği açısından yol gösterici olmasının yanı sıra bir başka önemi de HNPCC sendromu saptanması durumunda, hastanın gelişebilecek diğer tümörler açısından tarama programına alınmasıdır. Otozomal dominant kalıtım nedeniyle aile bireylerinin de taramaya alınması ve takipte kalması sağlanmış olur (48).

2.6. DNA HASAR KONTROL NOKTASI PROTEİNİ (MDC-1)

İnsan DNA'sı gerek hücresel metabolizmanın yan ürünleri olan reaktif oksijen türevleri, lipid peroksidasyon ürünleri gibi endojen faktörler; gerek iyonize radyasyon, ultraviyole ışınlar ve ağır metaller gibi eksojen faktörlerin etkisiyle sürekli tehdit altındadır. Bu zararlı ajanlara karşı hücre canlılığının sürdürülebilmesi ve genom bütünlüğünün korunabilmesi için DNA hasar yanıtı çok önemlidir (49). Ökaryotik hücreler DNA hasarlarının tespiti ve onarımı için karmaşık mekanizmalara sahiptir (Şekil 4) (50).



Şekil 4. DNA Onarım Sistemleri (MGMT: Metilguanin DNA Metiltransferaz)

Yalnızca bir DNA zincirinin etkilendiği ve sağlam tamamlayıcı zincirin şablon olarak mevcut olduğu DNA hasarı durumlarında, baz eksizyon onarımı, nükleotid eksizyon onarımı gibi mekanizmalar kullanılmaktadır. Ancak DNA çift zincir kırıklarında tamamlayıcı iplik bir şablon olarak mevcut olmadığı için onarımı daha problemlidir (51).

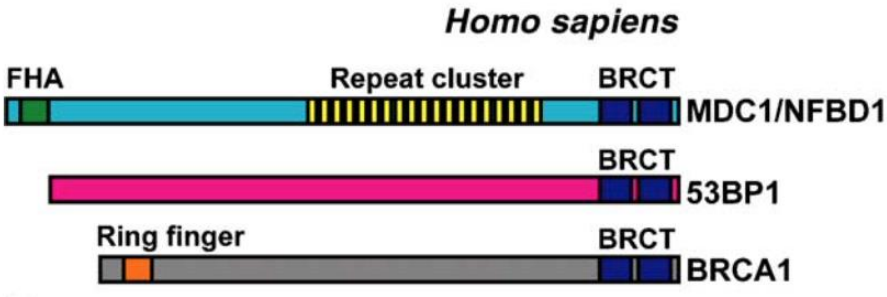
Hücreler için özellikle daha önemli olan DNA çift zincir kırıklarıyla ilgili yolaklardır. Buradaki hatalar onarılamazsa ya da hatalı onarılırsa hücre ölümüne, mutasyonlara ve kanserlere sebep olabilmektedir.

Çift zincir kırıklarının tamirinde 2 ana mekanizma kullanılmaktadır:

1. Homolog Rekombinasyon (HR)
2. Homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ/ Non-homologous end joining) (49, 52)

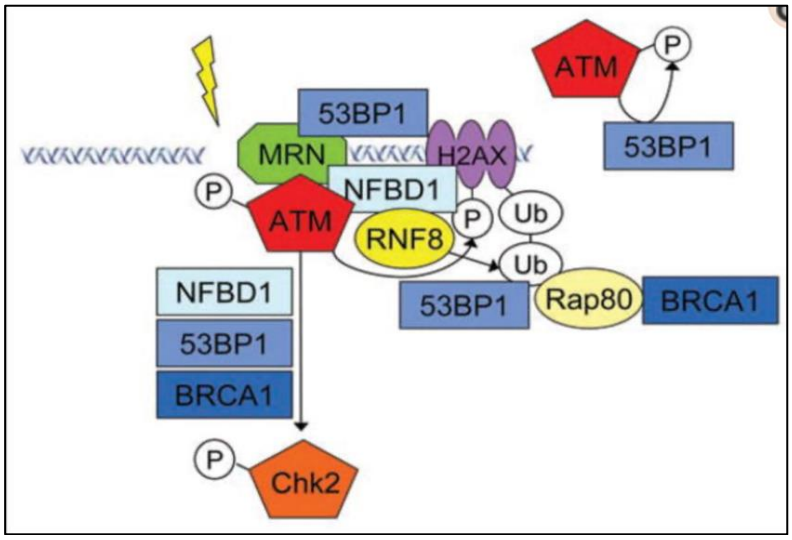
MDC-1, DNA hasar yanıtının ilk aşamasında yer alan ve DNA çift zincir kırılma bölgelerinde biriken bir proteindir. İnsanlarda 6. kromozomun kısa kolunda bulunan MDC-1 geni tarafından kodlanmakta olup 2089 aminoasit uzunluğundadır. NFBD-1 (Nuclear Factor with BRCT Domain-1) olarak da bilinir. Amino ucunda bir FHA (Forkhead associated) alanı, karboksi ucunda ise ardışık iki BRCT (BRCA 1 C terminali) alanı içerir (Şekil 5) (53, 54). Bu iki alan poli (ADP-riboz) ile etkileşime

girerek, bu alanları içeren diğer proteinlerin DNA hasar bölgesine yerleşmesine aracılık etmekte ve böylece DNA hasar yanıtını kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle DNA hasar kontrol noktalarında ve onarım proteinlerinde genellikle FHA ve BRCT alanları yer almaktadır (55).



Şekil 5. MDC-1'in şematik yapısı (54)

MDC-1 çift zincir kırık bölgelerinde biriken ilk proteindir. DNA hasarının tanınması üzerine MDC-1 ve H2AX bir kompleks oluşturur ve fosforile edilir. Bu fosforilasyon karşılıklı olarak birbirine bağımlıdır. Bu kompleks daha sonra BRCA-1, 53BP1 ve MRN kompleksi (MRE11, RAD50, NBS1) gibi onarım proteinlerinin DNA'nın hasarlı bölgesine toplanmasını başlatır (Şekil 6) (10, 56, 57). Bu nedenle genetik stabilitenin sağlanması için gerekli ortamın oluşumunda MDC-1, "ana düzenleyici" olarak ortaya çıkmaktadır (58).



Şekil 6. DNA hasar yanıtında NFBD1, 53BP1 ve BRCA1 modeli (10). (ATM: Ataksi Telenjiektazi Mutated, H2AX: H2A histon family member x, Rap80: Receptor associated proteın 80, Ub: Ubiquitin ligaz, RNF8: Ring Finger Protein 8, Chk2: Kontrol noktası kinaz 2, P: fosfat)

MDC-1'in DNA hasar yanıtındaki bu önemli rolü, bir tümör baskılayıcı olarak değerlendirilebileceğini düşündürmüş ve MDC-1 kaybının malign transformasyon ile sonuçlanabileceği ileri sürülmüştür (59). Malignite ile ilişkisini değerlendirmek için yapılan bazı çalışmalarda meme, akciğer ve over kanseri gibi birçok tümör tipinde benign dokulara kıyasla MDC-1 kaybı olduğu görülmüştür (9). Hatta bazı tümörlerde MDC-1 ekspresyon kaybının, artmış tümör agresivitesi ile ilişkili olduğu dikkati çekmiştir (60, 61). Bununla birlikte gelişiminde viral kaynakların rol oynadığı bilinen nazofarenks karsinomu, servikal karsinom, laringeral skuamoz hücreli karsinom gibi tümörlerde yüksek MDC-1 seviyeleri dikkati çekmiştir (62-64). MDC-1'in hem potansiyel onkojenik hem de tümör baskılayıcı rolleri, kanser gelişimindeki karmaşık rolünü net anlayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir (65).

Geçmişteki çalışmalar, MDC-1 ekspresyon kaybının, DNA çift zincir kırıklarına neden olan iyonlaştırıcı radyasyon ve çeşitli kemoterapötiklere karşı duyarlılığı arttırdığını göstermiştir. Bu da MDC-1 kaybı olan hastaların radyoterapiden daha fazla yarar göreceği anlamına gelmektedir (63, 66). Doksorubisin, Sisplatin gibi kemoterapötikler, tek ve çift sarmallı DNA kırıklarını indükleyerek etki ederler. MDC-1 eksikliği gibi DNA hasar yanıtının bozulduğu durumlarda bu kemoterapötiklerin yarattığı DNA hasarları tamir edilemez hale gelir ve bu da artmış apopitozla sonuçlanır (67, 68). Ancak radyoterapi ve bu kemoterapötiklerin DNA hasarını indüklemesi, hasarlı hücrelerle birlikte normal hücreleri de etkileyeceğinden terapötik indeksleri düşüktür ve yüksek toksisite ile sonuçlanır. Bu nedenle DNA onarım hasarında alternatif tedavi olarak daha az toksik olan PARP inhibitörleri, özellikle BRCA1(breast cancer type 1) ve BRCA2 (breast cancer type 2) mutasyonu olan meme karsinomlu hastalar için yeni bir hedefe yönelik tedavi olarak geliştirilmiştir (69).

Poli (ADP-riboz) polimeraz yolağının çalışma mekanizması, tek zincir DNA kırıklarında baz eksizyonu şeklindedir. DNA kırıklarını algılar ve ardından bir dizi başka proteinin de alınmasını sağlar. Bu sebeple baz eksizyon onarım yolunun kritik bir bileşenidir (70). PARP inhibisyonu ile tek zincir DNA kırıkları onarılamaz ve bu durum çift zincir kırıklarının oluşumuna neden olur. Eğer kişide HR da bozuksa, çift zincir kırıkları da onarılamaz ve DNA onarılmaz hale gelir, hücre ölümüne neden olur. Ancak tümör içermeyen hücrelerde HR korunduğu için PARP inhibitörlerinin tümör

hücreleri için seçici olacağı ve sadece tümör hücrelerini öldüreceği umulmuştur (71). MDC-1'in DNA onarımındaki rolü de göz önüne alındığında, MDC-1 kaybı olan vakaların yetersiz HR DNA onarımı sebebiyle PARP inhibitörlerine duyarlı olacağı düşünülmektedir (65).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ETİK KURUL

Bu çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2020-02/531 karar numaralı etik kurul onayıyla gerçekleştirilmiştir.

3.2. OLGU SEÇİMİ

Çalışmamızda, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi Patoloji Kliniği'nde 01.01.2012-31.12.2020 tarihleri arasında endometrium kanseri tanısı alan hasta grubu retrospektif olarak tarandı. Bu hastalardan 35-89 yaş aralığında, 44 tanesi endometrioid karsinom, 17'si seröz karsinom, 3'ü berrak hücreli karsinom ve 18'i karsinosarkom olacak şekilde toplam 82 hasta çalışmaya dahil edildi.

Olguların tamamı cerrahi evreleme operasyonu yapılan hastalardan seçildi. Küretaj materyali ile tanı alan hastalar, histerektomi materyaline ait parafin blokları arşivimizde bulunmayan hastalar ve lenf nodu diseksiyonu yapılmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Seçilen hastalara ait klinikopatolojik özellikler kaydedildi. Arşiv materyalini oluşturan tüm preparatlar tekrar değerlendirildi ve vakalarda, 2019 basım tarihli, Kadın Genital Tümörleri DSÖ Sınıflaması (2019, 5. Basım) kitabında belirtilen kriterlere göre tanı teyidi yapıldı.

3.3.İNCELENEN PARAMETRELER

Çalışmamızda değerlendirilecek klinik parametreler yaş ve evre (FIGO 2009), histopatolojik parametreler ise tümörün histolojik tipi, histolojik derecesi (FIGO 2009), myometrial invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı olarak belirlendi.

İstatistiksel analizler yapılırken histolojik tipler hem endometrioid tip endometrial karsinom, seröz karsinom/ berrak hücreli karsinom, karsinosarkom olarak 3 ayrı grupta incelendi, hem de endometrioid ve nonendometrioid (seröz karsinom,

berrak hücreli karsinom ve karsinosarkom) olmak üzere 2 grup şeklinde değerlendirildi.

Histolojik derece sadece endometrioid tip endometrial karsinomlarda incelendi. FIGO derece 1 ve FIGO derece 2 olarak gruplandırıldı.

Myometrial invazyon, iç ½ invazyon ve dış ½ invazyon şeklinde 2 grup halinde ve lenf nodları reaktif ve metastatik şeklinde 2 grup olarak incelemeye alındı.

Çalışma grubumuzda evre 2, evre 3 ve evre 4 tümörlerin sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel analizler yapılırken önce evre 1A, evre 1B ve evre 2-3-4 tümörler olacak şekilde 3 grup şeklinde değerlendirme yapıldı. Ayrıca evre 1A ve evre 1B birleştirilerek erken evre, evre 2-3-4 tümörler ileri evre olarak sınıflandırılıp tekrar değerlendirmeye dahil edildi.

3.4.BLOK HAZIRLANMASI

Tümörün en derin invazyon alanını ve karsinosarkomlarda her iki tümör tipini içeren bloklar seçildi. Ayrıca nekrozun olmadığı ya da az olduğu tümör bloklarının seçilmesine özen gösterildi. Doku mikroarray (DMA) yöntemi uygulanmak üzere, immünohistokimyasal inceleme için uygun özellikte 3 mm çaplı tümör alanları preparatlar üzerinde işaretlendi. Preparatlar üzerinde işaretlenmiş tümör alanlarına parafin blokta karşılık gelen bölgeler, 3 mm çaplı punch biyopsi aparatı (Kai Medical) ile parafin bloktan ayrıldı. Ayrılan dokular, bir blokta 15 adet doku olacak şekilde sistematik olarak parafine gömülerek yeni parafin bloklar oluşturuldu. Olgularda immünohistokimyasal heterojenite olabilmesi ihtimaline karşılık her hastaya ait 3'er doku gömüldü. 82 hastadan elde edilen toplam 246 adet tümör dokusu, 17 adet parafin blokta bloklandı. Bloklama sırasında olgular, biyopsi protokol numaraları gözetilip haritalanarak sıralandı.

3.5.İMMÜNHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA

Sağlıklı immünohistokimyasal değerlendirme yapılabilmesi için kontrol blokları belirlendi. Spermatogenezin tüm aşamalarında normal seminifer tübüllerde MDC-1 ile nükleer ekspresyon izlendiğinden, MDC-1 antikoru için normal testis dokusu ve MSI analizi için normal kolon dokusuna ait parafin bloklar kontrol bloğu

olarak seçildi. Bu kontrol blokları kullanılarak antikorlar için ideal yöntem ile dilüsyon oranları ve inkübasyon süreleri ayarlandı.

Doku mikroarray yöntemi ile hazırlanmış parafin bloklardan, pozitif yüklü Poli-L-lizinli lamlara 3-5 µm kalınlıkta tam yüz kesitler alındı. Hazırlanan kesitler daha önceden ayarlanmış 80°C etüvde 15 dakika deparafinize edildi. MDC-1(1/200 dilüsyon) ile Ventana Benchmark XT IHC/ISH otomatik boyama cihazında Optiview DAB IHC Detection Kiti kullanılarak aşağıda belirtilen protokol ile çalışmalar tamamlandı. MDC-1 antikoru için önerilern uygulama protokolü tablo 6'da gösterilmiştir. Çalışması biten preparatlar yıkanarak etüvde kurutuldu. Lamel kapaması yapıldı.

Tablo 6. MDC-1 antikoru için önerilen uygulama protokolü

1	Deparafinizasyon
2	Antijen "retrieval" (EDTA "Cell Conditioning 1 (CC1) ile 36 dakika inkübasyon
3	Primer antikor (Anti-MDC-1) ile 32 dakika inkübasyon
4	Zemin boyaması için H&E ile 12 dakika inkübasyon
5	Zıt boyama için "Bluing Reagent" ile 4 dakika inkübasyon

Mikrosatellit instabilite için çalışılan primer antikorlara ait bilgiler tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Mikrosatellit instabilite için çalışmamızda kullanılan immünohistokimyasal antikorlara ait bilgiler

Antikor	Klon	Firma
Anti-MLH1 fare moloklonal antikoru*	M1	Ventana Medical Systems
Anti-MSH2 fare moloklonal antikoru*	G219-1129	Ventana Medical Systems
Anti-MSH6 tavşan moloklonal antikoru*	SP93	Ventana Medical Systems
Anti-PMS2 fare moloklonal antikoru*	A16-4	Ventana Medical Systems
*Ventana BenchMark ULTRA otomatik boyama cihazında çalışılmıştır.		

3.6. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Çalışmamızda, MSI değerlendirilmesinde; MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 antikorları için nükleer boyanma esas alındı. Tümör dokusu içerisindeki endometrial stromal elemanlar ve lenfositler pozitif iç kontrol olarak ayrıca lamlara çekilen normal kolon mukozasına ait doku örnekleri pozitif dış kontrol olarak kullanıldı. Tümör hücre nükleuslarında ekspresyon olması, ilgili MMR proteininin korunduğunu gösterdi ve mikrosatellit stabilite (MSS) olarak değerlendirildi.Literatürde yer alan önceki çalışmalara benzer olarak (72, 73), 4 antikordan herhangi birinde total nükleer ekspresyon kaybı MSI olarak değerlendirildi. Yamasal boyanmalar ise korunmuş nükleer ekspresyon olarak değerlendirmeye alındı (Şekil 7-9)

MDC-1 antikoru için de nükleer ekspresyon dikkate alındı. Normal seminifer tübüller spermatogenezin tüm aşamalarında MDC-1 ile pozitif nükleer ekspresyon gösterdiği için normal testis dokusu pozitif dış kontrol olarak kullanıldı. Tümör hücrelerindeki MDC-1 ekspresyonu için ekspresyon yüzdesi ve ekspresyon şiddeti ayrı ayrı değerlendirilerek 2 farklı skorlama yapıldı. Ekspresyon yüzdesi dikkate alındığında Patel ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde eşik değer %10 olarak alındı (61). Ekspresyon şiddeti dikkate alındığında ise Merentıtıs ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde negatif, zayıf, güçlü şeklinde skorlandı (73). Ayrıca MDC-1 negatif ve MDC-1 pozitif olacak şekilde 2 grup halinde de değerlendirmeye dahil edildi (Şekil 10-14).

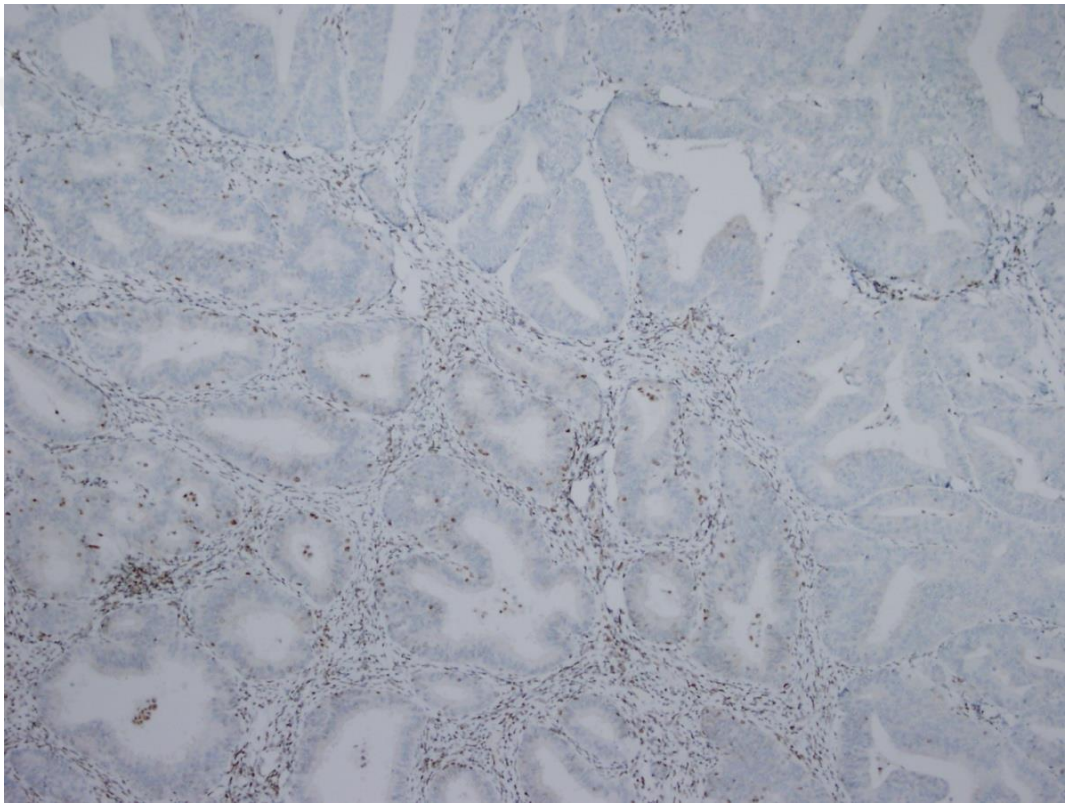
MDC-1'in ekspresyon şiddetine göre skorlanma kriterleri tablo 8'de, ekspresyon yüzdesine göre skorlanma kriterleri tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 8. MDC-1'in ekspresyon şiddetine göre skorlanma kriterleri

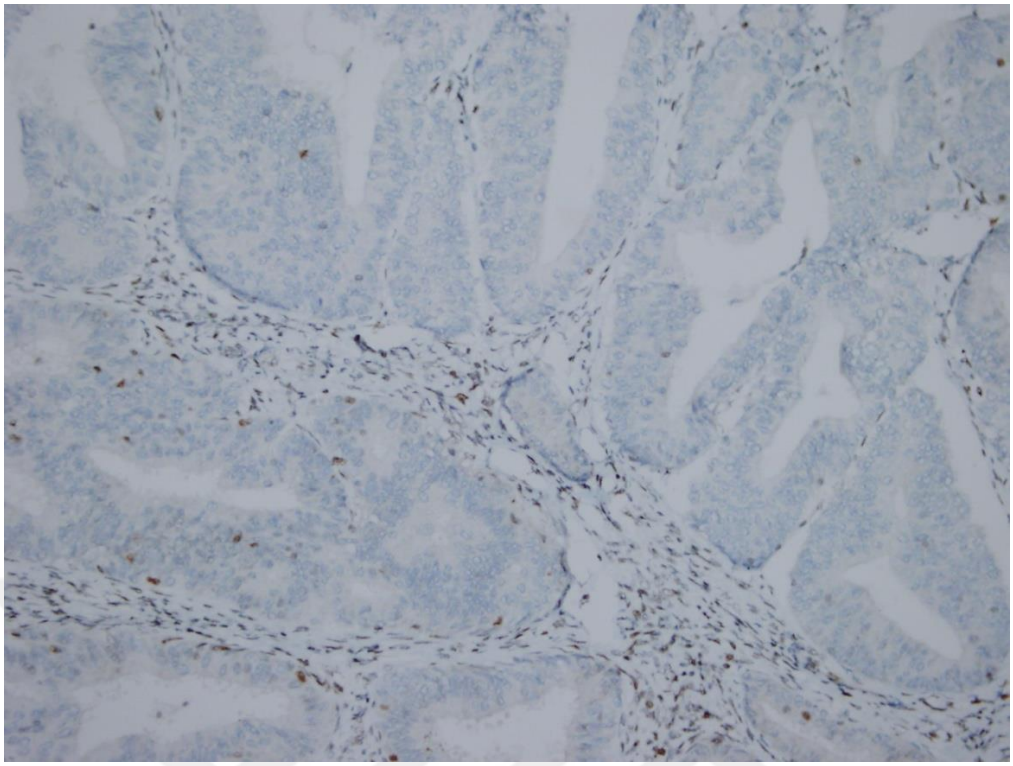
MDC1 SKOR	
Negatif	Tümör hücrelerinde nükleer ekspresyon yok
Zayıf	Tümör hücrelerinde fokal soluk nükleer ekspresyon
Güçlü	Tümör hücrelerinde yaygın kuvvetli nükleer ekspresyon

Tablo 9. MDC-1'in ekspresyon yüzdesine göre skorlanma kriterleri

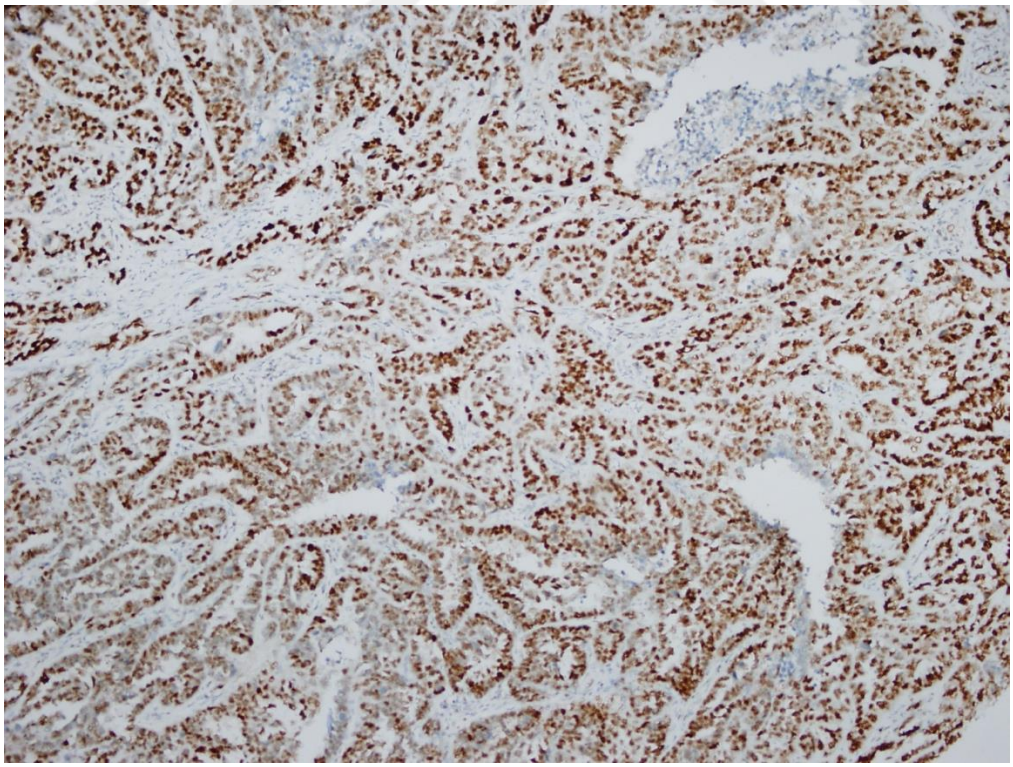
MDC-1 SKOR	
0	Tümör hücre nükleuslarında ekspresyon yok
1	%10'dan az tümör hücresinde nükleer ekspresyon
2	%10'dan fazla tümör hücresinde nükleer ekspresyon



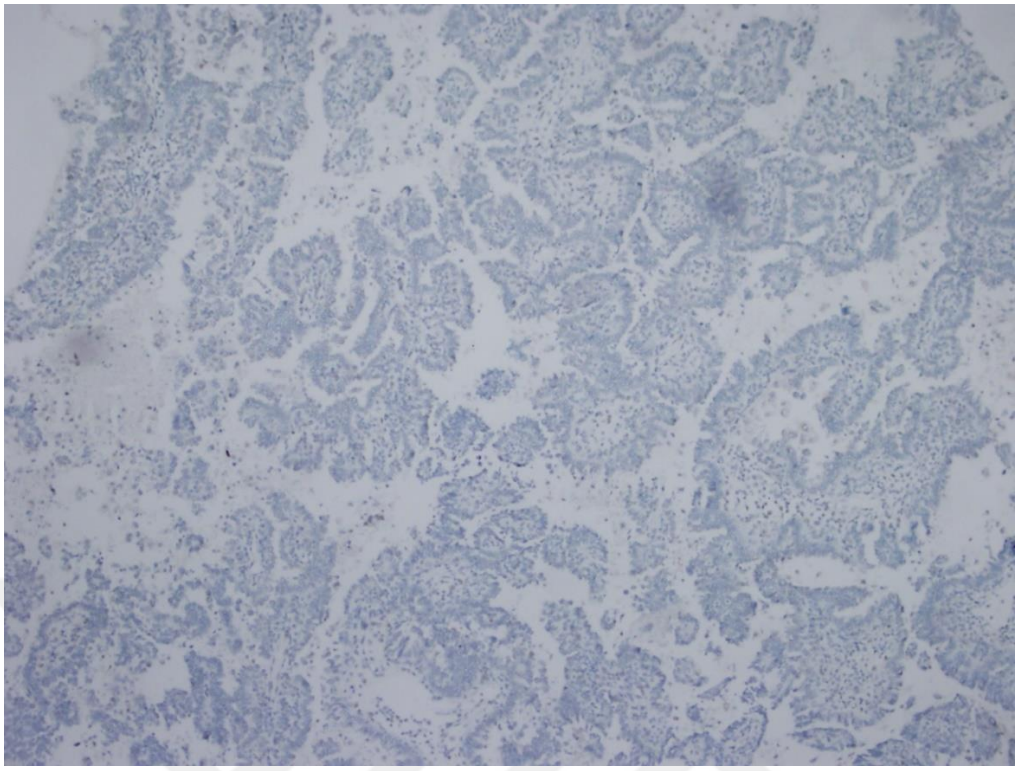
Şekil 7. Endometrioid karsinom olgusunda MLH-1 ile tümörde total ekspresyon kaybı (internal kontrol olan lenfositlerde pozitif) (x100)



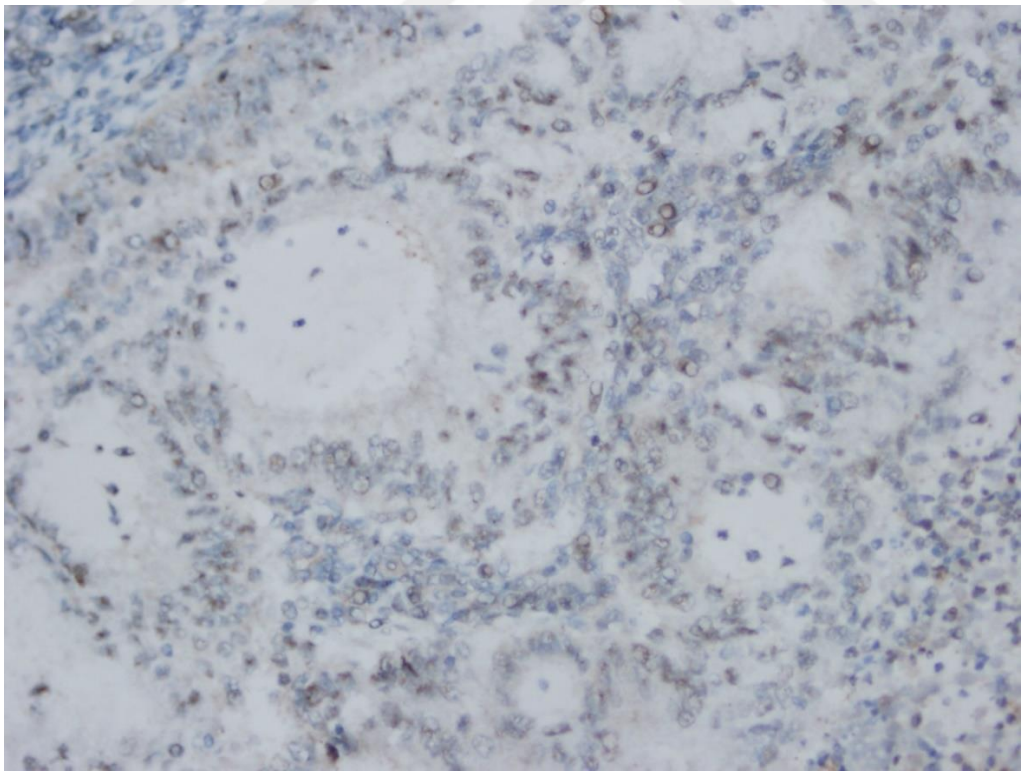
Şekil 8. Endometrioid karsinom olgusunda MSH-2 ile tümörde total ekspresyon kaybı (internal kontrol olan lenfositlerde kuvvetli pozitif) (x400)



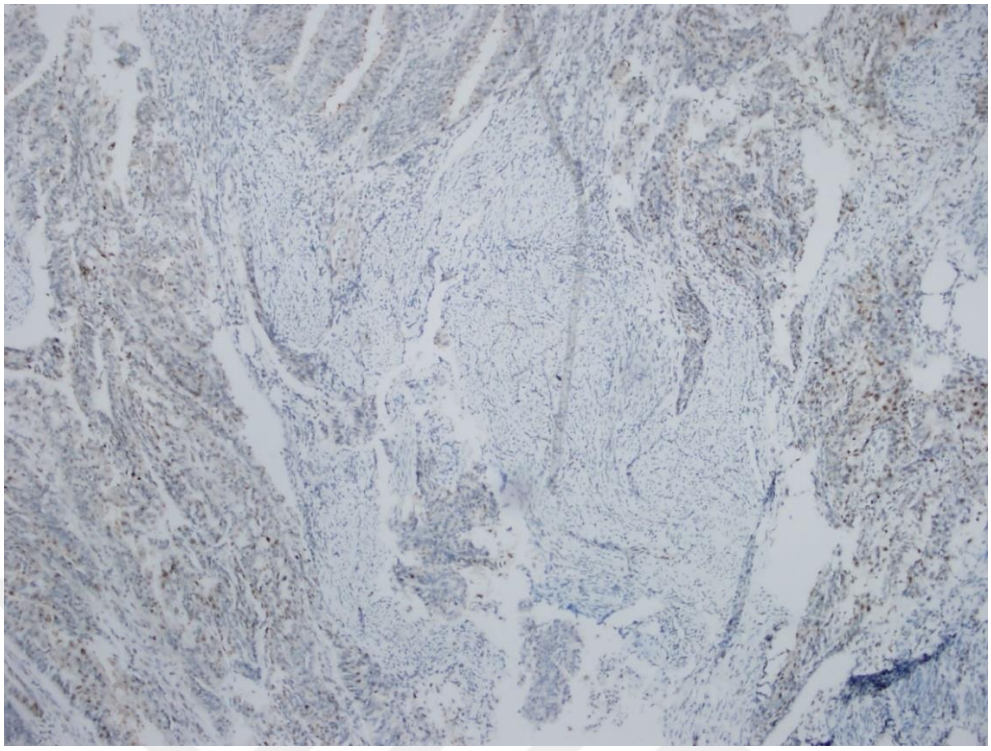
Şekil 9. Endometrioid karsinom olgusunda hem tümörde hem de stromal hücrelerde PMS-2 ile kuvvetli pozitiflik (x100)



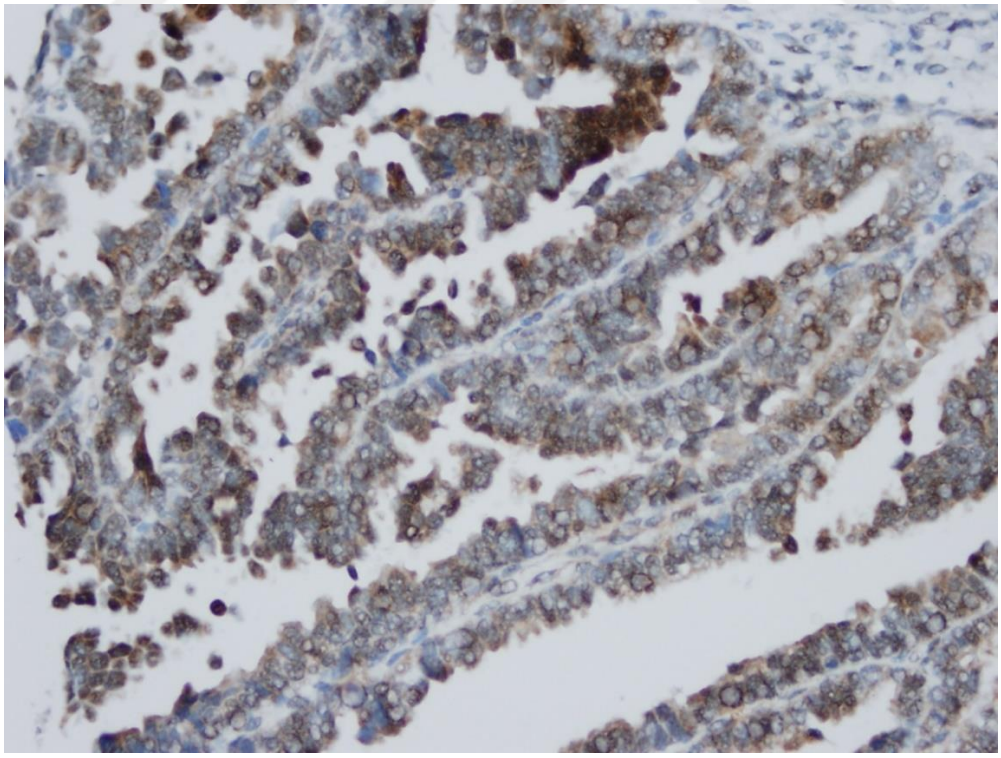
Şekil 10. MDC-1 negatif seröz karsinom olgusu (x100)



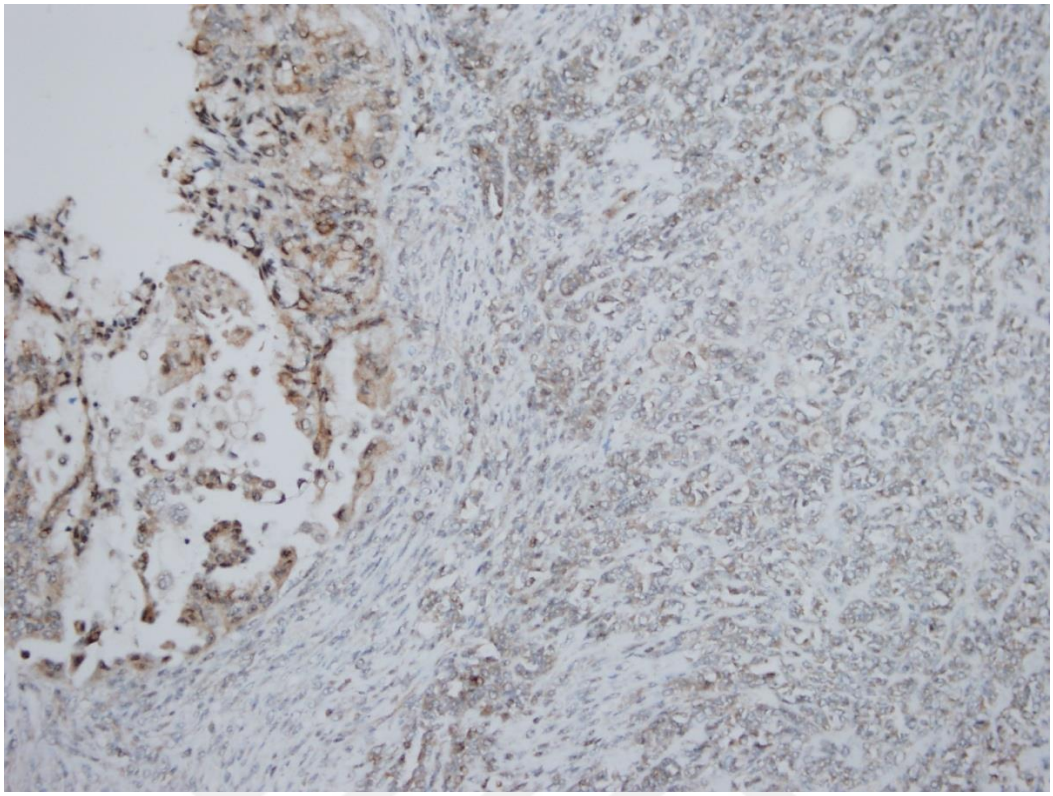
Şekil 11. Endometrioid karsinom olgusunda MDC-1 ile zayıf nükleer ekspresyon (x400)



Şekil 12. Endometrioid karsinom olgusunda MDC-1 ile yaygın şiddetli ekspresyon (x100)



Şekil 13. Büyük büyütmede MDC-1 ile şiddetli nükleer ekspresyon gösteren seröz karsinom olgusu (x400)



Şekil 14. Hem karsinomatöz hem de sarkomatöz komponentte MDC-1 ile nükleer ekspresyon gösteren karsinosarkom olgusu (x200)

İmmünohistokimyasal değerlendirmeler, hastaların klinik özelliklerinden habersiz olarak, birinci araştırmacı (Dr. E.E) ve birinci araştırmadan bağımsız olarak ikinci araştırmacı (Dr. G.B.D) tarafından yapıldı ve istatistiksel değerlendirmede iki araştırmacının verilerinin ortalaması ile elde edilen sonuçlar kullanıldı.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle, varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kesikli sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma biçiminde ifade edilirken, kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile, ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkların önemliliği ise Tek-yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ile incelendi. Aksi

belirtilmedikçe kategorik verilerin analizlerinde Pearson'un χ^2 testi kullanıldı. 2x2'lik çapraz tablolarda gözelerin en az ¼'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testiyle değerlendirilirken beklenen frekansın 5-25 arasında olduğu durumlarda ise Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi kullanıldı. RxC (satır ya da kolondaki kategorik değişkenlerden en az birinin ikiden fazla sonuçlu olması durumunda) çapraz tablolarda gözelerin en az ¼'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda ise söz konusu kategorik veriler Fisher Freeman Halton testiyle değerlendirildi. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olguların yaş, histolojik tip, endometrioid tip adenokarsinomlar için FIGO grade, myometrial invazyon durumu, lenf nodu tutulumu ve FIGO evresi gibi demografik, klinik ve histopatolojik özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Olguların yaşı, FIGO evresi ve histopatolojik özellikleri

	n=82
Yaş (yıl)	62,2±10,2
Yaş aralığı (yıl)	35-89
Histolojik tip	
Endometrioid karsinom	44 (%53,7)
Seröz karsinom	17 (%20,7)
Berrak hücreli karsinom	3 (%3,6)
Karsinosarkom	18 (%22,0)
Grade (Derece)	
1	22 (%50,0)
2	22 (%50,0)
Myometrial invazyon	
Dış ½	36 (%43,9)
İç ½	46 (%56,1)
Lenf nodu	
Reaktif	69 (%84,1)
Metastaz	13 (%15,9)
Evre	
1A	37 (%45,1)
1B	19 (%23,2)
2	9 (%11,0)
3	16 (%19,5)
4	1 (%1,2)

Evre 1A, evre 1B, evre 2-3-4 gruplara göre olguların yaşı, histolojik tipi, histolojik derecesi, lenf nodu tutulumu ve MMR proteinleri ile ekspresyon durumu yönünden dağılımları tablo 11'de bulunmaktadır.

Tablo 11. Evrelerine göre olguların yaşı ve histopatolojik özellikleri

	Evre 1A (n=37)	**Evre 1B (n=19)**	**Evre 2-3-4 (n=26)**
Yaş (yıl)	59,7±10,9	62,9±7,3	65,2±10,5
Histolojik tip			
Endometrioid	23 (%62,2)	11 (%57,8)	10 (%38,5)
Seröz / Berrak hücreli	6 (%16,2)	4 (%21,1)	10 (%38,5)
Karsinosarkom	8 (%21,6)	4 (%21,1)	6 (%23,0)
Histolojik tip			
Endometrioid	23 (%62,2)	11 (%57,8)	10 (%38,5)
Nonendometrioid	14 (%37,8)	8 (%42,2)	16 (%61,5)
Grade (Derece)			
1	14 (%60,9)	4 (%36,4)	4 (%40,0)
2	9 (%39,1)	7 (%63,6)	6 (%60,0)
Lenf nodu			
Reaktif	37 (%100,0)	19 (%100,0)	13 (%50,0)
Metastaz	0 (%0,0)	0 (%0,0)	13 (%50,0)
MMR durumu			
MSI	13 (%35,1)	7 (%36,8)	10 (%38,5)
MSS	24 (%64,9)	12 (%63,2)	16 (%61,5)

Çalışmamızdaki vaka sayısının azlığı nedeniyle Evre 1A ve Evre 1B gruplar birlikte erken evre başlığı altında toplanmıştır. Erken evre ve ileri evre gruplara göre olguların yaş ortalaması, histolojik tipi, histolojik derecesi, lenf nodu tutulumu ve MMR proteinleri ile ekspresyon durumu açısından dağılımları tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Erken evre ve ileri evre gruplara göre olguların yaşı ve histopatolojik özellikleri

	Erken evre (n=56)	**İleri evre (n=26)**
Yaş (yıl)	60,7±9,8	65,2±10,5
Histolojik tip		
Endometrioid	34 (%60,7)	10 (%38,5)
Seröz / Berrak hücreli	10 (%17,9)	10 (%38,5)
Karsinosarkom	12 (%21,4)	6 (%23,0)
Histolojik tip		
Endometrioid	34 (%60,7)	10 (%38,5)
Nonendometrioid	22 (%39,3)	16 (%61,5)
Grade (Derece)		
1	18 (%52,9)	4 (%40,0)
2	16 (%47,1)	6 (%60,0)
Lenf nodu		
Reaktif	56 (%100,0)	13 (%50,0)
Metastaz	0 (%0,0)	13 (%50,0)
MMR durumu		
MSI	20 (%35,7)	10 (%38,5)
MSS	36 (%64,3)	16 (%61,5)

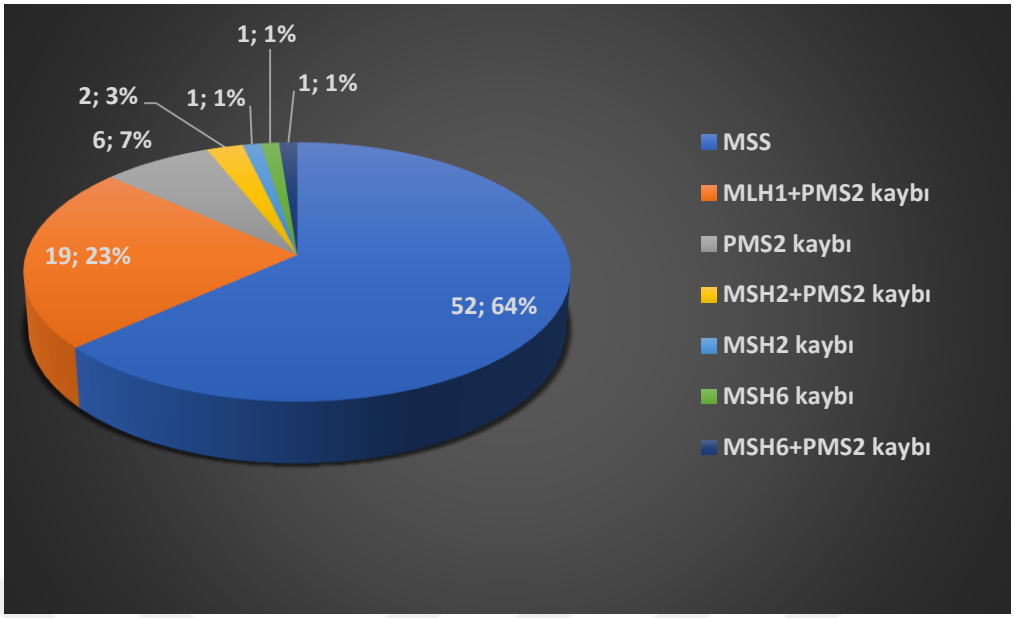
Tablo 13'te 82 olgunun MMR proteinleri açısından ekspresyon sonuçları verilmiş olup ayrıca MSI görülen 30 olgunun 4 MMR proteini için ekspresyon durumlarına ait frekans dağılımları bulunmaktadır.

Tablo 13. 82 olgunun MMR proteinleri açısından ekspresyon sonuçları

	n=82
MSI DURUMU	
MSS	52 (%63,4)
MSI	30 (%36,6)
MLH-1	
Negatif	19 (%63,3)
Pozitif	11 (%36,7)
MSH-2	
Negatif	3 (%10,0)
Pozitif	27 (%90,0)
MSH-6	
Negatif	2 (%6,7)
Pozitif	28 (%93,3)
PMS-2	
Negatif	28 (%93,3)
Pozitif	2 (%6,7)

Mikrosatellit instabilite açısından değerlendirilen 82 olgunun 30 tanesinde (%36,6) en az 1 MMR proteininde ekspresyon kaybı görülmüş ve bu mikrosatellit instabilite lehine yorumlanmıştır. Mikrosatellit instabilite lehine yorumlanan olgularda MMR proteinlerinde ekspresyon kayıplarının dağılımı (Şekil 15);

- 19 olguda eş zamanlı MLH1 ve PMS2 ekspresyonlarının kaybı,
- 6 olguda izole PMS2 ekspresyon kaybı,
- 2 olguda eş zamanlı MSH2 ve PMS2 ekspresyonlarının kaybı,
- 1 olguda izole MSH2 ekspresyon kaybı,
- 1 olguda izole MSH6 ekspresyon kaybı,
- 1 olguda eş zamanlı MSH6 ve PMS2 ekspresyonlarının kaybı şeklindedir.



Şekil 15. MMR proteinlerinde ekspresyon kayıplarının frekans dağılımları

Mikrosatellit instabil (MSI) grup ve mikrosatellit stabil (MSS) gruplara göre olguların yaşı, histopatolojik özellikleri ve FIGO evresi yönünden yapılan karşılaştırmalar tablo 14'te yer almaktadır. MSI ve MSS gruplar arasında sırasıyla; yaş ortalamaları, histolojik derece, lenf nodu tutulumu ve evre açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Bununla beraber istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasına rağmen, MSI görülen tümörlerdeki yaş ortalaması, MSS tümörlerle karşılaştırıldığında daha düşük bulundu ($p=0,069$).

Tablo 14. MSI ve MSS gruplara göre olguların yaşı, FIGO evresi ve histopatolojik özellikleri

	MSI (n=30)	MSS (n=52)	p-değeri
Yaş (yıl)	59,5±9,5	63,7±10,4	0,069†
Histolojik tip			0,074‡
Endometrioid	21 (%70,0)	23 (%44,2)	
Seröz / Berrak hücreli	4 (%13,3)	16 (%30,8)	
Karsinosarkom	5 (%16,7)	13 (%25,0)	
Grade (Derece)			>0,999¶
1	11 (%52,4)	11 (%47,8)	
2	10 (%47,6)	12 (%52,2)	
Lenf nodu			0,119¥
Reaktif	28 (%93,3)	41 (%78,8)	
Metastaz	2 (%6,7)	11 (%21,2)	
Evre			0,957‡
1A	13 (%43,3)	24 (%46,2)	
1B	7 (%23,3)	12 (%23,1)	
2-3-4	10 (%33,3)	16 (%30,8)	
Evre			>0,999‡
Erken	20 (%66,7)	36 (%69,3)	
İleri	10 (%33,3)	16 (%30,7)	

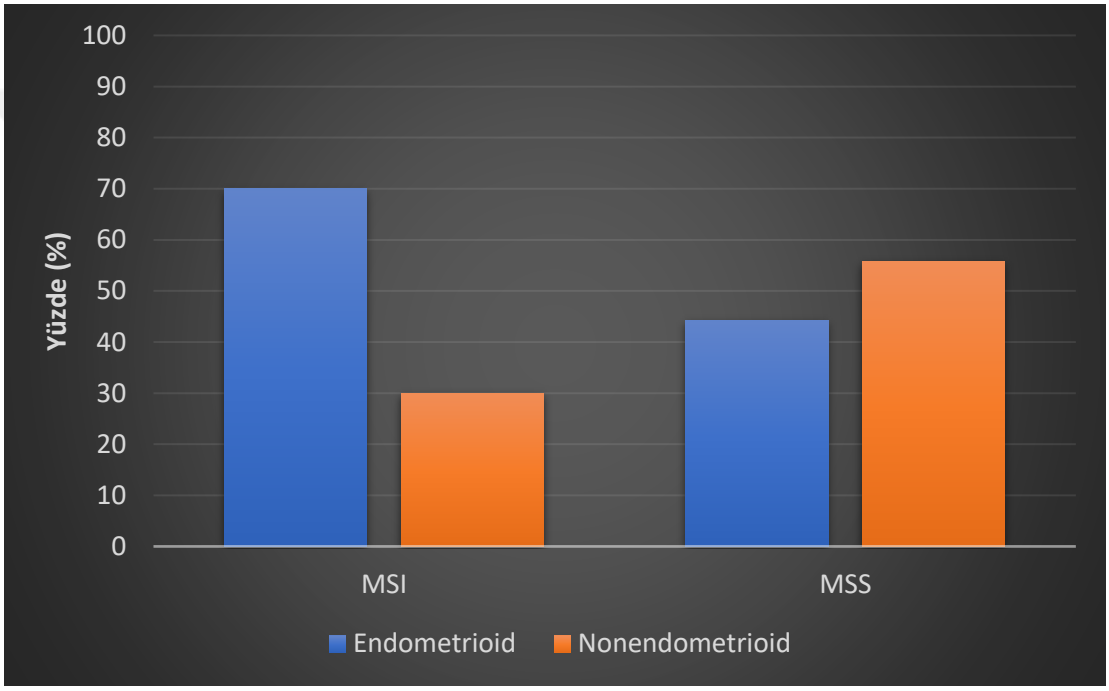
† Student's t testi, ‡ Pearson'un χ^2 testi, ¶ Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, ¥ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Çalışmamızda vakalar histolojik tip açısından endometrioid tip endometrial karsinom, seröz/berrak hücreli karsinom ve karsinosarkomlar olarak 3 sınıfa ayrılarak istatistiksel analiz yapıldığında MSI ve MSS gruplara göre istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12). Ancak gruplar endometrioid ve nonendometrioid olarak sınıflandırıldığında MSI görülen olgularda, endometrioid tip endometrial karsinomların oranı, nonendometrioid gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,043) (bkz Şekil 16). Mikrosatellit instabilite durumu ile endometrioid ve nonendometrioid olarak sınıflandırılan histolojik tip karşılaştırması tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Endometrium kanserlerinin histolojik alt tiplerine göre mikrosatellit instabilite durumu

	MSI (n=30)	MSS (n=52)	p-değeri
Histolojik tip			**0,043¶**
Endometiroid	21 (%70,0)	23 (%44,2)	
Nonendometiroid	9 (%30,0)	29 (%55,8)	

† Student's t testi, ‡ Pearson'un χ^2 testi, ¶ Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, ¥ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.



Şekil 16. MSI ve MSS gruplara göre, endometrioid ve nonendometrioid tiplerin yüzde olarak dağılımları

Çalışmamızdaki olgular, MDC-1 ile ekspresyon yüzdesine ve ekspresyon şiddetine göre ayrı ayrı skorlanmış, ayrıca MDC-1 negatif ve MDC-1 pozitif olmak üzere 2 grup halinde karşılaştırmalar yapılmıştır. Olguların MDC-1 ile ekspresyon sonuçlarına yönelik frekans dağılımları tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Olguların MDC-1 ile ekspresyon sonuçları

	n=82
MDC-1 skoru	
0	33 (%40,2)
1	30 (%36,6)
2	19 (%23,2)
MDC-1 boyanma	
Negatif	33 (%40,2)
Pozitif	49 (%59,8)
MDC-1 boyanma derecesi	
Negatif	33 (%40,2)
Zayıf	31 (%37,8)
Güçlü	18 (%22,0)

Ekspresyon yüzdesi dikkate alınarak belirlenen MDC-1 skorlarına göre olguların yaşı, FIGO evresi ve histopatolojik özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar tablo 17'de yer almaktadır.

MDC-1 antikoru ile nükleer ekspresyon göstermeyen olgular skor 0,

%10'un altında nükleer ekspresyon gösteren olgular skor 1,

%10'un üzerinde nükleer ekspresyon gösteren olgular skor 2 olarak gruplandı.

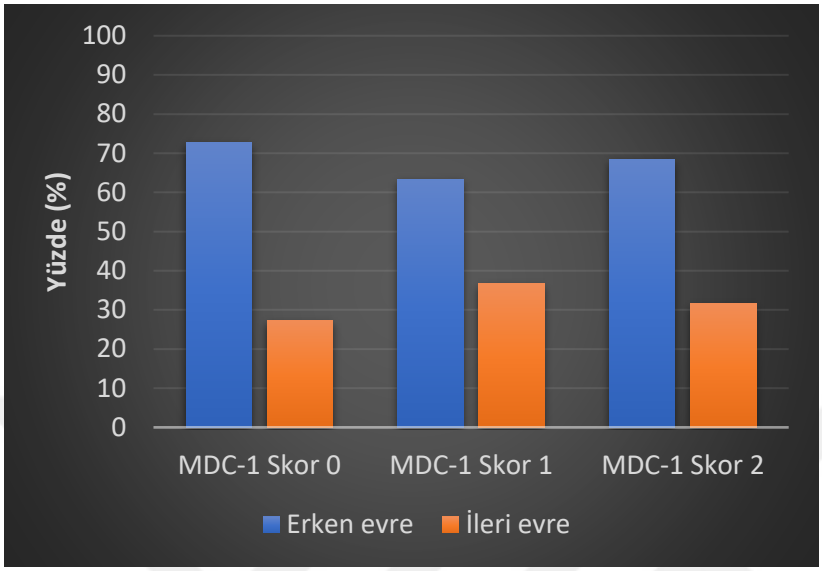
MDC-1 skor 0, skor 1 ve skor 2 gruplar arasında sırasıyla; yaş ortalamaları, histolojik tip, histolojik derece, lenf nodu tutulumu, FIGO evresi ve MMR proteinleri ile boyanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 17. MDC-1 ekspresyon yüzdesine göre olguların yaşı, FIGO evresi ve histopatolojik özellikleri

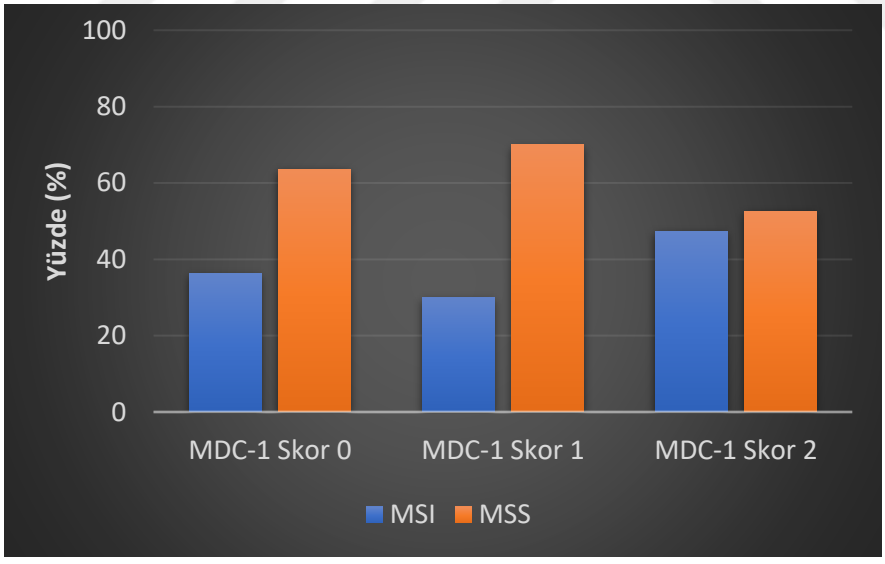
	Skor 0 (n=33)	Skor 1 (n=30)	Skor 2 (n=19)	p-değeri
Yaş (yıl)	64,1±7,4	62,4±11,4	58,3±11,7	0,132†
Histolojik tip				0,167‡
Endometrioid	15 (%45,5)	17 (%56,7)	12 (%63,2)	
Seröz / Berrak hücreli	11 (%33,3)	8 (%26,7)	1 (%5,2)	
Karsinosarkom	7 (%21,2)	5 (%16,6)	6 (%31,6)	
Histolojik tip				0,436¶
Endometrioid	15 (%45,5)	17 (%56,7)	12 (%63,2)	
Nonendometrioid	18 (%54,5)	13 (%43,3)	7 (%36,8)	
Grade (Derece)				0,559¶
1	9 (%60,0)	7 (%41,2)	6 (%50,0)	
2	6 (%40,0)	10 (%58,8)	6 (%50,0)	
Lenf nodu				0,296‡
Reaktif	30 (%90,9)	23 (%76,7)	16 (%84,2)	
Metastaz	3 (%9,1)	7 (%23,3)	3 (%15,8)	
Evre				0,732¶
1A	14 (%42,4)	13 (%43,3)	10 (%52,6)	
1B	10 (%30,3)	6 (%20,0)	3 (%15,8)	
2-3-4	9 (%27,3)	11 (%36,7)	6 (%31,6)	
Evre				0,687¶
Erken	24 (%72,7)	19 (%63,3)	13 (%68,4)	
İleri	9 (%27,3)	11 (%36,7)	6 (%31,6)	
MMR durumu				0,470¶
MSI	12 (%36,4)	9 (%30,0)	9 (%47,4)	
MSS	21 (%63,6)	21 (%70,0)	10 (%52,6)	

† Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), ‡ Fisher Freeman Halton testi, ¶ Pearson'un χ^2 testi.

MDC-1 ekspresyon yüzdesine göre erken evre ve ileri evre grupların yüzde olarak dağılımları şekil 17'de, MDC-1 ekspresyon yüzdesine göre MSI ve MSS tümörlerin yüzde olarak dağılımları ise şekil 18'de görülmektedir.



Şekil 17. MDC-1 ekspresyon yüzdesine göre olguların evre (erken vs ileri) yönünden dağılımları



Şekil 18. MDC-1 ekspresyon yüzdesine göre olguların mikrosatellit instabilite durumlarına ilişkin dağılımları

Ekspresyon şiddeti dikkate alınarak yapılan MDC-1 skorlamasına göre olguların yaşı, FIGO evresi ve histopatolojik özellikleri açısından yapılan

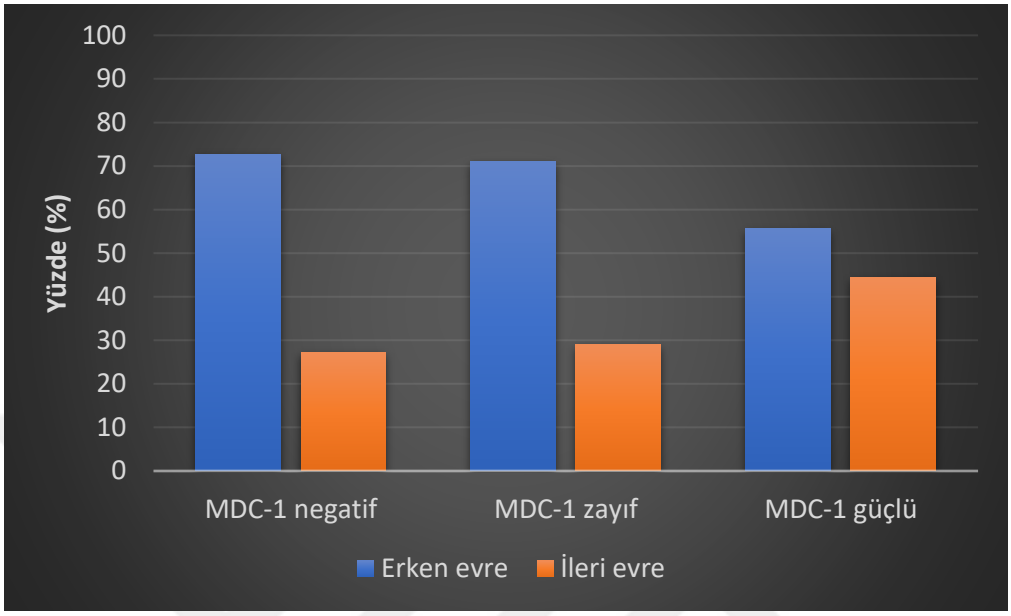
karşılaştırmalar tablo 18'de özetlenmiştir. MDC-1 negatif, MDC-1 ile zayıf nükleer ekspresyon gösteren ve MDC-1 ile şiddetli nükleer ekspresyon gösteren gruplar arasında sırasıyla; yaş ortalamaları, histolojik tip, histolojik derece, lenf nodu tutulumu, FIGO evresi ve MMR proteinleri boyanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 18. MDC-1 ile ekspresyon şiddetine göre olguların yaşı, FIGO evresi ve histopatolojik özellikleri

	Negatif (n=33)	Zayıf (n=31)	Güçlü (n=18)	p-değeri
Yaş (yıl)	64,1±7,4	62,6±11,4	57,7±11,6	0,093†
Histolojik tip				0,506‡
Endometrioid	15 (%45,5)	17 (%54,8)	12 (%66,7)	
Seröz / Berrak hücreli	11 (%33,3)	7 (%22,6)	2 (%11,1)	
Karsinosarkom	7 (%21,2)	7 (%22,6)	4 (%22,2)	
Histolojik tip				0,381¶
Endometrioid	15 (%45,5)	17 (%54,8)	12 (%66,7)	
Nonendometrioid	18 (%54,5)	14 (%45,2)	6 (%33,3)	
Grade (Derece)				0,651¶
1	9 (%60,0)	8 (%47,1)	5 (%41,7)	
2	6 (%40,0)	9 (%52,9)	7 (58,3)	
Lenf nodu				0,342‡
Reaktif	30 (%90,9)	24 (%77,4)	15 (%83,3)	
Metastaz	3 (%9,1)	7 (%22,6)	3 (%16,7)	
Evre				0,345¶
1A	14 (%42,4)	14 (%45,2)	9 (%50,0)	
1B	10 (%30,3)	8 (%25,8)	1 (%5,6)	
2-3-4	9 (%27,3)	9 (%29,0)	8 (%44,4)	
Evre				0,443¶
Erken	24 (%72,7)	22 (%71,0)	10 (%55,6)	
İleri	9 (%27,3)	9 (%29,0)	8 (%44,4)	
MMR durumu				>0,999¶
MSI	12 (%36,4)	11 (%35,5)	7 (%38,9)	
MSS	21 (%63,6)	20 (%64,5)	11 (%61,1)	

† Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), ‡ Fisher Freeman Halton testi, ¶ Pearson'un χ^2 testi.

MDC-1 ile ekspresyon şiddetine göre olguların evre yönünden yüzde olarak dağılımları şekil 19'da görülmektedir.



Şekil 19. MDC-1 ekspresyon şiddetine göre olguların evre (erken vs ileri) yönünden yüzde olarak dağılımları

MDC-1 antikoru ile ekspresyon yüzdesi ve ekspresyon şiddeti ayrı ayrı sınıflandırılıp istatistiksel değerlendirmeler yapıldıktan sonra, MDC-1 sonucu negatif ve pozitif olarak da gruplandırılmış ve değerlendirmeye alınmıştır. MDC-1 negatif ve MDC-1 pozitif gruplara göre olguların yaşı, FIGO evresi ve histopatolojik özellikleri açısından yapılan karşılaştırmalar tablo 19'da verilmiştir. MDC-1 negatif olan grup ile MDC-1 pozitif olan grup arasında sırasıyla; yaş ortalamaları, histolojik tip, histolojik derece, lenf nodu tutulumu, FIGO evresi ve MMR proteinleri boyanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark izlenmedi ($p>0,05$). İstatatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemesine rağmen, MDC-1 ekspresyon kaybı gösteren vakaların yaş ortalamasının, MDC-1 pozitif vakalara göre daha yüksek olduğu dikkati çekti.

Tablo 19. MDC-1 antikoru ile ekspresyon durumuna göre olguların yaşı, FIGO evresi ve histopatolojik özellikleri

	Negatif (n=33)	Pozitif (n=49)	p-değeri
Yaş (yıl)	64,1±7,4	60,8±11,6	0,116†
Histolojik tip			0,298‡
Endometrioid	15 (%45,5)	29 (%59,2)	
Seröz / Berrak hücreli	11 (%33,3)	9 (%18,4)	
Karsinosarkom	7 (%21,2)	11 (%22,4)	
Histolojik tip			0,319¶
Endometrioid	15 (%45,5)	29 (%59,2)	
Nonendometrioid	18 (%54,5)	20 (%40,8)	
Grade (Derece)			0,525¶
1	9 (%60,0)	13 (%44,8)	
2	6 (%40,0)	16 (%55,2)	
Lenf nodu			0,286¶
Reaktif	30 (%90,9)	39 (%79,6)	
Metastaz	3 (%9,1)	10 (%20,4)	
Evre			0,480‡
1A	14 (%42,4)	23 (%46,9)	
1B	10 (%30,3)	9 (%18,4)	
2-3-4	9 (%27,3)	17 (%34,7)	
Evre			0,641¶
Erken	24 (%72,7)	32 (%65,3)	
İleri	9 (%27,3)	17 (%34,7)	
MMR durumu			>0,999¶
MSI	12 (%36,4)	18 (%36,7)	
MSS	21 (%63,6)	31 (%63,3)	

† Student's t testi, ‡ Pearson'un χ^2 testi, ¶ Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi.

5.TARTIŞMA

Endometrium kanseri Türkiye'de en sık görülen jinekolojik kanserdir (1). Kolorektal kanserlerde MSI varlığını inceleyen çok çalışma yapılmasına karşın, endometrium kanserlerinde MSI durumu inceleyen yeterli sayıda çalışma mevcut değildir (5, 74). Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda MDC-1'in DNA hasar yanıtındaki rolü nedeniyle, MDC-1 ekspresyon kaybının malign transformasyon ile sonuçlanabileceği ileri sürülmüştür (9).

Çalışmamızda endometrium kanseri olgularında, neoplastik hücrelerde MDC-1 ekspresyonunu ve MMR protein durumunu immünohistokimyasal olarak değerlendirdik ve klinik ve patolojik parametrelerle ilişkisini inceledik. Patolojik parametreler içerisinde histolojik tip, histolojik derece ve lenf nodu tutulumu bulunmakta olup klinik veriler içerisinde yaş ve FIGO evresi yer almaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama yaşı 62,2±10,2'dir ve 82 vakadan sadece 2 tanesi 40 yaş öncesi tanı almıştır. Literatürde 40 yaş öncesi premenapozal dönemde endometrium kanserinin nadir görüldüğü ve tanı anında ortalama hasta yaşının 65 olduğu bilgisi mevcuttur (19). Olgularımızın tanı anındaki yaş ortalaması literatürle uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızdaki tümörlerin % 53,7'si endometrioid tip endometrial karsinom, % 22'si karsinosarkom, % 20,7'si seröz karsinom ve % 3,6'sı berrak hücreli karsinomdan oluşmaktaydı. Literatürde de endometrium kanserlerinin histolojik alt tipleri içerisinde en yaygın görüleni endometrioid karsinomlardır. Seröz karsinomlar ve berrak hücreli karsinomlar tüm endometrium kanserlerinin %10'undan azını, karsinosarkomlar ise %5'inden azını oluşturmaktadır (2, 25). Mevcut çalışmamızdaki karsinosarkom ve seröz karsinom oranlarının yüksek olmasının nedeni vakaların histolojik alt tiplerinin seçilerek çalışmamıza dahil edilmesidir. Çalışmamızdaki yüksek karsinosarkom ve seröz karsinom oranları, hastanemize gelen kanser oranlarını yansıtmamaktadır.

Endometrium kanserlerinde en önemli prognostik parametre evredir (31). Bizim çalışmamıza dahil edilen 82 olgunun %68,3'ü evre 1, %11'i evre 2, %19,5'i evre 3 ve %1,2 'si evre 4 grup içerisinde yer almaktaydı. Yapılan çalışmalarda

endometrium kanserlerinin büyük bir bölümünün (%66-80) tanı aldığı sırada erken evrede olduğu bildirilmiştir (75). Taner ve arkadaşlarının endometrium karsinomlu olguların klinikopatolojik özelliklerini değerlendirdiği bir çalışmada da olguların % 83.7'si evre 1'de yer alırken, % 5.7'si evre 2, % 8.9'u evre 3 ve % 1.6'sı evre 4 özelliktedir (76). Olgularımızın evre dağılımı literatürle uyumludur.

Lynch sendromu 1966 yılında Lynch ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, MSI ise ilk kez Lynch sendromlu kişilerde gösterilmiştir (4, 77). Kolorektal kanserlerde MSI'nın prognostik önemi anlaşıldıktan sonra (74), jinekolojik maligniteler için de MSI ile ilgili çalışmaların sıklığı artmıştır. HNPCC ilişkili endometrium kanserlerinin yaklaşık %60'ında, sporadik endometrium kanseri vakalarının ise yaklaşık %25'inde MSI gözlenmektedir (5). Biz çalışmamızda 82 vakanın 30'unda en az bir MMR proteininde ekspresyon kaybı saptadık (%36,6). Black ve arkadaşları yaptığı benzer bir çalışmada MSI oranını %20 olarak bulurken (78), Yamashita ve arkadaşlarının çalışmasında MSI oranı %28,2 saptanmıştır (79). Bununla birlikte Merentitis ve arkadaşları MSI oranını %45.5, Garg ve arkadaşları ise %45 olarak bildirmişlerdir (72, 73). Dünya genelinde çalışmalar incelendiğinde, endometrium kanserlerindeki MSI oranındaki bu farkta, immünohistokimyasal olarak farklı MSI marker panelleri kullanılması, çalışma gruplarındaki vaka sayılarının değişiklikleri ve çalışmalara dahil edilen vakaların histolojik tiplerinin dikkate alınmamasının rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda MSI gösteren 30 olgunun 19 tanesinde (%63) eş zamanlı MLH1 ve PMS-2 ekspresyon kaybı izlendi ve bu en fazla gördüğümüz anormal protein ekspresyon modeliydi. İkinci sıklıkta gördüğümüz ekspresyon kaybı ise sadece PMS-2 kaybıydı ve %20 oranındaydı. 2019 yılında Pakistan'da sadece endometrioid tip endometrial karsinomların dahil edildiği bir çalışmada da %60 oranında MLH-1 ve PMS-2 kaybı izlenmiştir (36). Benzer şekilde Garg ve arkadaşları (72) ile Haruma ve arkadaşları da yaptıkları çalışmalarda en yaygın protein ekspresyon kaybının MLH-1 ve PMS-2 olduğunu göstermişlerdir (80). DNA yanlış eşleşme onarım sisteminde MLH-1 ve PMS-2'nin dimerleşerek kompleks oluşturduğu ve MLH-1 eskpresyon kayıplarına PMS-2 ekspresyon kaybının eşlik ettiği bilinmektedir (8). Bu nedenle çalışmamızda olduğu gibi en sık izlenen protein kaybının MLH-1 ve PMS-2 olması,

literatürdeki endometrium kanserlerindeki mikrosatellit instabilitenin % 75'inin MLH-1 metilasyonu ile ilişkili olduğu bilgisiyle uyumludur (43).

Endometrium kanserlerinde MSI ve hasta yaşı arasındaki ilişki ile ilgili literatürde birbiriyle çelişen sonuçlar mevcuttur. Biz çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber (p=0,069), MSI gösteren olguların yaşının (59,5± 9,5), MSS olgulara göre (63,7± 10,4) daha genç olduğunu gözlemledik. Çalışmamıza benzer şekilde, literatürde yer alan birçok çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da MSI gösteren olgulardaki yaş ortalamasının, MSS olgulara göre daha genç olduğu gösterilmiştir (44, 78, 79, 81). Bununla birlikte Şahintürk ve arkadaşları 2019'da yaptığı bir çalışmada MSI gösteren olguların istatistiksel anlamlı olarak daha genç yaşta olduğunu ortaya koymuştur (p=0,032). Aynı çalışmada MSI gösteren olgularda yaş ortalaması 58.6 iken, MSS tümör grubunun yaş ortalaması 63,7 idi (82). Buna karşılık Bilbao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise MSI gösteren olguların istatistiksel anlamlı olarak daha ileri yaşta olduğu bildirilmiştir (p=0,035) (83). HNPCC ilişkili endometrium kanserlerinin, sporadik endometrium kanserlerine göre daha genç yaşta ortaya çıktıkları bilinmektedir (41). Bu nedenle literatürdeki, mikrosatellit instabilite durumu ile hasta yaşı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalardaki farklı sonuçların, çalışmalara dahil edilen olgular arasındaki HNPCC sendromlu olguların sayısının bilinmiyor olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki MSI gösteren 30 olgunun, 21 tanesi (%70) endometrioid tip, 4 tanesi (%13,3) seröz/ berrak hücreli karsinom ve 5 tanesi (%16,7) de karsinosarkomdu. Daha sonra olgular endometrioid tip ve nonendometrioid tip olarak iki gruba ayrılıp istatistiksel analiz yapıldı ve MSI gösteren olgularda endometrioid tip endometrial karsinomların oranının, nonendometrioid gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu görüldü (p=0,043). Literatürdeki birçok çalışmada da endometrioid tip endometrial karsinomlarda, nonendometrioid tipe göre anlamlı olarak daha fazla MSI gözlendiği bildirilmiştir (78, 84-86). Kanopiene ve arkadaşları 2014'te 109 endometrium kanseri olgusuyla yaptığı bir çalışmada, 17 olguda MSI gözlediklerini ve bu olguların tamamının endometrioid tip endometrial karsinom olduğunu göstermiştir (87).

Çalışmamıza dahil edilen karsinosarkom olgularını ayrıca ele aldığımızda 18 olgunun 5'inde (%27) MSI gözledik. Amant ve arkadaşları ise 2001 yılında uterin sarkomlarda mikrosatellit instabilite durumunu araştırmış ve 21 karsinosarkom vakasının yalnızca 1 tanesinde (%5) MSI bildirmişlerdir (88). İki çalışma arasındaki bu farklılığın immünohistokimyasal olarak farklı MSI marker panelleri kullanılmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bununla beraber literatürde karsinosarkom vakalarında MSI görülme sıklığını inceleyen çalışma sayısı azdır. Bu konuda daha ileri bir yorum yapabilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda sadece endometrioid tip endometrial karsinomlarda FIGO derecelendirmesini istatistiksel olarak değerlendirdik ve çalışmamıza dahil edilen olgularda FIGO derece ile mikrosatellit instabilite durumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamadık. Literatürde yer alan önceki çalışmalarda, yüksek dereceli endometrium karsinomlarında istatistiksel anlamlı olarak MSI'nın daha sık gözlendiği ortaya konmuştur (83, 89-92). Steinbakk ve arkadaşları derece 1 tümörlerin %9'unda, derece 2 tümörlerin %23'ünde, derece 3 tümörlerin ise %30'unda MSI gözlemlemiştir (93). Benzer şekilde Kanopiene ve arkadaşları yaptıkları çalışmada derece 1 tümörlerin %5'inin, derece 2-3 tümörlerin ise %25'inin MSI içerdiğini göstermiştir (87). Literatürü incelediğimizde düşük dereceli tümörlerde MSI gösteren olguların istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (94, 95).

Evre açısından bakacak olursak MSI gösteren olguların %66,7'sinin erken evre (FIGO evre 1A-1B), %33,3'ünün ise ileri evre (FIGO evre 2-3-4) tümörler olduğunu gözlemledik; ancak farkın istatistiksel anlamlı olmadığını gördük. Zighelboim ve arkadaşlarının çalışmasında da bizim çalışmamızda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da MSI'nın erken evre olgularda daha sık izlendiği sonucuna varılmıştır (89). Bu bulguları destekleyen bir başka çalışma da Basil ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (96). Bu çalışmada istatistiksel anlamlı olarak, MSI gösteren tümörlerin, MSS olanlara göre 2,73 kat daha fazla erken evre hastalık ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Literatürde benzer şekilde MSI'nın daha sık erken evre tümörlerde izlendiğini gösteren çalışmalar (85, 91, 94) yanı sıra ileri evre tümörlerde daha fazla görüldüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur (82, 83). An ve arkadaşlarının 93 adet

endometrioid karsinom ve 7 adet seröz karsinomu dahil ettikleri çalışmada evre 1B-1C tümörlerin %27'sinde MSI gözlenirken, evre 2-3-4 tümörlerin %58'inde MSI gözlenmiştir (p=0,018) (90). İleri evre ile ilişki gösteren çalışmalarda, nonendometrioid tip karsinomların çalışmaya dahil edilmemiş olması ya da tüm vakalar içerisindeki oranın az olması dikkat çekicidir (82, 83, 90). Bizim çalışmamızda olduğu gibi MSI'nın erken evre tümörlerde daha sık izlenmiş olması, çalışmamıza dahil edilen nonendometrioid tiplerin hem ileri evre olması hem de daha az oranda MSI göstermeleri ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda lenf nodu tutulumu ile mikrosatellit instabilite durumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamasına rağmen (p=0,119), MSI gösteren olgularda (%6,7), MSS olgulara göre (%21,2) daha az oranda lenf nodu metastazı görüldü. Buna karşılık Şahintürk ve arkadaşları endometrioid karsinomlarda yaptıkları çalışmada MSI gösteren tümörlerde lenf nodu metastazının (%36,8), MSS olgulara göre (%10,4) istatistiksel anlamlı olarak daha fazla gözlendiğini vurgulamıştır (p=0,012) (82). İki çalışma arasındaki bu farkın, Şahintürk ve arkadaşlarının çalışmasında sadece endometrioid tip endometrial karsinomların yer alması ve bizim çalışmamızda yer alan nonendometrioid tip tümörlerin hem daha fazla lenf nodu tutulumu gösterme, hem de daha az MSI gösterme eğiliminden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Endometrium kanserlerinde MSI araştırılmasının önemli bir yararı immünoterapi imkanı sunmasıdır (48, 79). Yamashita ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmada MSS tümörlere kıyasla, MSI gösteren tümörlerde PD1- ve PDL-1'in anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuş (79), Howitt ve arkadaşları ise MSI tümörlerin, PD-1 yolunu hedefleyen immünoterapiler için mükemmel adaylar olduğu sonucunu ortaya koymuştur (97). Mikrosatellit instabilite gösteren endometrium kanseri vakalarında Pembrolizumab kullanımı FDA onaylı olup, verilerimiz doğrultusunda endometrium kanserlerinde immünoterapi seçeneği açısından immünohistokimyasal olarak MSI çalışılmasının yol gösterici olabileceği kanaatindeyiz.

Bazı yayınlarda MDC-1'in DNA hasar onarımındaki önemli rolü nedeniyle MDC-1 ekspresyonunun diğer DDR proteinleri gibi proonkojenik veya antionkojenik etkilere sahip olabileceği ileri sürülmüştür (65). Bartkova ve arkadaşları meme,

akciğer ve testiküler germ hücreli tümörlerde yaptığı çalışmada, normal meme ve akciğer dokusunda MDC-1 ile güçlü ekspresyon izlenirken, meme karsinomlarının %30'unda ve akciğer karsinomlarının %26'sında MDC-1 ile ekspresyon kaybı izlediklerini; bu verilerin MDC-1'in potansiyel bir tümör baskılayıcı olduğunu desteklediğini ileri sürdüler (9). Ancak çalışmaları incelendiğinde meme karsinomlarının %70'inde, akciğer karsinomlarının ise %74'ünde MDC-1 ile ekspresyon izlendiği ve bu nedenle MDC-1'i tümör baskılayıcı olarak desteklemek için yeterli kanıt ortaya koyamadıkları görülmektedir. Ayrıca çalışmalarındaki testiküler germ hücreli tümörlerde MDC-1 ile ekspresyon kaybı görülmemesi de dikkat çekicidir (9). Bizim çalışmamızda ise 82 endometrium kanserinin 33'ünde (%40,2) MDC-1 negatifken, 49 olguda (%59.8) MDC-1 ekspresyonu gözlemledik. Kesin olmamakla beraber MDC-1'in potansiyel tümör baskılayıcı gen olduğuna dair görüşleri destekleyen bir bulgu izlenmemiştir. Bu tez çalışması devam ederken yayınlanan yeni bir çalışmada Merentitis ve arkadaşları, endometrium kanserlerinde MDC-1 ekspresyonunu incelediler ve 426 endometrium karsinomunun yalnızca 38 tanesinde (%8,9) MDC-1 ekspresyon kaybı bildirdiler (73). Bununla birlikte Yuan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 39 servikal kanserin %61.5'inde yüksek MDC-1 seviyesi izlenmiştir (64). Yine benzer şekilde laringeal skuamoz hücreli karsinom, over karsinomu ve nazofaringeal karsinomlarda da,benign dokuya kıyasla daha yüksek MDC-1 seviyeleri dikkati çekmiştir (62, 63, 98). Özellikle servikal kanserlerin ve laringeal SCC'lerin HPV ile; nazofaringeal karsinomların da EBV ile olan ilişkisi sebebiyle, bu kanserlerdeki yüksek MDC-1 seviyelerinin viral entegrasyon ve viral protein ekspresyonlarının DNA hasar yanıtını aktive etmesinden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (65). Ancak MDC-1'in kanserdeki bu karmaşık rolünü çözebilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda MDC-1 ile histolojik tip arasında anlamlı ilişki izlemedik. FIGO dereceleri açısından ele aldığımızda ise istatistiksel anlamlı fark izlememekle birlikte MDC-1 negatif tümörler içerisinde, FIGO derece 1 tümörlerin sayısının, FIGO derece 2 tümörlere göre daha fazla olduğunu gözlemledik. Merentitis ve arkadaşlarının çalışmasında ise MDC-1 negatif vakaların, nonendometrioid tiple karşılaştırıldığında, endometrioid tiple anlamlı şekilde ilişkili olduğu vurgulanmıştır ($p=0.018$). Ayrıca FIGO derece 1 ve FIGO derece 2 tümörlerde MDC-1 kaybının, FIGO derece 3

tümörlere göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu ortaya konmuştur (p=0.02) (73).

MDC-1'in DNA hasar yanıtındaki rolü nedeniyle MDC-1 ekspresyonu ile MMR protein durumunu inceledik. Çalışmamızda MDC-1 ile MMR protein durumu arasında anlamlı ilişki izlenmedi. Buna karşılık MDC-1 negatif tümörlerin %63,6'sının MSS tümörler olması dikkat çekti. Çalışmamıza benzer şekilde MDC-1 ile MMR protein durumunu inceleyen Merentitis ve arkadaşları ise MDC-1 eksikliğinin, MSI tümörlerde istatistiksel anlamlı olarak daha fazla görüldüğünü ortaya koymuştur (73). İki çalışma arasındaki bu farklılığın, Merentitis ve arkadaşları 426 endometrium kanseri vakası değerlendirirken, bizim çalışmamıza yalnızca 82 vakanın dahil edilmesinden kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte literatürde MDC-1 ile MSI ilişkisini inceleyen başka çalışma mevcut değildir. Bu konuda ileri yorum yapabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda MDC-1 ekspresyonu ile FIGO evresi ve yaş arasında, Merentitis ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, anlamlı bir ilişki saptamadık (73). MDC-1 negatif olgularımızın %72,7'si erken evre iken, %27,3 'ü ileri evredeydi. Bununla beraber, hem ekspresyon yüzdesine hem de ekspresyon şiddetine göre MDC-1 ekspresyon seviyesi arttıkça, hastaların yaş ortalamasının azalması dikkat çekiciydi. Liu ve arkadaşları, over karsinomları ile yaptıkları çalışmada, benzer şekilde yüksek MDC-1 düzeylerinin daha genç hastalarda görüldüğünü ortaya koymuştur; ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.043) (98).

Ayrıca çalışmamızda lenf nodu metastazı içeren 13 olgunun 10 tanesi MDC-1 pozitifti. Bu sonuç istatistiksel anlamlı olmamakla beraber, oral SCC'li hastalarda yapılan çalışmaya benzer şekilde lenf nodlarının metastatik tutulumunun, güçlü MDC-1 ekspresyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (99). Endometrium kanserlerinde MDC-1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini daha net değerlendirebilmek için, daha geniş vaka serileri içeren daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

MDC-1'in DNA hasar onarımındaki rolü göz önüne alınarak yapılan çalışmalarda, MDC-1 kaybı gösteren tümörlerde radyosensitivitenin (100) ve kemoterapötiklere karşı duyarlılığın artmış olduğu gösterilmiştir (63). Daha sonra

Wang ve arkadaşları 2019 yılında yaptıkları çalışmada, nazofaringeal karsinomda MDC-1 kaybının PARP inhibitörlerine duyarlılığı arttırdığını ortaya koymuştur (101). Endometrium kanserlerinde MDC-1 ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, MDC-1 kaybı olan tümörlerde kemoterapötiklere ve radyoterapiye kıyasla daha az toksik olan hedefe yönelik tedavi PARP inhibitörlerinin kullanımı umut vericidir.

6. SONUÇLAR

Türkiye'de kadınlarda en sık görülen 5. kanser endometrium kanseridir. Bu sebeple bu konu ile ilgili çalışmalar önem arz etmektedir. Kolorektal kanserlerde MSI'nın kapsamlı şekilde araştırılması ve prognostik önemi gösterilmesine rağmen endometrial kanserlerde MSI araştırılan çalışma sayısı azdır.

Çeşitli kanser türlerinde MDC-1 ekspresyon durumu incelenmiş olmakla birlikte bildiğimiz kadarıyla çalışmamız literatürde endometrium kanserlerinde MDC-1 ekspresyonunun incelendiği 2 çalışmadan biridir.

Çalışmamızda cerrahi evreleme operasyonu yapılan 82 endometrium kanseri vakasında mikrosatellit instabilite durumu ve MDC-1 ekspresyonu değerlendirildi.

Bulunan sonuçlar aşağıdaki gibidir:

1. MMR proteinlerinin ekspresyonu bütün vakalarda incelendi. Olguların %36,6'sında en az bir MMR proteininde ekspresyon kaybı izlendi.
2. Mikrosatellit instabilite görülen olguların %63'ünde eş zamanlı MLH-1 ve PMS-2 kaybı izlendi ve bu en sık görülen protein ekspresyon kaybıydı. Daha sonra sırasıyla olguların;
   %20'sinde izole PMS-2 ekspresyon kaybı,
   %6,6'sında eş zamanlı MSH-2 ve PMS-2 ekspresyon kaybı,
   %3,3'ünde izole MSH-2 ekspresyon kaybı,
   %3,3'ünde izole MSH-6 ekspresyon kaybı,
   %3,3'ünde ise eş zamanlı MSH-6 ve PMS-2 ekspresyon kaybı gözlendi.
3. Çalışmamızdaki tümörlerin histolojik alt tipleri endometrioid ve nonendometrioid olarak 2 gruba ayrıldığında MSI görülen tümörlerde endometrioid karsinomların oranı, nonendometrioid gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.043).
4. Mikrosatellit instabilite durumu ile hastaların yaşı, tümörün histolojik derecesi, lenf nodu tutulumu ve FIGO evresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.
5. İstatistiksel anlamlı olmamakla birlikte MSI'nin MSS'ye göre daha erken yaşla ve daha erken evreyle (evre 1A-1B) ilişkili olduğu görüldü.

6. MDC-1 ekspresyonu değerlendirildiğinde olguların %40,2'sinde MDC-1 ile total ekspresyon kaybı görülürken, %59.8'inde MDC-1 ile nükleer ekspresyon saptandı.
7. Olgular MDC-1 negatif ve MDC-1 pozitif şeklinde 2 grup olarak ele alındığında hastaların yaşı, tümörün histolojik tipi, histolojik derecesi, lenf nodu tutulumu ve FIGO evresi ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.
8. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, MDC-1 negatif olguların yaş ortalamasının (64,1±7,4), MDC-1 pozitif tümörlere kıyasla (60,8±11,6) daha yüksek olduğu izlendi. Ayrıca MDC-1 negatif tümörlerin %72,7'sinin erken evre (evre 1A-1B), %27,3'ünün ileri evre (evre 2-3-4) olduğu görüldü.
9. Çalışmamız, şu an için literatürde MDC-1 ekspresyonu ile MSI ilişkisini inceleyen 2 çalışmadan biridir. MDC-1 ekspresyonu ile MSI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
10. MDC-1'in kesin olmamakla birlikte potansiyel tümör baskılayıcı olduğuna dair görüşleri destekleyen bir bulgu izlenmedi..Ancak çalışmamızda olgu sayısının azlığı ve immünohistokimyasal çalışmaların moleküler çalışmalarla desteklenememesi gibi kısıtlılıklar mevcuttur. Hem endometrium kanserlerinde MDC-1'in rolünü ortaya koyabilmek hem de MDC-1 ile MSI ilişkisini değerlendirmek için daha fazla sayıda olgu içeren daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Cancer IAfRo. Globocan 2020, Turkey [Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf.
2. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. Blaustein's pathology of the female genital tract: Springer 2011.
3. Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM, Daniels MS, Conrad P, Munsell MF, et al. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. Cancer. 2006;106(1):87-94.
4. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. Arch Intern Med. 1966;117(2):206-12.
5. 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.
6. Jascur T, Boland CR. Structure and function of the components of the human DNA mismatch repair system. Int J Cancer. 2006;119(9):2030-5.
7. McConechy MK, Talhouk A, Li-Chang HH, Leung S, Huntsman DG, Gilks CB, et al. Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. Gynecol Oncol. 2015;137(2):306-10.
8. Colle R, Cohen R, Cochereau D, Duval A, Lascols O, Lopez-Trabada D, et al. Immunotherapy and patients treated for cancer with microsatellite instability. Bull Cancer. 2017;104(1):42-51.
9. Bartkova J, Horejsi Z, Sehested M, Nesland JM, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, et al. DNA damage response mediators MDC1 and 53BP1: constitutive activation and aberrant loss in breast and lung cancer, but not in testicular germ cell tumours. Oncogene. 2007;26(53):7414-22.
10. Wilson KA, Stern DF. NFBD1/MDC1, 53BP1 and BRCA1 have both redundant and unique roles in the ATM pathway. Cell Cycle. 2008;7(22):3584-94.
11. Stewart GS, Wang B, Bignell CR, Taylor AM, Elledge SJ. MDC1 is a mediator of the mammalian DNA damage checkpoint. Nature. 2003;421(6926):961-6.
12. Koppensteiner R, Samartzis EP, Noske A, von Teichman A, Dedes I, Gwerder M, et al. Effect of MRE11 loss on PARP-inhibitor sensitivity in endometrial cancer in vitro. PLoS One. 2014;9(6):e100041.
13. Smith RP, Netter FH. Uterus, ovaries, uterine and Fallopian tubes. Netter's Obstetrics and Gynecology. Philadelphia, PA Elsevier; 2018. p. 16-7

14. Morton DA, Peterson KD, Albertine KH. Gray's Dissection Guide for Human Anatomy. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2007.

15. Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

16. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015. 681-715 p.

17. Mills SE. Histology for Pathologists. 4th ed: Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2012. 1071-104 p.

18. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.

19. Son J, Carr C, Yao M, Radeva M, Priyadarshini A, Marquard J, et al. Endometrial cancer in young women: prognostic factors and treatment outcomes in women aged ≤ 40 years. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(5):631-9.

20. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, Hefler-Frischmuth K, Leipold H, Concin N, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. BMC Cancer. 2009;9(1):460.

21. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, Creasman WT, Sherman ME, Mutch D, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. Gynecol Oncol. 2013;129(2):277-84.

22. Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. J Clin Oncol. 2006;24(29):4783-91.

23. Purdie DM, Green AC. Epidemiology of endometrial cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2001;15(3):341-54.

24. Soslow RA. Practical issues related to uterine pathology: staging, frozen section, artifacts, and Lynch syndrome. Modern Pathology. 2016;29 (1):S59-77.

25. Herrington CS. WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours

. 5th ed. WHOCOT EB, editor. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020.

26. Soslow RA, Tornos C, Park KJ, Malpica A, Matias-Guiu X, Oliva E, et al. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. İnternational Journal of Gynecological Pathology. 2019;38(1):64-74.

27. Buckley H, Fox H. Biopsy Pathology of the Endometrium. 2nd ed. Arnold, London, UK: CRC Press; 2002.

28. Huang CY, Tang YH, Chiang YC, Wang KL, Fu HC, Ke YM, et al. Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer - a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. Gynecol Oncol. 2014;133(2):221-8.

29. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, Leitao MM, Powell MA, Poveda A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(Suppl 3):S55-60.

30. Amin MB, Edge SB, Cancer AJCo. AJCC cancer staging manual2017.

31. DiSaia P, Creasman W, Mannell R, McMeekin S, Mutch D. Clinical Gynecologic Oncology. 9 ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.

32. Alektiar KM, Venkatraman E, Abu-Rustum N, Barakat RR. Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? Cancer. 2003;98(11):2368-77.

33. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian GD, Brien PC, Naessens JM. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. American Journal of Obstetrics Gynecology. 1990;162(2):418-23.

34. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, Lurain JR. Tumor size in endometrial cancer. Cancer. 1991;67(11):2791-4.

35. Berek JSB, Deborah L. Berek & Novak's gynecology. Philadelphia Wolters Kluwer; 2020.

36. Hashmi AA, Mudassir G, Hashmi RN, Irfan M, Asif H, Khan EY, et al. Microsatellite Instability in Endometrial Carcinoma by Immunohistochemistry, Association with Clinical and Histopathologic Parameters. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2019;20(9):2601-6.

37. Aktürk Esen S. Kanserde Mikrosatellit İnsitabilite ve Klinik Hedefleri. Temel Onkoloji2020. p. 281-8.

38. Li GM. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. Cell Res. 2008;18(1):85-98.

39. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. Gastroenterology. 2010;138(6):2073-87

40. Peltomaki P, Lothe RA, Aaltonen LA, Pylkkanen L, Nystrom-Lahti M, Seruca R, et al. Microsatellite instability is associated with tumors that characterize the hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome. Cancer Res. 1993;53(24):5853-5.

41. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Jarvinen H, Lynch HT. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Am J Med. 1994;96(6):516-20.

42. Garg K, Soslow RA. Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma. J Clin Pathol. 2009;62(8):679-84.

43. 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.

44. Saeki H, Hlaing MT, Horimoto Y, Kajino K, Ohtsuji N, Fujino K, et al. Usefulness of immunohistochemistry for mismatch repair protein and microsatellite instability examination in adenocarcinoma and background endometrium of sporadic endometrial cancer cases. J Obstet Gynaecol Res. 2019;45(10):2037-42.

45. Martin LM, Marples B, Coffey M, Lawler M, Lynch TH, Hollywood D, et al. DNA mismatch repair and the DNA damage response to ionizing radiation: making sense of apparently conflicting data. Cancer Treat Rev. 2010;36(7):518-27.

46. Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M, Nakamura K, Ishibashi T, Sanuki K, et al. Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. Oncotarget. 2018;9(5):5652-64.

47. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2019;25(13):3753-8.

48. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL, Committee SGOCP. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. Gynecol Oncol. 2015;136(1):3-7.

49. Kurtoğlu EL, Tekedereli İ. DNA Onarım Mekanizmaları. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi. 2015;4(3):169-77.

50. Sameer AS, Nissar S, Fatima K. Mismatch repair pathway: molecules, functions, and role in colorectal carcinogenesis. Eur J Cancer Prev. 2014;23(4):246-57.

51. Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. N Engl J Med. 2009;361(15):1475-85.

52. Stuckia M, Jackson SP. γH2AX and MDC1: Anchoring the DNA-damage-response machinery to broken chromosomes. DNA REPAIR. 2006;5(5):534-43.

53. Ozaki T, Nagase T, Ichimiya S, Seki N, Ohiri M, Nomura N, et al. NFBD1/KIAA0170 is a novel nuclear transcriptional transactivator with BRCT domain

. DNA and cell biology. 2000;19(8):475-85.

54. Stucki M, Jackson SP. MDC1/NFBD1: a key regulator of the DNA damage response in higher eukaryotes. DNA Repair (Amst). 2004;3(8-9):953-7.

55. Li M, Lu L-Y, Yang C-Y, Wang S, Yu X. The FHA and BRCT domains recognize ADP-ribosylation during DNA damage response. Genes & development. 2013;27(16):1752-68.

56. Lukas C, Melander F, Stucki M, Falck J, Bekker-Jensen S, Goldberg M, et al. Mdc1 couples DNA double-strand break recognition by Nbs1 with its H2AX-dependent chromatin retention. EMBO J. 2004;23(13):2674-83.

57. Bekker-Jensen S, Lukas C, Melander F, Bartek J, Lukas J. Dynamic assembly and sustained retention of 53BP1 at the sites of DNA damage are controlled by Mdc1/NFBD1. J Cell Biol. 2005;170(2):201-11.

58. Mailand N, Bekker-Jensen S, Faustrup H, Melander F, Bartek J, Lukas C, et al. RNF8 Ubiquitylates Histones at DNA Double-Strand Breaks and Promotes Assembly of Repair Proteins. Cell Res. 2007;131(5):887-900.

59. Ye Q, Chen L, Yin X, Liu YJ, Ji Q, Zhao E. Development of serous ovarian cancer is associated with the expression of homologous recombination pathway proteins. Pathol Oncol Res. 2014;20(4):931-8.

60. Wang C, Sun H, Zou R, Zhou T, Wang S, Sun S, et al. MDC1 functionally identified as an androgen receptor co-activator participates in suppression of prostate cancer. Nucleic Acids Res. 2015;43(10):4893-908.

61. Patel AN, Goyal S, Wu H, Schiff D, Moran MS, Haffty BG. Mediator of DNA damage checkpoint protein 1 (MDC1) expression as a prognostic marker for nodal recurrence in early-stage breast cancer patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. Breast Cancer Res Treat. 2011;126(3):601-7.

62. Liu X, Qiu Z, Wang Z, Zuo W, Gong Z, Liu C, et al. NFBD1/MDC1 participates in the regulation of proliferation and apoptosis in human laryngeal squamous cell carcinoma. Clin Transl Oncol. 2018;20(4):534-41.

63. Wang Z, Liao K, Zuo W, Liu X, Qiu Z, Gong Z, et al. Depletion of NFBD1/MDC1 Induces Apoptosis in Nasopharyngeal Carcinoma Cells Through the p53-ROS-Mitochondrial Pathway. Oncol Res. 2017;25(1):123-36.

64. Yuan C, Bu Y, Wang C, Yi F, Yang Z, Huang X, et al. NFBD1/MDC1 is a protein of oncogenic potential in human cervical cancer. Mol Cell Biochem. 2012;359(1-2):333-46.

65. Ruff SE, Logan SK, Garabedian MJ, Huang TT. Roles for MDC1 in cancer development and treatment. DNA Repair (Amst). 2020;95:102948.

66. Yang Z, Bu Y, Wang C, Liu G, Song F. Growth inhibition, morphology change, and cell cycle alterations in NFBD1-depleted human esophageal cancer cells. Mol Cell Biochem. 2010;342(1-2):1-6.

67. Gilbert LA, Hemann MT. DNA damage-mediated induction of a chemoresistant niche. Cell. 2010;143(3):355-66.

68. Ashwell S, Zabludoff S. DNA damage detection and repair pathways--recent advances with inhibitors of checkpoint kinases in cancer therapy. Clin Cancer Res. 2008;14(13):4032-7.

69. Dziadkowiec KN, Gasiorowska E, Nowak-Markwitz E, Jankowska A. PARP inhibitors: review of mechanisms of action and BRCA1/2 mutation targeting. Prz Menopauzalny. 2016;15(4):215-9.

70. Amé JC, Spenlehauer C, de Murcia G. The PARP superfamily. Bioessays. 2004;26(8):882-93.

71. Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. J Clin Oncol. 2008;26(22):3785-90.

72. Garg K, Leitao MM, Jr., Kauff ND, Hansen J, Kosarin K, Shia J, et al. Selection of endometrial carcinomas for DNA mismatch repair protein immunohistochemistry using patient age and tumor morphology enhances detection of mismatch repair abnormalities. Am J Surg Pathol. 2009;33(6):925-33.

73. Merentitis D, Nguyen BD, Samartzis EP, Noske A, Brandt S, Dedes KJ. Loss of MDC1 in Endometrial Carcinoma Is Associated With Loss of MRN Complex and MMR Deficiency. Anticancer Res. 2019;39(12):6547-53.

74. Bertagnolli MM, Redston M, Compton CC, Niedzwiecki D, Mayer RJ, Goldberg RM, et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity at chromosomal location 18q: prospective evaluation of biomarkers for stages II and III colon cancer--a study of CALGB 9581 and 89803. J Clin Oncol. 2011;29(23):3153-62.

75. Burton JL, Wells M. Recent advances in the histopathology and molecular pathology of carcinoma of the endometrium. Histopathology. 1998;33(4):297-303.

76. Taner CA, İriş A, Kırmızı DA, Okay G. Endometrium karsinomlu olguların klinikopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesi. Göztepe Tıp Dergisi. 2012;27(3):99-105.

77. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. Science. 1993;260(5109):816-9.

78. Black D, Soslow RA, Levine DA, Tornos C, Chen SC, Hummer AJ, et al. Clinicopathologic significance of defective DNA mismatch repair in endometrial carcinoma. J Clin Oncol. 2006;24(11):1745-53.

79. Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M, Nakamura K, Ishibashi T, Sanuki K, et al. Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. Oncotarget. 2017;9(5):5652–64.

80. Haruma T, Nagasaka T, Nakamura K, Haraga J, Nyuya A, Nishida T, et al. Clinical impact of endometrial cancer stratified by genetic mutational profiles, POLE mutation, and microsatellite instability. PLoS One. 2018;13(4):1-6.

81. Chao X, Li L, Wu M, Ma S, Tan X, Zhong S, et al. Comparison of screening strategies for Lynch syndrome in patients with newly diagnosed endometrial cancer: a prospective cohort study in China. Cancer Commun (Lond). 2019;39(1):42.

82. Sahinturk K, Abakay C, Sahinturk S, Ozemri Sag S, Atalay F, Can E, et al. Research of Prognostic Role of MSI in Endometrioid Adenocarci- noma Cases That Received Postoperative Radiotherapy. İnternational Journal of Cancer and Clinical Research. 2019;6(6):1-5.

83. Bilbao-Sieyro C, Ramirez R, Rodriguez-Gonzalez G, Falcon O, Leon L, Torres S, et al. Microsatellite instability and ploidy status define three categories with distinctive prognostic impact in endometrioid endometrial cancer. Oncotarget. 2014;5(15):6206-17.

84. Tibiletti MG, Furlan D, Taborelli M, Facco C, Riva C, Franchi M, et al. Microsatellite instability in endometrial cancer: relation to histological subtypes. Gynecol Oncol. 1999;73(2):247-52.

85. Mackay HJ, Gallinger S, Tsao MS, McLachlin CM, Tu D, Keiser K, 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.

86. Catasus L, Machin P, Matias-Guiu X, Prat J. Microsatellite instability in endometrial carcinomas: clinicopathologic correlations in a series of 42 cases. Hum Pathol. 1998;29(10):1160-4.

87. Kanopiene D, Vidugiriene J, Valuckas KP, Smailyte G, Uleckiene S, Bacher J. Endometrial cancer and microsatellite instability status. Open Med (Wars). 2015;10(1):70-6.

88. 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.

89. Zighelboim I, Goodfellow PJ, Gao F, Gibb RK, Powell MA, Rader JS, et al. Microsatellite Instability and Epigenetic Inactivation of MLH1 and Outcome of Patients With Endometrial Carcinomas of the Endometrioid Type. Journal of Clinical Oncology. 2007;25(15):2042-8.

90. An HJ, Kim KI, Kim JY, Shim JY, Kang H, Kim TH, et al. Microsatellite instability in endometrioid type endometrial adenocarcinoma is associated with poor prognostic indicators. Am J Surg Pathol. 2007;31(6):846-53.

91. Kim J, Kong JK, Yang W, Cho H, Chay DB, Lee BH, et al. DNA Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry and MLH1 Promotor Methylation Testing for Practical Molecular Classification and the Prediction of Prognosis in Endometrial Cancer. Cancers (Basel). 2018;10(9):279-85.

92. Caduff RF, Johnston CM, Svoboda-Newman SM, Poy EL, Merajver SD, Frank TS. Clinical and pathological significance of microsatellite instability in sporadic endometrial carcinoma. Am J Pathol. 1996;148(5):1671-8.

93. Steinbakk A, Malpica A, Slewa A, Gudlaugsson E, Janssen EA, Arends M, et al. High frequency microsatellite instability has a prognostic value in endometrial endometrioid adenocarcinoma, but only in FIGO stage 1 cases. Cell Oncol (Dordr). 2011;34(5):457-65.

94. Doghri R, Houcine Y, Boujelbene N, Driss M, Charfi L, Abbes I, et al. Mismatch Repair Deficiency in Endometrial Cancer: Immunohistochemistry Staining and Clinical Implications. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2019;27(9):678-82.

95. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, Leung S, Bunz A, Magrill J, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. Ann Oncol. 2018;29(5):1180-8.

96. Basil JB, Goodfellow PJ, Rader JS, Mutch DG, Herzog TJ. Clinical significance of microsatellite instability in endometrial carcinoma. Cancer. 2000;89(8):1758-64.

97. Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, Ritterhouse LL, Watkins JC, Rodig S, et al. Association of Polymerase e-Mutated and Microsatellite-Instable Endometrial Cancers With Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Expression of PD-1 and PD-L1. JAMA Oncol. 2015;1(9):1319-23.

98. Liu X, Dong R, Jiang Z, Wei Y, Li Y, Wei L, et al. MDC1 promotes ovarian cancer metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition. Tumour Biol. 2015;36(6):4261-9.

99. Dave JH, Vora HH, Ghosh NR, Trivedi TI. Mediator of DNA damage checkpoint protein 1 (MDC1) as a prognostic marker for patients with oral squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med. 2017;46(4):253-8.

100. Peng A, Chen PL. NFBD1, like 53BP1, is an early and redundant transducer mediating Chk2 phosphorylation in response to DNA damage. J Biol Chem. 2003;278(11):8873-6.

101. Wang Z, Zuo W, Zeng Q, Qian Y, Li Y, Liu C, et al. Loss of NFBD1/MDC1 disrupts homologous recombination repair and sensitizes nasopharyngeal carcinoma cells to PARP inhibitors. J Biomed Sci. 2019;26(1):1-13.

EKLER

EK-1 TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	Esin ERGÜN
Uzmanlık Dalı:	Tıbbi Patoloji
Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	22.09.2017
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	22.09.2021
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Prof. Dr. Olçay Kandemir
Tez Danışmanının Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	Dr.Gülay BİLİR DİLEK
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) Endometrium Adenokarsinomlarında ve Karsinosarkomlarında MDC-1 ekspresyonunun Mikrosatellit İnstabilitesi ve Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi	
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Endometrium karsinomlarında mikrosatellit instabilitesinin histolojik tip ile ilişkisi var mı? Endometrium karsinomlarında MDC-1 ekspresyon kaybının MMR eksikliği ile ilişkisi var mı? Endometrium karsinomlarında MDC-1 ekspresyonu, klinikopatolojik özelliklerle ilişkili mi?	

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)

Endometrial kanser en sık teşhis edilen jinekolojik kanserdir ve insidansı dünya çapında artmaktadır. DNA MMR eksikliği, çeşitli kanser türleri geliştirme riski ile ilişkilidir ve kalıtsal endometrial kanserin en yaygın nedenidir. (1) Prokaryotlardan ökaryotlara kadar organizmalarda yaygın olarak bulunan DNA uyumsuzluğu onarımı (MMR) sistemi, hücresel evrimde oldukça korunmuş bir onarım mekanizmasıdır. (2) Kolorektal kanserde MMR eksikliği kapsamlı bir şekilde araştırılmasına rağmen, endometrial kanserde MMR nispeten araştırılmıştır. Mikrosatellit instabilitesi immünohistokimya kullanılarak histolojik bölümlerde değerlendirilebilir. İmmünohistokimya sonuçları ile PCR-bazlı mikrosatellit instabilite analizi arasındaki uyum yüksektir. (3)

Tekrarlayan veya metastatik endometrial karsinomlar için tedavi seçenekleri sınırlı olup, son zamanlarda, mikrosatellit instabilitesi olan endometrium karsinomu hastalarında immün kontrol noktası inhibitörü pembrolizumab gibi hedefe yönelik tedaviler klinik kullanıma dahil edilmiştir (4, 5). Ayrıca yine son zamanlarda, homolog rekombinasyon (HR) DNA onarım mekanizmalarının eksikliğini barındıran kanser hücrelerinin poli(ADP riboz) polimeraz (PARP) inhibitörlerine duyarlılığının arttığı varsayılmıştır (6, 7). DNA hasar kontrol noktası protein 1 (MDC1), DNA hasarı durumunda intra-s-faz ve G2/m faz hücre döngüsü kontrol noktalarının aktivasyonunu yöneterek DNA hasar-yanıt yoluna katkıda bulunmasının yanı sıra homolog rekombinasyonun (HR) bir parçasıdır. (8, 9). Tümör baskılayıcı rolü nedeniyle, meme, akciğer ve gastrik karsinom (10) gibi çeşitli neoplazmlarda MDC1 ekspresyonu kaybı tanımlanmıştır.
Biz bu nedenle bu çalışmamızda, endometrium adenokarsinomlarında ve karsinosarkomlarında MDC1 protein ekspresyonunun kayıp sıklığını değerlendirmeyi ve MDC1 kaybının endometrium karsinomlarında klinikopatolojik özellikler ve MMR protein durumu ile ilişkili olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Endometrium karsinomlarında mikrosatellit instabilitesinin değerlendirilmesi

Mikrosatellit instabilitesi saptanan ve saptanmayan vakalarda MDC-1 ekspresyonlarının karşılaştırılması

MSI ve MDC-1 ekspresyonları ile endometrial karsinomların histolojik tipi ve patolojik evresi arasında ilişki olup olmadığının araştırılması

4-Hipotez (Hypothesis)

Mikrosatellit instabilitesi olan endometrium karsinomlarında sıklıkla MDC-1 ekspresyon kaybı izlenmektedir. Homolog rekombinasyon DNA onarım eksikliği

nedeniyle, MDC1-negatif endometrium karsinomlarında, poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörü tedavisine karşı artan bir duyarlılık görülebilir.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Retrospektif, analitik, kesitsel

6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuarı

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve AraştırmaHastanesi 'nde 2012-2019 yılları arasında ameliyat edilen endometrial

adenokarsinom veya karsinosarkom tanısı alan 88 hasta çalışma grubunu oluşturmaktadır.

Bu hastaların 50 tanesi endometrioid endometrial adenokarsinom, 14 tanesi nonendometrioid adenokarsinom ve 24 tanesi karsinosarkom tanısı alan hastalar olup, evrelendirme yapılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmeyecektir. Evreleme, jinekolojik sistemin Son Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflandırması (2014) ve uluslararası Kadın Hastalıkları ve Doğum Federasyonu kriterlerine göre yapılmıştır. (FIGO, 2009)

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)

Birincil değişken:
Endometrium adenokarsinomlarında ve karsinosarkomlarda MSI paneli ve MDC-1 ekspresyonu

İkincil değişken:
Endometrial karsinomların histolojik tipleri ve patolojik evresi ile MSI paneli ve MDC-1 ekspresyonu ilişkisi

9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)

Araştırmada önce endometrial adenokarsinom/karsinosarkom tanısı alan hasta grubu belirlenecektir. Bu hastalardan ameliyat materyali ve lenf nodu diseksiyonu bulunanlar çalışmaya dahil edilecektir. Hastaların ameliyat materyalleri histopatolojik olarak yeniden değerlendirilecek ve histolojik tipi, lenf nodu metastazı, grade gibi parametreler not edilecektir. Seçilen formalin fikse, parafin bloklardan elde edilen 3 µm'lik kesitler, poly-l-Lysin'li lamlara alınacak ve MSI paneli ile MDC-1 immünohistokimyasal çalışması yapılacaktır. Tümör hücrelerinde MSI paneli ve MDC-1 ışık mikroskopu altında değerlendirilecektir.

Ayrıca immünhistokimya sonuçları, histolojik tip ve patolojik evre gibi belirlenen diğer parametrelerle de karşılaştırılacaktır. Gerekli istatistikler yapılarak sonuçlar değerlendirilecektir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)

Endometrioid endometrial adenokarsinom tanısı alan 50 adet, nonendometrioid endometrial adenokarsinom tanısı alan 14 adet ve karsinosarkom tanısı alan 24 adet olacak şekilde 88 hasta belirlendi.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)

Elde edilen sonuçlar SPSS progromı ile değerlendirilecektir. Karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis test, Ki-kare, ManWithney U test ve Sperman korrelasyonu testi uygun olduğu şekilde kullanılacaktır. Post hoc Tukey test ile power analizi yapılacaktır.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)

Bu araştırmanın yürütülmesi sırasında yapılacak uygulamalar Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygun olarak araştırma etik kuralları ile çelişmeyecek şekilde yapılacaktır.

13- Anahtar kelimeler (Key words)

Endometrium, carcinoma, mikrosatellite instability, MDC-1

Kontrol edilmiştir ve uygundur.

(Tez danışmanı) Prof. Dr. Olçay KANDEMİR

EK-2 ETİK KURUL ONAY BELGESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endometrium Adenokarsinomlarında ve Karsinosarkomlarında MDC-1 ekspresyonunun Mikrosatellit İnstabilitesi ve Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DR. ABDURAHMAN YURTARSLAN ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	T.C Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman YURTASLAN Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No:56 Yenimahalle-06200/ANKARA
	TELEFON	0 312 336 96 81
	FAKS	0 312 336 96 81
	E-POSTA	cavide.toprak@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Olcay KANDEMİR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Patoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Lütfi DOĞAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

CamScanner ile tarandı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endometrium Adenokarsinomlarında ve Karsinosarkomlarında MDC-1 ekspresyonunun Mikrosatellit İnstabilitesi ve Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 2020-02/531**	**Tarih: 05.02.2020**
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Doç. Dr. Lütfi DOĞAN**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım	
Doç. Dr. Lütfi DOĞAN	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒	K ☐	E ☐	H ☑	E ☑	
Prof. Dr. Mustafa ARSLAN	Fizyoloji/Anestezi	Gazi Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☑	E ☑	
Prof. Dr.F. Nur Baran AKSAKAL	Halk Sağlığı	Gazi Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	
Doç. Dr. Tolga Reşat AYDOS	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Merih KIZIL ÇAKAR	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐	K ☒	E ☐	H ☑	E ☑	
Doç. Dr. Nazan Çiledağ GÖKBAYRAK	Radyoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐	K ☒	E ☐	H ☑	E ☑	
Uzm. Dr. Ebru ATASEVER AKKAŞ	Radyoterapi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Erdem ÖZTÜRK	Üroloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Op. Dr. Hakan BULAK	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Uzm. Dr. Özlem ŞEN	Anestezi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	
Uzm. Dr. Bahar Uncu ULU	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Ayşe Ocak DURAN	Tıbbi Onkoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	
Uzm. Dr. Recep ÖZTÜRK	Ortopedi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☑	
Av. Arzu BATUR	Avukat	Ankara İl Sağlık Md.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	
Uzm. Fiz. Müh. Dinçer YEĞEN	Mühendis	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Lütfi DOĞAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı	: Esin ERGÜN
Doğum yeri ve tarihi	:
Uyruğu	: Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu	: Bekar
E-mail- Telefon	:
Yabancı dili	: İngilizce

II- Eğitimi

2017-2021	Tıbbi Patoloji Uzmanlık Eğitimi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Bölümü, Araştırma Görevlisi
2009- 2015	Tıp Fakültesi Eğitimi: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
2005-2009	Orta Öğretim: Özel Çukurova Bilfen Fen Lisesi
1997-2005	İlköğretim: Bayrak İlköğretim Okulu

III- Ünvanları

- Tıp Doktoru (2015).

IV- Mesleki Deneyimi

Tıbbi Patoloji Uzmanlık Eğitimi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Bölümü-Asistan Doktor (Eylül 2017- Devam ediyor)

T.C Sağlık Bakanlığı Kastamonu Abana İlçe Devlet Hastanesi-Acil Servis-Tabip (26.09.2015-25.12.2015)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- Ankara Patoloji Derneği
- Patoloji Dernekleri Federasyonu

VI- Bilimsel Çalışmalar

Bildiri:

1. Nadir Bir Olgu: Benign Parosteal Osteokondromatöz Proliferasyon (Nora Lezyonu), Olgu Sunumu, 2018 Ulusal Patoloji Kongresi

Esin ERGÜN, Fisun YÜKRÜK

VII- Diğer Bilgiler

Sertifikalar ve Yeterlilik Belgeleri: -