

ENDOMETRİUM KANSERİNDE MOLEKÜLER SINIFLAMA VE YÖNETİME ETKİSİ



Dr. Volkan Öztürk
Süleyman Demirel Üniversitesi Jinekolojik Onkoloji BD. Yandal Araştırma Görevlisi

Prof.Dr. Evrim Erdemođlu
Süleyman Demirel Üniversitesi Jinekolojik Onkoloji BD. Başkanı

5.5.2021

GİRİŞ

Endometrium kanseri (EC) dünya genelinde kadınlarda görülen en sık 6. Tümör olup, kadın genital traktının en sık tümörüdür. Yakın zamanda yayımlanan raporlara göre dünya genelinde 2018 yılında 382.069 yeni vaka tespit edilmekte, 89,929 adet hastalığa bağlı nedenlerle ölüm gerçekleşmektedir (1). EC görülme sıklığı son yıllarda beklenen insan ömrünün artması, obezite, metabolik sendrom gibi nedenlerle artış göstermektedir. Diđer malignitelerin aksine EC bağlı ölüm oranlarında da artış vardır (2). 2025 yılı itibari ile yeni vaka ve ölüm oranlarının sırasıyla 20.3% ve 17.4% artış beklenmektedir (1).

EC ile ilgili en önemli prognostik faktörler tümörün grade, histolojik subtip, derin miyometrial invazyon, servikal tutulum, tümör büyüklüğü, lenfovasküler alan invazyonu (LVSI) ve lenf nodlarının durumudur (3).

EC geleneksel olarak klinik, patolojik ve moleküler özelliklerine göre iki gruba ayrılır. Bunlardan en sık görüleni tip 1 yada endometrioid subgrup (ECC) olup endometrioid histolojik tipleri içerip iyi prognosis gösterirken, tip 2 yada non-endometrioid (NEEC) tip, seröz (10%), clear cell (3%), adenokarsinom ve diğer nadir tipleri içerip kötü prognosis göstermektedir (4). Prognostik değeri sınırlı olsa da; bu ikili sınıflama preoperatif değerlendirme ve cerrahi planlama için kullanılmaktadır (5). Bu sınıflama kullanıldığında yaklaşık 20% ECC nüks ederken nerdeyse NEEC vakalarının 50%'si nüks etmez (4). Aynı zamanda ECC 15%-20% high grade lezyonlar olup bu sınıflandırmada yer almamaktadır (6).

ESGO, ESMO ve ESTRO tarafından oluşturulan konsensus ile hastalar klinik, moleküler ve patolojik özellikleri kullanılarak tedavi, outcomeleri ve rekürrens riskini belirlemek için risk durumlarına göre sınıflandırılmıştır (7). Bu sistem EC hastalarını rekürrens riskini belirleme amacıyla sınıflandırmada

en yüksek güce sahip olsa da; halen düşük risk grubundaki hastaların 9%'unda rekürrens gelişirken, yüksek risk grubundaki hastaların ise 60%'ında rekürrens gelişmemektedir (8). EC tümörün heterojen yapısı nedeni ile bu durum nadir rastlanılan bir durum olmayıp, hastaların bir kısmının yetersiz bir kısmının ise gereksiz adjuvan tedavi alıyor oldukları anlamına gelebilir. Bu durum özellikle moleküler biyomarkerların eklenmesiyle oluşturulacak daha kesin bir sınıflandırma sistemine gereksinimin varlığını göstermektedir (6).

Sınıflandırma	Histopatoloji-Evre	5 yıllık sağkalım	Tedavi
Low	Tip 1, FIGO 1A, grade ½ EC	93.4%	Total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi
Intermediate	Tip 1, FIGO 1B, grade ½ EC	86.3%	Total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi + Lenfadenektomi + Brakiterapi
High-Intermediate	Tip 1, FIGO 1A, grade 3 yada Tip 1, FIGO 1A/B, grade ½ LVSI olan EC	82%	Total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi + Lenfadenektomi + Brakiterapi +/- Teleterapi
High	Tip 1, FIGO 1B, grade 3, Tip 2 yada evre 1'den ileri EC	74%'den daha az	Total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi + Lenfadenektomi + Brakiterapi +/- Teleterapi +/- Siteredüktif cerrahi +/- Kemoterapi

Tablo 1. ESMO endometrium kanseri sınıflandırması (7). EC: Endometrial kanser; LVSI: Lenfovasküler alan invazyonu.

2013 yılında **The Cancer Genom Atlas (TCGA) Research Network** tümörün moleküler karakterizasyonuna dayalı yeni bir sınıflandırma önermiştir (9). Bu çalışmada; 373 EC olgusu (307 endometrioid, 53 seröz, 13 mist histoloji) array ve dizileme teknikleri kullanılarak genomik, transkriptomik ve proteomik özellikleri açısından değerlendirilerek, EC 4 farklı subgruba ayrılması önerilmiştir.

POLE ultramutated (DNA polimeraz epsilon (POLE) eksonükleaz domain patolojik varyantlarının görüldüğü ultramutated grup – 7%

microsatellite stability instable (MSI) hypermutated grup - 28%

copy number low (microsatellite stable, MSS) düşük mutasyon yükü ile karakterize grup – 39%

copy number high (serous like) çoğunlukla p53 mutasyonu ile karakterize grup – 26%

Pole ultramutated grup tümörler; nükleer DNA'nın replikasyon ve onarımında rol alan ve polimeraz enziminin katalitik subuniti olan POLE geninde; eksonükleaz alanında mutasyon içerirler. Yüksek mutasyon oranları (232×10^{-6} mutation per Mb) ile karakterizedir. Tüm EEC'ların küçük bir grubu ve bazı seröz EC'larda bulunmakta ve mükemmel prognostik süreç ile karakterizedir (10). POLE mutasyonu olan tümörlerde TCGA'da progresyon free survival 100% olarak gösterilmiştir.

MSI hypermutated grup tümörler, MLH1 geninde promotor metilasyon ve daha az sayıda mutasyon oranı (18×10^{-6} mutations per Mb) ile karakterizedir. Genellikle endometrioid histolojideki tümörlerden oluşur ve orta prognostik seyir gösterirler.

Copy number low (MSS, endometrioid like grup) tümörler daha düşük mutasyon oranı (2.9×10^{-6} mutations per Mb) içerirler. Bu grup öncelikle microstallit stable endometrioid tümörlerden oluşur. Bu grup tümörlerde ortalamadan daha sık oranda CTNNB1 mutasyonu gözlenebilir (%52) (6).

MSI hypermutated grup genomik instabilite gösteren high grade EC'ların çoğunu içermesi, the copy number low (MSS) grup daha düşük oranda somatik copy number değişiklikleri içermesi ile ayrılır (6).

Copy number high (serous like) en kötü prognoz ile karakterizedir. Daha düşük mutasyon oranları (2.3×10^{-6} mutation per Mb) ancak yüksek sayıda somatik copy number değişiklikleri içermektedir.

	POLE-ultramutated	MSI-hypermutated	Copy number low, MSS endometrioid	Copy number high, serous like
Prevelans	5-15%	25-30%	30-40%	5-15%
Klinik özellik	Genç yaşta tanı	Lynch sendromu ile ilişkili olabilir	Yüksek BMI	Tanıda ileri evre olması
Histoloji	Genel olarak endometrioid	Genel olarak endometrioid	Genel olarak endometrioid	Seröz ve endometrioid
Grade	G3 > G1, G2	G3 > G1, G2	G1, G2 > G3	G3
Stage	1,2,3,4	1,2,3,4	1,2,3,4	1,2,3,4
Histolojik özellik (11)	Karışık morfoloji	Müsinöz diferansiyasyon, MELF tip invazyon, LVSI tutulumu	Skuamöz diferansiyasyon, ER ve PR diffüz pozitif	Diffüz sitonükleer atipi

TP53 mutasyonu	35%	5%	1%	>90%
Spesifik moleküler değişiklikler	POLE geninde hotspot mutasyonlar	DNA MMR protein kaybı	CTNNB1 (52%)	TP52, 25% ERBB2 amplifikasyonu
Protein-IHQ		MMR-loss:MLH1,MSH2,MSH6,PMS2	MMR-proficient, TP53 wild tip mutasyon	TP53 mutasyonu, TP53 abnormal
Progresyon free survival	Mükemmel (evre bağımsız)	Orta	Orta (evre bağımsız)	Kötü (evre bağımsız)
Araştırılan tedavi modaliteleri (12,20-23)	İmmuncheckpoint inhibitörleri (POLE mutasyonu olan tümörlerde var olan ultramutated durum; intra-peritümöral lenfosit infiltrasyonu, PD-1 + PD-L1 ekspresyonu ve T hücre markerlarının duruma eklenmesi ile yüksek immünojenik bir ortam yaratır ve immuncheckpoint terapi için hedef haline gelebilir (12, 20-23).	İmmuncheckpoint inhibitörleri	PI3K/AKT/Mtor inhibitör, hormonal tedavi	Hücre siklus düzenleyicileri, PI3K/AKT/Mtor inhibitör, hormonal tedavi

Tablo 2. TCGA sınıflandırma sisteminin her bir alt grubu ile ilişkili olan klinik özellikler, risk faktörleri, moleküler özellikler, tanı, prognoz ve tedavi modaliteleri (6,11,12,20-23). MSI: microsatellite stability instable; MSS: microsatellite stable; IHQ: immunohistochemistry; MMR: mismatch repair proteins.

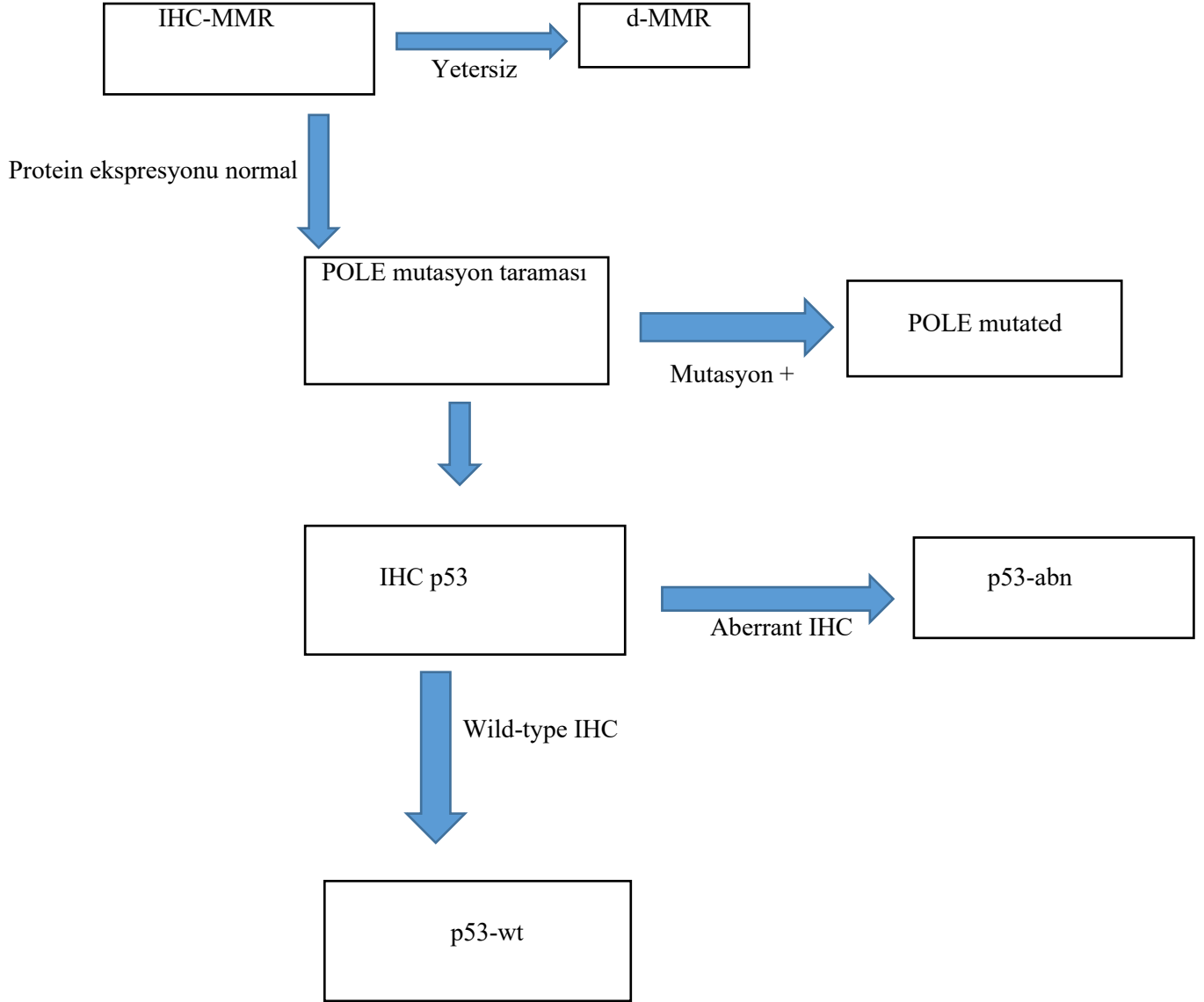
TCGA sınıflamasının günümüzde kullanılan EC histopatolojik sınıflandırmasına eklenmesi prognostik bir öneme sahiptir. TCGA çalışmasının sonuçları irdelendiğinde tüm gradelerde POLE mutasyonu görülebilmekte olup, grade arttıkça mutasyon frekansı artmaktadır. Ancak, yüksek grade olup POLE mutasyonu olan hastaların hiçbirinde hastalığın progresyonu gözlenmemektedir.

Konvensiyonel sınıflandırmada grade 1 ECC'lerin tamamı mükemmel prognoz ve düşük rekürrens oranları ile takip edilip adjuvan tedaviye gereksinim duyulmamaktadır. Ancak, grade 1 ECC histopatolojik grubunda sadece 7% POLE mutasyonu varlığı tespit edilip bunların mükemmel prognoz göstereceği belirtilirken; yaklaşık 2% oranından görülen high copy number varlığının kötü prognoz ile ilişkili olacağı gözlenmiştir (9). Yine bu çalışmada tüm ECC yaklaşık 6-13% oluşturan POLE mutasyonlu grubun hastağın evre, grade, miyometrial invazyon gibi EC için tedavi ve sağkalımda belirleyici olan faktörlerinden bağımsız olarak mükemmel bir prognozla seyrettiği tespit edilmiştir. Dolayısıyla yüksek rekürrens riski nedeni ile adjuvan tedavi alması gereken grup eksik tedavi alabiliyor olabileceği gibi; ileri evre yüksek grade nedeni ile adjuvan tedavi alan bir grup hastanın da aslında fazla tedaviye maruz kaldığı sonucu ortaya çıkmaktadır.

	POLE	MSI	CN-low	CN-high
ECC-G1	7%	26%	65%	2%
ECC-G2	5%	31%	56%	8%
ECC-G3	17%	54%	9%	20%
SEC			2%	98%

Tablo 3. TCGA sınıflamasına göre histopatolojik grupların alt gruplara dağılımı (6). ECC: Endometrioid Karsinom, SEC: Seröz Karsinom, MSI: Microsatellite stability instable, CN:Copy number, POLE: DNA polimeraz epsilon.

TCGA çalışmasının klinik kullanılabilirliğini ve prognostik doğruluğunu artırabilmek amacı ile **Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE, Vancouver)** ve **transPORTEC (Leiden)** sınıflandırma sistemleri oluşturuldu (15). Bu çalışmalarda 3 adet ana biyomarker incelendi (Figür 1). Analizlerde; POLE exonükleaz domain mutasyonuna dizileme ile, MMR (MLH1,MLH2,MSH6,PMS2) immünohistokimyasal incelenmesi (IHC-MMR) yapılarak eksiklik varlığı d-MMR, yine immünohistokimyasal olarak p53 protein analizi yapılarak p53-wt (wild tip) ve p53-abn (abnormal) olarak değerlendirildi (13-15).



Figür 1. ProMisE moleküler sınıflamasının uygulanması. IHC:İmmunhistokimyasal, MMR:mismatch repair protein, wt:wild type, abn:abnormal, POLE: DNA polimeraz epsilon.

452 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; hastaların 28.1%'i d-MMR, 9.3%'ünde POLE-mutasyonu, 12.2%'de p53-abn ve 50.4%'de p53-wt saptandı ve yapılan analizlerde irdelenen 4 alt grubun prognozlarının birbirlerinden farklı olduğu gözlemlendi (18).

2020 yılında ProMisE gruplarının histo-patolojik özelliklerini ortaya koymaya çalışan 3 çalışmadan ve toplamda 912 hastadan oluşan güncel bir meta analiz yayınlandı (19). Bu meta analizde ProMisE gruplarının, histo-patolojik tip, grade, miyometrial invazyon, lenfovasküler alan invazyonu ve ESGO-ESMO-ESTRO risk gruplarına göre özellikleri belirlendi. Analizlerde, pek çok hastanın klinik, histopatolojik ve risk grupları özelliklerine bakılarak tedavi edildiklerinde; özellikle POLE mutasyonu olan ve d-MMR gruplarında eksik veya fazla tedavi uygulanabileceği tespit edilerek, moleküler ve histopatolojik değerlendirmelerin birlikte yapılması gerekliliği vurgulanmıştır.

TransPortec ise; ProMisE sisteminde kullanılan MSI, POLE, p53 analizlerine; tümörü olumlu ve olumsuz olarak ayırıştırma amacı ile L1CAM, LVSI, CTNNB1 gibi bağımsız prognostik faktörlerin eklenmesi ile oluşturulmuş genetik sınıflandırma sistemidir (24). Bu subgrupların klinik kullanılabilirliği ile ilgili data halen devam etmekte olan PORTEC-4 çalışması ile açığa kavuşacaktır. PORTEC-4 çalışması orta yüksek riskli hastalarda adjuvan radyoterapinin etkinliğinin moleküler özelliklere göre karşılaştırılmasının amaçlandığı randomize faz 3 çalışmasıdır. 500 hastanın ½ oranında randomize edilmesi planlanmış, standart tedavi olarak brakiterapi; çalışma kolunda ise brakiterapi ve/veya eksternal beam radyoterapi (EBRT) uygulanmıştır. Çalışma kolundaki hastalara; POLE mutasyonu- MSS- CTNNB1-wt varlığı mevcut ise gözlem; MSI yada CTNNB1 mutant ise brakiterapi; yaygın LVSI varlığı- LCAM1 ile 10% fazla boyanma- p53 mutant ise EBRT uygulanacaktır. Bu çalışmanın sonuçları ile; moleküler özelliklere göre adjuvan tedavinin planlanmasının etkisi ortaya koyulacaktır.

Patolojik POLE mutasyonunun tespitinde sistemik analizinin gerekli olması, p53 proteininin immünohistokimyasal analizde Tp53 copy-number değişikliklerini birebir yansıtamaması, birden fazla genomik varyantlar içerebilen tümörlerin sınıflandırmasının zor olması ve sistemin copy-number low grupta gözlenen heterojeniteyi içermemesi; EC'de TCGA dışı sınıflandırma için kısıtlayıcı faktörler olarak gözükmemektedir (16,17).

Ancak tüm bu kısıtlılıklara rağmen; günümüzde mevcut bilimsel veri bu sistemin kullanımını desteklemektedir.

REFERANSLAR

1. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* **2018**, *68*, 394–424.
2. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2018*; American Cancer Society: Atlanta, GA, USA, 2017.
3. Colombo, N.; Creutzberg, C.; Amant, F.; Bosse, T.; González-Martín, A.; Ledermann, J.; Marth, C.; Nout, R.; Querleu, D.; Mirza, M.R.; et al. Corrigendum. *Ann. Oncol.* **2017**, *28*, iv167–iv168.

4. Bokhman, J.A.N.V. Two Pathogenetic Types of Endometrial Carcinoma. *Gynecol. Oncol.* **1983**, *15*, 10–17.
5. Morice, P.; Leary, A.; Creutzberg, C.; Abu-Rustum, N.; Darai, E. Endometrial cancer. *Lancet* **2016**, *387*, 1094–1108.
6. Eva Coll-de Rubia, Elena Martinez- Garcia, Gunnar Dittmar, Antonio Gil- Moreno, Silvia Cabrera and Eva Colas, Prognostic Biomarkers in Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine* June 2020.
7. Colombo, N.; Creutzberg, C.; Amant, F.; Bosse, T.; González-Martín, A.; Ledermann, J.; Marth, C.; Nout, R.; Querleu, D.; Mirza, M.R.; et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **2016**, *27*, 16–41.
8. Vizza, E.; Cutillo, G.; Bruno, V.; Sperduti, I.; Mancini, E.; Baiocco, E.; Chiofalo, B.; Cicchillitti, L.; Certelli, C.; Zampa, A.; et al. Pattern of recurrence in patients with endometrial cancer: A retrospective study. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2020**, in press.
9. TCGA, T.C.G.A.R.N. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* **2013**, *497*, 67–73.
10. León-Castillo, A.; Gilvazquez, E.; Nout, R.; Smit, V.T.H.B.M.; McAlpine, J.N.; McConechy, M.; Kommoss, S.; Brucker, S.Y.; Carlson, J.W.; Epstein, E.; et al. Clinicopathological and molecular characterisation of ‘multiple-classifier’ endometrial carcinomas. *J. Pathol.* **2020**, *250*, 312–322.
11. Stelloo, E.; Nout, R.A.; Osse, E.M.; Jürgenliemk-Schulz, I.J.; Jobsen, J.J.; Lutgens, L.C.; Van Der Steen-Banasik, E.M.; Nijman, H.W.; Putter, H.; Bosse, T.; et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin. Cancer Res.* **2016**, *22*, 4215–4224.
12. Mitamura, T.; Dong, P.; Ihira, K.; Kudo, M.; Watari, H. Molecular-targeted therapies and precision medicine for endometrial cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **2019**, *49*, 108–120.
13. Vermij, L.; Smit, V.; Nout, R.; Bosse, T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology* **2020**, *76*, 52–63.
14. Talhouk, A.; McConechy, M.K.; Leung, S.; Li-Chang, H.H.; Kwon, J.S.; Melnyk, N.; Yang, W.; Senz, J.; Boyd, N.; Karnezis, A.N.; et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br. J. Cancer* **2015**, *113*, 299–310.
15. Talhouk, A.; McConechy, M.K.; Leung, S.; Yang, W.; Lum, A.; Senz, J.; Boyd, N.; Pike, J.; Anglesio, M.; Kwon, J.S.; et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* **2017**, *123*, 802–813.
16. León-Castillo, A.; Britton, H.; McConechy, M.K.; McAlpine, J.N.; Nout, R.; Kommoss, S.; Brucker, S.Y.; Carlson, J.W.; Epstein, E.; Rau, T.T.; et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. *J. Pathol.* **2020**, *250*, 323–335.

17. Murali, R.; Delair, D.F.; Bean, S.M.; Abu-Rustum, N.R.; Soslow, R.A. Evolving roles of histologic evaluation and molecular/genomic profiling in the management of endometrial cancer. *JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2018, 16, 201–209.
18. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, Leung S, Bunz A, Magrill J et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Annals of Oncology.* 2018;29:1180–1188.
19. Raffone A, Travaglino A, Mascolo M, Carotenuto C, Guida M, Mollo A et al. Histopathological characterization of ProMisE molecular groups of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2020;157:252-259.
20. Bellone S, Centritto F, Black J, Schwab C, English D, Cocco E, Lopez S, et al. Polymerase?? (POLE) ultra-mutated tumors induce robust tumor-specific CD4 + T cell responses in endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2015;138(1):11–7.
21. Eggink FA, Van Gool IC, Leary A, Pollock PM, Crosbie EJ, Mileshekin L, Jordanova ES, et al. Immunological profiling of molecularly classified high-risk endometrial cancers identifies POLE -mutant and microsatellite unstable carcinomas as candidates for checkpoint inhibition. *OncImmunity.* 2017;6(2):e1264565.
22. Van Gool IC, Eggink FA, Freeman-Mills L, Stelloo E, Marchi E, De Bruyn M, Palles C, et al. POLE proofreading mutations elicit an antitumor immune response in endometrial cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(14):3347–55.
23. Mehnert JM, Panda A, Zhong H, Hirshfield K, Damare S, Lane K, Sokol L, et al. Immune activation and response to pembrolizumab in POLE-mutant endometrial cancer. *J Clin Investig.* 2016;126(6):2334–40.
24. Stelloo E, Nout RAA, Osse EMM, rgenliemk-Schulz IJJ, Jobsen JJJ, Lutgens LCC, van der Steen-Banasik EMM, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer - combined analysis of PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res.* 2016;22(16):4215.