

## Endometrium karsinomlarında immünohistokimyasal olarak yanlış-eşleşme onarım (MMR) protein ekspresyonunun prognostik parametreler ile ilişkisinin araştırılması

*Investigation of the association of immunohistochemical mismatch repair (MMR) protein expression with prognostic parameters in endometrial carcinomas*

Gürdeniz Serin<sup>1</sup>  Pınar Savaş<sup>1</sup>  Necmettin Özdemir<sup>1</sup>   
Osman Zekioğlu<sup>1</sup>  Levent Akman<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Endometrium karsinomlarında son yıllardaki en önemli gelişme moleküler sınıflama olmuştur. Bu sınıflamada tümörler dört gruba ayrılmıştır: 1-POLE mutant grup, 2-Mikrosatellit instabil (MSİ) grup, 3-Yüksek kopya sayısı grubu (P53 mutasyonu), 4-Düşük kopya sayısı grubu. Bu gruplardan POLE ve MSİ grup daha iyi prognoza sahip olması ve immün-kontrol inhibitör tedavisinden fayda görebilme potansiyelleri ile öne çıkmaktadır.

Çalışmamızda immünohistokimyasal (İHK) yöntemle MMR proteinlerinde (MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6) nükleer ekspresyon kaybı olan ve olmayan olguların prognostik parametrelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bölümümüzde 2017-2020 yılları arasında histerektomi materyalinde endometrium karsinomu tanısı almış ve İHK olarak MMR proteinlerinin değerlendirildiği 80 hasta çalışmaya alınmıştır. MMR kaybı olan ve olmayan olgular tümör boyutu, histolojik derece (HD), myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon (LVİ) ve servikal tutulum açısından karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Olguların 37'sinde (%46,3) MMR proteinlerinin herhangi birinde kayıp mevcutken, 43'ünde (%53,7) kayıp izlenmemiştir. MMR protein nükleer ekspresyon kaybı açısından olgular karşılaştırıldığında, kayıp saptanan olguların %45,9'da (17/37), kayıp saptanmayan olguların ise %27,9'da (12/43) histolojik derece III'tü ( $p:0,03$ ). Myometrium 1/2 dış invazyon, servikal stromal tutulum ve LVİ açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızdaki olguların yaklaşık yarısında MMR proteinlerinin en az birinde kayıp saptanmıştır. En sık kayıp MLH-1 ve PMS-2 kaybı olarak ortaya çıkmıştır. MMR proteinlerinde nükleer ekspresyon kaybı izlenen olguların HD'si kayıp saptanmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olma eğilimindedir.

**Anahtar Sözcükler:** Endometrium kanseri, yanlış-eşleşme tamir, mikrosatellit instabilite.

### ABSTRACT

**Aim:** The most crucial development in endometrial carcinomas has been molecular classification in recent years. In this classification, tumors were divided into: 1-POLE mutant group, 2-Microsatellite instable (MSI) group, 3-High copy number group (P53 mutation), 4-Low copy number group. Among these groups, POLE and MSI groups stand out with their better prognosis and potential to benefit from immune-checkpoint inhibitors.

We aimed to compare the prognostic parameters of cases with and without nuclear expression loss in MMR proteins (MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6) by immunohistochemically (IHC).

Sorumlu yazar: Gürdeniz Serin  
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir,  
Türkiye  
E-posta: drgurdeniz@gmail.com  
Başvuru tarihi: 19.04.2022 Kabul tarihi: 06.07.2022

**Materials and Methods:** In our department, 80 patients diagnosed with endometrial carcinoma in hysterectomy materials between 2017 and 2020 and whose MMR proteins were evaluated by IHC were included. Cases with and without MMR loss were compared in tumor size, histological grade (HG), myometrial invasion depth, lymphovascular invasion (LVI), and cervical involvement.

**Results:** There was a loss of any MMR proteins in 46.3% (37/80) of the cases. When the cases were compared in terms of loss of MMR protein expression, the histological grade was III in 45.9% (17/37) of cases with loss and 27.9% (12/43) of cases without a loss ( $p:0.03$ ). There was no difference between the two groups regarding myometrium 1/2 external invasion, cervical stromal involvement, and LVI.

**Conclusion:** Loss of the MMR proteins was found in approximately half of the cases in our study. The most common loss was MLH1 and PMS2. HG of patients with loss of nuclear expression in MMR proteins tends to be significantly higher than cases without loss.

**Keywords:** Endometrium Cancer, Mismatch repair, Microsatellite instability.

## GİRİŞ

Endometrial kanser (EK), son yıllarda insidansında ve mortalitesinde artış izlenen, batı ülkelerinde en sık görülen jinekolojik malignitedir (1). Mevcut histopatolojik sınıflamanın tekrarlanabilirliğinin düşük olması ve bunu temel alan risk sınıflandırmasının bazı durumlarda yetersiz kalması hastaların bir kısmının aşırı veya yetersiz tedavi almasına neden olabilmektedir (2).

"The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network" 2013 yılında moleküler özelliklerine göre endometrium tümörlerini dört yeni prognostik gruba ayırmıştır (Tablo-1) (3).

**Tablo-1.** Endometrium tümörlerinin moleküler sınıflaması.

Moleküler Sınıflama (3)	Alternatif sınıflama (ProMisE) (5)
1 Ultramutant Grup	<i>POLE</i> mutasyonlu tümörler
2 Hipermutant Grup	Mikrosatellit instabil tümörler ( <i>MMR-defisit</i> )
3 Yüksek Kopya Sayısı Grubu	<i>P53</i> mutasyonlu tümörler ( <i>Seröz Benzeri</i> )
4 Düşük Kopya Sayısı Grubu	Diğer tümörler ( <i>P53-wild-tip</i> )

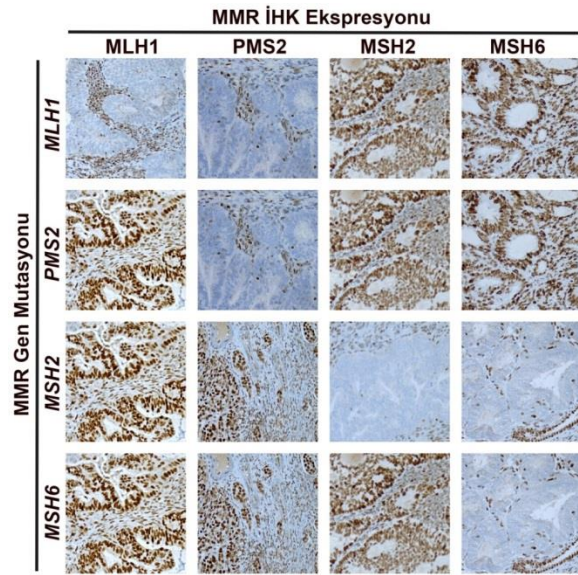
Ancak bu dizileme analizlerini temel alan moleküler sınıflama, moleküler incelemelerin her laboratuvarında yapılamaması, teknik zorlukları ve maliyeti nedeniyle dizileme analizine alternatif olabilecek immünohistokimyasal (İHK) sınıflamalar da tanımlanmıştır (4,5). EK için Proaktif Moleküler Risk Sınıflandırması (ProMisE)'na göre endometrial tümörler: 1-*POLE*-mutant tümörler (*POLE*-mt), 2-Yanlı eşleşme tamir (Mismatch repair: MMR) defektif tümörler, 3- *P53*-anormal tümörler (*P53-abn*) ve 4- *P53*-

wild-tip tümörler (*P53-wt*) olmak üzere yine dört gruba ayrılmaktadır. Bu alternatif sınıflamada sadece *POLE* mutasyonları için dizileme analizi gerekli iken MMR-defisitesi (*MMR-d*) ve *P53* mutasyonu için İHK inceleme yeterlidir. *POLE*-mt grubu, en iyi prognoza ve en yüksek mutasyon yüküne sahip EK'ları içeren gruptur. MMR-defisit grup orta düzeyde prognoza sahipken *P53-wt* tümörler iyi-orta düzeyde prognoza sahiptir. *P53-abn* grup ise en kötü prognoza sahip tümör grubudur (4–8).

MMR mekanizmasındaki bir kusur tekrarlanan dizilerde (mikrosatellitler), uyumsuzlukların, insersiyon ve delesyonların birikimi ile sonuçlanmaktadır. Bu durum mikrosatellit instabilite (MSİ) olarak isimlendirilmektedir. Endometrium karsinomlarının yaklaşık %20-40'ında MSİ izlenebilmektedir. Bunun en sık nedeni *MLH1* geninin hipermetilasyon sonucu susturulmasıdır (3). Tümöre yakınlık sendromlarından biri olan Lynch sendromuna MMR genlerindeki patojenik germline mutasyonları neden olmaktadır ve bunun sonucunda ortaya çıkan MMR-defektleri EK'lerin yaklaşık %2'sinde görülmektedir (9). MMR-d moleküler olarak yapılan MSİ analizleri ve/veya tipik olarak dört MMR protein (*MLH1*, *PMS2*, *MSH2* ve *MSH6*) antikorları ile yapılan İHK inceleme ile tespit edilebilmektedir. İHK inceleme, MSİ analizlerine göre çok daha uygun maliyetli bir yöntemdir ve çalışmalar MSİ analizleri ile MMR protein ekspresyonu kaybı arasında yüksek bir uyum olduğunu göstermiştir (10, 11) Son kılavuzlarda EK'lerde MMR ekspresyonlarının rutin olarak İHK ile değerlendirilmesi önerilmektedir (12).

Bir tümörde MMR-d olduğunun İHK olarak söylenebilmesi için *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* ve

MSH6 proteinlerin bir veya birden fazlasında nükleer ekspresyon kaybının izlenmesi gerekmektedir. Bu proteinlerdeki nükleer ekspresyon kaybı genellikle MMR-d olan tümörlerde tümör hücrelerinin tamamında veya tamamına yakınında görülmektedir. Ancak son yıllarda subklonal kayıpların da değerli olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (13). MLH1 proteini PMS2'nin fonksiyon gösterebilmesi için gereklidir. Bu nedenle MLH1 kaybı olan tümörlerde PMS2 kaybı da izlenir. Benzer şekilde MSH2 proteini MSH6'nın fonksiyon gösterebilmesi için gereklidir ve MSH2 kaybı olan tümörlerde MSH6 kaybı da izlenir. MMR genlerindeki mutasyonların sonucunda İHK olarak ortaya çıkan örnek boyanma paternleri Şekil-1'de gösterilmiştir.



**Şekil-1.** Yanlış-Eşleşme Onarım (MMR) genlerindeki mutasyonların sonucunda İHK olarak ortaya çıkan örnek boyanma paternleri. *MLH1* gen mutasyonlarında *MLH1* ve *PMS2* proteinlerinin nükleer ekspresyonları birlikte kaybolmaktadır. *PMS2* gen mutasyonlarında ise sadece *PMS2* proteininin nükleer ekspresyonu kaybolmaktadır. *MSH2* gen mutasyonlarında *MSH2* ve *MSH6* proteinlerinin nükleer ekspresyonları birlikte kaybolmaktadır. *MSH6* gen mutasyonlarında ise sadece *MSH6* proteininin nükleer ekspresyonu kaybolmaktadır.

Endometrium kansinomlarında MMR durumunun belirlenmesi tümör prognozu hakkında bilgi vermesi ve adjuvan tedaviyi yönlendirmede yardımcı olabilmesi nedeniyle önemlidir. Ayrıca Lynch sendromu (LS)'na bağlı ortaya çıkan EK'lerin doğru bir şekilde tespit edilmesine katkı sağlayabilir (4).

Çalışmamızda bölümümüzde daha önce incelenmiş EK'lerdeki MMR protein ekspresyon durumunun dökümünün yapılması ve prognostik parametrelerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 2017 yılı ile 2020 yılı arasında histerektomi materyalinde EK tanısı almış ve rutin olarak MMR proteinlerinin İHK incelemesi bulunan 80 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Rutin patolojik inceleme sırasında MMR durumu için yapılan İHK monoklonal antikolar Tablo-2'de gösterilmiştir.

**Tablo-2.** Bölümümüzde kullanılan yanlış eşleşme tamir proteinlerinin monoklonal antikoları.

Antikor	Klon	Dilüsyon	Firma
<b>MLH1</b>	m1	Kullanıma hazır solüsyon	Ventana
<b>PMS2</b>	G219-1129	Kullanıma hazır solüsyon	Ventana
<b>MSH2</b>	sp93	Kullanıma hazır solüsyon	Ventana
<b>MSH6</b>	A16-4	Kullanıma hazır solüsyon	Ventana

Olguların demografik ve patolojik verileri patoloji raporlarından elde edilmiştir. Olgular İHK yöntemle MMR proteinlerinde nükleer ekspresyon kaybı olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. İki grup en büyük tümör boyutu, tümörün FIGO histolojik derecesi, myometrial invazyonun 1/2 iç veya dış olması, lenfovasküler invazyon mevcudiyeti ve uterin serviks tutulumu açısından karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 25.0 programı kullanılarak yapılmıştır. İki grubun karşılaştırılmasında çapraz tablo ve ki kare testi kullanılmıştır.  $P < 0,05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamızda İHK yöntem ile herhangi bir MMR proteininde nükleer ekspresyon kaybı bulunan olgu sayısı 37'dir (%46,3). Geri kalan 43 (%53,7) olguda ise herhangi bir kayıp saptanmadı. 30 olguda *MLH1* ve *PMS2*'nin birlikte kaybı, 4 olguda *MSH2* ve *MSH6*'nın birlikte kaybı, 1 olguda *MLH1*, *PMS2* ve *MSH6*'nın birlikte kaybı, 1 olguda tüm MMR proteinlerinin kaybı ve 1 olguda da izole *MSH6* kaybı izlendi. Olguların MMR protein ekspresyonlarına göre dağılımları Tablo-3'te gösterilmiştir.

İmmünohistokimyasal olarak MMR proteinlerinde nükleer ekspresyon kaybı olan ve olmayan olguların prognostik parametreler ile olan ilişkileri Tablo-4'te gösterilmiştir. Kayıp saptanan ve saptanmayan olgular karşılaştırıldığında, tümör boyutu her iki grupta da 4,1 cm'dir. Kayıp saptanan 37 olgudan 17'sinde (%45,9) FIGO HD III olup kayıp saptanmayan 43 olgunun 12'sinde (%27,9) FIGO HD III idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p: 0,03$ ). Myometrial invazyonun 1/2 dış olması, uterin servikste stromal tümör tutulumunun bulunması ve Lenfovasküler invazyon varlığı açısından MMR protein kaybı bulunan ve bulunmayan olgu grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Tablo-3.** Olguların immünohistokimyasal MMR protein ekspresyonlarına göre dağılımları.

MLH1	PMS2	MSH2	MSH6	OLGU SAYISI
-	-	+	+	30
+	+	-	-	4
+	+	+	-	1
-	-	+	-	1
-	-	-	-	1
+	+	+	+	43

**Açıklama:** (+) nükleer ekspresyon kaybı yok. (-) nükleer ekspresyon kaybı var.

**Tablo-4.** İmmünohistokimyasal olarak MMR protein kaybı olan ve olmayan olguların prognostik parametreler ile olan ilişkileri.

	MMR kaybı VAR	MMR kaybı YOK	$p$
<b>FIGO</b>			
Grade (HD):1	0 (%0)	6 (%14)	
Grade (HD):2	20 (%54,1)	25 (%58,1)	
Grade (HD):3	17 (%45,9)	12 (%27,9)	<b>0,03</b>
<b>LVİ mevcut</b>	20 (%54,1)	19 (%44,2)	0,3
<b>Myometrium 1/2 dış invazyon</b>	16 (%43,2)	18 (%41,9)	0,5
<b>Servikal stromal invazyon varlığı</b>	7 (%18,9)	9 (%20)	0,5
<b>Toplam</b>	37	43	

**MMR:** yanlış eşleşme tamir proteinleri **HD:** Histolojik derece **LVİ:** Lenfovasküler invazyon

## TARTIŞMA

Endometrial karsinomlarda moleküler sınıflandırmanın ortaya çıkması ve sonrasında bu moleküler sınıflamayı temel alan klinik

çalışmaların sonuçlanmasıyla birlikte rutin patolojik değerlendirmede yeni bazı parametrelerin değerlendirilmesini zorunlu hale geleceği aşikardır. Bu parametrelerden başında uygulaması en kolay olan hali hazırda rutin pratikte kullanılmakta olan İHK olarak P53 değerlendirmesi ve MMR protein ekspresyonlarının değerlendirilmesi gelmektedir.

MMR-defisitesi %15-25 oranında *MLH1*, *PMS2*, *MHS2*, *MHS6* genlerinde germline mutasyonlarından kaynaklanmakta olup büyük kısmı ise (%75'den fazla) *MLH1* geninin promoter bölgesindeki metilasyondan kaynaklanmaktadır (14, 15).

Endometrium karsinomlarında MMR proteinlerindeki kayıplar büyük oranda endometrioid karsinomlarda görülmekle birlikte diğer tümör tiplerinde de görülebilmektedir. Yüksek dereceli EK'lerdeki MMR-d'nin araştırıldığı bir çalışmada (16) EK'lerin yaklaşık üçte birinde defisite saptanmışken, seröz ve berrak hücreli tümörlerde defisite saptanmamış olmakla birlikte başka bir çalışmada (17) ise seröz karsinomların %4'ünde, berrak hücreli karsinomların %6'sında ve undiferansiye karsinomların %40'unda saptanmıştır. Bölümümüzde rutin MMR değerlendirmesi EK'ler dışında henüz uygulanmadığı için bizim çalışmamızdaki olguların tümü EK'lerden oluşmaktaydı.

Prognostik parametreler ile MSI arasındaki ilişkiyi incelediğimizde; MMR protein kaybı olan tümörler kayıp içermeyen tümörler ile HD açısından karşılaştırıldığı çalışmalarda derece III tümörlerde MMR protein kaybı daha yüksek oranlarda izlenmektedir (18, 19). Bizim çalışmamızda da histolojik derece III tümörlerde MMR protein ekspresyon kaybı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ( $p: 0,03$ ). Bu sonuçlarla MMR proteinlerinde nükleer ekspresyon kaybı bulunan tümörlerin HD'si herhangi bir kayıp bulunmayan tümörlere göre daha yüksek olma eğiliminde olduğu söylenebilir.

Lenfovasküler invazyon açısından MMR protein ekspresyonuna göre tümörler karşılaştırıldığında MMR d bulunan tümörlerde daha fazla oranda lenfovasküler invazyon mevcuttur (17–19). Bizim çalışmamızda da LVİ MMR protein ekspresyon kaybı bulunan olgularda daha yüksek oranda bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu sonuçlar ile MSI tümörlerin daha saldırgan histopatolojik özellikler gösterdiği söylenebilir.

Myometrial invazyon açısından literatüre bakıldığında MSI olgularda ½ dış invazyon daha düşük oranda izlenmekle birlikte genellikle iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (17, 18). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda ayrıca servikal stromal invazyon, MMR protein ekspresyon kaybı olan ve olmayan olgularda benzer oranlarda saptanmıştır. MMR defisitesi bulunan tümörlerin alt uterin segment yerleşimli eğiliminde olduğu bildirilmekle birlikte literatürde servikal stromal invazyon varlığı açısından bu iki grup arasında bir karşılaştırma bulunamamıştır.

Mikrosatellit instabilitenin ister moleküler olarak ister İHK olarak değerlendirilmesi tedavi planlaması yanı sıra prognoz tahminine katkı sağlamaktadır. İyi prognozlu kabul edilen erken evre EK'lerde MMR-d bulunmasının olumsuz prognostik bir gösterge olabileceği gösterilmiştir (20). Diğer yandan kötü prognozlu kabul edilen histolojik derece 3 EK'lerde ise MMR-d bulunması olumlu bir prognostik faktör olarak görülmektedir (21). Raffone ve ark.'nın çalışmasında MMR-d bulunan olguların yaklaşık %30'u düşük riskli olarak sınıflanmış olup bu hastaların yetersiz tedavi edilmiş olabileceği bildirilmiştir (22). Yine bu çalışmada MMR-d bulunan EK'lerin neredeyse yarısında FIGO grade 3, LVİ ve derin myometriyal invazyon gösterdiği gösterilmiş ve bu nedenle, hem 2013 (23) hem de 2016 (23) ESMO risk değerlendirme sistemlerine göre bu hastaların yüksek risk altında sınıflandırıldığı ve bu nedenle, MMR-d grubunun orta prognozu göz önüne alındığında, bu hastaların aşırı tedavi görmüş olabileceği bildirilmiştir.

Yakın zamanda EK'ler üzerine yapılan 29 olgu içeren bir çalışmada (19) metastatik veya nüks odağındaki tümör ile primer tümör arasındaki MMR durumları değerlendirilmiştir. Olguların %48,2'sinde primer tümörde veya nüks bölgesinde MMR-d saptanmıştır. Olguların sadece yaklaşık %7'sinde (2 olguda) primer tümör MMR-d bulunmadığı halde metastatik tümörlerde PMS2 kaybı izlenmiştir. Bu iki olguda da primer tümörde subklonal kayıp olduğu görülmüş. Bunun sonucu olarak primer tümörde subklonal kayıp bulunan olguların nüks tümörlerinde, MMR d ortaya çıkabileceği için MMR değerlendirilmesi gerekli olabilir. Başka bir çalışmada (13) MMR protein ekspresyonunda

Subklonal kayıpların tümörlerin yaklaşık %3'den azında görüldüğü gösterilmiştir. Olgu sayıları sınırlı olmakla birlikte MMR proteinlerindeki subklonal kayıplar LS arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir. Subklonal MLH1 ve PMS2 protein kayıpları olan olgularda MSI ve *MLH1* hipermetilasyonu sıklıkla bulunması sporadik intratümöral heterojenitenin bir bulgusu olarak kabul edilmekle birlikte germline mutasyonlar tamamen dışlanamamaktadır. Bu çalışmada ayrıca %10 ve üzeri subklonal kayıpların MMR defektif kabul edilmesi önerilmektedir. Bu nedenle primer tümörlerde MMR değerlendirilmesi yapılırken subklonal kayıpların da patoloji raporlarında belirtilmesi faydalı olabilir. Bizim çalışmamızda MMR-d olarak değerlendirilmeyen sadece iki olguda subklonal kayıp saptanmıştır ve bu patoloji raporunda belirtilmiştir.

Sadece EK'lerde değil EK'lerin öncü lezyonlarında da İHK ile MMR değerlendirilmesini öneren çalışmada mevcuttur. Atipili endometrial hiperplazilerde de İHK olarak MMR boyanmasının LS açısından yüksek risk altındaki hastaların belirlenmesinde faydalı olabileceği bu sayede EK gelişmeden hasta ve etkilenen aile üyeleri için erken takip ve teşhis avantajı sağlayabileceği belirtilmiştir (24).

Son yıllarda immün kontrol inhibitör tedavilerin başarı olması bu konuya olan ilginin artmasına neden olmuş ve bunun bir sonucu olarak bu ajanlara tümörün yanıtını öngörmede kullanılabilecek moleküler özelliklerin araştırılmasını teşvik etmiştir (21). MMR-d bulunan tümörlerin immün kontrol inhibitörlerinde fayda görebildiği gösterilmiştir (25). Bunun sonucu olarak yakın zamanda birinci basamak tedavide olmasa da nüks durumunda MMR-d olan EK'ler için PD-1 blokajı FDA tarafından onay almıştır. Bu tümörlerde defektif DNA onarımı tümör hücrelerindeki somatik mutasyon sayısını önemli ölçüde arttırmaktadır. Bu mutasyonların bir kısmı radyo/kemoterapiye duyarlılığı artırabilen yeni antijenlerin sentezlenmesiyle sonuçlanmaktadır. Yeni antijenlerin ortaya çıkması da tümörde ve tümör çevresinde yoğun lenfosit yanıtın ortaya çıkması ile sonuçlanmaktadır. Çok sayıda yeni antijenlerin ortaya çıkması nedeniyle POLE mutant tümörler ve MMR defisitesi olan tümörler anti-PDL1 hedef tedavileri için mükemmel adaylar olabileceğini düşündürmektedir (26).

## SONUÇ

Sonuç olarak tedavi planlamasını yönlendirmesi, prognoz hakkında bilgi verebilmesi ve LS taraması açısından katkı sağlaması nedeniyle endometriumun özellikle EK'lerde rutin olarak İHK yöntem ile MMR proteinlerinin

değerlendirilmesi oldukça kritiktir ve gün geçtikçe önemi daha da artmaktadır.

**Çıkar çatışması:** Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015 Jan-Feb;65(1):5-29. doi: 10.3322/caac.21254. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25559415.
2. Hoang LN, McConechy MK, Köbel M, et al. Histotype-genotype correlation in 36 high-grade endometrial carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2013 Sep; 37 (9): 1421-32. doi: 10.1097/PAS.0b013e31828c63ed. PMID: 24076778.
3. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013 May 2;497(7447):67-73. doi: 10.1038/nature12113. Erratum in: *Nature.* 2013 Aug 8; 500 (7461): 242. PMID: 23636398; PMCID: PMC3704730.
4. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res.* 2016 Aug 15; 22 (16): 4215-24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2878. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27006490.
5. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer.* 2017 Mar 1; 123 (5): 802-13. doi: 10.1002/cncr.30496. Epub 2017 Jan 6. PMID: 28061006.
6. Wortman BG, Bosse T, Nout RA, et al.; PORTEC Study Group. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: Evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial. *Gynecol Oncol.* 2018 Oct; 151 (1): 69-75. doi:10.1016/j.ygyno.2018.07.020. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30078506
7. van den Heerik ASVM, Horeweg N, Nout RA, et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020 Dec; 30 (12): 2002-07. doi: 10.1136/ijgc-2020-001929. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33046573; PMCID: PMC7788476.
8. Kommos S, McConechy MK, Kommos F, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol.* 2018 May 1; 29 (5): 1180-8. doi: 10.1093/annonc/mdy058. PMID: 29432521.
9. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nat Rev Cancer.* 2015 Mar; 15 (3): 181-94. doi: 10.1038/nrc3878. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25673086.
10. McConechy MK, Talhouk A, Li-Chang HH, 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 May; 137 (2): 306-10. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.01.541. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25636458.
11. de Leeuw WJ, Dierssen J, Vasen HF, Wijnen JT, et al. Prediction of a mismatch repair gene defect by microsatellite instability and immunohistochemical analysis in endometrial tumours from HNPCC patients. *J Pathol.* 2000 Nov;192(3):328-35. doi: 10.1002/1096-9896(2000)9999:9999<::AID-PATH701>3.0.CO;2-2. PMID: 11054716.
12. College of American Pathologists Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma and Carcinosarcoma of the Endometrium. 2020 [cited 2021 Dec 14]; Available from: [www.cap.org/cancerprotocols](http://www.cap.org/cancerprotocols).
13. Stelloo E, Jansen AML, Osse EM, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann Oncol.* 2017 Jan 1; 28 (1): 96-102. doi: 10.1093/annonc/mdw542. PMID: 27742654.
14. Buchanan DD, Rosty C, Clendenning M, Spurdle AB, Win AK. Clinical problems of colorectal cancer and endometrial cancer cases with unknown cause of tumor mismatch repair deficiency (suspected Lynch syndrome). *Appl Clin Genet.* 2014 Oct 6; 7: 183-93. doi: 10.2147/TACG.S48625. PMID: 25328415.
15. Buchanan DD, Tan YY, Walsh MD, et al. Reply to J. Moline et al. *J Clin Oncol.* 2014 Jul 20; 32 (21): 2278-9. doi: 10.1200/JCO.2014.55.8213. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24912891.

16. Nelson GS, Pink A, Lee S, et al. MMR deficiency is common in high-grade endometrioid carcinomas and is associated with an unfavorable outcome. *Gynecol Oncol.* 2013 Nov; 131 (2): 309-14. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.08.003. Epub 2013 Aug 11. PMID: 23938375.
17. Black D, Soslow RA, Levine DA, et al. Clinicopathologic significance of defective DNA mismatch repair in endometrial carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006 Apr 10; 24 (11): 1745-53. doi: 10.1200/JCO.2005.04.1574. Epub 2006 Mar 20. PMID: 16549821.
18. Ruiz I, Martín-Arruti M, Lopez-Lopez E, Garcia-Orad A. Lack of association between deficient mismatch repair expression and outcome in endometrial carcinomas of the endometrioid type. *Gynecol Oncol.* 2014 Jul; 134 (1): 20-3. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.04.053. Epub 2014 May 9. PMID: 24814467.
19. Nagle CM, O'Mara TA, Tan Y, et al.; Australian Endometrial Cancer Study Group. Endometrial cancer risk and survival by tumor MMR status. *J Gynecol Oncol.* 2018 May; 29 (3): e39. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e39. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29533022.
20. Moroney MR, Davies KD, Wilberger AC, et al. Molecular markers in recurrent stage I, grade 1 endometrioid endometrial cancers. *Gynecol Oncol.* 2019 Jun; 153 (3): 517-20. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.03.100. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30910249.
21. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol.* 2018 May;42(5):561-8. doi: 10.1097/PAS.0000000000001020. PMID: 29505428.
22. Raffone A, Travaglino A, Mascolo M, et al. Histopathological characterization of ProMisE molecular groups of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2020 Apr;157(1):252-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.01.008. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31932106.
23. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct; 24 Suppl 6: vi33-8. doi: 10.1093/annonc/mdt353. PMID: 24078661.
24. Lucas E, Chen H, Molberg K, et al. Mismatch Repair Protein Expression in Endometrioid Intraepithelial Neoplasia/Atypical Hyperplasia: Should We Screen for Lynch Syndrome in Precancerous Lesions? *Int J Gynecol Pathol.* 2019 Nov; 38 (6): 533-42. doi: 10.1097/PGP.0000000000000557. PMID: 30383610.
25. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25; 372 (26): 2509-20. doi:10.1056/NEJMoa1500596. Epub 2015 May 30. PMID: 26028255.
26. Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, et al. Association of Polymerase  $\epsilon$ -Mutated and Microsatellite-Unstable Endometrial Cancers With Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol.* 2015 Dec; 1 (9): 1319-23. doi:10.1001/jamaoncol.2015. 2151.