

# Orijinal Soru: Temel Bilimler 82

82. Anormal uterin kanama şikâyeti ile başvuran kırk bir yaşındaki kadın hastanın biyopsi sonucunda endometrioid tip endometriyum adenokarsinomu saptanıyor. Soy geçmişinden annesinin genç yaşta metastatik kolon kanseri sonucu öldüğü öğreniliyor.

**Bu bulgular göz önüne alındığında hastaya aşağıdaki hangi testin yapılması önerilir?**

- A) p53 immunohistokimyası
- B) BRAF mutasyonu için genetik analiz
- C) BRCA1/BRCA2 genlerinin analizi
- D) POLE mutasyonu için sekanslama
- E) Mikrosatelit instabilite araştırılması

Doğru Cevap:E

## DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinebilir, referansları kontrol edebilirsiniz.)

130

TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ



### Apoptoz ile ilgili genler

- Apoptozisi arttıran genlerin inhibisyonu, azaltan genlerin aktivasyonu malignite oluşumuna neden olur. Bu konu birinci bölümde anlatılmıştır.

### DN/ Temel Bilimler 82. soru

- Patoloji 2022 ders notu (Ortak Not) 1. Fasikül Sayfa 130

**1- Herediter Nonpolipozis Kolon Karsinomu Sendromu (LYNCH sendromu):** OD geçer. Kolorektum, endometrium, mide, over, üreter, beyin, ince bağırsak, hepatobiliyer sistem, pankreas ve deri kanserleri eşlik eder. Kolon kanserinin en sık sendromik formudur. Bu sendromdaki kolon kanseri sporadik kolon kanserlerine göre **daha erken yaşlarda** ortaya çıkar ve **sağ kolon** yerleşimlidir. DNA tamir genleri olan **MSH2 ve MLH1** genleri bozuktur. Sesil serrata adenom ve müsinöz adenokanser görülür.

**2- Kseroderma Pigmentozum:** Deri kanserleri gelişir. OR geçer.

**3- Bloom Sendromu:** OR geçer. Lösemi-lenfoma gelişir.

**4- Ataksi Telenjiektazi:** OR geçer. Lösemi-lenfoma gelişir.

**5- Fanconi Anemisi:** OR geçer. Lösemi-lenfoma gelişir.

**6- BRCA mutasyonu ile ilişkili familial meme - over kanseri:** OD geçer. Erken yaşta, bilateral multipl meme kanseri ve seröz over tümörleri gelişir.

### Konağın Tümörlere Karşı Savunma Mekanizmaları

<b>Sitotoksik T Lenfositler</b>	Özellikle virüslerle oluşan tümörlere (Burkitt lenfoma, B hücreli NHL, HPV ile olan skuamöz servikal kanser) karşı etkilidirler. Bu CD8+ hücreler tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan MHC class I antijenleri ile bağlanarak tümör hücrelerini lizis ederler. (Ancak Tümör hücreleri çeşitli mekanizmalarla T lenfosit üzerindeki inhibitör reseptörlerin ekspresyonunu arttırabilir. T lenfosit üzerindeki inhibitör reseptörler CTLA4 ve PD-1 (programmed death-1) dir. Tümör hücreleri üzerinde bulunan PD-L1 ve PD-L2; T lenfosit üzerindeki PD-1 reseptörüne bağlanıp T lenfositini inhibe eder).
<b>Natürel Killer Hücreleri</b>	Daha önceden sensitize olmaksızın tümör hücrelerini yok ederler. İL-2 ile aktive olurlar. Tümör hücrelerine direkt sitotoksik etki ederler. Aynı zamanda antikora bağlı sellüler sitotoksitite (ADCC) ile tümör hücrelerini öldürürler.
<b>Makrofajlar</b>	Tümör hücrelerini mikropları öldürdükleri gibi oksijen radikalleri ile ve salgıladıkları TNF- $\alpha$ aracılığı ile öldürür. TNF-alfa tümör hücreleri için litik etkilidir.
<b>Hümmoral antikorlar</b>	Kompleman aktivasyonu ve NK hücrelerince ADCC oluştururlar.

## NEOPLAZİ SEMPTOMLARI, TÜMÖR MARKERLARI, TÜMÖR EVRELENDİRİLMESİ VE TANISI

### KANSER KAŞEKSİSİ

- **Kaşeksi:** Tümör veya konak tarafından salgılanan sitokinlere sekonder gelişen progresif yağ kaybı, güçsüzlük, anoreksi ve anemidir.
- Makrofajların veya tümör hücrelerinin TNF ve bazı diğer sitokinleri sentezleyerek kaşeksiye neden oldukları düşünülmektedir. TNF iştahı baskılar ve lipoprotein lipazı inhibe eder.
- Tümörü çıkarma haricinde etkin bir tedavisi bulunmamaktadır.

## İLGİLİ NOTLAR

**Ayrıntı** ama olsun... Bu tip sorulara da hazırız... Her türlü **zor soruda** notumuz **yanınızda**... **MSH ve MLH** genleri, DNA'da **hatalı eşleşmeyi** tamir eder ve DNA'nın **stabil** olmasını sağlar.

Her 2 referansımızı (patoloji ders notu) bir bütün olarak inceleyiniz.

**Turcot Sendromu**

- Çok nadir görülür. Kolon adenomlarına **santral sinir sistemi tümörleri** eşlik eder.
- Eğer **APC mutasyonu** varsa **medulloblastom (daha sık), DNA tamir genleri bozursa glioblastom (daha az)** ortaya çıkar.
- 20'li yaşlarda polipler çıkar ve 10-15 yıl içinde malignleşirler.

**MUTYH (MYH) İlişkili Polipozis (MAP)**

- OR geçer. Kolonik bulguları attenué FAP'a benzer. 100'den daha az polip vardır. Kanser riski ileri yaşlarda ortaya çıkar ve **MYH geni (DNA tamirinden)**

**Temel Bilimler 82. soru**

Patoloji 2022 ders notu (Ortak Not) 2. Fasikül Sayfa 323

**Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (Lynch) Sendromu**

- **OD geçer. Kolorektum, endometrium, mide, over, üreter, beyin, ince bağırsak, hepatobiliyer sistem, pankreas ve deri kanserleri eşlik eder.**
- **Kolon kanserinin en sık sendromik formudur.** Bu sendromdaki kolon kanseri sporadik kolon kanserlerine göre **daha erken yaşlarda** ortaya çıkar ve **sağ kolon** yerleşimlidir.
- DNA tamir genleri olan **MSH2 ve MLH1** genleri bozuktur. Sesil serrata adenom ve müsinöz adenokanser görülür.

**LYNCH sendromu ailevi kolon kanserinin en sık formudur.**

**Muir-Torre Sendromu**

- **OD geçer. Lynch sendromunun subtipi olduğu düşünülmektedir. İntestinal polipler, genitoüriner ve sebace deri tümörleri görülür.**
- **DNA tamiri bozuktur (MSH2, MLH1)**

**Kolorektal Karsinomlar**

- **Kolon adenokanseri gastrointestinal sistemin en sık görülen malignitesidir.**
- %98'i **adenokarsinom**lardır (anal bölge tümörleri skuamöz hücreli karsinomdur).
- Büyük çoğunluğu adenomlardan kaynaklanır. En sık görülme yaşı 60-70 civarıdır.

**Genç bir kişide kolorektal kanser görüldüğünde ülseratif kolitten ya da ailesel polipozis sendromlarından şüphelenilmelidir.**

**Risk Faktörleri:**

- o Düşük bitkisel lif içeren beslenme
- o Yüksek oranda rafine karbonhidrat içeren besinler
- o Yüksek yağ içeriği (özellikle hayvansal yağ)
- o Koruyucu besinlerin alınımında azalma (vitamin A; C ve E gibi)
- o Adenomlar

**Aspirin ve NSAID koruyucudur.**

**Kolon Kanserinin Genetik Mekanizmaları**

- **APC/beta catenin yolağında mutasyon**
  - RAS, p53, SMAD, DCC genlerini içerirler
- **Mikrosatellit instabilite (MSI)**
  - DNA tamir defekti olanlarda
    - MSH, MLH, TGF beta, BAX
  - DNA tamir defekti olmayanlarda
    - CpG ada hipermetilasyonu fenotipi (CIMP) gösterirler
    - MLH, BRAF mutasyonu var, RAS ve P53 mutasyonu yok
- **İzole CpG ada metilasyonu**
  - RAS mutasyonu siktir

Belki abarttık ama olsun... Bu zor soruyu da yakaladık... Bizde referans bitmez... Çünkü biz TUS yoluna baş koyduk. TUSDATA; kalite ve güvenin adresi... MSH ve MLH genleri DNA'nın stabil olmasını sağlar.

**Tedavi**

- **Tedavide progesteron** (oral, intramuskuler veya intrauterin LNG-RİA) **kullanılır** (E-12, N-17). Özellikle atipili hiperplazi için tedavi edilen hastalarda %25-43 tanısı konulmamış endometriyal kanser mevcudiyeti ve tedaviden sonra nüks oranı yüksek (%25) olduğu için periyodik **endometriyal biyopsi veya transvajinal ultrasonografi** yapılmalıdır (E-16).
- **Atipili kompleks hiperplazi olan premenopozal olgularında, fertilitte beklentisi yoksa histerektomi önerilir** (A-18). Postmenopozal atipili hiperplazilerde histerektomi yapılmalıdır.



Tamoksifen kullanımı sonucunda gelişebilecek endometriyal hiperplazilerin önlenmesi ve tedavisinde oral progesteronlar etkisizdir (E-04, E-05).

**ENDOMETRİYUM KANSERİ**

- Gelişmiş ülkelerde en sık rastlanılan jinekolojik kanserdir.

Özellikle yaşlı, postmenopozal kadınlarda hastalığıdır. Tanı evresinde ortalama yaş 60'dur.

**Temel Bilimler 82. soru**

Kadın Hastalıkları ve Doğum 2022 ders notu 2. Fasikül Sayfa 246

**Patogenetik Sınıflama**

- Patogenetik olarak 2 farklı tipi vardır.

**Endometriyum Kanseri Tipleri****Tip I endometriyum kanseri; Östrojenle ilişkili, endometrioid**

- Daha sık (%80-90)
- Genç yaş, perimenopozal dönem, obez, beyaz ırk hastalar
- Östrojen bağımlı (karşılanmamış östrojen maruziyeti; kronik anovulasyon, PKOS veya östrojen replasmanı (E-20))
- Östrojen ve progesteron reseptörü genellikle pozitif
- Endometriyal hiperplazi zemininde gelişir
- İyi histolojik tip (endometrioid adenokarsinom)
- İyi ve orta derecede diferansiye (düşük grade)
- Minimal myometrial invazyon
- Prognoz iyi ve stabil tümör
- Diploid
- **PTEN gen mutasyonu** (Tip I tümörde en sık görülen mutasyon), CTNNB1 (Beta-catenin), PIK3CA, K-ras ve gen mutasyonu ve mikrosatellit instabilite

**Tip II endometriyum kanseri; Östrojen ile ilişkisiz, non-endometrioid**

- Daha az (%10-20)
- Yaşlı, postmenopozal, zayıf, beyaz olmayan ırk, multipar ve sigara içen kadınlar
- Östrojen bağımsız (sporadik)
- Östrojen ve progesteron reseptörü genellikle negatif
- Endometriyal hiperplazi yok (atrofi zemininde bile gelişir), bir kısmı seröz in situ kanser (endometriyal intraepithelial karsinom) zemininden gelişebilir.
- Kötu histolojik tip (berrak hücreli karsinom, papiller seröz karsinom)
- Kötu diferansiye (yüksek grade)
- Derin myometrial invazyon
- Prognoz kötü ve agresif tümör
- Aneuploid
- P53 tm supressör gen mutasyonu, yüksek Ki-67 indeksi, kromozomal instabilite, HER/2neu, p16, e-caderin ve heterozigosite kaybı

**Kolorektal tümörlerde mikrosatellit instabiliteyi (MSI) test etmek için Bethesda kriterleri**

Aşağıdaki durumlarda bireylerden alınan tümörler MSI için test edilmelidir:

- 50 yaşından önce teşhis edilen kolorektal kanser.
- Senkron / metakron kolorektal veya diğer kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC) ile ilişkili tümörler (endometriyum, mide, over, pankreas, üreter ve renal pelvis, safra yolları, beyin-genellikle glioblastom-, sebace bez adenomları ve keratoakantomların varlığı ve ince bağırsak karsinomu), yaşa bakılmaksızın.
- 60 yaşından önce bir hastada teşhis edilen MSI histolojisine sahip kolorektal kanser (tümör infiltrate eden lenfositler, Crohn benzeri lenfositik reaksiyon, müsinöz / taşlı yüzük farklılaşması veya medüller büyüme paterninin varlığı ile tanımlanır).
- En az bir birinci derece akrabada HNPCC ile ilişkili tümör teşhisi konan kolorektal kanser, 50 yaşından önce bir kanser teşhisi konmuştur.
- Yaşa bakılmaksızın HNPCC ile ilişkili tümörü olan en az iki birinci veya ikinci derece akrabada teşhis edilen kolorektal kanser

**Modifiye Bethesda kriterleri**

Amsterdam kriterlerine uygunluk veya aşağıdakilerden biri

- Senkron ve metakron kolorektal kanserli veya ekstrakolonik kanserli 2 HNPCC'li hastanın bulunması
- 1. dereceden kolorektal kanserli akrabasının bulunması
- 45 yaş altında kolorektal kanserli veya endometriyum kanserli hastalar
- 45 yaşın altında sağ kolonda kanser ve andiferansiye patoloji bulunması
- 50 yaşın altında taşlı yüzük hücreli kanser gelişen hastalar
- 40 yaşın altında kolorektal adenom tespit edilen hastalar

**Muir Torre varyantı**

- Hereditör non-polipozis kolorektal kanser varyantı
- Sebace adenom
- Keratoakantom
- Sebace epiteloma
- Bazal hücreli epiteloma

- HNPCC'li bir hastada kolon kanseri saptandığı zaman **abdominal kolektomi ve ileorektal anastamoz** seçilecek prosedürdür. Kalan rektum, kanser riski taşır ve abdominal kolektomi sonrası yıllık proktoskopik inceleme zorunludur.
- Eğer hasta kadın ise ve çocuk doğurma isteği yoksa **proflaktik total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi** de önerilir.

**Kimyasal Ajanlar****Tütün ve tütün ürünleri**

- ✓ Sigara en fazla **akciğer kanseri** gelişme riskini artırmakla birlikte **larinks, özefagus, mesane, böbrek, pankreas** vb kanserlerin de riskini artırmaktadır.
- ✓ Sigara ile ilişkili kanserlerde en sık gen mutasyonları **K-Ras ve p53**'tür.
- ✓ Sigaranın kansere yol açmasındaki en önemli faktörler, sigara içme süresi ve tüketilen günlük miktardır.
- ✓ Sigaranın bırakılması kanser riskini azaltmakla birlikte, bu risk sigara kesildikten yıllar sonra bile hiç içmeyen bireylerin düzeyine inmemektedir.

**İnfeksiyöz Faktörler**

- **Human Papilloma Virüs (HPV):** Serviks, anal, vulvar, vajinal, penil kanserler; oral kavite ve orofarenks kanserleri
- **Hepatit B virüsü ve hepatit C virüsü:** Hepatosellüler kanser
- **Human T-cell Leukemia/Lymphoma Virus Type 1 (HTLV-1):** Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma
- **Epstein-Barr virüsü:** Birçok lenfoma (Burkitt lenfoma vb), posttransplant lenfoproliferatif hastalık; mide ve nazofarenks kanserleri
- **İnsan Herpes Virüs Tip 8 (HHV8):** Kaposi sarkomu, Castelman hastalığı, primer efüzyon lenfoması
- **Human Immunodeficiency Virus (HIV):** Primer onkojenik bir virüs olmamakla birlikte non-Hodgkin lenfoma, Kaposi sarkomu, skuamöz hücreli karsinom (özellikle ürogenital sistem) riskini artırır
- **Helikobakter pylori:** Mide kanseri, mide MALToma
- **Schistosoma hematobium:** Mesane kanseri (skuamöz hücreli)
- **Clonorchis sinensis ve Opisthorchis viverrini:** Safra kesesi ve yolları kanserleri

**Genetik Faktörler**

- Her ne kadar kanser belli bir hücrede birikmiş genetik mutasyonlar sonunda gelişse de, kanserlerin **%10'u genetik yatkınlık** nedeniyle gelişmektedir.

**Kanser İle İlişkili Sendromlar ve Genler**

Sendrom	Gen	Kanserler
Cowden sendromu	PTEN	Meme, tiroid, endometrium
Familyal adenomatöz polipozis	APC MUTYH	Kolorektal

**Temel Bilimler 82. soru**  
Dahiliye 2022 ders notu 1. Fasikül Sayfa 097

Hereditör nonpolipozis kolon kanseri sendromu	MSH2, MLH1, MSH6, PMS2	Kolon, endometrium, over, mide, ince barsak, üreter karsinomu
Li-Fraumeni sendromu	p53	Sarkom, meme, lösemi, beyin, adrenal, melanom, mide, kolorektal, pankreas, özefagus, akciğer, germ hücreli tümör
Bazal hücreli karsinom sendromu (Gorlin sendromu)	PTCH1	Bazal hücreli karsinom, medulloblastom, çene kistleri
Von Hippel Lindau hastalığı	VHL	RCC, serebellar hemangioblastom, feokromasitoma

Her 2 referansımızı (dahiliye ders notu) bir bütün olarak inceleyiniz.

- **Setuksimab, Panitumumab**

- ✓ Hücre yüzeyinde yer alan **EGFR'ye yönelik** monoklonal antikordur.
- ✓ **RAS (K-ras, N-ras) mutasyonu olmayan** metastatik kolon kanserinde kullanılır.

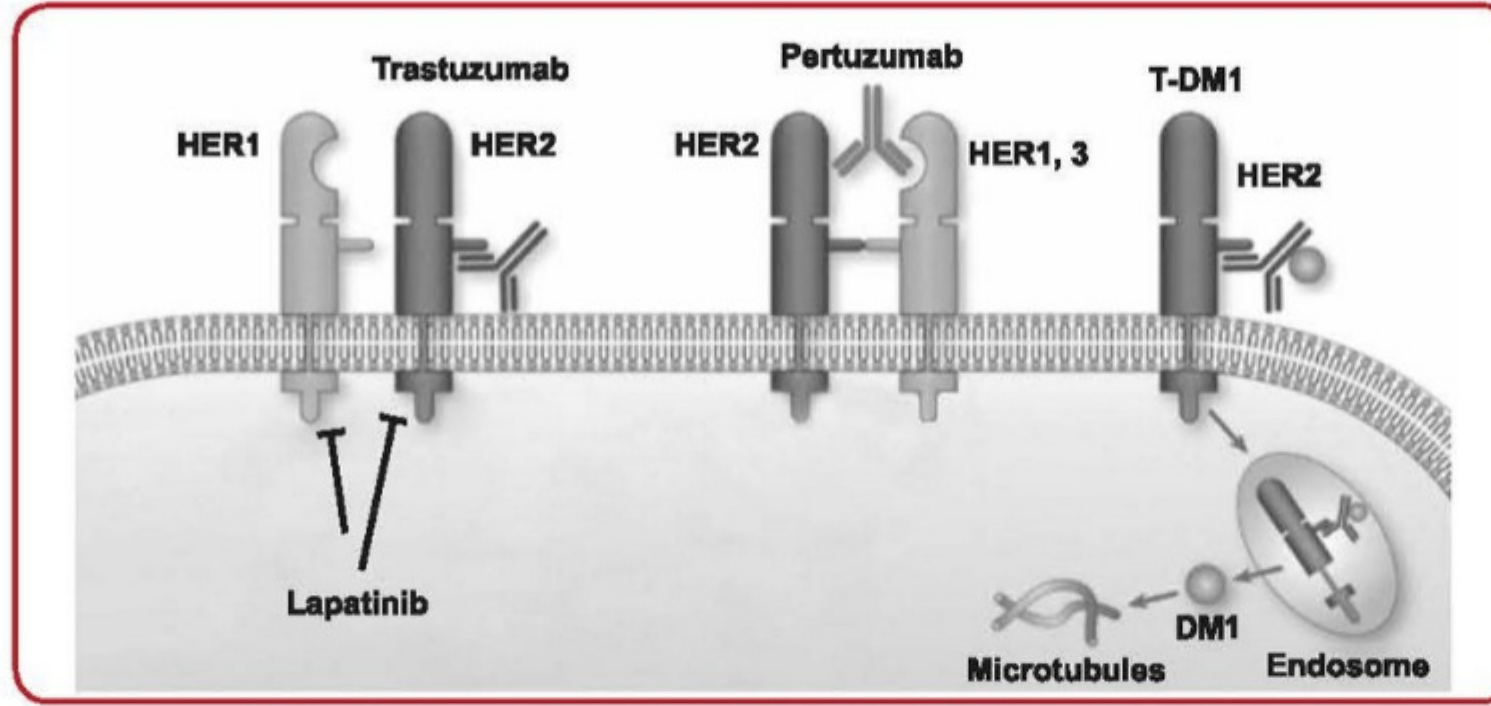
Temel Bilimler 82. soru  
Dahiliye 2022 ders notu 1. Fasikül Sayfa 106

### Metastatik Kolon Kanseri Yönetimi

- Metastatik kolon kanseri tedavisi planlama aşamasında günümüzde mutlaka genetik testler yapılmaktadır.
- Bu genetik testler içerisinde: K-Ras, N-Ras, BRAF ve HER-2 yer almaktadır.
- ✓ Çünkü Anti-EGFR (setuksimab, panitumumab) ajanların verilebilmesi için

Temel Bilimler 82. soru  
Dahiliye 2022 ders notu 1. Fasikül Sayfa 106

- Ayrıca MSI (mikrosatellit instabilite)'ye bakılır. MSI yüksek olan metastatik tümörlerde immünoterapi tercih edilebilir.



HER -2 pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılan ajanlar

- **Trastuzumab**

- ✓ Rekombinant humanize **anti-HER2 monoklonal antikordur**.
- ✓ **HER 2 (c-erbB2) pozitif meme ve mide kanserinde** kullanılır.
- ✓ Kardiyotoksiktir (reversible). **Kalp yetmezliğine** neden olur. EKO takibi önerilir.

- **Trastuzumab emtansine (TDM-1)**

- ✓ **Trastuzumab** ile **emtansin (DM-1)** adlı sitotoksik ilacın kombinasyonudur.
- ✓ HER -2 pozitif **metastatik meme kanseri** tedavisinde kullanılmaktadır.

- **Pertuzumab**

- ✓ HER2 pozitif meme kanseri olan hastalarda kullanılan bir monoklonal antikordur.
- ✓ **HER2 dimerizasyon inhibitörü (HDI)** olarak adlandırılan hedefe yönelik bir ilaçtır. HER2 reseptörünün diğer HER reseptörleriyle (HER1, HER2, HER3) eşleşmesini bloke eder.

### Önemli Bazı Kardiyotoksik Ajanlar

- Antrasiklinler
- Trastuzumab
- 5-Fluorourasil