

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

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

120

TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ



Klinik

- En sık görülen semptom anormal uterin kanamadır.

Tanı

- Kesin tanı için endometriyal biyopsi gereklidir.

Sınıflama

- **Atipisiz Hiperplazi**
 - ✓ Basit (kistik) hiperplazi
 - ✓ Kompleks (adenomatöz) hiperplazi
- **Atipili Hiperplazi**
 - ✓ Basit (kistik) hiperplazi
 - ✓ Kompleks (adenomatöz) hiperplazi
- Hiperplazinin kansere ilerleme riski sitolojik atipinin varlığına ve şiddetine bağlıdır. Kansere progresyon riski yüksek olan atipili hiperplaziler **endometrial intraepitelyal neoplazi** olarak isimlendirilmektedir.

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, fertilité beklentisi yoksa histerektomi önerilir (A-18)**. Postmenopozal atipili hiperplazilerde histerektomi yapılmalıdır.

ENDOMETRİYUM KANSERİ

- Özellikle yaşlı, **postmenopozal** kadınların hastalığıdır. Tanı sırasında ortalama yaş 60'dır. **Jinekolojik kanserler içinde prognozu en iyi olan kanserdir**. Endometriyum kanserli hastaların **%80'i evre I'de** saptanmaktadır.

Temel Bilimler 82. soru
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 120

- Patogenetik olarak 2 farklı tipi vardır.

Endometriyum Kanserî 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)
- Östrojen ve progesteron reseptörü genellikle pozitif
- Endometrial 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 mikrosatelit 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
- Endometrial hiperplazi yok (atrofi zemininde bile gelişir), bir kısmı seröz in situ kanser (endometrial intraepitelyal karsinom) zemininden gelişebilir.
- Kötü histolojik tip (berrak hücreli karsinom, papiller seröz karsinom)
- Kötü diferansiye (yüksek grade)
- Derin myometrial invazyon
- Prognoz kötüve agresif tümör
- Aneuploid
- P53 tm supressör gen mutasyonu, yüksek Ki-67 indeksi, kromozomal instabilite, HER/ 2neu, p16, e-caderin ve heterozigosite kaybı

Bu soru hakkında daha fazla referansımızı görmek için www.tusdata.com'u ziyaret ediniz.

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 sarkom, Castelman hastalığı, primer efüzyon lenfoması
- **Merkel Cell Polyomavirüs:** Cilt kanseri
- **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
Familiyal adenomatöz polipozis	APC MUTYH	Kolorektal

Temel Bilimler 82. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 053

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 kamp notu) bir bütün olarak inceleyiniz.

Monoklonal Antikorlar

- **Bevacizumab**
 - ✓ **Anti-VEGF** monoklonal antikordur.
 - ✓ **Hipertansiyon, gastrointestinal sistem perforasyonu, nefrotik sendrom ve tromboembolik olaylara** neden olabilir.
- **Ramucirumab**
 - ✓ **VEGFR (VEGF reseptörü) 2** hedefli monoklonal antikordur.
 - ✓ **Hipertansiyon, gastrointestinal sistem perforasyonu, nefrotik sendrom ve tromboembolik olaylara** neden olabilir.
- **Setuksimab, Panitumumab**

Temel Bilimler 82. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 059

Metastatik Kolon Kanseri Yönetimi

- Metastatik kolon kanseri tedavisi planlama aşamasında 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 RAS mutasyonu olmamalıdır (wild/doğal RAS)
- ✓ RAS mutasyonu varlığında ise Anti-EGFR ajanların etkisi olmadığından kemoterapiye ek olarak Anti-VEGF (bevacizumab) ajanlar tercih edilir.
- Ayrıca **MSI (mikrosatellit instabilite)**'a bakılır. MSI yüksek olan tümörlerde immünoterapi tercih edilebilir.

- **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)**
 - ✓ Bir monoklonal antikor olan **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.

İMMÜNÖTERAPİ

- ✓ Tümöre karşı verilen immün yanıtta **sitotoksik T lenfositleri** esas rolü oynar.
- ✓ İmmün kontrol noktalarının **inhibisyonu** ile sitotoksik T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu artırılarak **antitümör immün yanıt** güçlendirilir.
- ✓ Bu aktivasyon sonucu beklenen yan etki ise **otoimmün olaylarda** artıştır (immün ilişkili kolit, hepatit, hipofizit, nefrit, tiroidit vb)
- ✓ **İmmün kontrol noktaları (immün checkpoint) inhibitörleri**
 - **CTLA4 blokajı**
 - ✓ **Anti CTLA 4 antikorlar** (Ipilimumab, Tremelimumab)
 - **Metastatik malign melanom** tedavisinde kullanılırlar.
 - **PD-1 ve PD-L1 blokajı**
 - ✓ **Anti PD-1 antikorlar** (Nivolumab, Pembrolizumab)
 - ✓ **Anti PD-L1 antikorlar** (Atezolizumab, Durvalumab)
 - ✓ Bu ilaçlar bir çok kanser tedavisinde kullanılırlar.