



Jinekolojik Kanserlerde Prognostik ve Prediktif Biyobelirteçler

Current Prognostic and Predictive Biomarkers in Gynecological Cancers

Deniz ATEŞ ÖZDEMİR¹ , İpek ERBARUT SEVEN² , Semen ÖNDER³ , Mehmet KEFELİ⁴ ,
Zafer ARIK⁵ , Alp USUBÜTÜN¹ , Bahar MÜEZZİNOĞLU⁶

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

⁵Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁶İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Jinekolojik kanserlerde moleküler ve immünohistokimyasal biyobelirteçlerin kullanımı, tanı, prognostik değerlendirme ve tedavi planlamasında giderek daha önemli hâle gelmiştir. Patoloji Dernekleri Federasyonu Jinekopatoloji Çalışma Grubu tarafından hazırlanan bu derleme, jinekolojik malignitelere kullanılan güncel prognostik ve prediktif biyobelirteçlere ilişkin pratik ve standardize bir yaklaşım sunmayı amaçlamaktadır.

Derlemede HPV/p16, p53, mismatch repair proteinleri, östrojen ve progesteron reseptörleri, HER2/c-erbB2, PD-L1, folat reseptör alfa, POLE mutasyonları, BRCA değişiklikleri ve homolog rekombinasyon yetmezliği gibi güncel biyobelirteçler ele alınmıştır. Her biyobelirteç için uygun örnek seçimi, kullanılan immünohistokimyasal ve moleküler yöntemler, değerlendirme kriterleri, raporlama standartları ve sık karşılaşılan yorumlama güçlükleri ayrıntılı biçimde açıklanmıştır. Ayrıca uygun doku tespiti, örnekleme ve preanalitik değişkenlerin test sonuçları üzerindeki etkileri vurgulanmıştır.

Bunun yanında subklonal boyanma paternleri, heterojen ekspresyon, teknik artefaktlar ve immünohistokimyasal-moleküler uyumsuzluklar gibi tanısal tuzaklara dikkat çekilmiş; biyobelirteç temelli hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarına da yer verilmiştir. Sonuç olarak bu derleme jinekopatoloji pratiğinde prognostik ve prediktif biyobelirteçler açısından doğru, anlaşılabilir ve gereksinimleri karşılayan bir patoloji raporu oluşturmak için bir yol haritası hazırlamayı amaçlamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Biyobelirteç, Jinekopatoloji, Prognoz

ABSTRACT

The use of molecular and immunohistochemical biomarkers in gynecologic cancers has become increasingly important for diagnosis, prognostic assessment, and therapeutic decision-making. This review, prepared by the Gynecologic Pathology Working Group of the Federation of Pathology Societies of Türkiye, aims to provide a practical and standardized approach to current prognostic and predictive biomarkers used in gynecologic malignancies.

The review summarizes major biomarkers including HPV/p16, p53, mismatch repair proteins, estrogen and progesterone receptors, HER2/c-erbB2, PD-L1, folate receptor alpha, POLE mutations, BRCA alterations, and homologous recombination deficiency. For each biomarker, recommended specimen selection, immunohistochemical and molecular testing methods, interpretation criteria, reporting standards, and common diagnostic pitfalls are discussed in detail. In addition, the impact of tissue fixation, sampling, and other preanalytical variables on test reliability is emphasized.

Furthermore, diagnostic challenges such as subclonal staining patterns, heterogeneous expression, technical artifacts, and discordance between immunohistochemical and molecular findings are highlighted, together with current biomarker-driven targeted therapeutic approaches. In conclusion, this review aims to provide a practical roadmap for generating accurate, comprehensible, and clinically relevant pathology reports regarding prognostic and predictive biomarkers in gynecopathology practice.

Keywords: Gynecopathology, Biomarkers, Prognosis

(J Curr Pathol. 2026;10(1):1-20)

Geliş Tarihi : 01.06.2026 Kabul Tarihi : 09.06.2026

İletişim: Bahar Müezzinoğlu

İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi

Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: muezzinoglubahar@gmail.com



1. GİRİŞ

Jinekolojik kanserler, özellikle endometrium, serviks ve over kanserleri yüksek insidans ve mortalite nedeniyle kadın sağlığı üzerinde önemli risk oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre jinekolojik kanserler 2022 yılında insidans açısından tüm dünyada ve ülkemizde meme kanserinden sonra 2. sırada yer almaktadır (1).

Serviks kanseri 2022 yılı verilerine göre tüm dünyada kadınlarda dördüncü en sık görülen kanser olup, kanser ile ilişkili ölümlerde üçüncü sırada yer almaktadır. Serviks kanserinin moleküler patogenezinde Human Papilloma Virüs'ün (HPV) rolünün netleşmesi ile birlikte serviks kanseri taramasında HPV testi ve kanserin önlenmesinde HPV aşısı çok önemli rol oynamaktadır.

Endometrium kanserlerinde karşılanmamış yüksek östrojen düzeyi önemli bir risk faktörüdür. Son yıllardaki çalışmaların ışığında endometrium kanserleri moleküler özelliklerine göre 4 grupta sınıflandırılmaktadır: (1) Polimeraz epsilon (POLE) ultramutasyon gösteren, (2) Mikrosatellit instabil, (3) Kopya sayısı düşük (spesifik moleküler profili olmayan), (4) Kopya sayısı yüksek (p53 aberan). Her grubun prognozu farklıdır. Ayrıca hastaların büyük kısmı menopoza sonrası yaş grubunda olmakla birlikte, bir grup hasta genç yaşta ve fertilitate koruma isteği ile karşımıza çıkmaktadır. Moleküler sınıflamanın ortaya konulması ile endometrium kanserlerinde tümör biyolojisi ve hastalığın tedavisi konusunda yeni bir paradigma ortaya çıkmıştır (2-4).

Over kanserinin 5 yıllık sağkalımı %45-50 arasında olup en ölümcül jinekolojik kanser grubunu oluşturmaktadır. Over kanserlerinin sadece %15'i erken evrede tanı almaktadır. Tedavide kullanılan standart ilaçlara sıklıkla direnç gelişmekte ve prognoz olumsuz yönde etkilenmektedir. Bu nedenle moleküler mekanizmaların ortaya konulması yeni tedavi stratejilerin geliştirilmesinde kritik önem taşımaktadır.

İmmünohistokimyasal ve Moleküler Çalışmalarda Preanalitik Değişkenlerin Önemi:

Tümör biyobelirteçleri kanserin biyolojik davranışını ve tedaviye yanıtını öngörmek amacıyla geliştirilmektedir. Bu amaçla ortaya çıkan yeni moleküler testler günlük pratiğimizde gitgide daha fazla yer almakta, buna ek olarak çeşitli immünohistokimyasal belirteçlerin de değerlendirme ve raporlama özellikleri daha da önem kazanmaktadır (5-7). Bu süreçte doku tespitinin immünohistokimyasal ve moleküler çalışmalardaki rolünün anlaşılması ile doku tespit standartlarının uygulanması çok önem kazanmıştır. Bu nedenle ideal olarak doku vücuttan çıkarıldıktan hemen sonra tespit solüsyonuna konulmalıdır. Büyük tümörler içeren eksizyon materyallerinde veya histerektomi materyalinde tespitin uygun koşullarda yapılabilmesi için histerektomilerin uygun şekilde açılması ve büyük tümörlerin doku üzerinde kesitler yaparak tespit solüsyonlarına konulmaları gereklidir. Hatta mümkün ise tümörden 1 veya 2 doku örneğinin hemen kasetlenerek tespit solüsyonuna alın-

ması ve 12-24 saat tespitten sonra takip edilmesi en uygun koşulları sağlar. Moleküler çalışmalar için dokunun 72 saatten fazla tespit solüsyonunda kalmaması sağlanmalıdır.

Moleküler çalışmanın, gerekli koşulları taşıdığı takdirde en son alınan dokudan yapılması uygundur. Kalsifiye alanlardan kaçınılmalıdır. Çalışmaya gönderilecek doku en iyi tespit olmuş alandan, en çok tümör hücresi içerecek, nekroz ve inflammatuar hücrelerden zengin alanları **dışlayacak** şekilde seçilmelidir. H-E kesitte bu özellikleri içeren alanlar işaretlenerek doku kesitlerinin bu alanlardan yapılması sağlanmalıdır. İdeal, örnekteki tümör oranının %20'den fazla olmasıdır.

2. JİNEKOLOJİK KANSERLERDE GÜNCEL BİYOBELİRTEÇLER

Bu bölümde jinekolojik kanserlerde kullanılan güncel biyobelirteçler başlıklar hâlinde yer almaktadır. Bu biyobelirteçler HPV ve p16, p53, POLE, DNA hatalı eşleşme proteinleri (MMR), Hormon reseptörleri, Cerb2, BRCA, HRD ve folat reseptör alfa'yı içermektedir. Her bir biyobelirteç için hangi yöntem ile inceleme yapılması gerektiği, inceleme/test sonuçlarının nasıl değerlendirileceği ve raporlanacağı ile birlikte değerlendirme sırasında karşılaşılabilecek güçlükler örnekler ile açıklanmıştır. Ayrıca hangi doku örneklerinin bu biyobelirteçleri değerlendirmek için kullanılması gerektiği de başlıklar içinde yer almaktadır.

2.1. p16 ve HPV Testi

Alt genital sistemin tümörleri (serviks ve vulva) 2020 DSÖ sınıflamasında "HPV ilişkili ve "HPV bağımsız" olarak sınıflanmaktadır (8). Bu sınıflama sayesinde prognostik veri sağlanmaktadır (HPV ilişkili tümörler daha iyi seyir gösterir). Aynı zamanda yeni sınıflama patogenezin aydınlatılması ve gelecekte hedefe yönelik tedavi araştırmaları için yol gösterici olacaktır. Bu tümörleri sınıflandırabilmek için p16 veya HPV testi kullanılmaktadır.

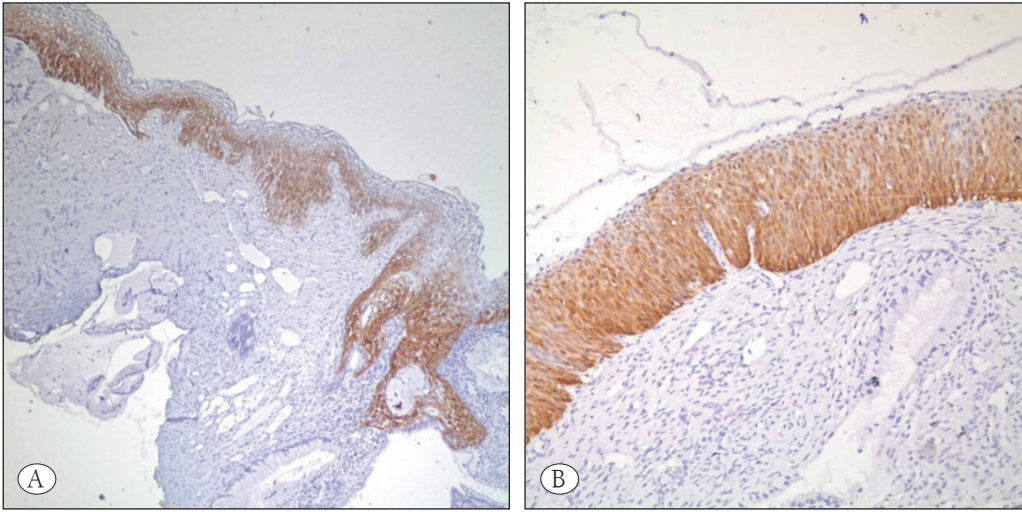
2.1.1. HPV İlişkili Tümörler Hangi Yöntem ile Değerlendirilmelidir?

p16 özellikle serviks tümörlerinde dolaylı olarak HPV varlığını gösteren önemli bir belirteçtir. Bu nedenle pratik, ucuz ve yaygın olması sayesinde rutin çalışmada p16'nın immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi akılcıdır. Sınırlı sayıda hastada HPV ile p16 korelasyon göstermeyebilir, bu gibi sorun yaşanan olgularda HPV testi de yapılabilir.

2.1.2. p16 İmmünohistokimyasal Olarak Nasıl Değerlendirilmeli ve Raporlanmalı?

HPV ilişkili bir tümör varlığı için blok tarzı p16 pozitifliği gereklidir.

Skuamöz epitelde blok pozitiflik tanımı, "bazal ve parabazal tabakada kuvvetli nükleer veya nükleer ve sitoplazmik pozitifliğin epitelin vertikal olarak en az 1/3 ünde ve horizontal düzlemde > 6 hücrede saptanmasıdır" (Şekil 1A ve 1B). Hiç boyanmama veya tek tük boyanmalar negatif olarak kabul edi-



Şekil 1-A ve 1-B: Çok katlı yassı epitelde blok tarzı pozitif boyanma (p16, IHK).

lır (Şekil 2). Rapor ederken (blok tarzı / yaygın pozitif) veya (yama tarzı / negatif) terminolojisi kullanılmalıdır.

Skumöz epitelin aksine neoplastik ve non-neoplastik bez epitelinde tabakalanma olmadığından p16 boyanması için blok tarzı pozitiflik tanımı tam olarak uymaz. Total boyanma beklenir ancak HPV dışı lezyonlarda da yoğun boyanma olabileceğinden ayırım için dikkatli değerlendirilmelidir.

2.1.3.HPV Hangi Yöntem ile Bakılmalıdır?

İmmünohistokimyasal yöntemler kesinlikle HPV değerlendirmek için **kullanılmaz**. PCR veya in situ hibridizasyon yöntemleri kullanılabilir. Günümüzde HPV RNA in situ hibridizasyonu ideal yöntem olarak değerlendirilir.

2.2. Östrojen Reseptörü ve Progesteron Reseptörü

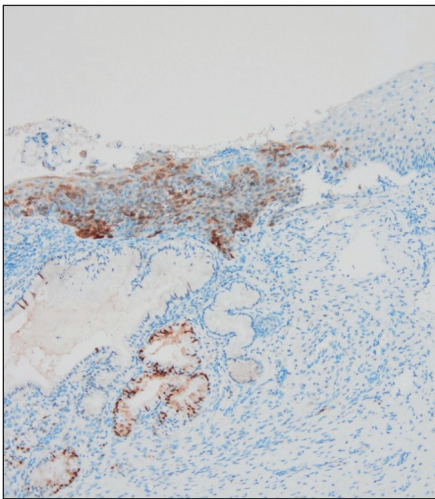
Hormon reseptörleri endometrium karsinomlarında endokrin tedaviyi planlamak amacı ile yapılır.

2.2.1.Hormon Reseptörleri Nasıl Değerlendirilmeli ve Raporlanmalıdır?

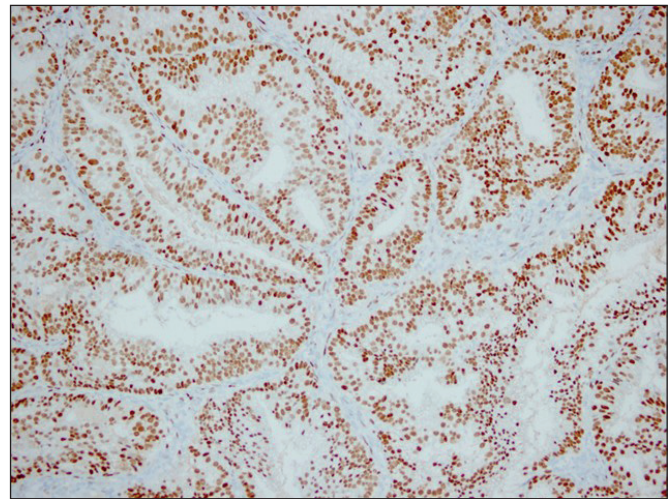
İmmünohistokimyasal olarak yalnızca nükleer boyanma “pozitif” boyanma olarak kabul edilir. Raporlama için standart bir öneri olmamakla birlikte meme kanserine benzer şekilde değerlendirme ve raporlama önerilir. Endometriumda endometrium bez ve stroması iç pozitif kontrol olarak kullanılır. Kontrolde boyanma olmaması durumunda test tekrarlanır.

Pozitif Boyanmış Hücre Oranı

Buna göre tümör hücrelerinde %1 ve üzerindeki herhangi bir nükleer boyanma mevcut ise sonuç “pozitif” kabul edilir. %1’in altındaki nükleer boyanma ise reseptör sonucu “negatif” kabul edilir. Ancak bazı yayınlara göre %10 ve üzeri boyanma pozitif kabul edilmektedir (Şekil 3).



Şekil 2: Çok katlı yassı epitel ve glandüler epitelde yamasal (negatif) boyanma (p16, IHK).



Şekil 3: Östrojen reseptörü ile tümör hücrelerinin %95’inde kuvvetli nükleer boyanma. Sonuç: Pozitif (IHK).

Sonuç olarak %1'in üzerindeki boyanmalarda raporda reseptör pozitiflik yüzdesi belirtilmelidir. Ayrıca yöntem kısmında kullanılan belirtecin klonu yazılmalıdır.

2.3. p53 Testi

Hücre döngüsünü düzenleyen önemli bir tümör baskılayıcı gen olan TP53 geninin mutasyonu birçok kanser türünde olduğu gibi jinekolojik tümörlerde de sık görülmektedir. TP53 mutasyonunun varlığı, jinekolojik kanserlerin tanısında, hastalığın prognozunu değerlendirilmesinde ve uygun tedavi protokollerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar (9-11).

2.3.1. Hangi Yöntem ile p53 Mutasyonuna Bakılmalıdır?

TP53 genindeki mutasyonu saptamak konusunda, immünohistokimyasal yöntemler moleküler yöntemler kadar yüksek duyarlılığa sahip olup, pratik, ucuz ve güvenilir oldukları için rutin jinekopatoloji pratiğinde kullanılmaktadır. Yeni Nesil Sekanslama (NGS) gibi moleküler yöntemler TP53 genindeki spesifik mutasyonları doğrudan tespit edebilir ancak pahalı ve zaman alıcı oldukları için başka bir endikasyonu yoksa rutin pratikte kullanılmaz.

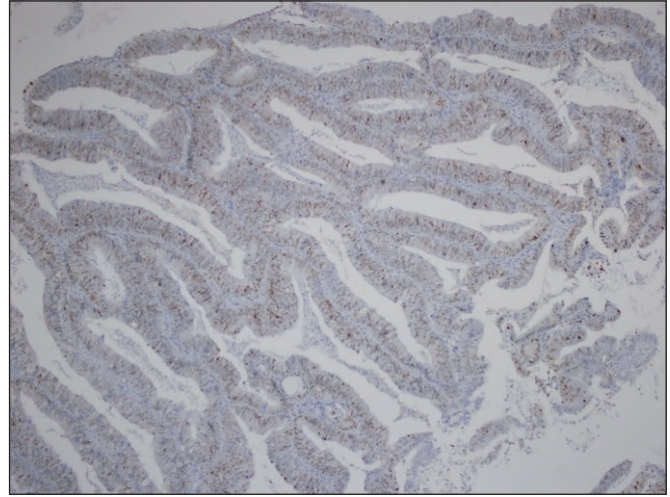
2.3.2. p53 Nasıl Değerlendirilmeli ve Raporlanmalıdır?

Güncel jinekopatoloji pratiğinde immünohistokimyasal p53 testi pozitif/negatif olarak veya boyanan hücrelerin yüzdesi verilerek **raporlanmamalıdır**. Immünohistokimyasal p53 testinin dört boyanma paterni vardır.

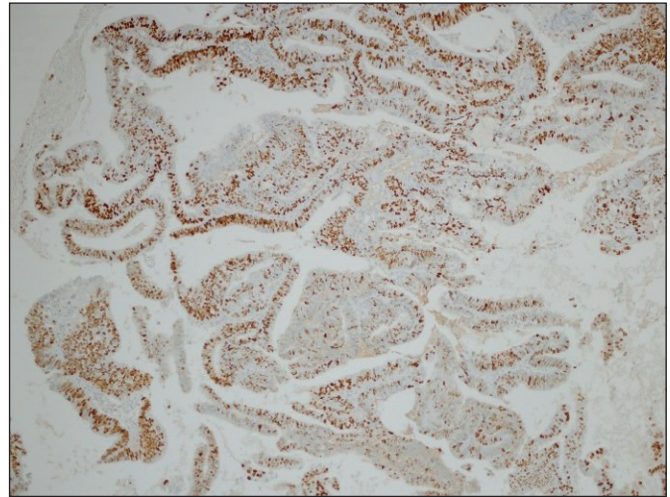
- Normal – Olağan tipte boyanma (“wild type”)
- Anormal - Mutasyon ile uyumlu boyanma (“overexpression”)
- Anormal - Mutasyon ile uyumlu boyanma kaybı (“null pattern”)
- Anormal - Mutasyon ile uyumlu sitoplazmik boyanma

Aşağıda detaylı olarak tanımlanan boyanma paternlerine göre sonuçlar normal veya anormal olarak raporlanmalıdır. Anormal p53 boyanma paterninin tipi de raporda belirtilmelidir. Belirtilen kriterler rutin pratikte over ve serviksin HPV bağımsız adenokarsinomları için yaptığımız p53 testleri için geçerlidir.

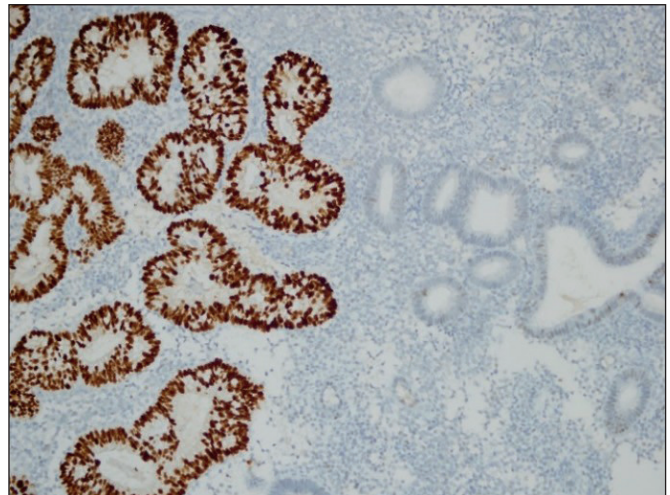
- **Normal p53 boyanma paterni:** Normal p53 test sonucu olağan tipte (“wild type”) boyanma paterni ile ilişkilidir. Bu boyanma paterninde tümör hücreleri ve tümör dışı dokuda değişken şiddette, hücrelerin bir kısmında veya tamamında heterojen bir boyanma izlenir (Şekil 4). Hücrelerin proliferatif aktivitesi ile ilişkili olarak boyanma şiddetinde artış olabilir (Yüksek “wild type” boyanma) (Şekil 5).
- **Anormal p53 boyanma paterni:** Anormal p53 test sonucu için üç tip boyanma paterni tanımlanmıştır.
 - o **Mutasyon ile uyumlu kuvvetli boyanma (“overexpression”):** En sık görülen anormal boyanma paterni olup tümör hücrelerinin %80'inden fazlasında (sıklıkla



Şekil 4: “Wild-type” (normal) p53 boyanması.



Şekil 5: Yüksek “wild-type” (normal) p53 boyanması.



Şekil 6: Mutasyon ile uyumlu p53 boyanması (“overexpression”).

%100'ünde saptanır) kuvvetli nükleer boyanma ile karakterizedir (Şekil 6).

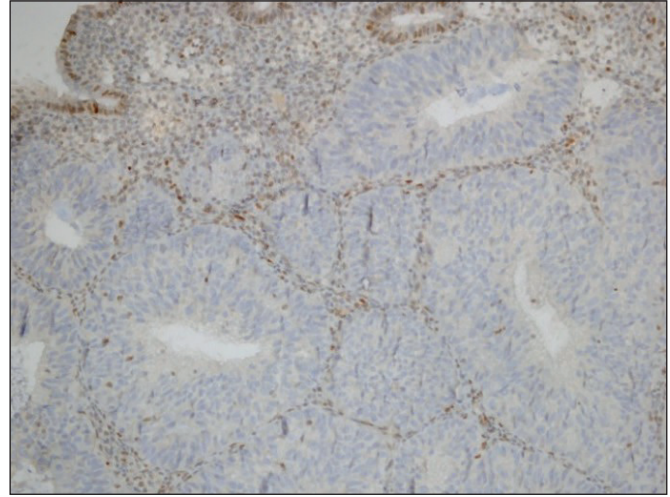
- o **Mutasyon ile uyumlu boyanma kaybı (“null pattern”)**: İkinci en sık görülen anormal boyanma paterni olup tam kayıp olarak değerlendirilir. Tümör hücrelerinde nükleer ve sitoplazmik pozitiflik olmaması ile karakterizedir (Şekil 7).
- o **Mutasyon ile uyumlu sitoplazmik boyanma**: Nadir görülen bir diğer anormal boyanma paterni sitoplazmik boyanma paternidir. Bu paterde tümör hücrelerinde yaygın, en azından orta şiddette sitoplazmik boyanma mevcuttur (Şekil 8). Nükleer boyanma olmayabilir veya zayıf-değişken pozitiflik olabilir. Tümör hücrelerinin % 80'inden fazlasında kuvvetli sitoplazmik boyama varlığında patern mutasyon ile uyumlu boyanma (“overexpression”) olarak tanımlanmalıdır.

Tanımlanan anormal boyanma paternlerinin hepsinde tümör dışı dokuda (stromal hücreler ve lenfositler) olağan tipte (“wild type”) boyanma gözlenir. Özellikle tam kayıp olan anormal boyanma paterninde teknik nedenlerle oluşabilecek negatiflikleri ekarte etmek için tümör dışı dokudaki olağan tipte (“wild type”) boyanma paterninin gözlenmesi çok önemlidir.

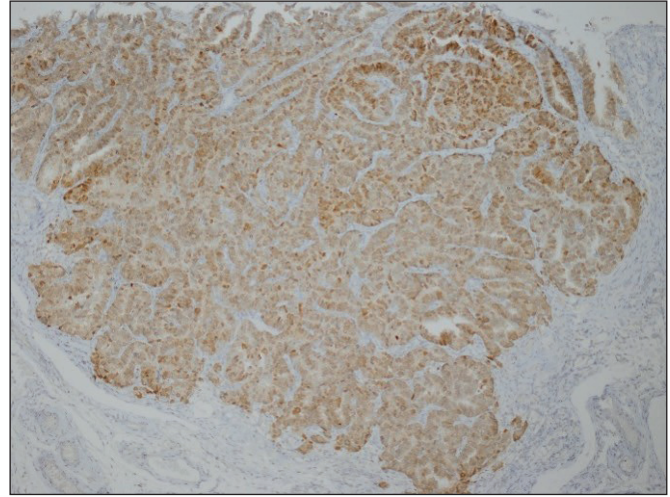
2.3.3. P53 Değerlendirme Güçlükleri Nelerdir?

İmmünohistokimyasal olarak p53 boyanmasını değerlendirirken patologlar tümör kaynaklı ve teknik nedenlerle oluşabilecek değerlendirme güçlükleri ile karşılaşabilirler. En sık karşımıza çıkabilecek değerlendirme güçlükleri:

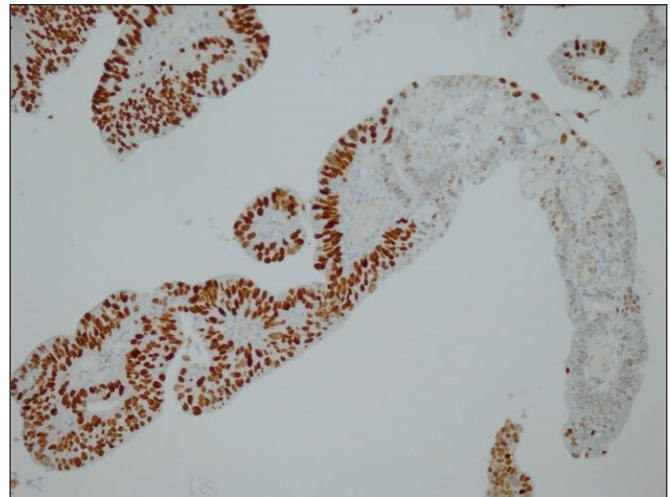
- Yüksek olağan tipte (“high wild type”) beklenenden fazla kuvvetli nükleer pozitiflik yanlışlıkla anormal-aşırı boyanma olarak değerlendirilmeye yol açabilir. Boyanmanın homojen olmaması ve kuvvetli pozitif boyanan nükleus oranının az olması (sıklıkla < %80) önemlidir (Şekil 5). İç kontrol doğru değerlendirme için yardımcı olabilir.
- Düşük anormal boyanmada (“low overexpression”) daha düşük oranda kuvvetli boyanma gösteren nükleusların olması tümörün yanlışlıkla olağan tip (“wild type”) olarak yorumlanmasına neden olabilir. Bu olgularda gözlenen zayıf pozitif ve/veya negatif nükleuslar ile birlikte tümör hücrelerinin %80'inden fazlasında kuvvetli pozitiflik olması anormal p53 boyanmasını destekler.
- Nadiren tümörde birden fazla anormal boyanma paterni izlenebileceği gibi TP53 mutasyonunun tümör progresyonunu sırasında farklı alt klonlarda gerçekleştiği tümörlerde (özellikle POLEmut veya MMRd tümörlerde) olağan tip ve anormal boyanma paternleri (subklonal) birlikte izlenebilir (Şekil 9). Bu durum raporda belirtilmeli ve tümör “p53 anormal” olarak değerlendirilmelidir.
- Tam kayıp boyanma paterninde stromal hücrelerde ve lenfositlerde gözlenen olağan boyanma paterninin varlığı teknik nedenler (özellikle otoliz) ile oluşabilecek boyanma kayıplarının dışlanması önemlidir.



Şekil 7: Mutasyon ile uyumlu p53 boyanması (“null pattern”).



Şekil 8: Mutasyon ile uyumlu p53 boyanması (sitoplazmik).



Şekil 9: Subklonal p53 boyanması.

- Özellikle yüksek olağan tip ("high wild type") paterne sahip tümörlerde olduğu gibi bazı tümörlerde nadiren zayıf sitoplazmik boyanmalar gözlenebilir. Anormal sitoplazmik patern için sitoplazmik boyanma en azından orta şiddette olmalı ve tümör dışı dokuda sitoplazmik boyanma olmamalıdır (Şekil 8). Daha önce bahsedildiği gibi nükleer boyanma olmayabilir veya değişen şiddette görülebilir. Tümör hücrelerinde %80'inden fazla kuvvetli pozitiflik gözleniyorsa boyanma paterni mutasyon ile uyumlu boyanma ("overexpression") olarak kabul edilmelidir. En sık rastlanan sorunlardan birisi otoliz sonucu boyanma paterni değerlendirme güçlüğüdür.
- Otoliz sonucu kesin sonuç elde etmekte sorun yaşıyorsa bu durum raporda mutlaka belirtilmelidir.

2.3.4. p53 Testi Hangi Örneklerle Uygulanmalıdır?

Histolojik tipten bağımsız olarak, karsinosarkomlar da dahil tüm endometrium karsinomlarında immünohistokimyasal olarak p53 incelemesi yapılmalıdır. Tespit ile ilişkili sorunlar nedeniyle daha iyi tespit olmuş örnekler kullanılmalıdır. Radikal spesmen veya operasyon öncesi yapılan endometrium biyopsi/küretaj materyalleri tercih edilebilir. Radikal operasyon öncesi biyopsi örneğinde p53 testi yapılması tedavi yöntemi seçimi açısından da yol gösterici olabilir.

2.4. DNA Hatalı Eşleşme Testi ("Mismatch Repair"-MMR)

DNA hatalı eşleşme tamir bozukluğu DNA'nın tekrarlayıcı sekanslarındaki baz yanlış eşleşmeleri veya insersiyon/delesyon (indel) tipi hataları kapsamaktadır. Tekrarlayıcı bazların bulunduğu kısa (1-6 bazlı) DNA segmentlerine "short tandem repeats" ya da mikrosatellit adı verilir. Bu bölgelerdeki indel tipi mutasyonlar DNA polimerazlar tarafından tamir edilemeyebilir. DNA hatalı eşleşme tamir proteinleri (MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6) hatalı eşleşmeleri fark eder, ilgili bölgeyi eksize eder, tekrar sentezler ve DNA'yı bağlar. Eğer DNA hatalı eşleşme mekanizması bozuk ise hücre çok sayıda mutasyona yatkın olur ya da indel mutasyonlara sahip olur ve bu duruma *mikrosatellit instabilitesi* (MSI) denir.

En önemli MMR proteinleri MLH1 (mutL homologue 1), MSH2 (mutS homologue 2), MSH6 (mutS homologue 6), ve PMS2 (postmeiotic segregation increased 2)'dir. DNA hatalı eşleşme tamir proteinleri dört heterodimer hâlinde işlev görür (MLH1-PMS2 ve MSH2-MSH6). MLH1 veya MSH2'deki alterasyon mutasyona uğrayan proteinin ve partnerinin proteolitik degradasyonuna yol açar. Ancak PMS2 ve MSH6'daki alterasyon partnerlerin degradasyonuna yol açmayabilir. Sonuç olarak PMS2 antikoru MLH1 ve PMS2 anomalilerini; ve MSH6 antikoru ise MSH2 ve MSH6 anomalilerini saptar. Bu genlerin inaktivasyonu germline veya somatik mutasyonlar ya da epigenetik susturulma sonucunda görülebilir.

MMR eksikliği (MMRd) olan hastaların bir kısmı (yaklaşık %3-5'i) Lynch sendromu ile ilişkilidir. Çoğunlukla kolorektal veya endometrium olmak üzere hedef dokuda meydana gelir ve bu bölgede kanserle sonuçlanır.

2.4.1. Neden MMR Testi Yapılır?

- Lynch Sendromu taranması açısından: Lynch sendromunun insidansı 1/250-300'dür. Endometrium kanseri bu sendrom için indeks kanserdir ve saptanması aile bireylerini koruyabilir.
- Endometrium kanserinin moleküler sınıflaması ve endometrium kanserinin risk değerlendirmesi açısından: MMRd grup genellikle orta riskli grupta yer alır.
- Prediktif test olması açısından: İmmün "checkpoint" inhibitörlerine daha iyi yanıt verir. Radyoterapiye daha duyarlı olduklarına yönelik veriler mevcuttur. MMR immünohistokimyasından elde edilen sonuçlar ve nasıl yorumlanacağı Tablo 1'de özetlenmiştir.

DNA hatalı eşleşme tamir bozukluğunda tanısıl algoritma ise son bölümde biyobelirteçlerin kullanımı kısmındaki şemada gösterilmiştir.

2.4.2. DNA Hatalı Eşleşme Tamir Bozukluğuna Hangi Yöntem ile Bakılmalıdır?

DNA hatalı eşleşme tamir bozukluğuna immünohistokimya ya da mikrosatellit instabilite testi (MSI) yapılarak moleküler yöntemle bakılabilir (12,13). Bu iki metodun birbirleri ile uyumu %96'dır.

a. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal olarak değerlendirilen belirteçler MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6'dır. Mikrosatellit instabilite testine oranla immünohistokimya daha çok tercih edilir.

Bunun nedenleri:

- Daha ucuzdur.
- Rapor etme süresi daha kısadır.
- Kolaylıkla uygulanabilir.
- Az miktarda doku bile olsa uygulanabilir.
- Morfoloji ile korelasyon yapıp hangi hücrenin (tümör hücresi, normal doku) değerlendirildiği anlaşılabilir.
- MSH6 kaybı immünohistokimyasal yöntem ile daha fazla saptanabilir. MSI testi ile bazı vakalar atlanabilir.

Dört antikor da rutin olarak değerlendirilir. Ancak International Society of Gynecologic Pathologists (ISGYP) maliyeti düşürmek için PMS2 ve MSH6 dan oluşan ikili antikor kullanımını da önermektedir. Normal dokularda MMR antikorlarının ekspresyonu hücre proliferasyon aktivitesine göre değişiklik gösterebilir. Ancak kanser hücrelerinde yüksek proliferasyon indeksi vardır ve bu nedenle boyanma çevre stromadan daha kuvvetli ve yaygındır (Şekil 10A ve B). İç ve dış kontrol-lü MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6 antikoru kullanılarak elde edilmiş preparatlarda bu dört antikorun tümünün boyanması *mikrosatellit stabil* ("MMR proficient") anlamını taşır. İç kont-

rollü örnekte bu antikorlardan herhangi birinin kaybı *mikro-satellit instabil* ("MMR deficient") anlamını taşır.

Dört anormal immünohistokimya paterni bulunmaktadır:

1. Hem MLH1'in hem de PMS2'nin kaybı: MLH1 bozukluğunda olur (mutasyon veya metilasyona bağlı).
2. Hem MSH2 hem de MSH6'nın kaybı: MSH2'nin bozukluğunda olur (mutasyona bağlı).

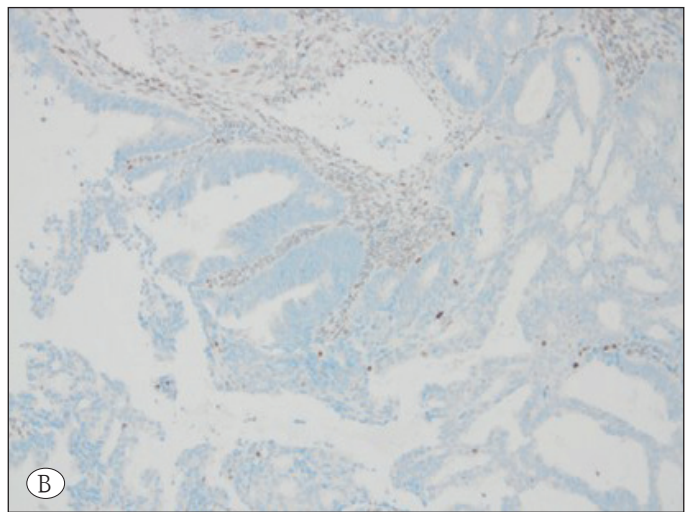
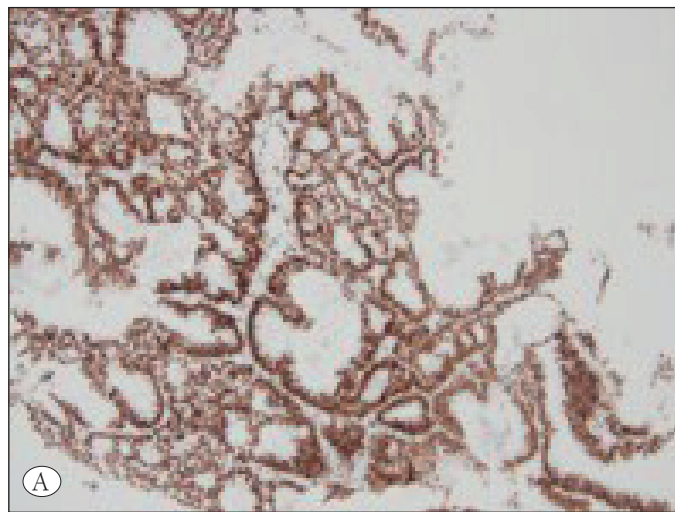
3. MSH6'nın izole kaybı: MSH6'nın bozukluğunda olur (mutasyona bağlı).

4. PMS2'nin izole kaybı: PMS2'nin bozukluğunda olur (mutasyona bağlı).

Sonuç olarak metilasyonun olmadığı durumda bile MMR immünohistokimyasının kaybı her zaman Lynch sendromu demek değildir; ancak genetik danışmanlık gerektirir.

Tablo I: MMR test sonuçlarına göre yorumlar.

MMR Sonucu	Yorumu
PMS2 ve MSH6 ya da MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6 bakılmış; ekspresyon kaybı yok	İmmünohistokimyasal olarak DNA hatalı eşleşme tamir bozukluğu varlığını gösteren bulgu yoktur.
Anormal; İzole MSH6 kayıp İzole PMS2 kayıp MSH2 ve MSH6 kayıp	Bu kayıp Lynch sendromu ile ilişkili olabilir. Genetik danışmanlık önerilir.
Anormal; MLH1 ve PMS2 kayıp İzole MLH-1 kayıp promotor metilasyon testi yapılmadı.	Bu durum sporadik ya da Lynch sendromu ile ilişkili olabilir. Promotor metilasyon analizi önerilir.
Anormal; MLH1 ve PMS2 kayıp promotor metilasyon testi yapıldı	Metilasyon var: Bu kayıp çok büyük ihtimalle sporadiktir. İleri genetik inceleme önerilmez Metilasyon yok: Bu kayıp Lynch sendromu ile ilişkili olabilir. Genetik danışmanlık önerilir.
Anormal; MLH1 veya PMS2 subklonal kayıp	Bu durum muhtemelen sporadiktir; daha az ihtimalle Lynch sendromu ile ilişkili olabilir. Promotor metilasyon analizi önerilir. Promor hipermetilasyonu saptanırsa sporadik olarak kabul edilmesi önerilir. Metilasyon saptanmazsa genetik danışmanlık önerilir.
Anormal; MSH6 subklonal kayıp	Bu kayıp Lynch sendromu ile ilişkili olabilir. Genetik danışmanlık önerilir.



Şekil 10: A) Karsinom hücrelerinde MMR proteinleri ile kuvvetli boyanma B) Karsinom hücrelerinde ekspresyon kaybı. Stromal hücreler ve tümör infiltrate lenfositler pozitif kontrolü oluşturmaktadır.

2.4.3. MMR İmmünohistokimyasal Değerlendirmesinde Problem ve Tuzaklar

İmmünohistokimyasal değerlendirmede pozitif iç kontrol mutlaka olmalıdır. Bu iç kontrol için zemindeki stromal hücreler, normal bezler ya da inflamatuvar hücreler olabilir. Patologlar immünohistokimyasal olarak değerlendirmede zorlukla karşılaşabilirler. Bunlar aşağıda sıralanmıştır:

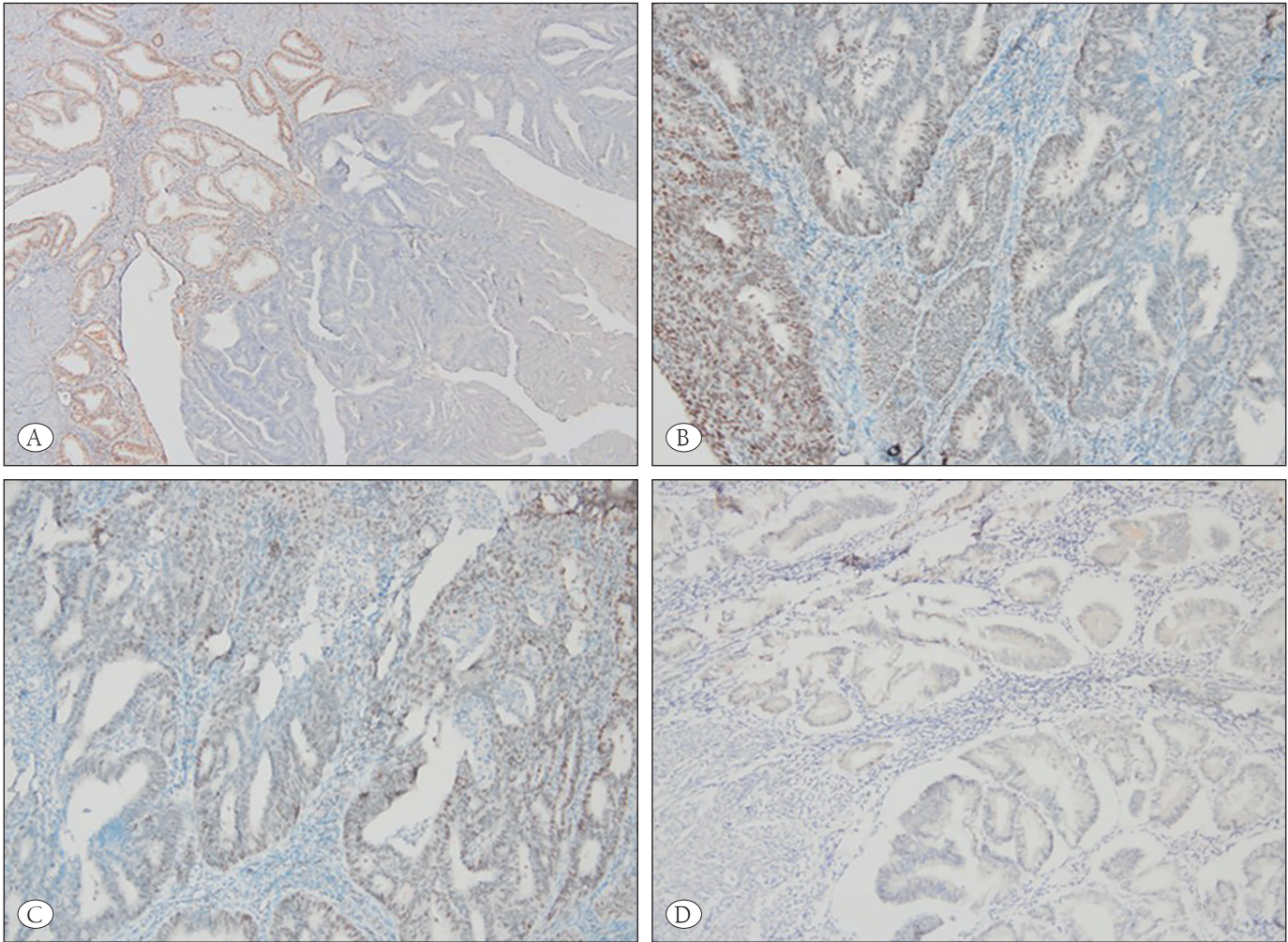
MMR immünohistokimyasal incelemesi tespiti çok duyarlıdır. Tespiti kötü örnekler negatif gibi görünebilir. Buradaki önemli nokta stromal hücreler ile karşılaştırma yapmaktır. Kötü tespit olmuş alanlarda boyanma yoğunluğu tedrici olarak azalır. MMR immünohistokimyası istenirken, yanlışlıkla negatif olarak yorumlanabilecek bu tuzığa düşmemek için mümkün olduğunca iyi tespit olmuş örnek kullanılmalıdır (Şekil 11).

1. Çok zayıf ve fokal boyanmalar MMRd olduğunu gösterir. MMR proteinlerinin tümördeki ekspresyonu iç kontroller

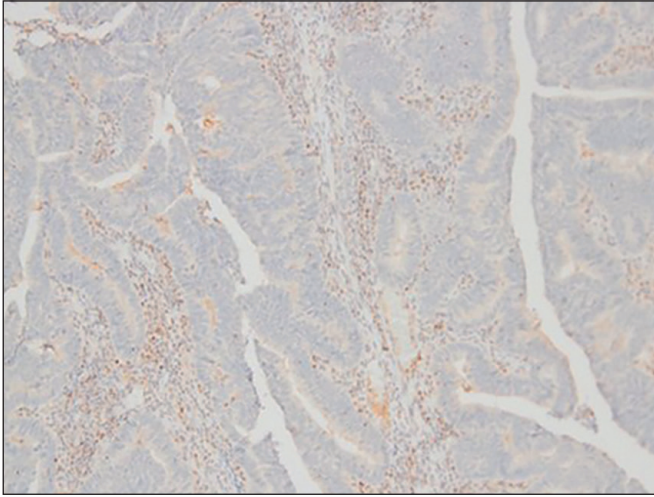
(stroma ve tümör infiltre lenfositler) ile kıyaslandığında daha kuvvetli nükleer ekspresyon gösterir. İç kontrole oranla daha zayıf boyanmalar anormal MMR göstergesidir (Şekil 12 ve 13). Fokal zayıf boyandığı düşünülen durumlarda sonuç intakt olarak yorumlanmamalı “kayıp” ya da “belirsiz” olarak değerlendirilmelidir.

Subklonal ekspresyonlar tümör hücrelerinin en az %10'unu kapsayacak kadar fokal ekspresyon kayıplardır. Tespit artefaktına bağlı değişken boyanmalardan ayırım için iç kontrollerin (stromal hücrelerdeki ya da tümör infiltre lenfositlerdeki pozitiflikler) değerlendirilmesi gerekir (Şekil 11). %10'un altındaki fokal kayıpların klinik önemi yoktur.

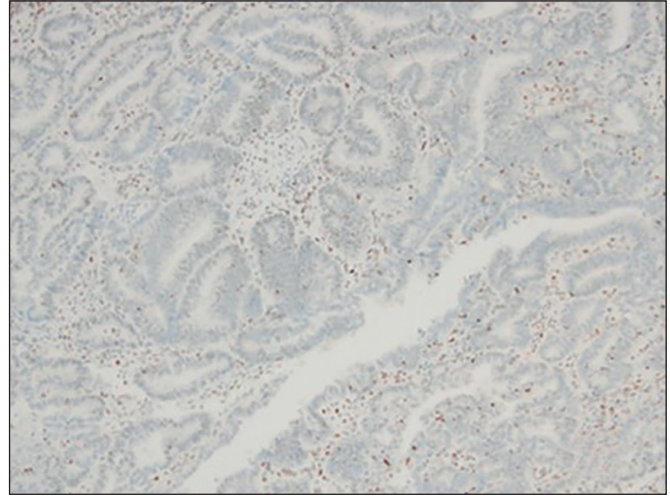
2. Punktat nükleer ekspresyon MLH1'de nadir olarak gözlenebilir. Bu patern kayıp olarak değerlendirilmelidir; bir çeşit teknik artefakt olarak kabul edilmektedir. Bu durum MLH1'in M1 klonunda tanımlanmıştır.



Şekil 11: MSH6 immünohistokimyası ile boyanma. Subklonal kayıp ve kötü fiksasyona ait örnekler **A)** Subklonal kayıp: Tümör hücrelerinin bir kısmında pozitiflik mevcut, iç kontrol boyanması düzenli. **B,C,D)** Kötü fiksasyona bağlı tedrici olarak ekspresyonda azalma. İç kontrol boyanması da (stromal hücreler ve tümör infiltre lenfositler) optimal değil.



Şekil 12: MLH1 immünohistokimyasal boyanması. Tümörde boyanma mevcut değil.



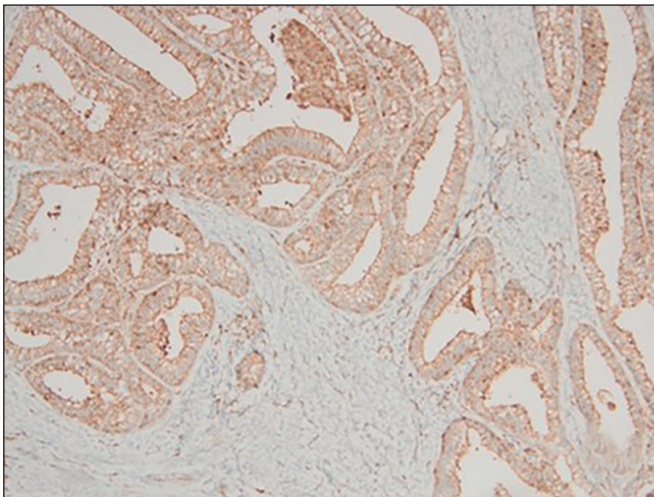
Şekil 13: Tümör boyanması iç kontrolden zayıf (anormal boyanma / MMRd).

3. Sitoplazmik, membranöz ya da “dot-like” boyanmalar anormal kabul edilmelidir. Bu durum teknik sebeplere bağlıdır. Membranöz boyanmalar ekspresyon kaybı olarak değerlendirilmelidir. Sitoplazmik ve membranöz boyanmalar teknik bir sorundur; ekspresyon kaybı olarak değerlendirilmelidir. Zemindeki lenfositlerin nükleer ekspresyonlarını koruduklarını görmek yardımcı olur (Şekil 14 ve 15).
4. MSI testi ve MMR immünohistokimyasında uyumsuzluk olabilir.
 - a. Mikrosatellit stabil ve MMR protein ekspresyon kaybı mevcut: Promotor hipermetilasyonuna ya da somatik MMR varyantlarına bağlı olabilir.

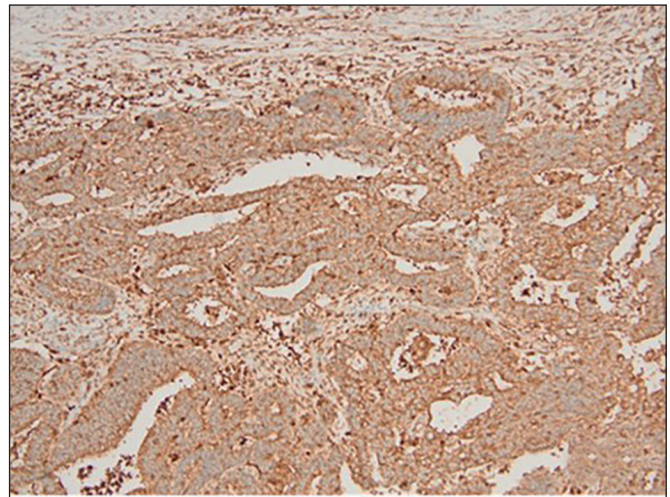
- b. Mikrosatellit instabil ve immünohistokimyasal olarak ekspresyon kaybı yok: POLE varyantına ya da ilgili mutasyon sonucu protein bütünlüğü kaybolmamış olmasına bağlı olabilir.

b. Mikrosatellit İnstabilite Testi ile Değerlendirme

DNA'nın kısa tekrarlayan dizilerine mikrosatellit denir ve bu bölgelerdeki nükleotid kazanım ya da kaybına *mikrosatellit instabilitesi* (MSI) adı verilir. Mikrosatellit instabilitesi saptamak için altın standart polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)'dır. 5 poli-A mononükleotid tekrarına ait pentapleks panel (BAT-25, BAT-36, NR-21, NR-24 ve NR-27) önerilen paneldir. Yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir.



Şekil 14: Ekspresyon kaybı olarak değerlendirilen membranöz boyanma.



Şekil 15: Ekspresyon kaybı olarak değerlendirilen sitoplazmik + membranöz boyanma (PMS2).

Analiz edilen 5 belirteçten 2 veya daha fazlasında instabilite saptanır ise buna mikrosatellit instabil denir. Endometrium kanserinde MSI testinin MSI saptama sensitivitesi %57-75 arasında değişmektedir.

Multiplex PCR ve yeni nesil dizileme (NGS) gibi daha yeni teknikler de kullanılabilir. Tüm teknikler mikrosatellit bölgesinin amplifikasyonu, tümör DNA'sı ile normal DNA arasındaki DNA fragman uzunluğunun karşılaştırılması prensibine dayanır.

c. MLH1 Promotor Metilasyon Testi ile Değerlendirme

MLH1 promotor metilasyon testi MLH1 ekspresyon kaybı gösteren tümörlerde önemli bir yöntemdir. Klinik genetik çalışmalara yönlendirilecek hastaları ayırmak için gereklidir. Metilasyonun olmaması MMR proteinlerinin ekspresyon kaybının germline bir sebebe bağlı olabileceğini düşündürür; bu nedenle genetik test önerilir. Buna karşın metilasyon varlığı mutasyonun bulunmadığını gösterir ve hastaların genetik çalışmaya gönderilmesine gerek yoktur.

2.5. c-erbB2 (HER2) İncelemesi

HER2 geni 17. kromozomda lokalize bir gen olup, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ailesinden bir proteini kodlar. Bu protein hücre bölünmesi, proliferasyon ve apoptoz regülasyonunda kritik rol oynar.

2.5.1. c-erbB-2 Nasıl Değerlendirilmeli ve Raporlanmalıdır?

a. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Endometrial karsinomlarda c-erbB-2 immünohistokimyasal değerlendirmesi Tablo II'de gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal boyanma açısından yaygın heterojenite varlığı bildirilmiştir (14).

Günümüzde farklı c-erbB-2 klonları mevcut olup raporlanmada kullanılan c-erbB-2 klonu mutlaka belirtilmeli, boyanma

yüzdesi ve skoru detaylı olarak açıklandıktan sonra sonuç negatif (or 0 veya Skor 1), kuşkulu kategori (Skor 2) veya pozitif (Skor 3) olarak raporlanmalıdır.

Güncel çalışmalar sonucunda Transtuzumab-deruxtecán (T-DXd) uygulamasının pek çok solid tümörde (jinekolojik tümörler de dahil olmak üzere) progresyonsuz ve ortalama sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (15). Food and Drug Administration (FDA) tarafından T-DXd'in tüm çıkarılamayan veya metastatik c-erbB-2 Skor 3 tümörde kullanımına onay verilmiştir. Bu tedavinin kullanımı için önerilen c-erbB-2 immünohistokimyasal değerlendirmesi Tablo III'de gösterilmiştir.

b. İn situ Hibridizasyon Değerlendirme

İmmünohistokimyasal incelemede skor 2 saptanan olgular için in situ hibridizasyon yapılmalıdır. Bu tümör kategorisinde yapılan çalışmalar floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile olduğu için FISH tekniği öne çıksa da çift problu tüm yöntemler için geçerli olduğu düşünülebilir. Skorumla meme kanserindeki alışlagelmiş in situ hibridizasyon değerlendirmesi ile benzerdir (Tablo IV).

İn situ hibridizasyonu raporlarken kullanılan yöntem (FISH-DISH) belirtilmeli, c-erbB2 ve Kromozom 17 sinyal sayısı ayrı ayrı yazılmalı ve sonrasında c-erbB2/Kromozom 17 oranı nümerik olarak belirtildikten sonra sonuç negatif veya pozitif olarak kategorize edilmelidir.

2.5.2. c-erbB-2 Testi Hangi Örneklerle Uygulanmalıdır?

Rutin pratiğimizde c-erbB-2 analizi için hangi materyalin kullanılacağı (endometrium küretajı veya histerektomi materyali), her iki materyalde de tekrarlanıp tekrarlanmayacağı, metastazlara yapılması gibi konular tartışmaya açık olup, henüz fikir birliği bulunmamaktadır. Küretaj ve histerektomi materyallerinde c-erbB-2 uyumunun %84 olduğu bildirilmiştir.

Tablo II: İmmünohistokimyasal olarak endometrial karsinomlarda c-erbB-2 değerlendirmesi.

Sonuç	Kriterler
Negatif (Skor 0)	Boyanma yok
Negatif (Skor 1) (Şekil 16)	Tümör hücrelerinde herhangi bir oranda soluk/ belirsiz inkomplet membranöz boyanma veya Tümör hücrelerinin %10'undan azında zayıf, komplet boyanma*.
Kuşkulu kategori (Skor 2)** (Şekil 17)	Tümör hücrelerinin %30'u veya daha azında kuvvetli membranöz veya bazolateral/ lateral membranöz boyanma veya Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında zayıf-orta şiddetli boyanma*
Pozitif (Skor 3) (Şekil 18)	Tümör hücrelerinin %30'undan fazlasında kuvvetli membranöz veya bazolateral/ lateral membranöz boyanma*

* Küçük büyütmede fark edilebilen kesintisiz-homojen boyanma gösteren tümör hücreleri.

** Refleks test (aynı blokta in situ hibridizasyon (ISH) incelemesi) veya yeni test (Başka bir blokta immünohistokimyasal inceleme veya ISH incelemesi) yapılmalıdır.

Tablo III: Transtuzumab-deruxtecian (T-DXd) tedavisi için CerB2 değerlendirilmesi.

Sonuç	Cerrahi Spesmen İçin Kriterler	Biyopsi İçin Kriterler
Negatif (Skor 0)	Boyanma yok veya tümör hücrelerinin %10'undan azında membranöz boyanma	Tümör hücrelerinde boyanma yok
Negatif (Skor 1)	Tümör hücrelerinin %10 ve üzerinde zayıf/belirsiz inkomplet membranöz boyanma.	Pozitif tümör hücre oranından bağımsız olarak belirsiz/zayıf membranöz boyanma gösteren tümör hücre kümesi ("cluster")
Belirsiz kategori (Skor 2)	Tümör hücrelerinin %10 ve fazlasında zayıf-orta şiddette komplet-bazolateral veya lateral membranöz boyanma.	Pozitif tümör hücre oranından bağımsız olarak zayıf-orta şiddette komplet-bazolateral veya lateral membranöz boyanma gösteren tümör hücre kümesi.
Pozitif (Skor 3)	Tümör hücrelerinin %10 ve fazlasında kuvvetli komplet-bazolateral veya lateral membranöz boyanma.	Pozitif tümör hücre oranından bağımsız olarak kuvvetli komplet-bazolateral veya lateral membranöz boyanma gösteren tümör hücre kümesi.

*Tümör hücre kümesi (cluster): 5 veya daha fazla tümör hücresinden oluşur.

Ancak daha iyi bir tespiti sahip olma olasılığı nedeniyle c-erbB-2 incelemesini öncelikle küretaj materyalinde yapmayı, negatif saptanması durumunda yaygın heterojenite olasılığı açısından testin operasyon/rezeksiyon materyalinde tekrar edilmesini önermekteyiz.

2.6. PD-L1 Testi

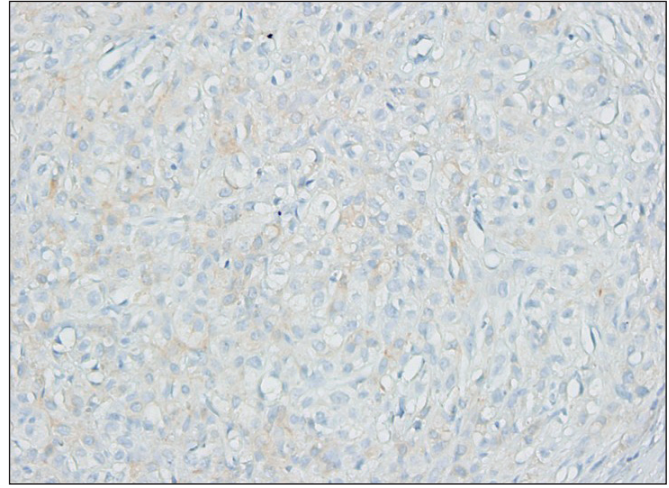
Programlı hücre ölüm proteini (programmed death ligand 1) (PD-L1) aktif immün hücrelerde ve tümör hücrelerinde eksprese edilen bir transmembran proteindir. Aktif T hücrelerindeki programlı hücre ölümü 1 proteini (PD1) ile interaksyona girerek antitümör immün cevabını inhibe eder. Sonuç olarak karsinomlarda saptanan PD-L1 ekspresyonu T hücre aracılı anti-kanser immün cevabından bir kaçış mekanizmasıdır.

2.6.1. PD-L1 Nasıl Değerlendirilmeli ve Raporlanmalıdır?

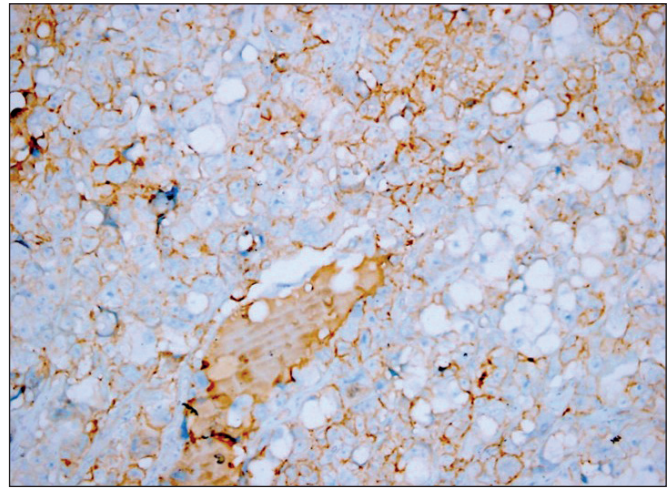
Çok sayıda PD-L1 klonu ve platformu bulunmaktadır. Bu klonlar kural olarak ilişkili oldukları ilaca göre kullanılmaktadır. Akciğer karsinomu ve meme karsinomlarında detaylar, harmonizasyon çalışmaları/klonların birbirlerine uyumluluk testleri oldukça belirgin şekilde ortaya konmuş ve rutin olarak kullanılmaktadır. Ancak jinekolojik sistem karsinomları bu açıdan detayları çok bilinmeyen tümörlerdir. Serviks karsinomları PD-L1 ile ilgili kılavuzlarda öne çıkan jinekolojik sistem malignitesidir (16-18).

Tablo IV: HER2 İn situ hibridizasyon değerlendirme tablosu.

Sonuç	Kriterler (Çift Problu Yöntemler)
Negatif	HER2/Kromozom 17 oranı <2 ve Ortalama HER2 sinyal sayısı < 6
Pozitif (Şekil 19)	HER2/Kromozom 17 oranı ≥ 2 ve Ortalama HER2 sinyal sayısı 6 ise (HER2/Kromozom 17 oranı <2 iken)



Şekil 16: c-erbB-2 incelemesinde tümör hücrelerinin %40'ında soluk, inkomplet boyanma (Skor 1) Sonuç: Negatif.



Şekil 17: c-erbB-2 incelemesinde tümör hücrelerinin %70'inde orta şiddette çepeçevre membranöz boyanma (Skor 2). Sonuç: Kuşku kategorisi (Skor 2).

PD-L1 değerlendirmesi bir immünohistokimyasal yöntem olup, membranöz boyanma esas alınmaktadır. Tümör hücrelerinde ve/veya tümörü infiltrate eden immün hücrelerde (lenfosit ve makrofaj) ekspresyon değerlendirilir. En az 100 tümör hücresi değerlendirilmelidir. Skorlamada nekrotik alanlar göz ardı edilmelidir. Tüm tümör alanı değerlendirmeye alınmalı ve fokal boyanmaları kaçırmamak için x20'lik objektif kullanılmalıdır. **Kullanılan PD-L1 klonu raporda kesinlikle yer almalıdır.** Ayrıca raporda tümör hücreleri ve immün hücrelerdeki PD-L1 boyanması ayrı ayrı % olarak belirtilmeli, sonuç ise tümör tipine göre kombine pozitif skor ("CPS") değeri olarak "%" işareti konulmaksızın yalnızca sayısal değer olarak yazılmalıdır. Pozitiflik eşik değeri tanımlı tümörler için sonuç "PD-L1 pozitif" veya "negatif" olarak raporda kategorize edilmelidir.

$$\text{"CPS"}^{**} = \frac{\text{PD-L1 boyanan tüm hücreler (tümör hücreleri, immün hücreler*)}}{\text{Toplam tümör hücre sayısı}} \times 100$$

* Sadece makrofaj ve lenfositler (intratümöral-peritümöral)

** "CPS" değeri yüzde (%) olarak verilmez ve 100 değerini geçemez

2.6.2. Serviks Karsinomu ve PD-L1

Serviks karsinomlarında PD-L1 değerlendirmesinde kombine pozitif skor (CPS) verilmektedir. Serviks karsinomları için CPS≥1 olması pozitif eşik değeri olarak kabul edilir. İmmünohistokimyasal incelemede kullanılan klon mutlaka raporda yer almalıdır (Şekil 20).

2.6.3. Diğer Jinekolojik Sistem Maligniteleri ve PD-L1

Vulva Karsinomu ve PD-L1

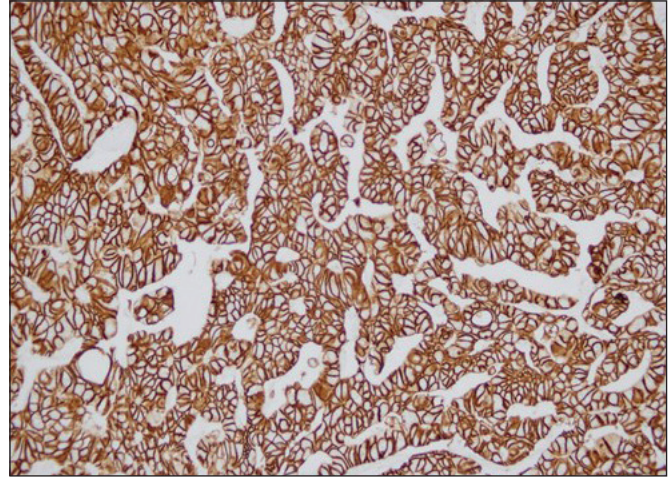
Vulva karsinomlarının daha nadir görülmesi ve klinik deneyimin immünoterapi açısından oldukça az olması nedeniyle kılavuzlarda serviks karsinomuna ait bilgiler kullanılmaktadır. Buna göre NCCN de PD-L1-pozitif (CPS≥1) ileri evre veya rekürren/metastatik vulva karsinomlarında immünoterapi seçeneğini önermektedir. Yapılan çalışmalara göre vulvar karsinomlarda PD-L1 pozitifliğinin %80'in üzerinde olduğu bildirilmektedir.

Endometrium Karsinomu, Over karsinomu ve PD-L1

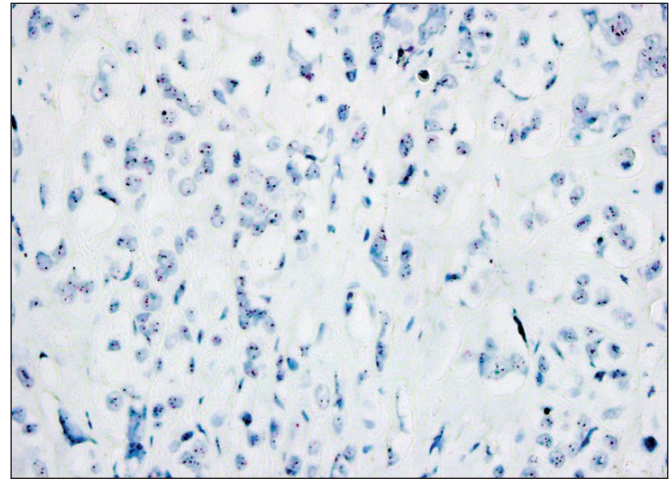
Endometrium ve over karsinomlarında rutin PD-L1 kullanımı yoktur.

2.7. Folat Reseptör Alfa (FR) Testi

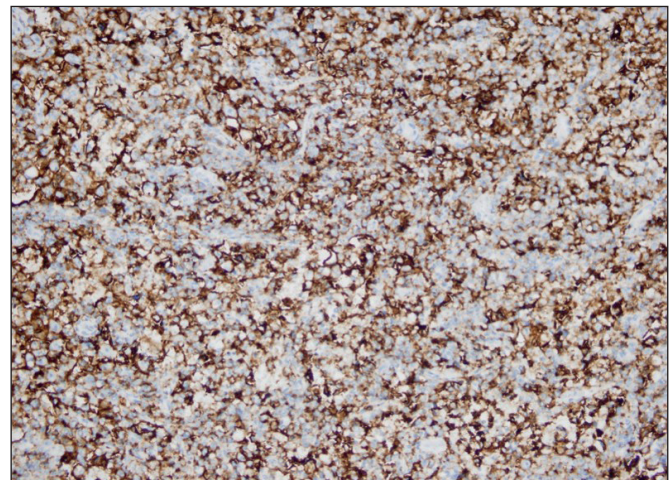
Folat reseptör alfa, folat reseptör 1 (FOLR1) geni tarafından kodlanan, hücre membranına bağlı bir glikoprotein olup hücre içerisine folat taşınmasında görevlidir. Bu protein, DNA sentezi, hücre çoğalması, DNA onarımı ve hücre içi sinyal iletiminde de önemli rol oynar ve bu işlevler tümör oluşu-



Şekil 18: Tümör hücrelerinin tümünde c-erbB-2 ile kuvvetli çepeçevre membranöz boyanma (Skor 3). Sonuç: Pozitif (Skor 3).



Şekil 19: c-erbB-2 dual in situ hibridizasyon (DISH) incelemesinde c-erbB-2/Kromozom 17 oranı > 2 Sonuç: Pozitif.



Şekil 20: Tümör hücrelerinin %90'ında PD-L1 (22C3 klonu) ile membranöz boyanma. Kombine pozitif skor ("CPS") =90. Sonuç: PD-L1 pozitif.

mu için kritik öneme sahiptir. Normal dokularda sınırlı ekspresyon gösterirken, yüksek dereceli seröz karsinomlar başta olmak üzere bazı malign tümörlerde aşırı eksprese edilir ve hedefe yönelik tedavi seçiminde önemli rol oynar. Geniş serili klinik çalışmalar yüksek FR ekspresyonlu platin dirençli over kanserlerinde FR hedefli tedavilerin klinik etkinliğini göstermiş ve FR'yı tedavi seçiminde kullanılan önemli bir prediktif biyobelirteç hâline getirmiştir (19,20).

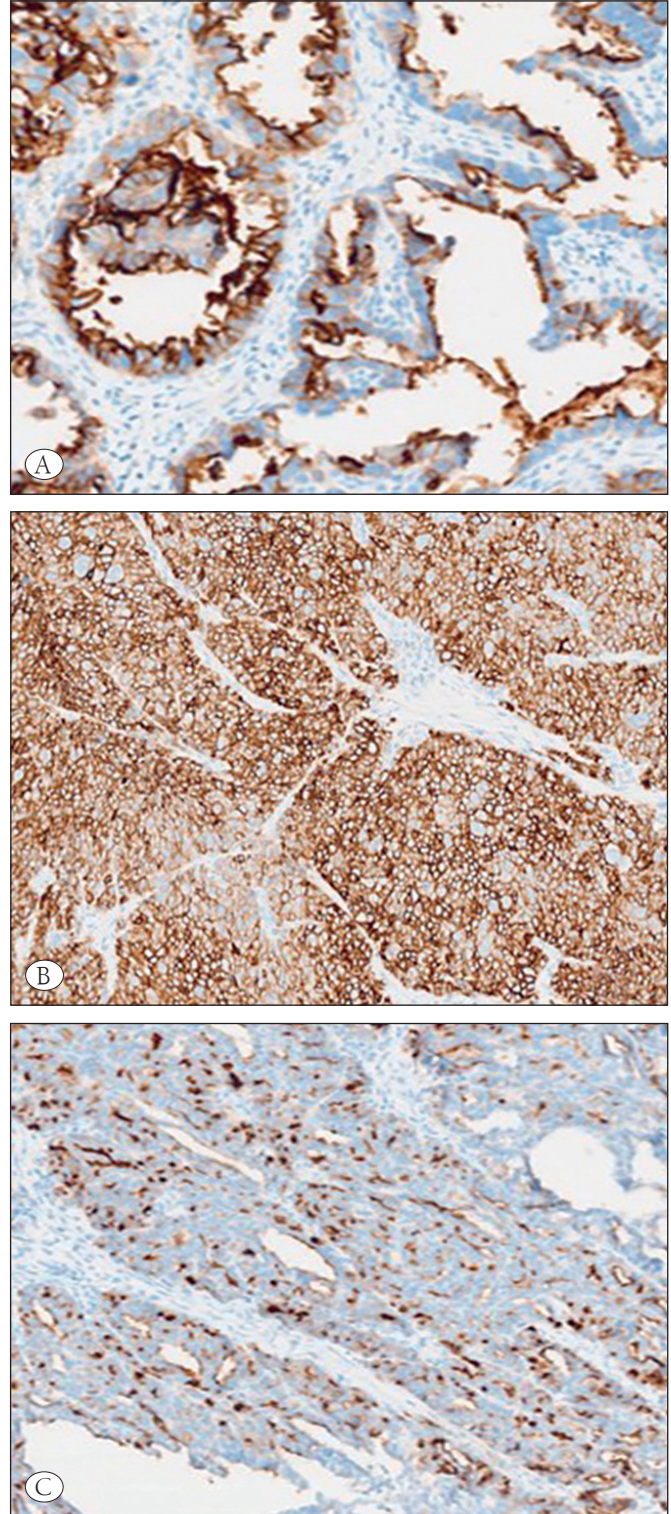
2.7.1. Hangi Yöntem ile FR Testi Bakılmalıdır?

FR ekspresyonunun test için uygun örneklerde doğru ve standardize şekilde değerlendirilmesi, FR'yı hedefleyen antikor-ilaç konjugatı tedavisinden fayda görebilecek hastaların belirlenmesinde kritik öneme sahiptir. FR değerlendirmesi; primer tuba-ovarian ve peritoneal karsinoma ait primer veya metastatik tümör dokularında yapılabilir. Test; rezeksiyon, ekizasyon veya biyopsi materyallerinden elde edilen, %10 nötral tamponlu formalin ile 12-72 saat fikse edilmiş parafine gömülmüş dokularda uygulanmalıdır. Güvenilir bir değerlendirme için örnekte en az 100 canlı tümör hücresinin bulunması ve kullanılan kesitlerin hazırlanma tarihinin 45 günü aşmamış olması önerilir. Sitoloji örnekleri ile dekalsifikasyon uygulanmış kemik metastazı örnekleri FR değerlendirmesi için uygun değildir.

FOLR1 proteininin tümör hücrelerinde varlığı immünohistokimyasal yöntem ile belirlenir. Günümüzde bu proteinin varlığını ve yoğunluğunu saptamak için birkaç antikor kullanılmakta olup VENTANA FOLR1 (klon FOLR1-2.1) RxDx testi ilk FDA onayı almış antikordur.

2.7.2. FR Ekspresyonu Nasıl Değerlendirilmeli ve Raporlanmalıdır?

FR değerlendirmesinde yalnızca membranöz boyanma dikkate alınır. Boyanma şiddeti, membran boyanmasının yoğunluğuna göre zayıf (1+), orta (2+) ve güçlü (3+) olarak sınıflandırılır. Skorlamaya tam veya kısmi membranöz boyanma, apikal membranöz boyanma ve punktat boyanma paternleri dahil edilir. Değerlendirme yalnızca canlı, bütünlüğü korunmuş tümör hücrelerinde yapılır. Sitoplazmik boyanma tek başına skorlamaya dahil edilmez; ancak membranöz ve sitoplazmik boyanmanın birlikte bulunduğu hücrelerde membranöz boyanma esas alınarak skorlama yapılır. Nekrotik alanlar, ezilme artefaktı gösteren hücreler, koter etkisine bağlı değişiklikler, diğer dejeneren hücrelerde izlenen boyanmalar ve tümör hücre bütünlüğünün korunmadığı alanlardaki boyanmalar değerlendirme dışı bırakılır. Tümör hücrelerinin %75'inden fazlasında orta (2+) ve/veya güçlü (3+) membranöz boyanma izlenmesi durumunda FR testi pozitif olarak değerlendirilir. Tümör hücrelerinin %75'inden azında herhangi bir şiddette boyanma saptanması veya boyanmanın yalnızca 1+ şiddetinde olması durumunda test negatif olarak değerlendirilir (Şekil 21) ve aşağıdaki gibi raporlanması önerilir.



Şekil 21: FR immünohistokimyasal boyanma örnekleri **A)** Tümör hücrelerinin <%75'inde izlenen, ağırlıklı olarak punktat membranöz boyanma paterni gösteren olgu (Negatif). **B)** Tümör hücrelerinin ≥%75'inde en az orta şiddette (≥2+) membranöz boyanma izlenen pozitif olgu. **C)** Tümör hücrelerinde tam, kısmi ve apikal membranöz boyanma paternlerinin birlikte izlendiği pozitif olgu.

FOLR1 (FR)* İmmünohistokimyasal Değerlendirme

- **FOLR1: Pozitif** (Tümör hücrelerinin %85'inde 2+ / 3+ membranöz boyanma)
Eşik değeri: $\geq$ %75 tümör hücresinde 2+ / 3+ membran boyanması pozitif kabul edilir.
* VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) — BenchMark ULTRA platformu (OptiView DAB IHC sistemi).
- **FOLR1: Negatif** (Tümör hücrelerinin %45'inde 2+ / 3+ membranöz boyanma)
Eşik değeri: $\geq$ %75 tümör hücresinde 2+ / 3+ membran boyanması pozitif kabul edilir.
* VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) — BenchMark ULTRA platformu (OptiView DAB IHC sistemi).

2.7.3. FR Testinin Değerlendirme Güçlükleri Nelerdir?

Antikoron uygun çalışmasının doğrulanması için pozitif ve negatif kontrollerin varlığı önemlidir. Normal fallop tüpü epitel hücrelerinde izlenen pozitif boyanma (apikal yüzeylerde 3+, lateral/bazolateral membranlarda 2+) ve stromasının negatif olması nedeniyle uygun bir kontrol dokusudur. Değerlendirme sırasında heterojen boyanma, sitoplazmik boyanma, sınır değere yakın boyanma yüzdeleri ($\%75 \pm 10$) ve diğer artefaktlar yorumlamayı güçleştirebilir. Heterojen ve sınır değere yakın boyanmalarda tümörün tüm alanını görmeyi sağlayacak bir büyütme ve tümörün farklı büyütme ile incelenmesi faydalı olabilir. Sitoplazmik boyanma tek başına skorlamaya dahil edilmezken, eşlik eden membranöz, apikal ve punktat boyanma paternleri değerlendirmeye alınmalıdır. Ayrıca fiksasyon sorunları, doku katlantıları, kenar etkileri ve diğer histolojik veya boyama artefaktları yorumlamayı güçleştirebilir; gerektiğinde yeni kesitlerle tekrar boyama yapılması düşünülmelidir.

2.8. POLE Mutasyon Testi

Endometrium kanserlerinin moleküler sınıflamasında yer alan ve iyi seyir gösterdiği bilinen POLE mutasyonunu gösteren tümörlerde DNA polimeraz epsilon subunitini sentezleyen POLE geninin ekzonükleaz domaininde somatik mutasyonlar bulunmaktadır. Bu tümör grubunun saptanabilmesi için günümüzde geliştirilmiş immünohistokimyasal bir belirteç yoktur. Özellikle erken evre, adjuvan tedavi gerektiren tümörlerde tedavinin azaltılması (de-escalation) uygulamasına neden olacağından POLE patojenik mutasyonlarının doğru değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

2.8.1. Hangi Yöntem ile Hangi POLE Mutasyonuna Bakılmalıdır?

Hastaya tedavi verilir verilmemesi konusunda karar verdireci bir test olduğundan kullanılacak yöntem ve değerlendirecek mutasyonlar önem taşımaktadır. Uygulanacak testin en azından en sık görülen beş mutasyonu kapsamaması konusunda fikir birliği vardır (P286R, V411L, S297F, S459F ve A456P). Uygun görülen hastalarda Sanger dizileme veya Yeni Nesil Dizileme yöntemi ile minimum olarak POLE ekzon 9, 13 ve

14'ü kapsayacak şekilde veya olanaklı ise ekzon 9-14 araştırılması önerilir. PCR temelli bir test kullanılacak ise tercihen bilinen tüm patojenik varyantları içermesi önemlidir. Hastanın tedavi seçeneğini değiştirdiği için mutlaka patojenik olduğu üzerinde uzlaşılan mutasyonlar patojenik kabul edilmelidir. Bugün üzerinde uzlaşılan 11 patojenik POLE mutasyonu vardır. Bunlar sırası ile şunlardır: "P286R (c.857C>G), V411L (c.1231G>T/C), S297F (c.890C>T), S459F (c.1376C>T), A456P (c.1366G>C), F367S (c.1100T>C), L424I (c.1270C>A), M295R (c.884T>G), P436R (c.1307C>G), M444K (c.1331T>A) ve D368Y (c.1102G>T)".

2.9. BRCA ve HRD Testi

Normal hücrede genomik bütünlüğü sağlamak üzere yer alan DNA onarım mekanizmalarının en önemlilerinden biri Homolog Rekombinasyon Onarım ("Homologous Recombination Repair"; HRR) yolu olup BRCA-1 ve BRCA-2 genleri bu yolda rol almaktadır. DNA çift sarmal kırıklarının onarımında yer alan HRR, BRCA 1 ve 2'nin yanı sıra ATM, BRIP1, NBN, PALB2, STK11, RAD51C, RAD51D gibi çok sayıda diğer genleri de içermektedir.

BRCA 1 ve BRCA 2'nin karsinogenezdeki rolü ilk olarak meme kanserinde saptanmış ancak günümüzde over karsinomlarının patogeneğinde de yer aldığı gösterilmiştir. Over karsinomlarının yaklaşık %15'inde BRCA1/2' de germline veya somatik mutasyon vardır veya promotor metilasyonundan kaynaklanan inaktivasyon saptanır; %3-8 oranında da BRCA1/2 dışında mutasyonlar bildirilmektedir. Özellikle yüksek dereceli seröz over karsinomlarında, %30'a kadar bildirilen oranlarda germline ya da somatik HRR mutasyonları vardır (%13-21 germline BRCA1/2 mutasyonu + %6-7 somatik BRCA1/2 mutasyonu).

BRCA 1/2 mutasyonları (ve diğer HRR mutasyonları) epitelyal over/tuba ve primer peritoneal kanserlerin patogeneğinde yer almasının yanı sıra hem kemoterapi duyarlılığını belirlemesi hem de PARP inhibitörleri için uygun hastaların seçilmesi açısından önemli bir role sahiptir (21,22).

PARP inhibitörleri, bir diğer onarım mekanizmasında (BER: Baz Eksizyon Onarımı) yer alan PARP1'i hedef alarak DNA tek zincir kırıkları birikimine, sonrasında bunların çift zincir kırıklarına dönüşmesine neden olur. HRR yolunun da yetersiz kalmasıyla DNA hasarına duyarlı hâle gelen tümörde PARP inhibitörlerinin kullanımı ile apoptoz ve hücre ölümü meydana gelir.

2.9.1. BRCA Testi Hangi Yöntemle Bakılmalı ve Değerlendirilmelidir?

BRCA1-2 somatik mutasyonu moleküler testler ile belirlenir. Güncel olarak en sık kullanılan Yeni Nesil Dizileme ("Next generation sequencing"; NGS) histolojik materyallerde, sitolojik ve likit biyopsi örneklerinde birden fazla gen değişim ve değişim türünün incelenmesine olanak sağlar.

NGS'in temelinde birbirini takip eden sikluslerde DNA polimeraz sayesinde floresan işaretli deoksiribonükleotidlerin

DNA kalıplarına eklenerek DNA sentezlenmesi yatar. Nükleotidler eklendikçe her siklüste, floresan boya sayesinde farklı dalga boylarındaki yansımaları ölçülerek ilgili pozisyonadaki nükleotid belirlenir. Hedef bölge çoğaltıldıktan sonra referans (normal) genom ile karşılaştırılarak mutasyonlar saptanır.

2.9.2. BRCA Testi Nasıl Raporlanır?

Saptanan varyant/varyantlar, güncel veri tabanları* kullanılarak temel olarak 4 grupta sınıflanır:

1. Güçlü klinik önemi olanlar
2. Potansiyel klinik önemi olanlar
3. Klinik önemi bilinmeyenler (VUS)
4. Benign/muhtemel benign varyantlar

Bulunan varyant güncel veri tabanlarında* değerlendirilir. Hangi kategoride ("tier") yer aldığı ve tedavi karşılığı hakkında kısa bir bilgi notu ile raporlanır. Yöntemin/değerlendirmenin kapsamı ve varsa sınırlamaları, kullanılan dokunun özelliği (parafin blok, taze doku, primer/metastatik tümör vb) hakkında bilgi verilir.

*Varyant yorumlamasında sıklıkla kullanılan veri tabanları:

COSMIC v100 (<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>)
 OncoKB (<https://www.oncokb.org/>)
 My Cancer Genome (<https://www.mycancergenome.org/>)
 cBioPortal (<https://www.cbioportal.org/>)
 CIViC (<https://civicdb.org/welcome>)
 dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)
 ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)
 gnomAD v2.1 (<https://gnomad.broadinstitute.org/>)
<https://brcaexchange.org/variants>

2.9.3. HRD Skoru

BRCA1/2 dışındaki genler için ise mutasyonlar sonucunda gelişen DNA onarım mekanizması yetersizliği nedeniyle oluşan büyük ölçekli genomik değişiklikler [heterozigosite kaybı ("Loss Of Heterozygosity"), telomerik allelik dengesizlik ("CPS" Telomeric Allelic Imbalance) ve "Large scale state transitions" (LST)] saptanır.

LOH: 15 Mb'dan uzun ama tüm kromozomdan kısa LOH bölgesi kayıplarının sayısı

TAI: Subtelomere uzanan ama sentomeri geçmeyen allelik dengesizlik içeren bölgelerin sayısı

LST: 10Mb'dan uzun 3 Mb'dan kısa bölgelerde izlenen kırılmaların sayısı

Güncel olarak kabul gören paneller (*Myriad myChoiceCDx Plus/ AmoyDx HRD Focus Panel/Sophia Homologous Recombination Solution vb*) ile bu genomik değişikliklerin tümü için bir skor belirlenir (HRD skoru). HRD skoru literatüre göre yorumlanarak PARP inhibitörü için hastanın uygun olup olmadığı raporlanır.

3. JİNEKOLOJİK KANSERLERDE BİYOBELİRTEÇLERİN KULLANIMI

Kadın genital sistem tümörlerinin patolojik ve klinik değerlendirilmesinde moleküler teknikler ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilen biyobelirteçlerin rolü hızla artmaktadır. Serviks kanserlerinde p16 ve HPV testi yanısıra özellikle ileri evre tümörlerde PD-L1 testi hasta yönetiminde rol almaktadır. Endometrial kanserlerde MMR testi, p53 testi ve gerekli koşullarda POLE testi hem tümör sınıflaması hem de hasta tedavisi açısından klinik kılavuzlarda bulunmaktadır (23,24). Hormon reseptörleri, cerb2 endometrial kanserlerde prognostik ve tedaviye yönelik olarak değerlendirilen diğer biyobelirteçlerdir. Over kanserlerinde BRCA testi PARP inhibitörler ile tedavide prediktif belirteç olarak yer almaktadır. HRD testinin de tedavi için hasta seçiminde rolü belirginleşmektedir. MMR testi de over karsinomlarında özellikle bazı alt tiplerde immün "checkpoint" inhibitörü tedavisi için güncel uygulamada yerini almaktadır. Ayrıca agnostik belirteçler yanısıra, özgül ilaç kullanımı söz konusu olduğundan folat redüktaz testi özellikle ileri evre dirençli over kanserinde yeni biyobelirteçler içinde yer almaktadır.

3.1. Serviks Kanseri

Tüm dünyada, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde daha belirgin olmak üzere, en sık görülen jinekolojik kanserdir. Ülkemizde 2022 Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre son bir yıl içinde 2500 kişi tanı almış ve 1200 hastada ölüm bildirilmiştir. Genelde genç yaşlarda (<50 yaş) tanı almaktadır.

Tanı esnasında adjuvan tedaviyi belirleyen ana etken patolojik evredir. Ameliyat materyalinde derin stromal invazyon, lenfovasküler invazyon ve tümör boyutunun 4 cm' den büyük olmasından oluşan 3 parametreden herhangi ikisinin bulunması halinde adjuvan radyoterapi önerilmektedir. Adjuvan radyoterapiye kemoterapi eklenmesinin önerildiği hasta grubunda lenf nodu metastazı, parametrium tutulumu veya cerrahi sınır pozitifliğinden herhangi birinin bulunması yeterli olmaktadır. Bu nedenle patoloji raporunda bu bilgilerin olması adjuvan tedavinin belirlenmesi için gereklidir.

- p16 ve HPV Testi

Serviks ve vulva kanserlerinde HPV ilişkili ve HPV'den bağımsız gelişenler açısından bugün için tedavi benzer olsa da patogeneze ve prognozda belirgin farklılıklar vardır. Vulva skuamöz hücreli karsinomlarının sadece %30-40 kadarı HPV ilişkili iken servikste bu oran yaklaşık %95'dir. Bu tümörlerde immünohistokimya ile p16 bakmak ilk seçenek olmalıdır. Çelişkili olgularda insitu hibridizasyon veya PCR ile HPV bakılabilir.

- PD-L1 Testi

Lokal ileri hastalıkta definitif kemoradyoterapi standart tedavidir. Bu hasta grubunda standart tedaviye immünoterapi eklenmesinin genel sağkalımı artırdığı gösterilmiştir. Bu faydanın PD-L1 "CPS" skoru>1'in üzerinde olan hastalarda gösterilmiş olması nedeniyle immünoterapi planlanacak hastalarda PD-L1 çalışılması da faydalı olacaktır.

Rekürren, metastatik hastalıkta standart tedavi daha önce kemoterapi+bevacizumab idi. Yapılan yeni çalışmalarda, PD-L1 CPS skoru>1 olan hastaların standart tedavisine immünoterapinin eklenmesi ile sağ kalımda artış görülmüştür. Bu nedenle metastatik hastalıkta da PD-L1 incelemesi önerilmektedir.

Diğer kanserlerde de önerildiği gibi etkin tedavi şansı kalmamış metastatik hastalıkta tümör agnostik belirteçler olan MMR, TMB, HER2, RET, BRAF testleri, ilgili onkoloğun istemi hâlinde yapılabilecek diğer testlerdir.

3.2. Endometrium Kanseri

Ülkemizde en sık görülen jinekolojik kanserdir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre ülkemizde 2022 yılında 7800 hastanın tanı aldığı ve 1500 hastanın hayatını kaybettiği bildirilmiştir. Genelde hastalar erken evrede tanı almaktadırlar. Randomize çalışmalara göre histolojik tipten bağımsız olarak evre III-IV veya evreden bağımsız olarak seröz karsinom, karsinosarkom, berrak hücreli karsinom, p53 mutant karsinomu olan hastalara adjuvan sistemik tedavi önerilmektedir.

Endometrium kanserlerinin moleküler sınıflaması ile ilişkili olarak endometrium kanseri tanısı alan tüm hastalara immünohistokimyasal olarak MMR proteinleri ve p53 testi yapılmalıdır. Endikasyonlar doğrultusunda POLE testi eklenmelidir. MMRd bulunan hastalarda gerekli olduğunda MLH1 promotor metilasyon testi yapılmalıdır. Genetik açıdan riskli hastalar genetik danışma almalıdır.

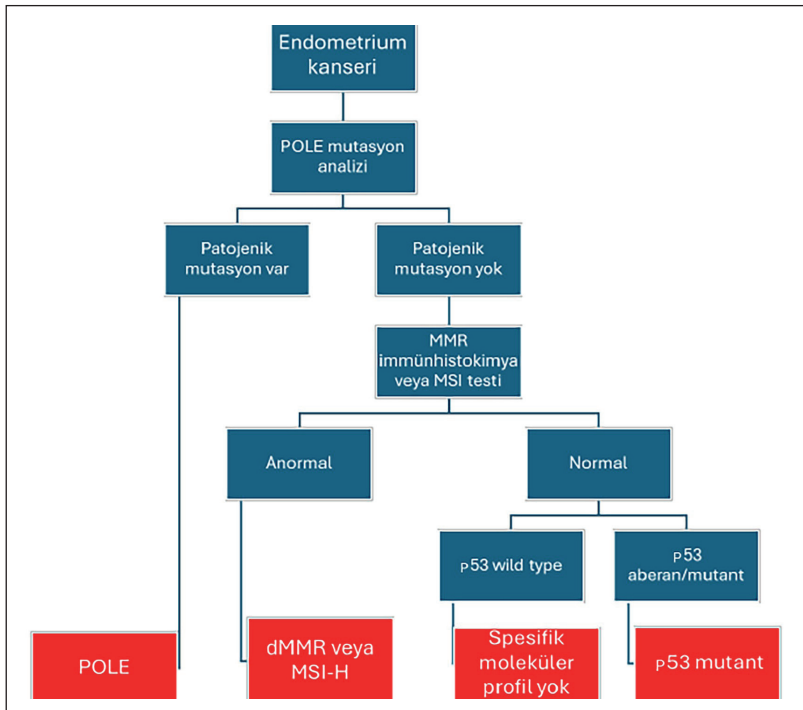
- POLE Mutasyonu

İdeal olarak tüm endometrium adenokarsinomu olan hastalarda moleküler sınıflamanın yapılabilmesi için immünohisto-

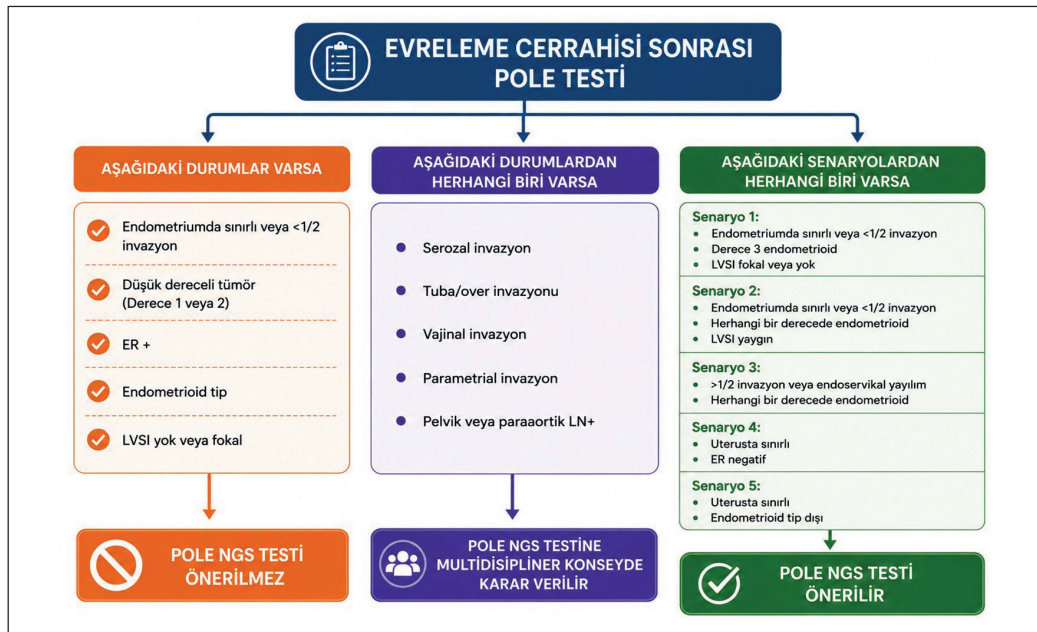
kimyasal olarak MMR ve p53 değerlendirilmesi, ayrıca uygun moleküler yöntemlerden birisi ile de POLE mutasyonunun araştırılması önerilir (Şekil 22). Ancak POLE mutasyonunun ileri teknoloji gerektiren moleküler bir yöntem olması, bu konuda deneyimli kişi veya kişiler gerektirmesi yanı sıra pahalı bir yöntem olması nedeni ile ülkemiz koşullarında her hastaya yapılmasını önermiyoruz. Şekil 23'de "British Association of Gynecologic Pathologist" ve "British Gynaecological Cancer Society" nin ortak hazırladıkları rehber örnek alınarak POLE testinin yapılması önerilen hasta grubu belirtilmiştir (6). Bu rehber doğrultusunda özellikle adjuvan tedavi gerektiren erken evre (Evre I ve II) endometrium adenokarsinomları için POLE mutasyonu değerlendirilmelidir. Bu hasta grubu dışında POLE mutasyonunun saptanması tedaviyi etkilemediğinden maliyeti düşürmek açısından testin yapılmasını önermiyoruz.

PORTEC-3 çalışmasının sonuçlarının açıklanmasından sonra moleküler sınıflama endometrium kanserinde önemli hâle gelmiştir. Evre I-II hastalarda POLE mutant olduklarında adjuvan kemoterapi veya radyoterapi tedavisine gerek olmadığı saptanmıştır.

Endometrium kanserleri moleküler olarak sınıflandırılırken DSÖ, NCCN, vb. rehberlerin kabul ettikleri algoritma göz önüne alınmalıdır (23,24). Buna göre hastada POLE mutasyonu var ise diğer moleküler belirleyici belirteçlerden (p53 ve MMR) bağımsız olarak tümör POLE mutant grupta yer alır. POLE "wild" tip, MMRd ise (p53 mutant olup olmadığına bakılmaksızın) tümör MMRd grupta kabul edilir. Sadece p53 anormalse o zaman p53 mutant olarak kabul edilir. P53 ve POLE "wild" tip, MMRp ise "No Specific Molecular" profili olarak değerlendirilir (Şekil 22).



Şekil 22: Endometrial kanserlerde moleküler sınıflamaya yönelik tanısal algoritma.



Şekil 23: “British Association of Gynecologic Pathologist” ve “British Gynaecological Cancer Society” tarafından ortak hazırlanan rehberde göre POLE mutasyon testi endikasyonları.

- p53 Testi

Tüm endometrium kanserlerinde, histolojik tipine bakılmaksızın (karsinosarkomlar vb dahil) immünohistokimyasal olarak p53 testi yapılmalıdır. Anormal p53 boyanma paterni genellikle seröz karsinomlar ve yüksek dereceli tümörlerde görülse de, nadir durumlarda düşük dereceli tümörlerde de (% 2-5 oranında) görülebilir. p53 testi moleküler sınıflama dışında prognozu göstermesi (p53 anormal endometrioid karsinomlar daha agresiftir) ve tedavi planlaması (p53 anormal endometrium adenokarsinomları kemoterapiye daha iyi yanıt verirler) için de önemlidir. Ayrıca son yıllarda p53 anormal endometrium adenokarsinomlarında c-erbB-2 amplifikasyonu saptanması standart kemoterapiye trastuzumab gibi ilaçların eklenebilmesini gündeme getirmiştir.

Patoloji raporunda p53 immünohistokimyasal test sonucu pozitif/negatif olarak veya boyanan hücrelerin yüzdesi şeklinde **değil**, normal (“wild type”) ve anormal olarak belirtilmelidir. Bunun dışındaki değerlendirmeler göz önüne alınmamalıdır (Değerlendirme detayları ve raporlama için lütfen 2. bölümde yer alan “p53 testi” başlıklı kısma bakınız).

- MMR Proteinleri

Endometrium kanseri tanısı alan her hasta immünohistokimyasal inceleme ile MMR eksikliği açısından taranmalıdır. MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6 antikorunu içeren dördümlü panel kullanılır. Maliyeti düşürmek için ikili antikor kullanımı da rehberlerde yer almaktadır. (PMS2 ve MSH6) (Immünohistokimyasal değerlendirme detayları ve elde edilen sonuçlara göre yorumlama önerileri için lütfen 2. bölümde yer alan ‘DNA Hatalı

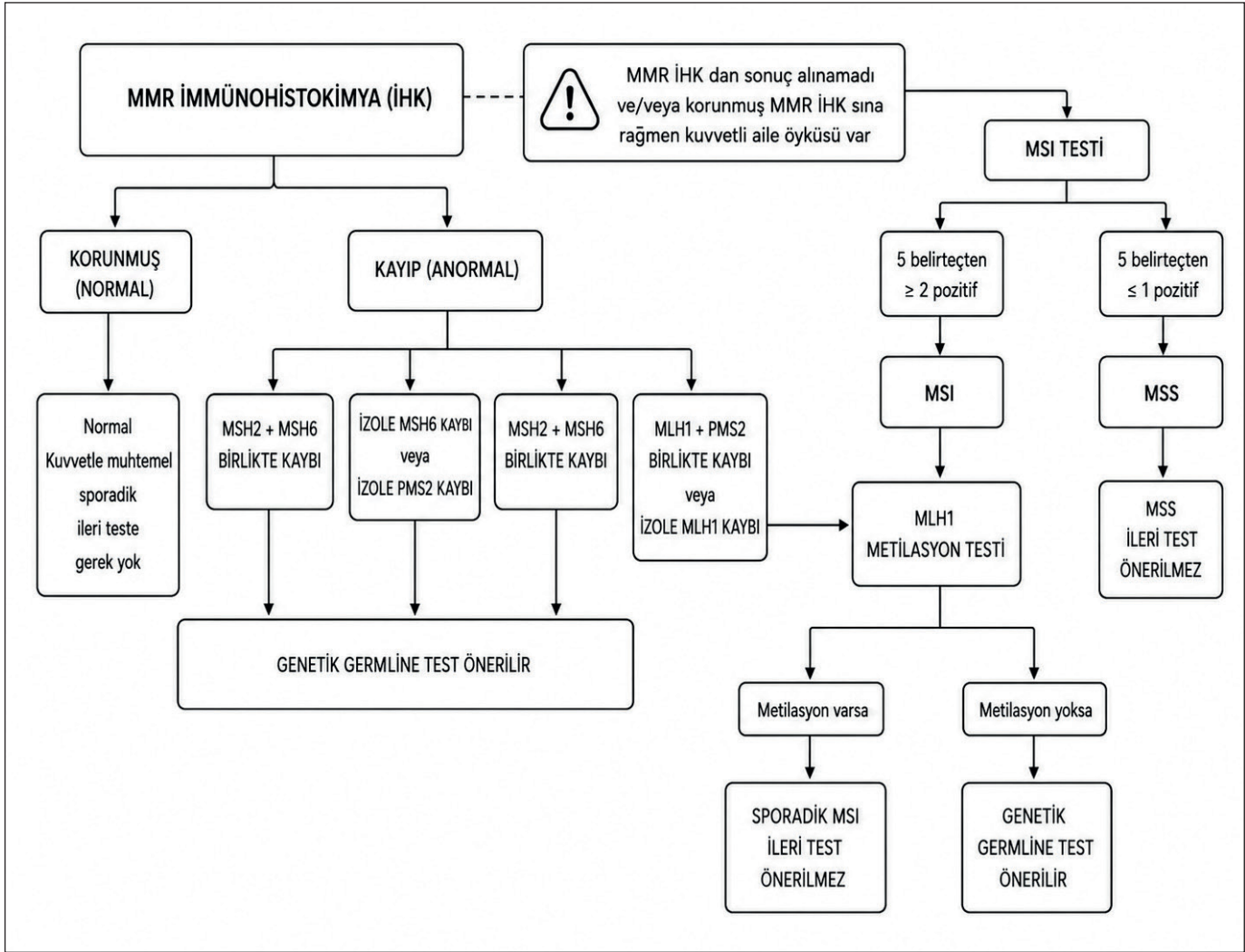
Eşleşme Testi’ başlıklı kısma bakınız). DNA hatalı eşleşme tamir bozukluğunda tanısal algoritma Şekil 24’te özetlenmiştir.

- MLH1 Promotor Metilasyon Testi

MLH1 promotor metilasyon testi MLH1 ve/veya PMS2 immünohistokimyasal incelemesinde ekspresyon kaybı gösteren tümörlerde uygulanması gereken önemli bir yöntemdir. Hangi hastaların klinik genetik çalışmalara yönlendirilmesi gerektiği konusunda bilgi verir. Metilasyonun olmaması MMR proteinlerinin ekspresyon kaybının germline bir sebebe bağlı olabileceğini düşündürür; bu nedenle genetik test önerilir. Buna karşın metilasyon varlığı mutasyonun bulunmadığını gösterir ve hastaların genetik çalışmaya gönderilmesine gerek yoktur. Ancak ailesinde endometrium ve kolon kanseri olan hastalarda “MMR proficient” olsa bile Lynch sendromu açısından araştırılması önerilir.

- Çoklu Test Pozitifliği (“Multiple Classifier”)

Endometrium kanserli hastaların birçoğu moleküler sınıflama ile spesifik bir grup içinde yer alır. Ancak hastaların %3-5 kadarında birden fazla test pozitifliği görülebilir. Bu grup çoklu sınıflanmış grup (“multiple classifier”) olarak değerlendirilir (25). Bu grup hastalarda özellikle aynı tümörde anormal p53 ile POLE mutasyonu veya MMRd varlığı gibi, iyi ve kötü prognoz belirteçleri bir arada olduğundan tedavi konusunda karar vermek güçleşecektir. Ancak yapılan çalışmalarda bu olgularda p53 mutasyonunun yolcu mutasyonu (“passenger mutation”) olduğu ve hastalığın moleküler yapısını değiştirmede saptanmıştır. Bu nedenle p53 anormal/POLE mutant olguların POLE mutant olarak, p53 anormal/MMRd hastaların da MMRd olarak değerlendirilmesi önerilir. POLE mutant/MMRd hastalar oldukça nadir olup POLE mutant olarak sınıflandırılır.



Şekil 24: DNA hatalı eşleşme tamir bozukluğunda tanısal algoritma.

ması önerilir. Çok nadir olarak saptanan POLE mutant/MMRd ve p53 mutant tümörü olan hastalarda p53 mutasyonunun hastalığın seyrinde etkili olmadığından POLE mutant grupta sınıflandırılmıştır.

- Östrojen Reseptörü ve Progesteron Reseptörü

Endometrium kanseri tanısı alan tüm hastalara ayırıcı tanıdaki önemi dışında hem prognostik hem prediktif değeri nedeniyle östrojen ve progesteron reseptörü incelemesi önerilir. Raporda reseptör sonuçları yalnızca pozitif veya negatif olarak değil; boyanma yüzdeleriyle birlikte verilmelidir (Değerlendirme detayları için lütfen II. bölümde yer alan “Östrojen ve Progesteron Reseptörü” başlıklı kısma bakınız).

- C-erbB-2 (HER2) Testi

Endometrium seröz karsinomlarında HER2 pozitifliği %25-30 oranındadır. Prognoz açısından bakıldığında c-erbB-2 pozitifliği kötü prognoz (düşük hastalıksız ve genel sağkalım süresi)

ile ilişkili olabilse de hastalar anti-cerbB2 tedavisinden fayda görürler. Evre III-IV veya rekürren HER2 pozitif hastalıkta trastuzumab eklenmesi ile sağkalım oranında artış olmaktadır. Bu nedenle evre III ve evre IV seröz karsinom, karsinosarkom ve p53 mutant karsinomlu hastalarda rutin HER2 çalışılmalıdır. Rekürren hastalıkta tümör agnostik FDA onayı bulunan Deruxtecan ile %60'lara varan yanıtlar bildirilmektedir (15). Bu nedenle rekürren hastalıkta HER2 bakılması histolojik alt tipten bağımsız olarak önerilmektedir (HER2 değerlendirme ve raporlama ile ilgili detaylar için II. bölümde yer alan “cerbB2 (HER2) incelemesi” başlıklı kısma bakınız).

3.3. Over Kanseri

Ülkemizde, over kanseri jinekolojik kanserler içinde ikinci en sık kanser olmasına rağmen mortalitesi en yüksek olanıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre ülkemizde 2022 yılında 3800 kadın over kanseri tanısı alan 2800 hastanın öldüğü bildirilmiştir. ABD'de yıllık yayınlanan SEER verilerine

göre mortalitesi yıllar içinde azalmış nadir kanserlerden biridir. Bu mortalite azalmasında, yeni tedavi yöntemlerinin özellikle de PARP inhibitörlerinin kullanıma girmesinin rol aldığı düşünülmektedir. Hastaların %70-80'i evre III-IV'te iken tanı almaktadır. Hastalarda platin içerikli tedaviye yanıt görülmesine rağmen ortalama bir yıl içinde hastalık nüks etmektedir.

Primer “debulking” cerrahisi planlanmayan hastada neoadjuvan tedavi verilmeden önce tanısal amaçlı en az trucut biyopsi yapılması önerilmektedir. Acil şartlar dışında ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tedaviye başlanmamalıdır. Ülkemiz şartları göz önüne alındığında adjuvan tedavilere erken başlanabilmesi için alınan örnekteki patolojik incelenmenin mümkün olan en kısa sürede sonuçlanması ve histolojik tipin belirtilmesi gerekmektedir. Müsinöz alt tipteki tümörün metastatik veya primer over kanseri ayırıcı tanısı için geniş bir panel ile immünohistokimyasal inceleme yapılması ve bu hastalarda gastro-intestinal sisteme yönelik endoskopi ve kolonoskopi ile klinik olarak değerlendirilmesi gereklidir.

Adjuvan tedavi kararını vermek için hastalığın evresi ve derecesi kullanılmaktadır. Genel olarak adjuvan kemoterapi önerilen durumlar şunlardır: Evre IC ve üstü veya evreden bağımsız yüksek dereceli veya evreden bağımsız berrak hücreli karsinomlar.

Yüksek dereceli seröz karsinomlarda neoadjuvan tedavi uygulanmışsa kemoterapi yanıt skorunun (“CRS”) bildirilmesinin prognostik açıdan önemli olduğu bilinmektedir. Yanıt skoruna göre tedavi değişikliği gerekliliği henüz bilinmemekle beraber kemoterapi yanıt skoru patoloji raporlarında mutlaka belirtilmelidir.

- Östrojen Reseptörü ve Progesteron Reseptörü

Düşük dereceli seröz karsinom ve düşük dereceli (derece 1) endometrioid tipte adenokarsinomlarda idame hormonoterapi önerilebildiği için bu histolojik tiplerde patoloji raporu immünohistokimyasal östrojen ve progesteron reseptör test sonuçlarını da içermelidir.

- MMR Proteinleri

Overin endometrioid karsinomu ve berrak hücreli karsinomu Lynch sendromu ile ilişkili olabilmektedir. Bu nedenle endometrioid ve berrak hücreli karsinom hastalarına dörtlü panel ile veya daha ekonomik olması nedeniyle en azından iki antikor ile (PMS2 ve MSH6) immünohistokimyasal olarak inceleme yapılmalıdır. Bu proteinlerde ekspresyon kaybı olursa endometrium kanserinde uygulanan protokol uygulanarak genetik danışmanlık gerektiren hastalar ayırt edilmelidir.

- BRCA Somatik ve Germline Mutasyonu

Ülkemizde PARP (Poli ADP riboz polimeraz) inhibitörlerinin Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından ödenebilmesi için hastaların mutlaka BRCA mutant olması şartı bulunmaktadır. Over kanseri tanısı olan hastaların yaklaşık %15'inde germline

BRCA 1-2 mutasyonu bulunmaktadır. Müsinöz karsinom dışında over epitelyal tümörü tanısı alan tüm hastalarda germline BRCA mutasyon incelenmesi yapılmalıdır. Hastalarda mutasyon gösterilmesi hâlinde erken dönemde etkin PARP inhibitörleri kullanılabilir. Ayrıca bu kişilere aile taraması ile koruyucu hekimlik uygulamaları da yapılmalıdır. Germline BRCA 1-2 mutasyonu saptanmaması hâlinde tümör hücrelerinden somatik BRCA mutasyon analizi yapılması gerekir. Yüksek dereceli over kanserli hastaların %10'unda somatik BRCA 1-2 mutasyonu görülebilmektedir. Patojenik mutasyonun gösterilmesi ile hastalara PARP inhibitörü idamesi 2-3 yıl verilebilmekte ve bu hastalarda sağkalım artışı sağlanabilmektedir. Germline ve somatik BRCA mutasyon analizlerin ardışık yapılması ve her testin raporlanmasının uzun sürebilmesi bazı hastalarda adjuvan kemoterapi bitiminde bile sonuçlarının çıkmamasına neden olabilmektedir. Uygun şartlar mevcut ise germline ve somatik BRCA mutasyonu eş zamanlı bakılabilir.

Yeni tanı alan hastalarda gelişmiş bazı ülkelerde valide testler ile HRD gösterilmesi durumunda Olaparib+Bevacizumab kombinasyon tedavisi önerilmektedir. FDA tarafından onaylanmış Homolog rekombinasyon bozukluğunu gösteren iki farklı firmaya ait test bulunmaktadır. Pek çok ülkede HRD ölçümü için validasyon çalışmaları devam etmektedir. Ülkemizde BRCA mutasyonu dışındaki HRD pozitif hastalarda PARP inhibitörlerinin SGK ilaç ödemesi bulunmaması nedeniyle rutin HRD testi yapılmamaktadır. Özel sigortası ve kendi imkânları ile PARP inhibitörlerini kullanmak isteyen yeni tanı alan hastalara akredite HRD testleri önerilebilmektedir. Maliyetleri yüksek yöntemlerin kullanıldığı göz önüne alındığında, öncelikle BRCA1/2 mutasyonunun değerlendirilmesi, BRCA1/2 mutasyonu saptanmayan olgularda HRD bakılması uygun bir seçenek olarak görülmektedir.

- Diğer Biyobelirteçler

Yeni tanı alan hastalarda 2024 yılı itibarıyla yeterli etkinlik verisinin olmaması nedeniyle rutin olarak PD-L1, BRAF, TMB, HER2, MMR (endometrioid ve berrak hücreli karsinom dışında) çalışılmasına gerek olmamaktadır. Rekürren hastalıkta ise tümör agnostik tedavilerin olması nedeniyle BRAF, MMR, HER2, TMB incelenmesi uygun olacaktır.

Platin dirençli hastalıkta ilk genel sağkalım faydası gösteren Mirvetuximab içerikli ilaç, folat reseptörlerini hedefleyen bir antikor ilaç konjugatıdır. Hem platin hassas hem platin dirençli hastaların %40'ında folat reseptörü ekspresyonunun yüksek olması nedeniyle ilerideki yıllarda bu hastalarda patolojik incelemenin bir parçasını folat reseptörünün oluşturacağı düşünülmektedir. Tedaviye dirençli ileri evre tubaovarian kanserlerde hedefe yönelik tedavilerin seçimi için gerekli olan prediktif bir biyobelirteç olması nedeniyle klinik tarafından istendiğinde Folat reseptör alfa (FOLR1) testinin yapılması uygundur.

KAYNAKLAR

1. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, erişim [28.10.2024].
2. Davies KD, Smith LP, Guimaraes-Young A, Corr BR, Fisher CM, Guntupalli SR, Berning AA, Post MD, Pino D, Aisner DL, Wolsky RJ. Prospective clinical prognostication of endometrial carcinomas based on next-generation sequencing and immunohistochemistry-real-World implementation and results at a tertiary care center. *Int J Gynecol Pathol.* 2024;43:335-348. PMID: 37922951 DOI: 10.1097/PGP.0000000000000994.
3. Walsh CS, Hacker KE, Secord AA, DeLair DF, McCourt C, Urban R. Molecular testing for endometrial cancer: An SGO clinical practice statement. *Gynecol Oncol.* 2023;168:48-55. PMID: 36399812 DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.10.024.
4. Zannoni GF, Bragantini E, Castiglione F, Fassan M, Troncone G, Inzani F, Pesci A, Santoro A, Frassetto F. Current prognostic and predictive biomarkers for endometrial cancer in clinical practice: recommendations/proposal from the Italian study group. *Front Oncol.* 2022;12:805613. PMID: 35463299 DOI: 10.3389/fonc.2022.805613.
5. <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates> erişim (04.02.2025)
6. <https://www.thebagp.org/resources/bagp-guidance-documents/> erişim (04.02.2025)
7. <https://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/female-reproductive/> erişim (04.02.2025)
8. Female Genital Tumours, WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4 WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020. ISBN-978-9283245049
9. Köbel M, Ronnett BM, Singh N, Soslow RA, Gilks CB, McCluggage WG. Interpretation of P53 immunohistochemistry in endometrial carcinomas: Toward increased reproducibility. *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S123-S131. PMID: 29517499 DOI: 10.1097/PGP.0000000000000488.
10. Köbel M, McCluggage WG, Gilks CB, Singh N. The British association of gynecological pathologist, interpretation of p53 Immunohistochemistry In Tubo-Ovarian Carcinoma: Guidelines for Reporting. [chrome- /https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2019/05/BAGP-UKNEQAS-project-p53-interpretation-guide-2016](https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2019/05/BAGP-UKNEQAS-project-p53-interpretation-guide-2016). Erişim (19.6.2026)
11. Jamieson A, Thompson EF, Huvila J, Gilks CB, McAlpine JN. p53abn endometrial cancer: Understanding the most aggressive endometrial cancers in the era of molecular classification *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31:907-913. PMID: 33589443 DOI: 10.1136/ijgc-2020-002256.
12. Leclerc J, Vermaut C, Buisine MP. Diagnosis of lynch syndrome and strategies to distinguish lynch-related tumors from sporadic MSI/ dMMR tumors. *Cancers (Basel).* 2021;13:467 PMID: 33530449 DOI: 10.3390/cancers13030467.
13. Dedeurwaerdere F, Claes KB, Van Dorpe J, Rottiers I, Van der Meulen J, Breyne J, Swaerts K, Martens G. Comparison of microsatellite instability detection by immunohistochemistry and molecular techniques in colorectal and endometrial cancer. *Sci Rep* 2021;11,12880 PMID: 34145315 DOI: 10.1038/s41598-021-91974-x.
14. Buza N. HER2 testing and reporting in endometrial serous carcinoma: practical recommendations for HER2 immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization: proceedings of the ISGyP companion society session at the 2020 USCAP annual meeting. *Int J Gynecol Pathol.* 2021;40:17-23. PMID: 33290351 DOI: 10.1097/PGP.0000000000000711.
15. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, Jung KH, ugowska I, Manso L, Manzano A, Melichar B, Siena S, Stroyakovskiy D, Fielding A, Ma Y, Puvvada S, Shire N, Lee JY. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2024;42:47-58 PMID: 37870536 DOI: 10.1200/JCO.23.02005.
16. Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, Manzuk L, Piha-Paul SA, Xu L, Zeigenfuss S, Pruitt SK, Leary A. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol.* 2019;37:1470-1478. PMID: 30943124 DOI: 10.1200/JCO.18.01265.
17. Fu H, Fu Z, Mao M, Si L, Bai J, Wang Q, Guo R. Prevalence and prognostic role of PD-L1 in patients with gynecological cancers: A systematic review and meta-analysis. *Review Crit Rev Oncol Hematol.* 2023;189:104084. PMID: 37536446 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.104084.
18. Huang RSP, Haberberger J, Murugesan K, Danziger N, Hiemenz M, Severson E, Duncan DL, Ramkissoon SH, Ross JS, Elvin JA, Lin DI. Clinicopathologic and genomic characterization of PD-L1-positive uterine cervical carcinoma. *Mod Pathol.* 2021;34:1425-1433 PMID: 33637877 DOI: 10.1038/s41379-021-00780-3.
19. Matulonis UA, Lorusso D, Oaknin A, Pignata S, Dean A, Denys H, Colombo N, van Gorp T, Konner JA, Marin MR, Harter P, Murphy CG, Wang J, Noble E, Esteves B, Method M, Coleman RL. Efficacy and safety of mirvetuximab soravtansine in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha expression: Results from the SORAYA study. *J Clin Oncol.* 2024;41:2436-2445. PMID: 36716407 DOI: 10.1200/JCO.22.01900.
20. Coleman RL, Lorusso D, Oaknin A, Cecere SC, Denys H, Colombo N, van Gorp T, Konner JA, Romeo Marin M, Harter P, Murphy C, Wang Y, Esteves B, Method M, Matulonis U. Mirvetuximab soravtansine in folate receptor alpha (FR)-high platinum-resistant ovarian cancer: Final overall survival and post hoc sequence of therapy subgroup results from the SORAYA trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2024;34:1119-1125. PMID: 38858103 DOI: 10.1136/ijgc-2024-005401.
21. Wong RW, Cheung ANY. Predictive and prognostic biomarkers in female genital tract tumours: An update highlighting their clinical relevance and practical issues. *Pathology.* 2024;56:214-227. PMID: 38212229 DOI: 10.1016/j.pathol.2023.10.013.
22. Zhang C, Sheng Y, Sun X, Wang Y. New insights for gynecological cancer therapies: From molecular mechanisms and clinical evidence to future directions. *Cancer and Metastasis.* 2023 (42):891-925 PMID: 37368179 DOI: 10.1007/s10555-023-10113-2.
23. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Uterine Neoplasms Version 2.2025 — January 31, 2025 <https://www.nccn.org/guidelines>
24. León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, Smit VT, McAlpine JN, McConechy M, Kommoss S, Brucker SY, Carlson JW, Epstein E, Rau TT, Soslow RA, Ganesan R, Matias-Guiu X, Oliva E, Harrison BT, Church DN, Gilks CB, Bosse T. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multipleclassier' carcinomas. *J Pathol.* 2020;250:312-322. PMID: 31829447 DOI: 10.1002/path.5373
25. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Gonzalez Martin A, Lax S, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell D, Querleu D, Raspollini MR, Schouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Creutzberg CL. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31:12-39. PMID: 33397713 DOI: 10.1136/ijgc-2020-002230.