

Endometrium Kanseri ve Gelişimi Üzerinde Etkili PI3K/AKT/mTOR ve RAS/RAF/MAPK Sinyal İletim Yolakları

Endometrial Cancer and It's Impact on Development Signal Transduction Pathways; PI3K / AKT / mTOR and RAS / RAF / MAPK

Elif Sinem Bireller¹, Birsu Çinçin¹, Bedia Çakmakoglu¹

İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Kanser bütün dünyada, özellikle endüstri açısından gelişmiş ülkelerdeki ölüm nedenlerinin başını oluşturmaktadır. Endometrium kanseri sıklık açısından jinekolojik kanserler içinde birinci, tüm kanserler içinde ise dördüncü sırada olan bir kanser tipidir. Görülme yaşı ortalama 61 olup, prognostik faktörleri arasında histolojik grad, myometrial invazyon derinliği, evre, servikal yayılım, metastaz varlığı gibi faktörler değerlendirilmektedir. Bu faktörlerin varlığına göre cerrahi tedavinin yani histerektominin yeterli tedavi olup olmayacağı belirlenmekte ve gerekliyse adjuvan tedavi planlanmaktadır. Endometrium kanseri gelişimi basit olarak hücre proliferasyonu ile hücre kaybı / apoptoz arasındaki hassas dengenin tümör supresyon geni kaybı veya onkogen aktivasyonu ile bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır. Endometrium kanseri için birçok risk faktörleri belirlenmiş; normal anatomi ve fizyoloji varyantları, hastalık durumu ve karsinojenlere maruz kalma olarak üç kategoriye ayrılmıştır. Sebep ne olursa olsun bu kanserin teşhisi ve tedavisinin düzenlenmesi kadın sağlığının en önemli parçalarından biri haline gelmiştir.

Endometrium kanseri tedavisindeki genel başarılı sonuçlara rağmen hastaları daha iyi prognostik belirteçler yardımıyla alt gruplara ayrılması ve daha spesifik adjuvan tedavi grupları belirleme çalışmaları sürmektedir. Tedavi geliştirme çalışmalarını sürdürebilmek adına endometrium kanseri gelişimindeki sinyal iletim yolakları hedef alınmaya çalışılmaktadır. PI3K/AKT/mTOR (fosfotidilinositid 3-kinaz/AKT/ rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) ve RAS/RAF/MAPK (mitojenle aktive olan protein kinaz ailesi) yolağı endometrium kanseri dahil birçok kanser türünde önemli rolleri olan sinyal yolaklarıdır. Bu bağlamda kemoterapi ve radyoterapiye ek olarak günlük olarak tüketilen gıdalar, bitkiler hedef olarak görülmekte ve aktive ettikleri yolaklar araştırılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, PI3K/AKT/mTOR, RAS/RAF/MAPK.

SUMMARY

Cancer is one of the spearhead causes of death for worldwide especially in developed countries. Endometrial cancer is the first in terms of incidence of gynecological cancers moreover; it is the fourth cancer type of all cancer types. The onset age of 61 and histologic grade, myometrial invasion, stage, cervical emission, the presence of metastasis are considered as prognostic factors. These prognostic factors are necessary to determine whether hysterectomy is enough or not. According to results of prognostic factors adjuvant therapy might be planned. Development of endometrial cancer is basically based on between cell proliferation, cell loss and apoptosis by loss of tumor suppression gene and oncogene activation. Many risk factors for endometrial cancer were identified and is divided into three categories such as anatomy and physiology variants, disease state, exposure to carcinogens. Whatever the reason for the development of the endometrial cancer, diagnosis and treatment has become one of the most important situation of women's health.

Despite the overall successful results in the treatment of patients with endometrial cancer, it is an ongoing situation to help patients with better prognostic factors by dividing subgroups and determine more specific adjuvant treatment groups. Development of endometrial cancer treatment, signal transduction pathways tend to be target. PI3K/AKT/mTOR and RAS/RAF/MAPK pathways are important targets most cancer types including endometrial cancer. In this context, in addition to chemotherapy and radiotherapy, daily food products, plants are being targeted and investigated which pathways they activated.

Keywords: Endometrial cancer, PI3K/AKT/mTOR, RAS/RAF/MAPK.

1. Endometrium Kanseri

Endometrium kanseri, jinekolojik olgular içinde, istatistiklere göre gelişmiş ülkelerde her yıl 280.000 kişide görülen en yaygın hastalık türüdür (1). İnsidans oranları incelendiğinde en nadir Orta ve Batı Afrika bölgelerinde, en sık ise ekonominin artışı ile ilişkili olarak Amerika ve Doğu Avrupa ülkelerinde görülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, endometrium kanser gelişiminin ilerleyen yaş, erken ve geç menapoz, östrojen kullanımı gibi eksojen faktörler ve obezite, diyabet, fiziksel aktivite yoksunluğu gibi yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (2).

Endometrium kanseri, histomorfolojik özellikleri, patogenezi ve prognozları bakımından farklı iki grup altında toplanmaktadır. Tip I'de östrojenik uyarı temel mekanizmayı oluşturmaktadır. Uyarı uzun süreli ve progesteron ile dengelenmemekte, ekzojen veya endojen olabilmektedir. Bütün endometrium kanser olgularının %80-85'lik kısmı Tip I'e girmektedir. Tip I endometrium kanseri sıklıkla östrojen ve endometrial hiperplazi ile ilişkilidir. Mikrosatellit instabilite (MSI) ve PTEN tümör supresor gen mutasyonu hiperplazi ve kanserde yaygındır. PTEN mutasyonu %30-50 olguda saptanmıştır (3,4). Tip I olgularının bir diğer önemli belirteci kansere eşlik edecek şekilde hiperplazi oluşumudur. Tip II tümörler ise, ileri yaşta postmenapozal dönemde ortaya çıkmaktadır. Genel olarak yüksek dereceli, invaziv ve seröz tip kanserlerdir (5). Seröz tip, endometrioid tipe göre daha az mikrosatellit instabilite gösterir ve sıklıkla p53 mutasyonu ile ilişkilidir. Ekzojen ya da endojen hiperöstrojenizm ile ya da endometrial hiperplazi ile ilişkisizdir (6).

Tip II'de hiperplazi oluşumu gözlenmezken oluşma seyri de hastalarda daha ileri yaşlardadır. Östrojenle de ilişkisi yoktur (7-9).

Tip I endometrioid karsinoma, genellikle aşırı östrojen varlığında oluşmaktadır. Tip I tümörler, anahtar görevi gören birçok sinyal iletim proteininde oluşan genetik değişiklikler ile karakterize edilmektedir. Yapılan çalışmalar, Tip I tümörlerde, PTEN (fonksiyon kaybı veya delesyon), PIK3CA, CTNNB1 (fonksiyon kazanımı), KRAS (aktivasyon) ve FGFR2 mutasyonları ile birlikte ER/PR ve epidermal büyüme faktör reseptörünün aşırı seviyede ekspresyona edildiğini göstermiştir (10-14). Tip I tümörlerin taşıdığı genetik mutasyonlar Tip II tümörlerde yaygın olarak görülmemekte ve birbirlerinden farklı mutasyonlar içermektedir. Yapılan çalışmalar ile Tip II

tümörlerde, p53 ve p16 inaktivasyonu, E-kadherin ekspresyonunun kaybı veya azalması ile birlikte EGFR/HER2/ERBB2 (avian eritroblastik lösemi viral onkogene homolog) genlerinde aşırı ekspresyon bildirilmiştir (10-12).

Endometrium kanseri ve akrabalık ilişkilerinin incelediği çalışmalara bakıldığında birinci derece akrabalık ilişkilerinde (anne, kız kardeş, kız çocuk) bağ olduğu ancak risk oluşum mekanizmasında tutarsızlıklar olduğu gösterilmektedir (15-24).

1.1. Risk Faktörleri

Endometrium kanser gelişimi obezite, diyabet ve hipertansiyon, polikistik over sendrom, östrojen, düzensiz menstrual siklus ile ilişkilendirilmektedir (25-27). Vücutta artan yağ kütlesi ve azalan progesteron seviyelerinin endojen proteine bağlanmamış östrojen yapımını arttırdığı ve bu durumun endometrium dokusunda hiperplazi oluşturduğu bilinmektedir (28). Çalışmalar obezitenin yanısıra diyabetik de endometrium kanser olgusunu 2.8 kat arttırdığını göstermektedir (28-30). Kombine oral kontraseptif kullanımı incelendiğinde, kullanan kadınların kullanmayanlara göre kanser gelişim riskinin az olduğu bildirilmektedir. Buna ek olarak obez kadınlarda sigara kullanımının da endometrium kanseri oluşumundaki riski azalttığına ilişkin çalışmalar bulunmaktadır (31).

1.2. Endometrium Kanserinin Evrelemesi

Endometrium kanserinin evrelendirilmesi FİGO (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu) klinik evreleme sistemi ile yapılmaktadır. 1988 yılına kadar bu evreleme sistemi uterus kavitesinin büyüklüğü, endoservikal küretaj bulguları, sistoskopi ve rektoskopi sonuçları ile yapılmakta ve ameliyat sonrasındaki evreleme ile %22 oranda örtüşmemektedir (12,14,25). Bu eksiklikler giderilerek evreleme sistemine myometrial invazyon derinliği, periton sitolojisi, lenf nodu tutulumu, servikal ve adneksiyal yayılım gibi prognostik değeri olan parametreleri de eklenerek patolojik bir sisteme dönüştürüldü (14). Evreleme detaylı olarak Tablo 1'de verilmiştir.

1.3. Endometrium Kanserin Derecelendirilmesi

Grad, tümör diferansiyasyon derecesi olarak tanımlanmaktadır. Sözkonusu endometrium kanseri olduğunda da derecelendirme histolojik ve nükleer özellikler baz alınarak önemli prognostik belirteç olarak kullanılır. Histolojik yani yapısal derecelendirilme de solid alan varlığına bakılırken nükleer derecelendirme de nükleer boyut, kromatin dağılımı ve nükleus boyutuna bakılarak yapılmaktadır (4, 12, 14).

Derecelendirme detaylı olarak Tablo 2’de verilmiştir.

2. Endometrium Kanseri Etkili olan Sinyal Yolakları

Tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için sinyal yolaklarının incelenmesi veya tedavi edici ajanın aktive ettiği sinyal yolağının araştırılması önemli hale gelmiştir. PI3K/AKT/mTOR ve RAS/RAF/MAPK sinyal yolakları endometrium kanseri dahil bir çok kanser türünde hedef alınmaktadır.

2.1. PI3K/AKT/mTOR Yolağı

Moleküler yapıları, substrat özgünlükleri ve lipid ürünlerine göre PI3K ailesi 3 sınıfa ayrılmaktadır. Kanser türlerinde yaygın olarak Sınıf IA PI3K aktif olarak yer almaktadır (32). Sınıf I PI3K tirozin kinaz reseptörleri (RTK) tarafından büyüme faktörleri ile aktive edilmektedir (Şekil 1). Regülatör ve katalitik alt üniteleri ile birlikte heterodimer bir yapıya sahiptir. Hücre içi tirozin Y residülerinin otofosforilasyonu veya Y residülerindeki IRS-1, IRS-2 ve Gab gibi substratlarının fosforilasyonu aktif durumda iken oluşmaktadır. Bu aktivasyonda p85 alt ünitesinde SH2 domainleri ile tanınır ve sinyal iletim yolak aktivasyonu tetiklenmiş olur (33,34). Bunun dılında katalitik alt unite aracılığı ile Ras arasında etkileşim oluşarak da aktivasyon meydana gelebilmektedir. Aktif duruma geçen sınıf I PI3K, PIP2’yi (fosfoinozitol-4,5-bifosfat), PIP3’e (fosfoinozitol-3,4,5-trifosfat) dönüştürerek plazma membranında AKT toplanmasına sebep olarak PDK1 (fosfoinozitol-3-bağımlı kinaz 1) fosforilasyonu başlatır ve AKT aktivasyonu başlamış olur (35-37).

Aktif duruma geçen AKT, hücre sel büyüme, migrasyon, apoptoz ve anjiogenez sürecini ilerletebilecek sinyal iletim kaskatlarını başlatabilmektedir. AKT’nin en önemli efektörü, protein sentezini kontrolünü hedefleyen mTOR I (mTORC1) kompleksidir. PI3K/AKT/mTOR yolağı, RAS/RAF/MAPK ve östrojen reseptör (ER) yolakları ile çapraz etkileşime girebilmektedir (38).

AKT, fosfataz ve tensin homologu (PTEN) tümör baskılayıcı geninin etkisi ile PIP3’ün PIP2’ye dönüşümü yoluyla inaktive olabilmektedir (39-41). PTEN mutasyonları Tip I endometrium kanserlerinin %57-83’ünde, Tip II endometrium kanserinin ise %10’unda görülmektedir. Bu mutasyonlar, PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağının aktivasyonunda artışa neden olmaktadır (42-45). PTEN mutasyonlarının prekanseröz lezyonların %55’inde bulunması nedeniyle, PTEN inaktivasyonunun Tip I endometrial kanser gelişiminin erken evresinde gerçekleştiği

ileri sürülmektedir (42, 46-48).

PI3K katalitik alt ünitesi (p110) kodlayan PIK3CA geninde meydana gelen aktivasyon mutasyonları, Tip I tümörlerin %20-39’u, tip II tümörlerin ise %15-21’i arasında görülmektedir (42,43,47,49-51). Dizileme çalışmaları ile PIK3CA helikal (ekson9) ve kinaz domainlerinin (ekzon 20) farklı kanser tiplerinde mutasyonların %80’den fazlasını içerdiğini gösterilmiştir (52).

PIK3CA ekzonlarında yapılan yeni nesil dizileme çalışmalarında tip I endometrial tümörlerin %52’sinin ve tip II endometrial tümörlerin %33’ünün mutasyonlarını içerdiği ve bu mutasyonların yarısının ekson 1-7 arasında yer aldığı ortaya çıkmıştır (44, 53). PIK3CA mutasyonu içeren kromozomal bölgenin (3q26) amplifikasyonunun, tip I endometrium kanserlerin %2-14, tip II endometrium kanserlerin ise %46’sında görüldüğü bildirilmiştir. AKT mutasyonları ise tip I tümörlerde %2.5 gibi küçük bir yüzde oranına sahipken, tip II tümörlerde görülmemektedir (51,54-56). p85 alt birimini kodlayan PIK3R1 genindeki aktivasyon mutasyonları, PI3K/AKT/mTOR yolağının aşırı aktivasyonu için yeni bir alternatif olarak gösterilmektedir (57). Urick ve arkadaşlarının endometrium kanser hastaları ile yaptıkları bir çalışmada, PIK3R1 mutasyonlarının tip I tümörlerde %43 oranında, tip II tümörlerde ise %12 oranında tespit edilmiştir (57).

2.2. RAS/RAF/MAPK Yolağı

Tirozin kinaz reseptörleri ve G-protein eşli reseptörler tarafından yönetilen mitojenik sinyaller ERK-MAPK yolağını aktive ederek, sırasıyla Ras, Raf, MAP kinaz/ERK kinaz ve ERK 1/2 fosforilasyonuna neden olmaktadır. Fosforile durumda ERK 1/2 nükleusa transloke olarak, Ets ve Ap1/ATF (Aktivatör protein1/aktive edici transkripsiyon faktör) gibi önemli transkripsiyon faktörlerini de içeren hücre proliferasyonu, motilite, farklılaşma ve sağkalımı ile ilgili bir dizi substratı düzenlemekle görevlidir (58-60). Bu nedenle fosforile olmuş ERK1/2 (p-ERK1/2) ekspresyonu , aktif MAPK sinyalinyonunun ayırıcı özelliği olarak karakterize edilmektedir. Literatürde endometrium kanser oluşumunda p-ERK1/2 ekspresyonunun prognoz üzerindeki etkisini inceleyen tek çalışma Mizumato ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılmıştır (61). Tip I endometrioid kanser hastaları üzerinde yapılan bu çalışmada, p-ERK1/2 aktivasyonunun KRAS (v-Ki-ras2 Kirsten rat sarkoman viral onkogen homologu) ve BRAF (v-raf murine sarkoma viral onkogeni homolog B1)

bağımsız bir mekanizma ile aktive olduğu gösterilmiştir (61).

ERK yolağının aktivasyonu, KRAS mutasyonu varlığında, mitojenik bir uyarının olmadığı durumda bile devamlı indüklenmektedir. Bu nedenle, değişik kanser tipleri için karsinogenez sürecinde kritik role sahip olduğu düşünülmektedir (62).

Mutant KRAS allelleri ile transfekte edilmiş endometrium kökenli immortalize hücrelerin in vivo model olarak kullanıldığı bir çalışmada, bütün hücrelerin fenotiplerinde transformasyon gözlemlenmiş ve KRAS mutasyonu endometrial karsinogenez nedeni olarak belirtilmiştir (63, 64). Endometrium kanser klinik örnekleri ile yapılan in vitro çalışmalar sonucunda ise, tip I tümörlerin %22-43'ü, tip II tümörlerin %2-5'i ve hiperplastik lezyonlar içinse %0-18'inde KRAS mutasyonu tespit edilmiştir (65-68). KRAS mutasyonunun, tip I endometrial karsinoma gelişiminin erken evresinde gerçekleştiği ileri sürülmektedir (69). Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar sonucunda farklı sonuçlar elde edilmesi, endometrium kanserinde MAPK aktivasyonu mekanizması hakkında çelişkiler oluşmuştur.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, değişik kanser tiplerinde BRAF mutasyonlarını MAPK yolağının aktivasyonu için etiyolojik faktör olarak işaret etmektedir (70). BRAF mutasyonları, tip I endometrial kanserlerde %21 oranında, tip II endometrial kanserlerde ise %0-2 oranında görülmektedir (70-72). Bununla birlikte, endometrium kanserinde BRAF mutasyonunun MAPK aktivasyonu üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir.

RASSF1A (Ras- assosiasyon domain ailesi 1), Ras-MAPK-ERK yolağının düzenlenmesi ile görevli tümör baskılayıcı olup, tümörögenез sürecinde inaktive olması gerekli olan inhibitör büyüme sinyallerini sağladığı bilinmektedir (73). RASSF1A, hem onkogenik/mutant KRAS hem de GTP-bağlı KRAS ile RAS-GTP bağlanma protein NORE1 ile heterodimerizasyon ile ilişki kurabilmektedir (74). Bu durum, KRAS/BRAF/RASSF1A genlerinin aynı yolda ortaklaşa olarak görev yaptıkları hipotezini akla getirmektedir. RASSF1A geni akciğer, meme, böbrek, mide, over ve nöroblastoma gibi birçok farklı kanser tipinde epigenetik olarak inaktive edilmektedir (75). Promotor metilasyonu endometrium kanserinde sık görülen bir gen inaktivasyon mekanizmasıdır. Pallares ve arkadaşları, endometrium kanser hastalarında RASSF1A geninin promoter bölgesinden hipermetile olarak

ekspresyonunun azaldığını, bu sayede Ras-MAPK-ERK sinyal iletim yolağının aktivitesinin artabileceğini göstermiştir (76). Bu sebeple endometrium kanseri için sinyal yolları üzerinde yapılan araştırmalar için hedef haline gelmiştir.

3. SONUÇ

Kanser hastalığı bütün dünyada, özellikle endüstri açısından gelişmiş ülkelerdeki ölüm nedenlerinin başında gelenidir. Endometrium kanseri ise klinik olarak erken teşhisin yüksek seviyede mümkün olduğu, erken teşhis ardından tedavinin yüksek oranda gerçekleştiği ve olası gecikmeli teşhiste tedavilerin sonuç vermediği bir kanser çeşitidir. Etkin bir kemoterapötik ajanın olmayışı, radyasyonun etkisiz olması alternatif yeni teknolojilerin araştırılması gereğini ortaya çıkarmakta ve hedeflenmenin önünü açmaktadır.

Endometrium kanseri jinekolojik kanserler incelendiğinde dünya genelinde dördüncü sırada yer almakta olup ilerleyen yaş ve vücut indeksi ile ilişkilendirilmekte ve gelişim sebepleri arasında obezite, diabet, polikistik over, düzensiz menstrüal siklus bulunmaktadır. Endometrium kanseri tedavi seçenekleri diğer kanser türlerinde de olduğu gibi cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiden oluşmaktadır. Cerrahi işlem sonrası da radyoterapi veya kemoterapiye kombine olarak ihtiyaç duyulabilmektedir. Kadın sağlığını tehdit eden ve tedavisinin gerçekleşmesi durumunda bireyin yaşam kalitesini düşürmeyen bir kanser türü olması yeni çalışmalar için hedef oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer* 2010; 127: 2893–2917.
2. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity and Cancer-Keeping the Evidence Current. WCRF/AICR Continuous Update Project (CUP), Imperial College London 2013.
3. Rosai J. (Ed. 9). Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. A Times Mirror Company, Mosby: 2004; 234-253.
4. Nicolucci A. Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta diabetologica* 2010; 47: 87-95.
5. Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the uterine corpus. İçinde World Health Organization Classification of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Germany. IARC Press 2003; 217-257.
6. Nevvile F. Jinekolojik onkolojide görüntüleme yöntemleri, Jinekolojik Onkolojide, Atasü-Aydın, 1996; 199-230.
7. Currie JL. Malignant Tumors of the Uterine Corpus. İçinde D.J. Thompson, J.A. Rock (Ed. 7). Te Linde's Operative Gynecology, Lippincott Company, 1992; 1263.
8. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, Blessing A. Surgical Staging in Endometrial Cancer: Clinical Pathologic Finding of a Prospective Study. *Obstetrics and gynecology* 1984; 63: 825-832.
9. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497: 67-73.
10. Oda K, Stokoe D, Taketani Y, McCormick F. High frequency of coexistent mutations of PIK3CA and PTEN genes in endometrial carcinoma. *Cancer research* 2005; 65: 10669-10673.
11. Catusas L, Gallardo A, Cuatrecasas M, Prat J. PIK3CA mutations in the kinase domain (exon 20) of uterine endometrial adenocarcinomas are associated with adverse prognostic parameters. *Modern pathology* 2008; 21: 31-39.
12. Okuda T, Sekizawa A, Purwosunu Y, Nagatsuka M, Morioka M, Hayashi M, Okai T. Genetics of endometrial cancers. *Obstetrics and gynecology international*. 2010; 984013.
13. Byron SA, Gartside M, Powell MA, Wellens CL, Gao F, Mutch DG, Goodfellow PJ, Pollock PM. FGFR2 point mutations in 466 endometrioid endometrial tumors:relationship with MSI, KRAS, PIK3CA, CTNNB1 mutations and clinicopathological features. *PLoS One* 2012; 7, 2-e30801.
14. Kelsey JL, Livolsi VA, Holford TR, Fischer DB, Mostow ED, Schwartz PE, O'Connor T, White C. A case-control study of cancer of the endometrium. *American journal of epidemiology* 1982; 116: 333–342.
15. Olson JE, Sellers TA, Anderson KE, Folsom AR. Does a family history of cancer increase the risk for postmenopausal endometrial carcinoma? A prospective cohort study and a nested case-control family study of older women. *Cancer* 1999; 85: 2444–2449.
16. Lucenteforte E, Talamini R, Montella M, Dal Maso L, Pelucchi C, Franceschi S, La Vecchia C, Negri E. Family history of cancer and the risk of endometrial cancer. *European journal of cancer prevention* 2009; 18: 95–99.
17. Reis N, Beji NK. Risk factors for endometrial cancer in Turkish women: results from a hospital-based case-control study. *European journal of oncology nursing* 2009; 13: 122–127.
18. Cook LS, Nelson HE, Stidley CA, Dong Y, Round PJ, Amankwah EK, Magliocco AM, Friedenreich CM. Endometrial cancer and a family history of cancer. *Gynecologic Oncology* 2013; 130: 334-339.
19. Bharati R, Jenkins MA, Lindor NM, Le Marchand L, Gallinger S, Haile RW, Newcomb PA, Hopper JL, Win AK. Does risk of endometrial cancer for women without a germline mutation in a DNA mismatch repair gene depend on family history of endometrial cancer or colorectal cancer? *Gynecologic Oncology* 2014; 133: 287–292.
20. Hemminki K, Vaittinen P, Dong C. Endometrial cancer in the family-cancer database. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 1999; 8: 1005–1010.
21. Hemminki K, Bermejo JL, Granström C. Endometrial cancer: population attributable risks from reproductive, familial and socioeconomic factors. *European journal of cancer* 2005; 41: 2155–2159.
22. Ericson K, Nilbert M, Bladstrom A, Anderson H, Olsson H, Planck M. Familial risk of tumors associated with hereditary non-polyposis colorectal cancer: a Swedish population-based study. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2004; 39: 1259–1265.
23. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *Journal of the National Cancer Institute* 1994; 86: 1600–1608
24. Hriack H, Rubinstein LV, Gherman N. MR imaging evaluation of endometrial carcinoma:Results of an NCI cooperative study. *Radiology* 1991; 179: 829-832.
25. Feldman S, Cook EF, Harlow BL, Berkowitz RS. Predicting endometrial cancer among older women who present with abnormal

vaginal bleeding. *Gynecologic Oncology* 1995; 56: 378.

26. Modugno F, Ness RB, Chen C, Weiss NS. Inflammation and endometrial cancer: a hypothesis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 2005; 14: 2840-2847.

27. Nyholm HC, Nielsen AL, Norup P. Endometrial cancer in postmenopausal women with and without previous estrogen replacement treatment: comparison of clinical and histopathological characteristics. *Gynecologic Oncology* 1993; 49: 229-235.

28. Pickar JH. The endometrium--from estrogens alone to TSECs. *Climacteric* 2009; 12: 463-77.

29. Carlson MJ, Thiel KW, Yang S, Leslie KK. Catch it before it kills: progesterone, obesity, and the prevention of endometrial cancer. *Discovery medicine* 2012; 14: 215-222.

30. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569-578.

31. Ayhan A. Endometrium kanseri. İçinde Kişnişçi, H., Gökşin, E., Durukan, T. (Ed.) *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi 1996; 963-73.

32. Slomovitz BM, Coleman RL. The PI3K/AKT/mTOR pathway as a therapeutic target in endometrial cancer. *Clin Cancer Res.* 2012 1;18(21):5856-64.

33. Wymann MP, Pirola L. Structure and function of phosphoinositide 3-inases. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1436(1-2):127-50

34. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell.* 2010;141(7):1117-34

35. Kurig B, Shymanets A, Bohnacker T, Prajwal, Brock C, Ahmadian MR ve ark. Ras is an indispensable coregulator of the class IB phosphoinositide 3-kinase p87/p110gamma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(48):20312-7

36. Rodriguez-Viciana P, Warne PH, Vanhaesebroeck B, Waterfield MD, Downward J. Activation of phosphoinositide 3-kinase by interaction with Ras and by point mutation. *EMBO J* 1996, 15:2442-2451.

37. Gupta S, Ramjaun AR, Haiko P, Wang Y, Warne PH, Nicke B ve ark. Binding of ras to phosphoinositide 3-kinase p110alpha is required for ras-driven tumorigenesis in mice. *Cell.* 2007;129(5):957-68

38. Miller TW, Balko JM, Arteaga CL. Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(33):4452-61.

39. Faivre S, Kroemer G, Raymond E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nat Rev Drug Discov* 2006, 5:671-688.

40. Chen YT, Tan KA, Pang LY, Argyle DJ. The class I PI3K/Akt pathway is critical for cancer cell survival in dogs and offers an opportunity for therapeutic intervention. *BMC Vet Res.* 2012;8:73.

41. Hennessy BT, Smith DL, Ram PT, Lu Y, Mills GB. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(12):988-1004

42. Hayes MP, Wang H, Espinal-Witter R, Douglas W, Solomon GJ, Baker SJ ve ark. PIK3CA and PTEN mutations in uterine endometrioid carcinoma and complex atypical hyperplasia. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20 Pt 1):5932-5

43. Oda K, Okada J, Timmerman L, Rodriguez-Viciano P, Stokoe D, Shoji K ve ark. PIK3CA cooperates with other phosphatidylinositol 3'-kinase pathway mutations to effect oncogenic transformation. *Cancer Res.* 2008;68(19):8127-36.

44. Rudd ML, Price JC, Fogoros S, Godwin AK, Sgroi DC, Merino MJ ve ark. A unique spectrum of somatic PIK3CA (p110alpha) mutations within primary endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2011;17(6):1331-40.

45. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(7):489-501

46. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA ve ark. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(11):924-30

47. Dedes KJ, Wetterskog D, Ashworth A, Kaye SB, Reis-Filho JS. Emerging therapeutic targets in endometrial cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011 May;8(5):261-71.

48. Levine RL, Cargile CB, Blazes MS, van Rees B, Kurman RJ, Ellenson LH. PTEN mutations and microsatellite instability in complex atypical hyperplasia, a precursor lesion to uterine endometrioid carcinoma. *Cancer Res.* 1998;58(15):3254-8.

49. Catusus L, Gallardo A, Cuatrecasas M, Prat J. PIK3CA mutations in the kinase domain (exon 20) of uterine endometrial adenocarcinomas are associated with adverse prognostic parameters. *Mod Pathol.* 2008;21(2):131-9

50. Hayes MP, Douglas W, Ellenson LH. Molecular alterations of EGFR and PIK3CA in uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2009;113(3):370-3

51. Konopka B, Janiec-Jankowska A, Kwiatkowska E, Najmola U, Bidzinski M, Olszewski W, Goluda C. PIK3CA mutations and amplification in endometrioid endometrial carcinomas: relation to other genetic defects and clinicopathologic status of the tumors. *Hum Pathol.* 2011;42(11):1710-9. 66

52. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S ve

ark. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science*.2004;304(5670):554.

53. Cheung LW, Hennessy BT, Li J, Yu S, Myers AP, Djordjevic B ve ark. High frequency of PIK3R1 and PIK3R2 mutations in endometrial cancer elucidates a novel mechanism for regulation of PTEN protein stability. *Cancer Discov*. 2011;1(2):170-85

54. Miyake T, Yoshino K, Enomoto T, Takata T, Ugaki H, Kim A ve ark. PIK3CA gene mutations and amplifications in uterine cancers, identified by methods that avoid confounding by PIK3CA pseudogene sequences. *Cancer Lett*. 2008;261(1):120-6

55. Salvesen HB, Carter SL, Mannelqvist M, Dutt A, Getz G, Stefansson IM ve ark. Integrated genomic profiling of endometrial carcinoma associates aggressive tumors with indicators of PI3 kinase activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(12):4834-9.

56. Shoji K, Oda K, Nakagawa S, Hosokawa S, Nagae G, Uehara Y ve ark. The oncogenic mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in endometrial carcinomas. *Br J Cancer*. 2009;101(1):145-8

57. Urlick ME, Rudd ML, Godwin AK, Sgroi D, Merino M, Bell DW. PIK3R1 (p85?) is somatically mutated at high frequency in primary endometrial cancer. *Cancer Res*. 2011;71(12):4061-7

58. Marshall CJ. Specificity of receptor tyrosine kinase signaling: transient versus sustained extracellular signal-regulated kinase activation. *Cell* 1999;80: 179–85.

59. Chang L, Karin M. Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature* 2001; 410: 37–40.

60. Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, Cobb MH. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr Rev*. 2001;22(2):153-83

61. Mizumoto Y, Kyo S, Mori N, Sakaguchi J, Ohno S ve ark. Activation of ERK1/2 occurs independently of KRAS or BRAF status in endometrial cancer and is associated with favorable prognosis. *Cancer Sci*. 2007 May;98(5):652-8.

62. Shaw RJ, Cantley LC. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature* 2006; 441: 424–30.

63. Kyo S, Nakamura M, Kiyono T, Maida Y, Kanaya T, Tanaka M ve ark. Successful immortalization of endometrial glandular cells with normal structural and functional characteristics. *Am J Pathol*. 2003;163(6):2259-69

64. Mizumoto Y, Kyo S, Ohno S, Hashimoto M, Nakamura M, Maida Y ve ark. Creation of tumorigenic human endometrial epithelial cells with intact chromosomes by introducing defined genetic elements. *Oncogene*. 2006;25(41):5673-82

65. Dobrzycka B, Terlikowski SJ, Mazurek A, Kowalczyk O, Niklińska W, Chyczewski L ve ark. Mutations of the KRAS oncogene in endometrial hyperplasia and carcinoma. *Folia Histochem Cytobiol*. 2009;47(1):65-8

66. Pappa KI, Choleza M, Markaki S, Giannikaki E, Kyrouti A, Vlachos G ve ark. Consistent absence of BRAF mutations in cervical and endometrial cancer despite KRAS mutation status. *Gynecol Oncol*. 2006;100(3):596-600.

67. Mizuuchi H, Nasim S, Kudo R, Silverberg SG, Greenhouse S, Garrett CT. Clinical implications of K-ras mutations in malignant epithelial tumors of the endometrium. *Cancer Res* 1992;52: 2777–81.

68. Imamura T, Arima T, Kato H, Miyamoto S, Sasazuki T, Wake N. Chromosomal deletions and K-ras gene mutations in human endometrial carcinomas. *Int J Cancer* 1992; 51:47–52.

69. DiCristofano A, Ellenson LH. Endometrial carcinoma. *Annu Rev Pathol*.2007;2:57-85.

70. Kawaguchi M, Yanokura M, Banno K, Kobayashi Y, Kuwabara Y, Kobayashi M ve ark. Analysis of a correlation between the BRAF V600E mutation and abnormal DNA mismatch repair in patients with sporadic endometrial cancer. *Int J Oncol*. 2009;34(6):1541-7.

71. Mutch DG, Powell MA, Mallon MA, Goodfellow PJ. RAS/RAF mutation and defective DNA mismatch repair in endometrial cancers. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(4):935-42

72. Salvesen HB, Kumar R, Stefansson I, Angelini S, MacDonald N, Smeds J ve ark. Low frequency of BRAF and CDKN2A mutations in endometrial cancer. *Int J Cancer*. 2005;115(6):930-4.

73. Matias-Guiuthan X, Prat J. Molecular pathology of endometrial carcinoma. *Histopathology*. 2013;62(1):111-23

74. Ortiz-Vega S, Khokhlatchev A, Nedwiedek M, Zhang XF, Dammann R, Pfeifer GP ve ark. The putative tumor suppressor RASSF1A homodimerizes and heterodimerizes with the Ras-GTP binding protein Nore1. *Oncogene*. 2002;21(9):1381-90.

75. Pfeiffer GP, Dammann R. Methylation of the tumor suppressor gene RASSF1A in human tumors. *Biochem* 2005;70:576–583.

76. Pallarés J, Velasco A, Eritja N, Santacana M, Dolcet X, Cuatrecasas M ve ark. Promoter hypermethylation and reduced expression of RASSF1A are frequent molecular alterations of endometrial carcinoma. *Mod Pathol*. 2008;21(6):691-9.

77. Rodon J, Dienstmann R, Serra V, Tabernero J. Development of PI3K inhibitors: lessons learned from early clinical trials. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2013;10:143-153.

Tablo 1: Endometrium Kanseriinde FIGO Cerrahi-Patolojik Evrelemesi

Endometrium Kanseriinde FIGO Cerrahi-Patolojik Evrelemesi	
EVRE I	Corpus uteri'ye sınırlı hastalık
Evre IA	Tümör endometriuma sınırlıdır
Evre IB	Myometriumun yarısından daha az invazyon
Evre IC	Myometriumun yarısından daha çok invazyon
EVRE II	Corpus ve serviksi tutan ancak uterus dışına taşmayan hastalık
Evre IIA	Yalnız endoservikal glandüler tutulum
Evre II B	Servikal stromal invazyon
EVRE III	Uterus dışına taşan ancak gerçek pelvis ile sınırlı hastalık
Evre III A	Tümör seroza ve/veya adneksleri tutmuş
Evre III B	Vajinal metastaz
Evre III C	Pelvik ve paraaortik lenf nodlarına metastaz
EVRE IV	Mesane veya barsak mukozasının tutulması uzak organlara
Evre IVA	Mesane ve barsak mukoza invazyonu
Evre IV B	Lenf nodlarını da içeren uzak metastaz

Tablo 2: Endometrium Kanserinin Derecelendirilmesi

Histolojik Derecelendirme		Nükleer Derecelendirme	
Grade 1	Tümörün %5'ten azı solid alandır	Grade 1	Nükleus: Oval-Yuvarlak Kromatin Dağılımı: Düzgün Nükleus: Orta büyüklükte
Grade 2	Tümörün %6-50'si solid alandır.	Grade 2	Nükleus: Oval-düzensiz Kromatin Dağılımı: Kümelenmiş Nükleus: Orta büyüklükte
Grade 3	Tümörün %50'den fazlası solid alandır	Grade 3	Nükleus: İri-Pleomorfik Kromatin Dağılımı: Kaba Nükleus: İri ve düzensiz

Şekil 1.

