

## Bölüm 94

# JİNEKOLOJİK KANSERLERİN İMMUNOGENETİK KÖKENİ

Songül ALEMDAROĞLU<sup>1</sup>

2003 yılında İnsan Genom Projesi'nin tamamlanmasının arkasından, kadın sağlığında da çok sayıda yenilik ve gelişme kaydedilmiştir. Özellikle kişiselleştirilmiş kanser riskini öngörmede kalıtsal kanser testlerine dayanan önemli adımlar atılmıştır.

Bu önemli gelişmelerle jinekolojik kanserlerde moleküler ve genetik olaylarla ilgili bilgimizin giderek artmasına rağmen; halen buz dağının tepesini görmekteyiz. Bununla birlikte her yeni bilgi ile daha fazlasını öğrenmeye devam ediyoruz. Bu kısa genel bakışta, jinekolojik kanserleri sınıflandırma ve tedavi etme yöntemimizi etkileyen immünojenetik özelliklerin bazı pratik yönlerine değineceğiz.

### GENEL BİLGİLER

Kanser, normal bir hücrenin malign bir hücreye ilerlemesini sağlayan genetik değişikliklerin birikmesinden kaynaklanır (1). 2 ana grup gen karsinogenez de rol oynar. İlk grup, tipik olarak büyüme faktörleri (GF), GF-reseptörleri (GF-R) veya hücre büyümesi ve farklılaşmasının düzenlenmesinde rol oynayan proteinleri kodlayan proto-onkogenlerden oluşur. İkinci grup; hücre döngüsünün düzenlenmesinde ve DNA onarımında yer alan proteinleri kodlayan tümör baskılayıcı genlerden oluşur (2).

Çoğu kanser sporadik olarak ortaya çıkar (somatik inaktivasyon veya mutasyon), kabaca solid tümörlerin %10 ile 15'i predispozan kalıtsal

(germline) mutasyonların arka planında ortaya çıkar. Jinekolojik kanserlerin genetik spektrumu geniştir ve bu histolojik farklılıklar ( tip ve grade), metastaza eğilim, tedaviye yanıt ve prognozda farklılıklarla sonuçlanır (2). Kanser herediter bir kanser sendromunun bir parçası olarak oluşması durumunda, kansere neden olan mutasyon başlangıç aşamasında doğumsal olarak aktarılmış ve vücudun tüm hücrelerinde bulunmaktadır.

### Endometrium Kanseri

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2019'da tahmini 12.160 ölümlü 61.880 endometrium kanseri vakası beklenmektedir (3).

Endometrium kanseri çoğunlukla menopoza sonra teşhis edilir. Kadınların sadece %15'i endometrium kanseri tanısını 50 yaşından önce alırken, %5'inden daha azı 40 yaşından önce teşhis edilmektedir (4). Lynch sendromlu kadınlara ise ortalama 48 yaşında tanı konulmaktadır (5).

Endometrium kanseri için en yaygın predispozan faktör karşılanmamış östrojen etkisi olmasına rağmen; aile öyküsü hastalık riski için de önemli bir rol oynar. Endometrium kanseri vakalarının yaklaşık %3 ile %10 kadarı kalıtsal bir nedene bağlanabilir (6,7).

Lynch sendromu, Cowden sendromu ve polikistik over sendromu gibi kalıtsal durumlar, endometrium kanseri riskinde artışa neden olmaktadır. Bununla birlikte, son derece baskın genlere sahip kalıtsal sendromlara ek olarak, birinci dereceden

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Başkent Üniversitesi Adana Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D., songul\_aykul@hotmail.com

mutasyonunda ise % 30'lara kadar varmaktadır (38). BRCA-1 ilişkili over kanseri sporadik over kanserine göre daha erken yaşlarda başlar, BRCA-2 ilişkili over kanseri sporadik over kanserlerinden yaklaşık 5-10 yıl sonra başlamaktadır (38). BRCA1-2 taşıyıcılarındaki en sık rastalanan over kanseri alt tipi seröz adenokanser iken, şeffaf ve endometrioid hücreli tipler sporadik over kanserine benzer insidansdadır (39). Primer peritononeal karsinom ve tuba kanseri de mutasyon taşıyıcılarında artan sıklıkta görülmektedir (39).

### Serviks Kanseri

HPV enfeksiyonu en sık cinsel yolla bulaşan hastalıktır ve insanların % 80' inden fazlası hayatlarının bir döneminde HPV ile karşılaşmıştır. Neredeyse tüm serviks kanserleri hpv pozitifdir (41).

HPV genomu E1, E2, E4, E5, E6, E7 olmak üzere 6 erken ve L1, L2 olmak üzere 2 geç proteini kodlayan çift sarmalli bir DNA' dır. Erken protein genleri DNA replikasyonu, transkripsiyonel regülasyon ve hücrel transformasyonda yer alırken, geç protein genleri kapsid proteinlerini kodlar ve viral DNA'nın hücreye girmesini kolaylaştırır (40). HPV yaşam döngüsü virusun bazal epitele yerleşmesi arkasından hücre genomuna entegre olması ile devam eder (42). HPV DNA'nın hücre DNA'sına entegrasyonu E1 ve E2 'nin E6 ve E7 üzerindeki baskısını kaldırır (43). E6 ve E7 gen ürünleri tümöral yapılanmanın başlaması için anahtar rol oynarlar. E6 Tümör süpresör genler olan p53 ve RB ( retinoblastom ) inaktive ederler. E6 p53 geninin ubiquitin üzerinden bağlayıp inaktive eden proteinleri kodlar. Bu da hücre onarım mekanizmalarını ve apoptozis mekanizmasını bozar. E7 ise çoğunlukla RB'ye bağlanarak ve transkripsiyon faktör E2F' yi serbest bırakarak etki eder (42,44). Ayrıca RB'nin etkisizleştirilmesi ve pRB miktarının azalmış olması p 16'nın (cyclinD/CDK kompleks inhibitörü) aşırı ekspresyonuna yol açar (45). Tüm bunlar kontrolsüz hücre proliferasyonuna yol açar.

### SONUÇ

Bir hücrenin tüm sırlarının saklandığı genetik özelliklerinin öğrenilmesi, tanı ve tedavi sürecinin en temel noktasıdır. DNA dizilimindeki son teknolojik gelişmeler, jinekolojik ve diğer kanser-

leri tanımlayan moleküler değişikliklerin dikkat çekici şekilde ayrıntılı olarak anlaşılmasını sağlamıştır. Bu durum ile hedef tedaviler, hedef ilaçlar ve önleyici ajanlar geliştirilmektedir. Bu nedenle tüm hekimler bu temel bilgileri öğrenmek ve takip etmekle yükümlü, tüm hastaları hem koruyucu hekimlik için danışmanlığa, hem de yeni tanı ve tedavi yöntemlerine yönlendirmekle yükümlüdür.

**Anahtar Kelimeler:** endometrium kanseri, over kanseri, serviks kanseri, immunogenetik

### KAYNAKÇA

1. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *Hallmarks of cancer: the next generation*. cell, 2011. **144**(5): p. 646-674.
2. Bokhman, J.V., *Two pathogenetic types of endometrial carcinoma*. Gynecologic oncology, 1983. **15**(1): p. 10-17.
3. 2019, A.C.S.C.Fa.F. 2019 [cited 2019; Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>.
4. Soliman, P.T., et al., *Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer*. Obstetrics & Gynecology, 2005. **105**(3): p. 575-580.
5. Vasen, H., et al., *MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families*. Journal of Clinical Oncology, 2001. **19**(20): p. 4074-4080.
6. Daniels, M.S., *Genetic testing by cancer site: uterus*. The Cancer Journal, 2012. **18**(4): p. 338-342.
7. Ring, K.L., et al., *Germline multi-gene hereditary cancer panel testing in an unselected endometrial cancer cohort*. Modern Pathology, 2016. **29**(11): p. 1381.
8. Win, A.K., J.C. Reece, and S. Ryan, *Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis*. Obstetrics & Gynecology, 2015. **125**(1): p. 89-98.
9. Bansal, N., V. Yendluri, and R.M. Wenham, *The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies*. Cancer control, 2009. **16**(1): p. 8-13.
10. Suarez, A.A., A.S. Felix, and D.E. Cohn, *Bokhman redux: endometrial cancer "types" in the 21st century*. Gynecologic oncology, 2017. **144**(2): p. 243-249.
11. Morice, P., et al., *Endometrial cancer*. The Lancet, 2016. **387**(10023): p. 1094-1108.
12. Modesitt, S., H.J. Pederson, and R.T. Adkins, *Practical Cancer Genetics and Genomics in Women's Health*. Clinical obstetrics and gynecology, 2019.
13. Kandath, C., et al., *Liu y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, et al; Cancer Genome Atlas Research Network: Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma*. Nature, 2013. **497**: p. 67-73.
14. Byron, S.A. and P.M. Pollock, *FGFR2 as a molecular target in endometrial cancer*. 2009.
15. Mutter, G.L., et al., *Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers*. Journal of the National Cancer Institute, 2000. **92**(11): p. 924-930.

16. Tamura, M., et al., *Inhibition of cell migration, spreading, and focal adhesions by tumor suppressor PTEN*. Science, 1998. **280**(5369): p. 1614-1617.
17. Bilbao, C., et al., *The relationship between microsatellite instability and PTEN gene mutations in endometrial cancer*. International journal of cancer, 2006. **119**(3): p. 563-570.
18. Network, N.C.C., *NCCN clinical practice guidelines in oncology. Uterine neoplasms*. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/uterine.pdf), 2012.
19. Boruban, M.C., et al., *From endometrial hyperplasia to endometrial cancer: insight into the biology and possible medical preventive measures*. European Journal of Cancer Prevention, 2008. **17**(2): p. 133-138.
20. Kuhn, E., et al., *Molecular characterization of undifferentiated carcinoma associated with endometrioid carcinoma*. The American journal of surgical pathology, 2014. **38**(5): p. 660-665.
21. Lax, S.F., et al., *The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways*. Cancer, 2000. **88**(4): p. 814-824.
22. Zannoni, G.F., et al., *Does high-grade endometrioid carcinoma (grade 3 FIGO) belong to type I or type II endometrial cancer? A clinical-pathological and immunohistochemical study*. Virchows Archiv, 2010. **457**(1): p. 27-34.
23. Doll, A., et al., *Novel molecular profiles of endometrial cancer—new light through old windows*. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2008. **108**(3-5): p. 221-229.
24. Luchini, C., et al., *Prognostic role and implications of mutation status of tumor suppressor gene ARID1A in cancer: a systematic review and meta-analysis*. Oncotarget, 2015. **6**(36): p. 39088.
25. Pennington, K.P., et al., *Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas*. Clinical Cancer Research, 2014. **20**(3): p. 764-775.
26. Kurman, R.J. and I.-M. Shih, *Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm*. Human pathology, 2011. **42**(7): p. 918-931.
27. Kurman, R.J. and I.-M. Shih, *Pathogenesis of ovarian cancer. Lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications*. International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists, 2008. **27**(2): p. 151.
28. Fukumoto, M. and K. Nakayama, *Ovarian epithelial tumors of low malignant potential: Are they precursors of ovarian carcinoma?* Pathology international, 2006. **56**(5): p. 233-239.
29. Wiegand, K.C., et al., *ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(16): p. 1532-1543.
30. Jones, S., et al., *Somatic mutations in the chromatin remodeling gene ARID1A occur in several tumor types*. Human mutation, 2012. **33**(1): p. 100-103.
31. Catasús, L., et al., *Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alterations than in uterine endometrioid carcinomas*. Human pathology, 2004. **35**(11): p. 1360-1368.
32. Obata, K., et al., *Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors*. Cancer research, 1998. **58**(10): p. 2095-2097.
33. Cuatrecasas, M., et al., *K-ras mutations in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic and molecular study of 95 cases*. Cancer, 1997. **79**(8): p. 1581-1586.
34. Gemignani, M.L., et al., *Role of KRAS and BRAF gene mutations in mucinous ovarian carcinoma*. Gynecologic oncology, 2003. **90**(2): p. 378-381.
35. Vang, R., I.M. Shih, and R.J. Kurman, *Fallopian tube precursors of ovarian low-and high-grade serous neoplasms*. Histopathology, 2013. **62**(1): p. 44-58.
36. Jasin, M., *Homologous repair of DNA damage and tumorigenesis: the BRCA connection*. Oncogene, 2002. **21**(58): p. 8981.
37. O'Quinn, C., et al., *Hereditary breast ovarian cancer syndromes in the Maritimes*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2010. **32**(2): p. 155-159.
38. Ramus, S.J. and S.A. Gayther, *The contribution of BRCA1 and BRCA2 to ovarian cancer*. Molecular oncology, 2009. **3**(2): p. 138-150.
39. Neri, A., et al., *Hereditary ovarian cancer*. Israel journal of medical sciences, 1995. **31**(2-3): p. 172-175.
40. Cobain, E.F., K.J. Milliron, and S.D. Merajver. *Updates on breast cancer genetics: clinical implications of detecting syndromes of inherited increased susceptibility to breast cancer*. in *Seminars in oncology*. 2016. Elsevier.
41. Tjalma, W., et al., *Role of human papillomavirus in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix*. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 2005. **19**(4): p. 469-483.
42. Saavedra, K.P., P.M. Brebi, and J.C.S. Roa, *Epigenetic alterations in preneoplastic and neoplastic lesions of the cervix*. Clinical epigenetics, 2012. **4**(1): p. 13.
43. Fernandez, A. and M. Esteller, *Viral epigenomes in human tumorigenesis*. Oncogene, 2010. **29**(10): p. 1405.
44. Moody, C.A. and L.A. Laimins, *Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation*. Nature Reviews Cancer, 2010. **10**(8): p. 550.
45. Missaoui, N., et al., *p16INK4A overexpression in precancerous and cancerous lesions of the uterine cervix in Tunisian women*. Pathology-Research and Practice, 2010. **206**(8): p. 550-555.
46. Baker, V. *Molecular Biology of Gynecologic Cancer*. Glob. libr. women's med. (ISSN: 1756-2228) 2008; DOI 10.3843/GLOWM.10275).