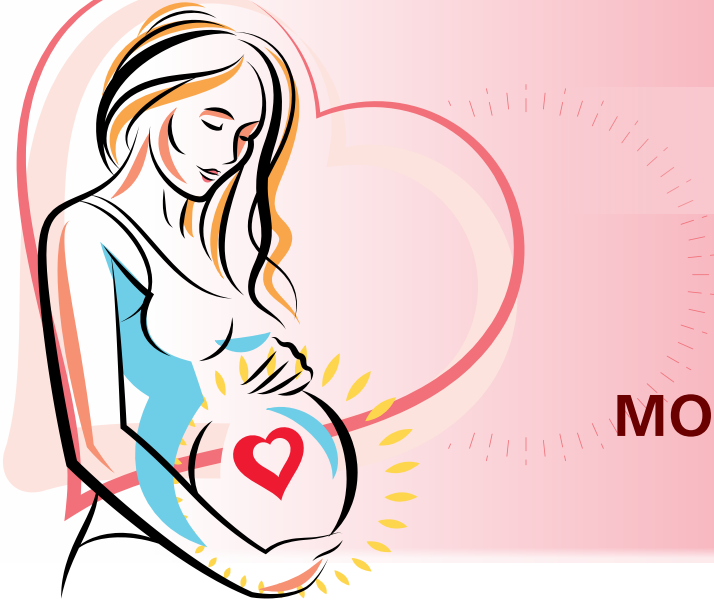




Bölüm 45

JİNEKOLOJİK KANSERLERİN MOLEKÜLER PATOLOJİ ve HORMONAL İLİŞKİSİ

Fatma Zeynep ÖZEN¹

KANSERLERİN MOLEKÜLER TEMELİ

Moleküler patoloji yöntemleri patogenezi aydınlatabilmek amacıyla son yıllarda oldukça önem kazanmıştır. Tümörlerin moleküler genetik analizi patogenetik açıdan tümörleri büyük oranda anlamamızı sağlamıştır. Örneğin epitelyal over karsinomları tümör morfolojisi, öncü lezyonları ve klinik olarak moleküler açıdan incelendiğinde; Tip I ve Tip II olmak üzere ikili bir model ortaya koyulmuştur (1). Bu yaklaşım makroskobik ve mikroskobik farklılıkları olan malign tümörlerin büyüme ve davranışsal farklarını ortaya koymaktadır. Bu bölümde moleküler farklılıkların temelinde yatan genel prensiplerden ve jinekolojik kanserler ile ilişkisinden bahsedilecektir.

Karsinogenezde ana prensipler

Kanserin gelişiminde hem kalıtsal hem de çevresel faktörler etken olabilir. Nedeni ne olursa olsun kanserin oluş mekanizması genetik olduğu için kanser genetik bir hastalık olarak kabul görmektedir. Kanser karinsinogenezinin temelinde ölümcül olmayan genetik hasar yer alır (2). Bu tür genetik hasarlar: kimyasallar, radyasyon veya virüsler gibi çevre faktörlerinin etkisiyle oluşur veya germline mutasyon şeklinde nakledilirler.

Genetik kanser hipotezinde bir tümör kitlesi, genetik hasara uğrayan tek bir hücrenin, monoklonal çoğalmasıyla meydana gelir. Genetik hasarın başlıca hedefleri hücre bölünmesini teşvik eden protoonkogenler, hücre büyümesini inhibe eden tümör supresör genler (TSG), apoptozu düzenleyen genler ve DNA onarımında rol oynayan genler şeklinde dört sınıfta gruplandırılabilir (3). Tümör hücreleri genetik hasar sonucunda normal hücreden daha çok büyüme özelliği kazanır ve daha uzun süre hayatta kalma avantajı sağlar. Sınırsız proliferasyon ve genetik değişimler sonucunda tümör hücreleri lokal invazyon yeteneği ve nihayetinde metastaz yapabilme özelliği kazanır (2). Kanser patogenezinin şematize hali için Şekil 1'e bakınız.

Onkogenler

Onkogenlerin neredeyse tümü, hücredeki normal genlerin mutasyonu veya aşırı ekspresyonu sonucunda oluşan protoonkogenlerdir. Onkogenler dominant karakterde hareket etme eğilimindedir. Bu nedenle, anne ve babadan gelen allellerden sadece bir tanesinde dahi mutasyon oluşması hücrenin aşırı çoğalmasına ve kanser gelişmesine neden olur (3,4). Onkogenler, yapısal olarak değişikliğe uğramamış fonksiyonel bir proteinin artmış üretimi veya protein üretiminin

¹ Dr. Öğr. Üyesi Fatma Zeynep ÖZEN, Amasya Üniversitesi Tıp fakültesi, Patoloji Bölümü, fzkirlangic@hotmail.com



jenle beraber progesteron alan hastaların klinik sonuçlarında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Literatüre göre, HRT kullanan over kanserli hastalarda, hastalığın ağırlaştığını bildiren herhangi bir rapor yoktur (25). Konuyu toparlayacak olursak; HRT'ye ihtiyaç duyan bir over kanserli hastaya replasman tedavisi verilebilir. Çünkü literatürde HRT kullanımının hastalığı olumsuz etkilediği yönünde veri bulunmamaktadır. Endometriyoid kanserli hastalarda, özellikle progesteron ve östrojen reseptör pozitifliği mevcut ise, östrojenle birlikte progesteronun kullanılması daha doğru bir yaklaşımdır (30).

Serviks kanserleri

Serviks epitelinde östrojen ve progesteron reseptörleri mevcuttur. Sonuç olarak serviks epiteli eksojen hormonlara duyarlıdır. Ancak servikal kanserlerin hormonal ilişkisi ile ilgili sınırlı çalışma mevcuttur. Mevcut çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde, skuamöz hücreli karsinomlarda HRT verilebileceği ve hastalığın prognozu-na olumsuz etkisinin olmadığı belirtilmektedir. Ancak servikal adenokarsinom tanısıyla opere olan hastalarda HRT'nin sağ kalım üzerine etkisini belirten net bir çalışma henüz yoktur (26).

Vulva kanserleri

Vulva kanserli olguların birçoğu postmenopozal dönemdedir. Bu kanserler östrojen ve progesterona yanıt vermezler. Bunun sebebi skuamöz hücrelerin seks hormonları ile uyarılmasıdır. Sonuç olarak HRT'nin vulvar kanserler üzerinde herhangi bir etkisi mevcut değildir (31).

Vajen kanserleri

Menstrual siklus boyunca seks hormonlarına tepki veren vajen epiteli östrojen ve progesteron reseptörü içerir. Fakat östrojen, progesteron ve HRT'nin vajinal kanser ile ilişkisini ve ortaya koyan çalışma mevcut değildir (32).

Uterus sarkomları

Uterusun stromal dokusunda östrojen ve progesteron reseptörleri mevcuttur (32). Genital

sarkomlar nedeniyle tedavi edilen hastalarda östrojenik uyarının hastalığın sonucunu etkileyip etkilemediğine yönelik veriler oldukça kısıtlıdır (31).

Gestasyonel trofoblastik neoplaziler

Daha önce gestasyonel trofoblastik neoplazi nedeniyle tedavi edilen hastalarda HRT kullanımı ile ilgili yayınlanmış veri mevcut değildir. Gestasyonel trofoblastik neoplazi gelişiminde östrojen ve progesteronun rol oynadığına yönelik çalışma yoktur. Sonuç olarak bu hastalar oral kontraseptif ve HRT kullanabilir (31).

KAYNAKLAR

1. Carneiro F, Chan JKC, Cheung A, N et al. WHO classification of tumours female genital tumours. In: Tumours of ovary, Cheung AN, Ellenson LH, Gilks CB et al (eds). International agency for research on cancer, 5rd ed. Vol 4. France: Who press, World health organization, 2020: 163-31.
2. Kişnişçi HA., Gökşin E, Durukan T ve ark. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. In: Jinekolojik kanserlerin moleküler patolojisi, Ayhan A. Güneş Kitapevi, Ankara, 1996:869-861.
3. Vinay K, Abbas AK., Aster JC. Robbins Temel Patoloji. 9th ed. In: Neoplazi ve Kadın genital sistemi ve meme, Nobel Tıp Kitapevleri; 2014: 215-161/ 681-657.
4. Dalay N. Kanser biyolojisi. In: Klinik Onkoloji. Topuz E, Aydınar A, Karadeniz AN. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 2000:53-48.
5. Biricik SS. Tüm TUS Soruları Patoloji. In: Kadın genital sistem hastalıkları ve patolojisi, 26th ed. Klas ofset - Tülay Bulur Bilgen; 2017: 369-349.
6. İlçi F, Akbulut H. Onkolojiye giriş. In: İç hastalıkları. İlçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G ve ark (eds) Güneş Kitapevi; 2005:2014- 2007.
7. Reed Sİ. Cell cycle. In: Cancer. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds), 8 th Ed. Philadelphia: Lippincott-Williams&Wilkins; 2008:79- 92.
8. Aaronson SA. Growth factors and cancer. Sciens 1991; 254 (5035): 1153-1146.
9. Bos JL. Ras oncogenes in human cancer : a review. Cancer research 1989; 49: 4689-4682.
10. Rezatabar S, Sadeghinia A. RAS / MAPK signaling functions in oxidative stress, DNA damage response and cancer progression. J of cellular physiology 2019; 14965-14951.
11. Kato GJ, Barrett J, Villa-Garcia M, Dang CV. An amino-terminal c-myc domain required for neoplastic transformation activates transcription. Mol Cell Biol. 1990;10 (11): 5920-5914.
12. Garrett MD. Cell cycle control and cancer. Current Sciences. 2001;81(5):522-515.



13. Lee E.Y.H.P, Muller W.J, Oncogenes and tumor suppressor genes, Cold Spring Harbor Laboratory november 22; 2020: 18-1.
14. Pazarbaşı A, Kasap M, Kanser Genetiği, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Adana, arşiv,2003; 12: 340-328.
15. Çefle K, Kanser Genetiği, Klinik gelişim, İstanbul 2020: 59-50. www.klinikgelisim.org.tr.
16. Levine AJ, Puzio-kuter AM, The Control of the Metabolic Switch in Cancers by Oncogenes and Tumor Suppressor Genes, American Association for the Advancement of Science, 3 December 2010: 330; 1344-1340.
17. Xiao G.H, Gallagher R, Shetler J, et al. The NF2 tumor suppressor gene product, Merlin, inhibits cell proliferation and cell cycle progression by repressing cyclin D1 expression. *Mol Cell Biol*. 2005;25(6):2394-2384.
18. Kolligs FT, Bommer G, Göke B. Wnt/beta-catenin/Tcf signaling: A critical pathway in gastrointestinal tumorigenesis. *Digestion*. 2002;66(3):144-131.
19. Carneiro F, Chan JKC, Cheung A, N et al. WHO classification of tumours breast tumours. In: invaziv breast carcinoma:general overview, Rakha EA, Allison KH, Ellis IO et al (eds). International agency for research on cancer, 5rd ed. Vol 2. Houston: Who press, World health organization, 2019: 83-82.
20. Sadalla JC, Lourenço SV, Sotto MN, Baracat EC, Carvalho JP. Claudin and p53 expression in vulvar lichen sclerosus and squamous-cell carcinoma. *J Clin Pathol*. 2011;64(10):857-853.
21. Pomerantz J, Schreiber-Agus N, Liégeois NJ, et al. The Ink4a tumor suppressor gene product, p19(Arf), interacts with MDM2 and neutralizes MDM2's inhibition of p53. *Cell*. 1998;92(6):723-713.
22. Lavorato-Rocha AM, De Melo Maia B, Rodrigues ISA, et al. Prognostication of vulvar cancer based on p14ARF status: Molecular assessment of transcript and protein. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(1):39-31.
23. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci*. 2006;110(5):541-525.
24. Özen FZ, Primer ovarian ve primer uterin seröz adenokarsinoların ayırıcı tanısında ER, WT1,BRAF, FOXM1'in yeri.Uzmanlık tezi, OMÜ tıp fakültesi patoloji bölümü. Samsun, 2015:21-1.
25. Kabukçu C, Berker B,Dünder İ, Jinekolojik Kanserli Hastalarda Hormon Replasman Tedavisi, Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2002;(1):297-293.
26. Van Leeuwen FE, Rookus MA. The role of exogenous hormones in the epidemiology of breast, ovarian, and endometriyum cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25: 1972-1961.
27. Jain MG, Rohan TE, Howe GR. Hormone replacement therapy and endometrial cancer in Ontario, Canada. *J Clin Epidemiol* 2000 Apr, 53:4, 391-385.
28. Voigt L, Weiss N, Chu J, et al. Progestagen supplementation of exogenous estrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991, 338: 277-274.
29. Brinton L, Hoover R. Estrogen replacement therapy and endometrial cancer risk: unresolved issue. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 271-265.
30. Burger CW; van Leeuwen FE; Scheele F; Kenemans P. Hormone replacement therapy in women treated for gynaecological malignancy. *Maturitas* 1999 Jun, 32:2, 76-69.
31. Pecorelli S, Fallo L. Hormone replacement therapy in gynecological cancer survivors. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998 Jan, 27:1, 10-1.
32. Wade K, Quinn MA, Hammond I, Williams K, Cauchi M. Uterine sarcoma: steroid receptors and response to hormonal therapy. *Gynecol Oncol* 1990, 39: 367-364.