

ORIGINAL ARTICLE/ORIJİNAL MAKALE

## Jinekolojik kanserlerin gelişiminde etkili temel moleküler mekanizmalar

### Basic molecular mechanisms effective in the development of gynecological cancers

 **Gülden Diniz**<sup>1</sup>,  **Selçuk Erkiç**<sup>2</sup>,  **Umut Varol**<sup>3</sup>,

<sup>1</sup> İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy EA Hastanesi, Patoloji Departmanı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy EA Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Departmanı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy EA Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Departmanı, İzmir, Türkiye

#### ÖZET

Kanserler hücrelerin çoğalma, gelişme ve ölümü arasındaki denge bozukluğuna bağlı ortaya çıkarlar. Normal bir hücrenin genetiğinin bozulması ile kontrolsüz bir şekilde bölünen kanser hücresine dönüşme süreci karsinogenez olarak adlandırılır. Salt karsinogenezde değil, metastaz oluşumu ve tedavi duyarlılığında da çeşitli moleküler mekanizmaların rol oynadığı anlaşılmıştır. Malign tümörlerin çoğunda hücre siklusunda önemli işlevleri olan protoonkogenler, tümör supresör genleri veya DNA tamir genlerinde çeşitli mutasyonlar saptanmıştır. Çoğu kanser hücresi genetik olarak kararsız olduğundan invazyon ve metastaz gibi agresif davranışlara yol açan mutasyonlar da karsinogenez süresince biriktirmektedir. Söz konusu moleküler değişikliklerin varlığı tümörler için hedefe yönelik veya kişiselleştirilmiş tedavi denilen farklı tedavi seçenekleri geliştirilmesine olanak vermektedir. Ayrıca tümörlerde, tümör mutasyon yükü, mikrosatellit kararsızlığı ve homolog rekombinasyon eksikliğinin değerlendirilmesiyle de ayırıcı tanı ve tedaviye katkı sağlayacak seçenekler yaratılabilmektedir. Onkolojinin diğer alanlarıyla karşılaştırıldığında jinekolojik onkoloji, genetiğe dayalı kişiselleştirilmiş tıbbi tedavilerin en zayıf kaldığı alanlardan biridir. Bu derlemede günümüze dek saptanan jinekolojik kanserlerin gelişiminde etkili moleküler mekanizmalar, tedavide kullanılan ilaçların etkinliği ve tedavide kullanılabilecek yeni hedefe yönelik tedavi seçenekleri irdelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Jinekolojik kanserler, Karsinogenez, Moleküler mekanizmalar, Hedefe yönelik tedaviler.

#### ABSTRACT

Cancers occur due to an imbalance between cell proliferation, development, and death. Carcinogenesis is the process of turning a normal cell into a cancer cell that divides uncontrollably by genetic deterioration. It has been understood that various molecular mechanisms play a role not only in carcinogenesis but also in metastasis formation and treatment sensitivity. Various mutations have been detected in proto-oncogenes, tumor suppressor genes, or DNA repair genes, which have important functions in the cell cycle in most malignant tumors. Since most cancer cells are genetically unstable, mutations that lead to aggressive behavior such as invasion and metastasis accumulate during carcinogenesis. The presence of these molecular changes allows the development of different treatment options for tumors, called targeted or tailored therapy. In addition, options that will contribute to differential diagnosis and treatment can be created by evaluating tumor mutation burden, microsatellite instability, and homologous recombination deficiency in tumors. Compared to other areas of oncology, gynecological oncology is one of the areas where genetics-based personalized medical treatments are weakest. In this review, the molecular mechanisms effective in the development of gynecological cancers detected to date, the effectiveness of drugs used in treatment, and new targeted treatment options that can be used in treatment are examined.

**Keywords:** Gynecological cancers, Carcinogenesis, Molecular mechanisms, Targeted therapies.

#### MAKALE GEÇMİŞİ

Geliş 04.05.2024

Kabul 28.08.2024

**Sorumlu Yazar:** Gülden Diniz, İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy EA Hastanesi, Patoloji Departmanı, İzmir, Türkiye E-mail: [gulden.diniz@idu.edu.tr](mailto:gulden.diniz@idu.edu.tr)

**Nasıl Atıf Yapılmalı:** Diniz G, Erkiç S, Varol U. Jinekolojik Kanserlerin Gelişiminde Etkili Temel Moleküler Mekanizmalar.

Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2024;24 (3):137-148.

**Dergi Websitesi:** <https://dergipark.org.tr/tr/pub/trsgo> **Yayıncı:** Cetus Publishing

## GİRİŞ

Kanserler hücrelerin çoğalma, gelişme ve ölümü arasındaki denge bozukluğuna bağlı ortaya çıkarlar. Karsinogenez veya onkogenез olarak adlandırılan normal bir hücrenin genetiğinin bozulması ile kontrolsüz bir şekilde bölünen kanser hücresine dönüşme sürecinde çeşitli moleküler mekanizmaların rol oynadığı anlaşılmıştır. Salt karsinogenezde değil, metastaz oluşumu ve tedavi duyarlılığında da moleküler değişiklikler çok önemlidir. Genetik düzeyde çoğu kanser hücresi kararsız olduğundan bu durum invazyon ve metastaz gibi agresif davranışlara yol açan mutasyonların birikmesine neden olur. Hücre büyümesini uyaran onkogenlerdeki değişiklikler karsinogenezi teşvik eder. Örneğin KRAS en sık mutasyon görülen onkogenler arasındadır. Ek olarak BRAF, mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) yolunu aktive etmek için Ras proteinleriyle etkileşime giren serin/ treonin spesifik bir protein kinazdır. BRAF V600E mutasyonu birçok tümörde tanımlanmıştır. Genetik fonksiyon kaybına neden olan tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar, hücre döngüsü ilerlemesinin düzenlenmesini bozar. Örneğin “genomun gardiyanı” olarak bilinen tümör supresör p53 genindeki varyasyonların malign tümörlerin çoğunda saptandığı bilinmektedir. Moleküler değişikliklerin varlığı tümörler için farklı tedavi seçenekleri geliştirilmesine olanak vermektedir. Ayrıca tümörlerde, tümör mutasyon yükü (TMB), mikrosatellit kararsızlığı (MSI) ve homolog rekombinasyon eksikliğinin (HRD) değerlendirilmesiyle de ayırıcı tanı ve tedaviye katkı sağlayacak seçenekler yaratılabilmektedir (1-3).

Onkolojinin diğer alanlarıyla karşılaştırıldığında jinekolojik onkoloji, genetiğe dayalı kişiselleştirilmiş tıbbi tedavilerin en zayıf kaldığı alanlardan biridir. Bu derlemede günümüze dek

saptanan jinekolojik kanserlerin gelişmesinde etkili moleküler mekanizmalar, tedavide kullanılan ilaçların etkinliği ve tedavide kullanılabilecek yeni hedefe yönelik tedavi seçenekleri irdelenmiştir.

## HÜCRE DÖNGÜSÜNÜN AKTÖRLERİ

Her hücrede bir takım DNA bozuklukları oluşabilir, hücre yaşlanır ve sonuç olarak tamir edilemeyen, bozulmuş ve yaşlı hücreler bertaraf edilir. Aslında onkogenез olarak tanımlanan kanser gelişim sürecinde en önemli problem hücre döngüsündeki bozulmadır. Çünkü çevresel etkenler veya karsinojenik maddelerin etkisiyle değişmiş, sapkın hücrelerin hücre döngüsüne katılıp, kitle oluşturacak şekilde logaritmik şekilde sayılarının artması normal sıklısta gerçekleşmeyecek bir durumdur. Sağlıklı bir hücrede siklusu kontrol eden birçok inhibitör ve aktivatör unsurlar vardır. Mitoz siklusunu kontrol eden temel genler, siklin ve sikline bağımlı (depended) kinazlardır (CDK). CDK'lar (CDK 1, 2, 4, 6) siklusun her döneminde sentezlenir ama inaktif formdadırlar. Siklinler (A, B, D, E) ise siklusun yalnızca özel fazlarında sentezlenir ve CDK'lara bağlanarak onları aktive ederler. Mitotik fazın tamamlanması için CDK'ların siklin aracılı fosforilasyon ile aktive edilmesi gerekir. Siklusun devamını sağlayan bu fosforilasyonu inhibe eden iki ayrı kontrol sistemi bulunur. İNK4 veya ARF ailesi CDK inhibitörleri p15, p16, p18 ve p19 siklinD/CDK4 aktivitesini inhibe eder. KİP ailesi üyesi CDK inhibitörü p21, p27 ve p57 ise, S fazından itibaren tüm fazları regüle eden diğer siklin-CDK komponentlerini etkiler. Hücre döngüsünün düzeni için çok önemli mitoz baskılayıcı özellikteki iki anahtar protein, retinoblastom (Rb) ve p53'dür. Tümör baskılayıcı p53, ayrıca hücre döngüsünde apoptozu başlatmak veya engellemek üzere kontrol noktası gibi iş görür. Sağlıklı hücrede 20 dakikalık yarılanma ömrüne

sahiptir ve E3 ubiquitin-protein ligaz olarak da bilinen Mouse Double Minute 2 homologu (MDM2) ile yıkılır. DNA hasarıyla veya p14'ün MDM aktivitesini azaltmasına bağlı p53 artarsa KİP ailesinden CDK inhibitörü p21'i kodlayan genin transkripsiyonu başlar ve hücre döngüsü ilerleyişi durur. Rb da tümör baskılayıcı gendir. Normalde E2F tarafından kontrol edilen S faz genlerinin transkripsiyonunu baskılamak üzere, E2F'ye bağlıdır. Rb'nin G1'in sonunda siklin D- CDK 4 kompleksi tarafından fosforillenmesi E2F'den ayrılmasına neden olur. E2F'den ayrılan hiperfosforile Rb, hücre döngüsünün ilerlemesi için gerekli genlerin ekspresyonunu uyarır. Hücrenin G1 kısıtlama noktasını aşmasını sağlar. Başta p16 olmak üzere INK4/ ARF ailesi siklin/CDK4'e bağlanarak RB'nin inhibitör etkisini destekler. Ayrıca p21, doğrudan DNA polimerazı etkileyerek DNA sentezini durdurur. Ek olarak p53 apoptozu veya yanlış eşleşme tamir/ Mismatch Repair (YET/ MMR) genlerini indükler. Yaygın insan kanserlerinin çoğunda p53 geninin rol oynadığı bilinmektedir (1-4).

### DNA TAMİR MEKANİZMALARI

Hücrenel metabolizmanın yan ürünü olarak üretilen intrensek zararlılar, radyasyon, hava kirliliği, çeşitli kimyasallar gibi çevresel toksinler veya DNA replikasyonu sırasında gerçekleşen hatalar sonucunda genomun stabilitesi zarar görür. İnsan DNA'sında her gün binlerce hasar ortaya çıkmaktadır. Bu hasarlar DNA bütünlüğü için büyük tehdit oluştururlar. DNA'daki hasarlar; delesyon, insersiyon veya alkilenmeyle oluşan tek baz değişimleri, tek zincir kırıkları, çift zincir kırıkları veya çapraz bağlanmalar şeklinde olabilir. Hasarın yoğunluğuna ve tipine bağlı olarak; hücrenel düzeyde siklusun durdurulması, gen ekspresyonunun değişmesi, DNA tamirinin uyarılması, apoptoz veya hücre ölümü benzeri süreçlerin sonucu olarak

insanda neoplazi gelişimi gözlenebilir. DNA hasarı oluşan hücreler, genomik bütünlüğü korumak amacıyla içi içe geçmiş, karmaşık, bir dizi DNA onarım mekanizmalarını çalıştırır. Yeni sentezlenen DNA ipliğine deoksiribonukleozid trifosfatları (dNTP'ler) ekleyen DNA polimeraz enzimi de kısmen yanlış eklediği bazı fark edip düzeltme (proofreading) yeteneğine sahiptir. Çeşitli metilleyici ajanlar nükleik asitlerin nitrojen ve oksijen içeren nükleofilik bölgeleriyle reaksiyona girer ve gen ekspresyonunu engellerler. Bu nükleofilik bölgelerden guaninin O6 pozisyonu biyolojik olarak oldukça önemlidir ve bu bölgedeki metilasyon en mutajenik değişikliklerdendir. Guanin bazının O6 pozisyonundaki bu değişiklik (O6-methylguanine-O6-meG-), transkripsiyon sırasında RNA polimeraz II'nin uzatma görevini kısmen bloke eder. Eğer tamir edilemezse, hücrenin ilk replikasyonu sonunda O6-MeG karşısına tamamlayıcı baz olarak sitozin yerine timin geçer. Bu mutajen eklenti, O6-metilguaninDNA-metiltransferaz (MGMT) isimli bir enzim tarafından kendi üzerindeki sistein amino asidine transfer edilerek yok edilir ve metilasyon kaldırılır. İnsanda işlev gören tek direkt onarım mekanizması MGMT yoludur. Eğer yeni yapılan DNA zincirindeki hatalı bölge direkt onarım mekanizması olan MGMT yoluyla bertaraf edilememiş veya DNA'da hasar oluşmuşsa, başlıca 5 temel onarım mekanizmasından biri devreye girer (3,4).

Dolaylı (indirekt) DNA tamir mekanizmaları olarak da bilinen sistemlerin ilki, baz eksizyon tamiryolu (Base Excision Repair-BER), oksidasyon ve alkilenmeyle var olan nükleotidleri etkileyen ya da pürin- pirimidin kayıplarıyla oluşan tek baz lezyonlarının tamirini yapan sistemdir. BER mekanizmasının olmaması yaşamlı bağdaşmaz. DNA yanlış eşleşme onarımının (Mismatch

repair-MMR) primer fonksiyonu, baz- baz yanlış eşleşmeleri ile DNA replikasyonu ve rekombinasyonu sırasında oluşan insersiyon-delesyon hatalarının uzaklaştırılmasıdır. İnsanda MMR için en az 6 farklı protein gerekir. MSH proteinleri, hasarlı zincirin duplikasyonunu önlemek ve tek zincir kırıklarını tamir etmek amacıyla replikasyon sırasında genom dizisindeki hataları tanır. Yanlış eşleşmenin tanınması için, MSH2 proteininin MSH6 veya MSH3 ile bir heterodimer oluşturması gerekir. MMR sistemi ATP bağımlı olarak gerçekleşir. MLH1 ve PMS2 de sistemin diğer üyelerindedir. MMR defektinde özellikle mikrosatellitlerin yoğun olduğu genom bölgelerinde kararsızlık yani mikrosatellit instabilite (MSİ) gelişmektedir. Bu kararsızlık günümüzde Lynch sendromu olarak bilinen ailesel nonpolipozis kolon kanseri sendromunun gelişmesine yol açar (3).

Nükleotid kesip çıkarma tamir (Nucleotid Excision Repair-NER) mekanizması; DNA'da torsiyona yol açan hataları düzelteren global (Global genome NER) ve transkripsiyona kenetlenmiş (Transcription- coupled NER) NER yolları olarak tanımlanmış farklı yolları içerir. NER, DNA hasarının tanınması, hasarı içeren oligonükleotit fragmanının kesilmesi, oluşan boşluğun DNA polimerazlarca doldurulması ve ligasyon adımlarından meydana gelir. Sadece hasarın tanınması adımı bu iki yolda farklıdır. GG-NER sisteminde; ökaryot hücrelerde kseroderma pigmentosum proteinleri DNA'da oluşan hasar sonucu baz eşleşmemesine bağlı balonlaşmayı ve DNA torsiyonunu tanır. TC-NER sisteminde ise Cockayne sendromu grup proteinleri hasarın tanınmasında rol oynar. Cockayne sendromu nadir rastlanan, çok erken yaşta hastayı ölüme götüren ağır bir genetik hastalıktır. Hastalığın temel bulguları; güneş ışığına hassasiyet, büyüme-gelişme geriliği, yapısal anomaliler, nöromotor retardasyon

ve davranışsal bozukluklardır. Ubikuitin ligaz kompleksi her iki yolda da yardımcıdır ve ubikutin/ proteozom protein degradasyon yoluyla ilişkilidir (3).

DNA hasarları içinde en ciddi olanlar çift zincir kırıkları olup, genetik bütünlüğün kaybıyla sonuçlanır. Çift zincir kırıkları; iyonize radyasyon ve genotoksik bileşenler gibi ekzojen kaynaklarla indüklenebildiği gibi hücre metabolizmasının yan ürünleri olan reaktif oksijen türlerinin etkisiyle replikasyon, mayotik rekombinasyon ve DNA onarımı sırasında replikasyon çatalının çökmesi sonucu meydana gelebilirler. Bazı çalışmalarda Homolog Olmayan Uç Birleştirme (Nonhomologous end-joining-NHEJ) onarımının Homolog rekombinasyon onarım yolundan (Homologous Recombination Repair- HR) daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Ataksi Telenjiyektazi (AT) ve Nijmegen Breakage Sendromu (NBS) benzeri hastalıklarının HR ya da NHEJ onarımlarında meydana gelen hatalardan kaynaklandığı bilinmektedir. HR yolu bölünen hücrelerde, yani homolog kardeş kromatide ulaşılabilirdiği zaman, bu kardeş iplikçisi kalıp olarak kullanarak çift zincir kırık onarımını hatasız olarak yapar. Hücre döngüsünün S, G2/ M fazları sırasında gerçekleşmektedir. BRCA1 ve BRCA2 genleri bu mekanizmada görevlidirler. HR yolu, embriyonik kök hücreler gibi çoğalan hücrelerde DNA sentezi sırasında komplementer zinciri kullanarak DNA kırıklarını doğru bir şekilde onarır. DNA'da oluşan çapraz bağların onarılması da HR yoluyla olmakla birlikte çapraz bağ lezyonlarının tanınıp açılması için Fanconi anemi kompleksi (FANC) proteinlerine gereksinim vardır. NHEJ yolu hücre döngüsünden bağımsız olarak, bölünen ve bölünmeyen hücrelerde görülebilirken, en aktif olduğu aşama G1 fazıdır. NHEJ çift zincir kırık uçlarını modifiye ederek birbirine bağlar. Bu tamir sistemi ile hasarlanmamış DNA

kalıbına ihtiyaç duyulmaksızın hataya eğilimli olarak, birkaç nükleotid kaybı ile DNA onarımı gerçekleşir. Zaten DNA tamir mekanizmalarının çoğu DNA sentezi (replikasyon) olmadan DNA hasarını onarırlar. DNA sentezi sırasında DNA hasarını onaran başlıca mekanizmalar ise MMR ve HR yoludur. İnsanda DNA onarımında şu an için bilinen 130'dan fazla gen görev alır ve oluşan aksaklıklar karsinogenezde çok önemlidir (2-5).

## **KARSİNOGENEZDE ÖNEMLİ SİNYAL YOLAKLARI**

Normal hücrelerin yaşamını, proliferasyonunu, farklılaşmasını ve fonksiyonunu düzenleyen sistemlerde görevli bazı sinyal yollarının kanserlerde aktive veya inaktive oldukları saptanmıştır. Bu değişiklikler kanser hücrelerinde de kontrolsüz proliferasyon, farklılaşmanın bloke edilmesi, azalmış apoptoz, değişmiş doku yapısı gibi kanser hücrelerinin karakteristik özelliklerine sebep olurlar. Karsinogenezde etkili olduğu düşünülen temel sinyal sistemleri Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz (MAPK) yolağı, TP53 regülatör sistemi ve RB etrafında yoğunlaşmış olan hücre döngüsü regülatör ağından oluşmaktadır. Bu yolların hepsi birbiri ile etkileşim halindedir. Bunlar aynı zamanda fosfotidilinozitol-3 kinaz (PI3K) yolağı, Reseptör protein Kinazlar (RPK), Janus kinase (JAK)-signal transducer and activator of transcription (STAT) yolağı, Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB) yolağı ve TGFβ yanıt yolağı gibi diğer yollar ve proteinlerle de bağlantılıdır. Üçüncü bir kanser yolağı grubu da WNT (Wnt-Beta katenin) ve Hedgehog yanıt yolağı ve NOTCH regülatör sisteminden oluşmaktadır. Bunlar fetal gelişim esnasında dokuların farklılaşması ve şekillenmesinin düzenlenmesinde gereklidirler ve yetişkin insanlarda doku homeostazının sağlanmasında, özellikle sık rejenere olan dokularda fonksiyonlarını sürdürürler (2, 5, 6)

Birçok büyüme faktör proteinleri ve sitokinler, esas olarak hücre yüzeyinde eksprese edilen hedef reseptörlerine bağlanır ve temel olarak Ras/Raf/MEK/ERK sinyalleme kaskadını içeren Mitojenle aktifleştirilen protein kinazların (MAPK) aktivasyonunu tetikler. Bu sinyalleme kaskadı, hücre büyümesi, invazyonu, göçü ve hayatta kalmasıyla ilgili farklı genlerin ekspresyonunu kontrol etmek için nükleusa ulaşan bir transkripsiyon faktörleri ağını aktive eder. Normal hücrelerde büyüme faktörlerince aktive edilmiş reseptör tirozin kinazlarca oluşturulan sinyalleri nükleusa ileterek gen ekspresyonunun aktivasyonuna yol açarlar. Geniş bir aralıkta yer alan çok çeşitli ekstra ve intraselüler uyarılarca da aktive edilebilirler. Tümör hücrelerinde, RTK'lar veya RAS'ın onkogenik aktivasyonu sonucu MAPK sinyalleşmesi sıklıkla artmıştır. Bu MAPK yolağı aynı zamanda klasik mitojenik kaskad veya standart yolak olarak da düşünülmektedir. İnsan kanserlerinin yaklaşık %20'si Ras mutasyonlarını taşır. İlerlemiş pankreas kanseri hastalarında K-Ras mutasyonu %70-80 oranında gösterilmiştir. BRAF geni Langerhans hücreli histiyositozda (%57), melanomlarda (%50-70), papiller tiroid kanserlerinde (%40), ve kolorektal kanserlerde %8 civarında mutanttır. Akciğer ve over kanserlerinde MEK1/2 mutasyonu bulunmuştur (1, 5, 6)

Fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K), kanser hücrelerinin büyümesinde, migrasyon ve invazyonunda önemli rol oynayan heterodimerik bir proteindir. PI3K sinyalinin baskılanması, tümör büyümesinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. PI3K mutant kanser hastaları kötü prognoz ve kötü sağkalım oranları gösterirler. Over kanserlerinin yaklaşık %40'ı, kolorektal kanserlerin %32'si, endometrial kanserlerin %30'u, beyin tümörlerinin %27'si, meme kanserlerinin %25'i ve mide kanserlerinin



%25'i, PI3K mutasyonları içermektedir. AKT mutasyonları ise kolorektal kanserde % 6, meme kanserinde % 10 ve over kanserinde % 14 civarındadır. Lösemilerde de bu yolağın aktivasyonu önemlidir. BCR-ABL onkogeni esas olarak B öncü lenfoblastik lösemi-ALL'de AKT sinyalini aktive eder. Protein tirozin fosfataz ve tensin homologu (PTEN) ise hücre büyümesi, proliferasyon ve migrasyon gibi birçok hücre fonksiyonu düzenleyen tümör baskılayıcı bir genidir. PTEN gen mutasyonları ve somatik delesyonları birçok kanserde görülmektedir. PTEN, PI3K sinyalleşmesinin en önemli negatif düzenleyicilerinden biridir. Ayrıca, AKT'ye bağımlı sinyalleşmeyi baskıladığı ve dolayısıyla kanser hücrelerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir (5, 6).

### **ANTİNEOPLASTİK İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI:**

Kanser tedavisi bazen birbiri yerine de uygulanabilen cerrahi ile radyoterapi, kemoterapi ve immünoterapi yöntemlerinin tümörün özelliğine göre farklı harmanlandığı multidisipliner bir uygulamadır. İlk antineoplastik ilaçların keşfinden günümüze tedaviler giderek sofistike ve olguya özel hale gelmiştir. Antineoplastik ilaçların temel özellikleri hücre siklusunu etkilemeleridir. G0 istirahat dönemi olup, bölünmeyen hücreler bu fazda bekler. O nedenle bu ilaçlar en az G0 fazındaki hücre üzerinde etki gösterir. G1 DNA sentezine hazırlık dönemi, S (sentez) DNA sentezi ve replikasyon dönemi, G2 mitoz hazırlık dönemi ve M (mitoz) hücre bölünme dönemidir. Antineoplastik ilaçlar hücre siklusunun çeşitli evrelerine yönelik (döneme-özü) veya nonspesifik (döneme özü olmayan) etki yapabilir. Bu ilaçların kanser hücrelerine karşı olan selektiviteleri azdır. Çünkü malign hücre ile normal insan hücresi arasında fazla fark yoktur. Bu nedenle antineoplastik ilaçlar kanser

hücrelerini yok ettikleri gibi normal hücreleri de yok edebilirler. Özellikle hızlı bölünen kemik iliği, gonadlar, gastrointestinal kanal, cilt ve kıl folikülü hücreleri en fazla etkilenen hücrelerdir. Ancak etki selektif olmadığından böbrek, karaciğer gibi göreceli olarak yavaş çoğalan hücreler de etkilenir. Antineoplastik ilaçlar olarak tanımlanan ilaçlar temel olarak alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, bitkisel kökenli ilaçlar, antineoplastik etkili antibiyotikler, hormonlar-hormon antagonistleri ve diğer ilaçlar olarak sınıflanabilir (7, 8).

Alkilleyici ilaçlar hücrede DNA çift zincirinde birden çok noktaya kovalent bağlarla bağlanarak DNA molekülünü alkilerler. Protein ve enzimleri de alkilediklerinden hücrede solunumu ve metabolizmayı da etkilerler. Döneme özü olmayan ilaçlardır. Azotlu hardallar, nitrozoüreler ve hidrazen türevleri bu grup ilaçlardandır. Antimetabolitler, metabolit senteziyle ilgili bir enzimi geri dönüşümsüz olarak inhibe ederler. Döneme- özü ilaçlardır. Çoğalma fraksiyonu yüksek tipteki tümörlere etkilidirler. Ametopterin (metotreksat) gibi folik asit antimetabolitleri, merkaptopürin gibi pürin antimetabolitleri ve 5-florourasil gibi pirimiden antimetabolitleri bu grup ilaçlardandır. Bitkisel kaynaklı antineoplastik ilaçlar etkilerini mitozun metafaz döneminde, mikrotübüllerden ibaret olan mitoz (M) içiciklerinin oluşmasını önleyerek gösterirler. M döneminde etkili ilaçlardır. Vinblastin, vinkristin, paklitaksel, podofilotoksin, etopozid ve tenipozid bu grup ilaçlardandır. Antineoplastik etkili antibiyotikler çeşitli mikroorganizma kültürlerinden elde edilirler. Kanser hücresi DNA fonksiyonlarını bozarak etki gösterir, sadece (iki cümlede de sadece olmasın diye sildim) parenteral kullanılırlar ve radyomimetik etkinlik gösterirler. Bunlardan sadece bleomisin döneme özüdür. Bleomisin, daktinomisin, doksorubisin ve daunorubisin bu grup ilaçlardandır. Glukokortikoidler, östrojenler,

progesterinler, gonadotropin salgılatıcı hormon, tamoksifen gibi östrojen antagonisti ilaçlar ve antiandrojenler hormon ve hormon antagonisti antineoplastik ilaçlar grubunu oluşturur. Ayrıca diğer antineoplastik ilaçlar adı altında toplanan birçok ilaç mevcuttur. Örneğin pek çok tümörde yaygın kullanılan sisplatin ve karboplatin, hücrede sitotoksik lezyon oluşturarak DNA ve RNA sentezini inhibe eder. L- asparajinaz, asparajin stoğunu azalttığı için tümör hücresinde protein sentezini engeller. Sonuçta DNA ile RNA sentezi yapılamaz. Döneme özgü bir ilaçtır. Hidroksiüre, ribonükleozid redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini bozar. S dönemine özgüdür. Thalidomide kanser hücrelerinin gelişimi için ihtiyaç duyduğu kan damarları yapımını yani anjiogenezi engeller. Aynı zamanda immünoterapide kullanılan immünmodülatör ilaç (İMİD) grubundandır. İmmünoterapi ise bireyin kendi immün sisteminin kanserli hücreyi yok etme işlevini arttırmaya yönelik tedavilerin tümünü kapsar. İmmünoterapinin 3 temel komponenti monoklonal antikolar, kanser aşılari ve antineoplastik etkili interferon, interlökin benzeri kimyasal mediatörlerin kullanıldığı nonspesifik immünoterapidir. Son yıllara dek jinekolojik kanserlerin tedavisinde başta sisplatin bazlı ilaçlar ve hormonlar olmak üzere antineoplastik ilaçlar kullanılırken, günümüzde immünoterapi olmak üzere farklı tedavi modaliteleri denenmeye başlamıştır (6-8)

### **JİNEKOLOJİK KANSERLERDE UYGULANAN KONVENSİYONEL TEDAVİLER**

Jinekolojik kanserlere yönelik mevcut tedavilerin birbirinden bazı farklılıkları bulunmaktadır. Başlangıçta ilgili organda lokalize olan tümörü tamamen çıkartmak için ameliyat planlanabilir. Lokal ileri kanserlerde, kitle opere edilebilirse sağkalım açısından iyi bir prognostik değeri vardır. Gerekirse, kanserin evresine bağlı

olarak rezidü tümörü ve uzak metastazları tamamen ortadan kaldırmak için sistemik tedavilerin uygulanması gerekir. Radyasyon ve hormon tedavileri, rezidü kanser hücrelerinin ortadan kaldırılmasına yönelik iki potansiyel tedavi yöntemidir ve endometrium ile over kanserlerinde kullanılabilir. Erken evre serviks kanserinde de cerrahi ön plandadır. Lokal ileri evre serviks kanserlerinde radyoterapi yanı sıra etkinliğini arttırmak için düşük doz kemoterapi ajanlarının birlikte kullanımı temel tedavi yöntemidir. Over kanserlerine genellikle ileri evrede tanı konulduğundan radyoterapi uygulaması sınırlıdır. Endometrium kanserinde radyoterapiye daha sık başvurulmaktadır. Ancak ileri evre endometrium kanserlerinde de radyoterapi pek kullanılmamaktadır.

Hormonal tedaviler, östrojen reseptörlerini (ER) ve progesteron reseptörlerini (PR) eksprese eden tümörlerde yararlı olabilir. Meme kanserinden farklı olarak, çoğunlukla geç evrelerde tümörde hormon reseptörlerinin ekspresyonunun kaybına yol açan veya hormonal sinyallere yanıt vermemeye yol açan mutasyonlar/ inaktivasyonlar gelişebilir. Bu nedenle tümör hormonal tedavilere yanıt vermez hale gelebilir. ER eksprese eden jinekolojik kanserlerde hormon tedavisi için uygulanan tedavi, progesterin, luteinize edici hormon salgılayan hormon (LHRH) agonistleri ve aromataz inhibitörlerinden oluşur. Bu tür tedavilerin yanıt oranı düşük düzeydedir ve esas olarak ER eksprese eden endometriyal kanserler için kullanılır. Özellikle jinekolojik kanserlerde hormonal tedavinin başarı oranının, reseptör durumu, kanser evresi, kemorezistans durumu, tümör heterojenliği ve ilaç kombinasyonu benzeri birçok faktörle ilişkili olduğu bilinmektedir.

Jinekolojik kanserlerde kullanılan farklı kemoterapötik ilaçlar esas olarak platin

bileşiklerinden sisplatin veya karboplatin, taksanlardan paklitaksel veya dosetaksel ile doksorubisinden oluşur. Platin bileşiklerinin etki mekanizması, DNA replikasyonunun inhibisyonuna yol açan ve hücreleri apoptoza yönlendiren platin-DNA eklentileri oluşturarak DNA'ya zarar vermektir. Taksanlar mikrotübül polimerizasyonunu hedefleyerek mitozu inhibe eder ve böylece apoptozu indükler. Doksorubisin, DNA'yı birbirine bağlayan, topoizomeraz-II'yi inhibe eden ve hücre ölümüne yol açan serbest radikaller üreten bir antrasiklin bileşiktir. Bir alkilleyici ajan olan siklofosamid, bir nükleosid analogu olan gemsitabin ile bir topoizomeraz-I inhibitörü olan topotekan veya tübülün ile etkileşim yoluyla mitozu inhibe eden vinorelbin gibi diğer bazı kemoterapötik ilaçlar da jinekolojik kanserlerde kullanılabilir. Bu ajanlar çoğunlukla kombinasyon halinde kullanılmaktadır ve platin- taksan ve platin-doksorubisin kombinasyonları jinekolojik kanserler için birinci basamak tedavi olarak belirlenmiştir. Bu kombinasyonların yanıt oranı yüksektir. Over kanseri için yaklaşık %70 ve endometriyal kanser için %45 civarındadır. Bununla birlikte, jinekolojik kanserlerde tümörlerin nüksetmesi ve tümörün kemoterapötik bileşiklere dirençli hale gelmesi sık gözlemlendiği için sağ kalım oranı yüksek değildir (6- 8).

### **JİNEKOLOJİK KANSERLERDE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ YARATAN MOLEKÜLER MEKANİZMALAR**

Serviks karsinomlarında p16, ki-67, proEx C, MMP-2 genlerindeki sorunlar en önemlisidir. Sikline Bağımlı Kinaz İnhibitörü p16'yı kodlayan gen olan CDKN2A, pankreas kanseri, özofagus kanseri ve baş-boyun kanserleri gibi çok çeşitli tümörlerde delesyon veya mutasyona uğrar. Her ne kadar p16 hücrenel bağlamda bir tümör baskılayıcı olarak görev yapsa da, insan

papilloma virüsü (HPV) tarafından eksprese edilen onkoprotein E7, CDK4/6 kinazın bir hedefi olan RB proteininin bozulmasına aracılık ettiğinden, HPV ile transforme olmuş serviks kanserlerinde p16'nın tümör baskılayıcı rolü kalkmıştır. Çalışmalar p16'nın sadece servikal neoplazinin tanısasal bir belirteci olmadığını, aynı zamanda servikal karsinom hücrelerinin hayatta kalması için de gerekli olduğunu ortaya koymaktadır. P16 ekspresyonu normal hücre proliferasyonu için gerekli olmadığından, bu fark, tedavileri hedeflemek için umut verici bir hücrenel güvenlik açığı yaratır (9-17)

Ki-67 hücre çoğalmasıyla ilişkili nükleer bir antijendir. Hücre döngüsünün G0 evresi hariç tüm evrelerinde görülür. Bu nedenle siklusa girmemiş istirahat halindeki hücrelerde bulunmaz. Yalnızca bölünen hücrelerde mevcut olduğundan, p53 veya p21'i aşırı eksprese eden hücreler Ki-67 kullanılarak değerlendirilebilir. Normal servikal epitel Ki-67 ekspresyonunu yalnızca parabazal ve bazal katmanlarda gösterir. Malign ve premalign lezyonlarında ise Ki67 ekspresyonu daha yaygın ve daha yoğundur. ProEx C serviks kanserlerinde aşırı eksprese edildiği gösterilen topoizomeraz II-alfa ve minikromozom bakım proteini-2 genlerinin ekspresyonunu hedefleyen, yakın zamanda geliştirilmiş bir immünohistokimyasal testtir. Son çalışmalar bu reaktifin sıvı bazlı sitoloji örneklerinde doğrulandığını ve zorlu vakaların teşhisinde yardımcı olarak faydalı olduğunu öne sürse de doku kesitlerindeki ekspresyonuna ilişkin sınırlı bilgi mevcuttur. Ayrıca ProExC ağırlıklı olarak çekirdekte lokalize p16INK4a ile karşılaştırıldığında tanımlanması daha kolaydır. Bu nedenle p16INK4a, Ki-67 ve ProExC'nin erken servikal lezyonlarda HSIL ve serviks kanseri risk göstergeleri olarak uygulanabileceği bildirilmektedir (12-15).

Matriks metaloproteinazlar (MMP'ler), çinkoya



Tümör immün mikroçevresinin (tumor immune microenvironment/ TIME) öneminin anlaşılması aynı zamanda topluca “immünoterapi” olarak adlandırılan, bağışıklık sisteminin kanseri ortadan kaldırma veya ilerlemesini önleme kapasitesini arttırmayı amaçlayan çok sayıda terapötik hedefin geliştirilmesine de yol açmıştır. Bu tedaviler arasında bağışıklık kontrol noktası tedavisi, uyarlayıcı hücre tedavisi, sitokin tedavisi, monoklonal antikorlar ve kanser aşılı bulunur. İmmünoterapi, melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve jinekolojik maligniteler dahil olmak üzere birçok agresif malignite için tedavi paradigmasını değiştirmiştir. Jinekolojik kanserlerde onaylanmış tedaviler immün kontrol noktası inhibitörleriyle sınırlıdır; ancak, devam eden klinik araştırmalarda birçok yeni olası terapötik ajanlara ilişkin veriler hızla artmaktadır. Tümör mutasyon yükü (TMB) hasta vücudundaki tümör hücrelerinin toplam mutasyon sayısıdır. Jinekolojik kanserler de sürücü mutasyonların yanında birçok somatik mutasyon içerebilir. Diğer bir deyişle tümör genomu içindeki somatik mutasyon oranının ölçütüdür ve dizileme sonrası DNA’da bulunan megabase başına mutasyon sayısı olarak rapor edilir. Bir tümör hücresinde TMB ne kadar çoksa o kadar fazla neoantijenleri içerir ve bağışıklık hücreleri tarafından tanınıp yok edilme olasılığı da o denli yüksek olur. TMB çalışması sonucu belirlenen mutasyon sayısı onkologlara hastanın immünoterapilerle tedavi edilip edilemeyeceği konusunda biyobelirteç görevi görür ve yol gösterir. CD279 olarak da bilinen programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD-1), PDCD1 geni tarafından kodlanan bir proteindir. PD-1, immünooglobulin süper ailesine ait olan ve T hücreleri ve pro-B hücreleri üzerinde eksprese olan bir hücre yüzey reseptörüdür. Bir immün

kontrol noktası olarak işlev gören bu reseptör, otoimmüniteyi azaltan ve toleransı sağlayan T hücrelerinin aktivasyonunu önleyerek bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Günümüzde PD-1’i veya PD-L1’i hedefleyen bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin tümörün büyümesini azaltabileceği ve birkaç kanser tedavisinde kullanılabileceği saptanmıştır. Son zamanlarda jinekolojik kanserlerde de PDL1 inhibitörlerinin tedavide kullanılabilirliğinin önü açılmıştır (21-24).

Ovaryumda ortaya çıkan neoplazmalar, over dokusunu oluşturan farklı hücre tiplerinden kaynaklanır. Yüzey epiteli, stroma ve folikülün hücresel elemanları farklı tümörlere yol açabilir; özellikle folikülün hücresel elemanları seks kord-stromal tümörlere veya germ hücreli tümörlere neden olabilir. Ovaryal germ hücreli tümörler (OGCT) embriyonik gelişimin farklı aşamalarında primordiyal germ hücresinin (PGC) patolojik dönüşümü nedeniyle ortaya çıkar. Over kanserlerinden yüksek dereceli seröz karsinomda p53, BRCA1/BRCA2, pd1/pdl1 başlıca tedavi hedefleridir. Düşük dereceli seröz karsinomda KRAS, BRAF ve hormon reseptörleri daha önemlidir. Over endometrioid karsinomunda Pd1/ pdl-1, hormon reseptörleri ve MMR proteinleri, Müsinöz- over karsinomunda ise MMR ve HER2 başlıca tedavi hedefleri olarak sıralanabilir (25-28).

Over kanseri, serviks kanseri ve meme kanseri kadar sık görülmez ancak malignite derecesi daha yüksek olup, 5 yıllık hayatta kalma oranı hala %50’nin altındadır. Poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) Poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP), ökaryot hücre nükleusunda bulunan ve DNA hasarına cevap olarak aktifleşen ait bir enzimdir. Aktifleşmiş PARP, ADP-riboz ünitelerini NAD+’dan histon, topoizomeraz,

DNA polimeraz, DNA ligaz gibi nükleer bir proteine ya da kendisine transfer eder. Aşırı aktivasyon NAD<sup>+</sup> ve ATP tüketimine dolayısıyla hücre disfonksiyonuna veya nekroza neden olur. Ayrıca PARP, apoptozisi uyaran faktör aracılığıyla çalışan kaspazdan bağımsız bir apoptozis yolağıdır. PARP inhibitörleri; homolog rekombinasyon onarımında (HRR) kusurlu yani BRCA1/2 mutant tümör hücrelerini hedef alır. PARP inhibitörleri, orijinal reaksiyonu yok etmek için DNA hasarı bölgesinde PARP-1 proteinini yakalar ve PARP-DNA nükleoprotein komplekslerinin birikmesine neden olarak DNA çift sarmal kırılmalarına ve hücre ölümüne neden olur. O nedenle günümüzde PARP inhibitörleri over kanserlerinde umut verici bir tedavi seçeneğı gibi görünmektedir (29).

## SONUÇ

Güncel araştırmalar, jinekolojik kanserlerin lokalizasyonuna ve histolojik alt tiplerine göre değişik moleküler karakteristikler taşıdığını ortaya koymuştur. Yeni bilgiler ışığında sınıflamalar da değişmiştir. Örneğin WHO 2020 yılında yayınladığı over kanserinin güncel sınıflandırmasında yüksek dereceli seröz karsinom ve düşük dereceli seröz karsinom tiplerinin aynı tümörün histolojik alt sınıfları değil tamamen iki ayrı histolojik tip olduğunu bildirmiştir. Bu sınıflamaya göre "serous endometriod like tümör" seröz tümörlerin alt sınıfında yeni bir histoloji olarak yer almış olup, bu tipte çoğunlukla p53 mutasyonu gözlenmektedir. Sadece overin epitelyal tümörlerinde değil, seks kord stromal tümörler için de moleküler inceleme yapılması önerilmektedir. Granuloza hücreli tümörde FOXL-1 mutasyonu, Sertoli hücreli tümörde DICER-1 mutasyonu, mikrokistik stromal tümörde CTNNB-1 ya da APC mutasyonları bu tümörlerin ayırımında kullanılan moleküler

belirteçlerdir. Low grade seröz karsinom moleküler olarak WT1, CK 7, PAX 8, ER ve PR pozitifliği göstermektedir. KRAS kötü prognostik gösterge iken BRAF iyi prognostik belirteç olarak kabul edilir. Low grade seröz karsinomda yüksek dereceli seröz karsinomdan farklı olarak kromozomal instabilite yoktur. Ovarian endometriod karsinom moleküler olarak PAX-8, vimentin, ER, PR ve WT-1 pozitifliği sergilerken p16 negatiftir. Moleküler olarak Pole-Hypermuted (%13), Pole Ultra mutated (%5), p53 mutated (%9-13) nonspesifik moleküler profil olarak 4 alt sınıfa ayrılır. En sık CTNNB-1 mutasyonu (%50) görülür ve iyi prognostik belirteçtir. PIK3CA kötü prognostik belirteçtir. Mikrosatellit instabilite olguların %10-20'sinde görülür. Clear cell karsinomda ARID 1 A (%50) ve PIK3CA (%30-40) mutasyonları görülür. PTEN mut-LOH olguların % 5-20'sinde gözlenir. Müsinöz karsinomda en sık CDKN2A kaybı (76%) görülürken, KRAS- P53 olguların % 64'ünde gözlenir. HER-2 amplifikasyonu ve K-RAS mutasyonu kötü prognostik belirteçlerdir (1, 6, 25- 29).

Over Kanserinde moleküler değerlendirmenin, hem tanının doğrulanması ve hem de tedavinin yönlendirilmesinde önemi artmaktadır. Histopatolojik sınıflama hala geçerliliğini korumaktadır ancak moleküler alanda over kanseri ile ilgili bilgilerimiz arttıkça moleküler sınıflama daha ön plana çıkacaktır. Gelecekte genomik ve moleküler veriler rasyonel tedavi seçimine daha çok yardımcı olacaktır. Moleküler sınıflamanın en büyük kısıtlılığı ise over tümörlerinde klonal evrim ve direncin hızlıca gelişmesidir. Serviks kanserinde öne çıkan moleküler belirteç matris metalloproteazların aşırı ekspresyonudur ancak moleküler değerlendirmesindeki kısıtlılıktan dolayı klinik pratikte kullanımı da kısıtlıdır. Servikal premalign lezyonlarda p16INK4a, Ki-67 ve

ProExC'nin kanser progresyonunu belirlemede kullanılacak moleküllerdir. Endometrium kanserinde HER-2 amplifikasyonu, PI3K-AKT, MMR proteinleri, POLE mutasyonu, P53 mutasyonu, PTEN kaybı prognostik değeri olan moleküler belirteçlerdir. Moleküler değerlendirme endometrium kanserinin 2023 yılında güncellenen FIGO evrenmesinde yerini almıştır. Tüm endometriyal kanserlerin yaklaşık %10'unda bir DNA onarım geni olan DNA polimeraz epsilon (POLE) geninde mutasyonlar vardır. Ancak POLE mutasyonlarına sahip endometriyal kanserleri olan kadınlarda, tümörler çok olumsuz özelliklere sahip gibi görünse bile neredeyse hiç nüks veya kansere bağlı ölüm görülmez. Ek tedavinin (radyasyon ve kemoterapi) bu kadınlarda sağkalımı etkilemediği görülmektedir. Endometrial kanserlerin moleküler özelliklerine göre özenle sınıflandırılması, prognoz hakkında bilgi vermek ve tedaviyi/tedavi yapılmamasını yönlendirmek için değerli bilgiler sağlar. Günümüzde POLE mutasyonunun mükemmel prognozla, p53 mutasyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu ve hastalarda evreyi bir üst basamağa taşıdığı görülmektedir. Moleküler belirteçlerin klinik olarak en çok kabul gördüğü jinekolojik kanser endometrial kanserdir. Evreleme ve adjuvan tedaviye direk olarak etkisi bulunmaktadır. Over kanserinde ise PARP inhibitörlerinin kullanılmasıyla idame tedavinin yönlendirilmesinde moleküler belirteçler kullanılmaktadır. Serviks kanserinde moleküler belirteçlerin kullanımı henüz çok sınırlıdır (25-29).

Jinekolojik kanserlerin onkogenezinde etkili moleküler mekanizmalar konusundaki bilgilerimiz geçen yüzyıla oranla inanılmaz ölçüde artmıştır. Her geçen gün farklı tedavi edici ajanlar geliştirilmektedir. Jinekolojik tümörlerin gelişimine ilişkin veriler arttıkça hastaların tanı,

tedavi ve izlemindeki sorunlar giderilecek ve pek çok tümörde kür sağlanma şansı doğacaktır.

## BİLDİRİMLER

Derlememiz 15- 17 Aralık 2023'de Çeşmede düzenlenen 11. Onkolojide arayışlar sempozyumu ana sunumlarından biridir.

Çıkar çatışması: YOK

Finansal Destek: YOK

Etik kurul onayı: Derleme olduğu için gerekmemektedir.

Yazar Katkıları: Fikir: GD, SE, UV, Tasarım: GD, SE, UV, Literatür tarama: GD, SE, UV, Yazma: GD, SE, UV. Eleştirel inceleme: GD, UV.

## KAYNAKLAR

1. Şahin F. Jinekolojik kanserlerde genetik. Türk jinekolojik onkoloji dergisi 2009; 12(1), 1-9.
2. Engeland K. Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling. Cell Death Differ 2022; 29(5): 946-960. doi: 10.1038/s41418-022-00988-z.
3. Diniz G. Temel kavramlar: DNA hasarı-DNA onarımı-instabilite. Eds: Aktaş S, Alakavuklar M. Klinisyenler İçin Temel Onkoloji. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.14- 22.
4. Tok F, Koçyiğit Kaymakçoğlu B. Kanser tedavisinde yeni bir yaklaşım: Poli (ADP-riboz) polimeraz-1 inhibitörleri. Clinical and Experimental Health Sciences 2015; 5(1): 41-52. Doi: 10.5455/musbed.20141015015238
5. Ali A, Li X. Oncogenic Molecular Pathways: Mechanisms, Mutations and Inhibitors. Ann Hematol Oncol 2016; 3(8): 1108.
6. Song Y, Pan S, Li K, Chen X, Wang ZP, Zhu X. Insight into the role of multiple signaling pathways in regulating cancer stem cells of gynecologic cancers, Seminars in Cancer Biology 2022; 85: 219-233. Doi: 10.1016/j.semcan.2021.06.001.
7. Brasseur K, Gévry N, Asselin E. Chemoresistance and targeted therapies in ovarian and endometrial cancers. Oncotarget 2017; 8(3): 4008-4042. doi: 10.18632/oncotarget.14021.
8. Burmeister CA, Khan SF, Schäfer G, Mbatani N, Adams T, Moodley J, Prince S. Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives. Tumour Virus Res 2022;13:200238. doi: 10.1016/j.tvr.2022.200238.
9. Badr RE, Walts AE, Chung F, Bose S. BD ProEx C: a sensitive and specific marker of HPV-associated squamous lesions of the cervix. Am J Surg Pathol. 2008;32(6):899-906. doi: 10.1097/PAS.0b013e31815bbb69.

10. Sun H, Shen K, Cao D. Progress in immunocytochemical staining for cervical cancer screening. *Cancer Manag Res.* 2019;11:1817-1827. DOI: 10.2147/CMAR.S195349.
11. Li M, Yang J, Liu K, Yang J, Zhan X, Wang L, Shen X, Chen J, Mao Z. p16 promotes proliferation in cervical carcinoma cells through CDK6-HuR-IL1A axis. *J Cancer.* 2020;11(6):1457-1467. doi: 10.7150/jca.35479.
12. Lubowicka, E., Zbucka-Kretowska, M., Sidorkiewicz, I. et al. Diagnostic Power of Cytokine M-CSF, Metalloproteinase 2 (MMP-2) and Tissue Inhibitor-2 (TIMP-2) in Cervical Cancer Patients Based on ROC Analysis. *Pathol Oncol Res* 2020; 26, 791–800 Doi: 10.1007/s12253-019-00626-z
13. Priyanka D, Arunachalam S, Amitkumar K, John JJ, Sudalaimuthu M. An Immunohistochemical Study on Ki-67 Expression in Squamous Cell Carcinomas of Cervix With Clinicopathological Correlation. *Cureus* 2023;15(1):e34155. doi: 10.7759/cureus.34155.
14. Shi Q, Xu L, Yang R, Meng Y, Qiu L. Ki-67 and P16 proteins in cervical cancer and precancerous lesions of young women and the diagnostic value for cervical cancer and precancerous lesions. *Oncol Lett* 2019;18(2):1351-1355. doi: 10.3892/ol.2019.10430.
15. Ding L, Song L, Zhao W, Li X, Gao W, Qi Z and Wang J. Predictive value of p16INK4a, Ki-67 and ProExC immuno-qualitative features in LSIL progression into HSIL. *Exp Ther Med* 2020; 19: 2457-2466.
16. Wang P-H, Ko J-L, Yang S-F, et al. Significant Relation of Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-2 and Its Combination With Matrix Metalloproteinase-2 to Survival of Patients With Cancer of Uterine Cervix. *Reproductive Sciences* 2011;18(8):798-808. doi:10.1177/1933719111398143.
17. Chen W, Huang S, Shi K, Yi L, Liu Y, Liu W. Prognostic Role of Matrix Metalloproteinases in Cervical Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Control.* 2021;28:10732748211033743. doi: 10.1177/10732748211033743.
18. Caserta, D.; De Marco, M.P.; Besharat, A.R.; Costanzi, F. Endocrine Disruptors and Endometrial Cancer: Molecular Mechanisms of Action and Clinical Implications, a Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 2956. <https://doi.org/10.3390/ijms23062956>
19. Berg, H.F., Engerud, H., Myrvold, M. et al. Mismatch repair markers in preoperative and operative endometrial cancer samples; expression concordance and prognostic value. *Br J Cancer* 2023; 128, 647–655 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02063-3>
20. Vermij L, Horeweg N, Leon-Castillo A, Rutten TA, Mileshkin LR, Mackay HJ, Leary A, Powell ME, Singh N, Crosbie EJ, et al. HER2 Status in High-Risk Endometrial Cancers (PORTEC-3): Relationship with Histotype, Molecular Classification, and Clinical Outcomes. *Cancers.* 2021; 13(1):44. <https://doi.org/10.3390/cancers13010044>.
21. Margul D, Yu C, AlHilli MM. Tumor Immune Microenvironment in Gynecologic Cancers. *Cancers.* 2023; 15(15):3849. <https://doi.org/10.3390/cancers15153849>
22. Zhang, B., Chen, F., Xu, Q. et al. Revisiting ovarian cancer microenvironment: a friend or a foe?. *Protein Cell* 9, 674–692 (2018). <https://doi.org/10.1007/s13238-017-0466-7>
23. Diniz G, Yaşın Y, Çoban C, Evcimen Ş, Karakayalı M. Bağışıklık Sistemi: Güvenilir Bir Dost mu, İşbirlikçi Bir Düşman mı? *Forbes Tıp Dergisi* 2022; 3(1): 1-9. Doi: 10.4274/forbes.galenos.2021.30974.
24. Solakoglu Kahraman D, Diniz G, Sayhan S, Sayar C, Ayaz D, Gokcu M, Karadeniz T. The prognostic significance of pd1 and foxp3 expressions in tumor cells and the tumor microenvironment of ovarian epithelial tumors. *Int J Clin Exp Pathol* 2018; 11(8): 3884–3890.
25. GeorgesA, Auguste A, Bessie`re L, Vanet A, Todeschini AL, Veitia RA. FOXL2: A central transcription factor of the ovary. *Journal of Molecular Endocrinology* 2014; 52(1): R17–R33. DOI: 10.1530/JME-13-0159.
26. Han LM, Weiel JJ, Longacre TA, Folkins AK. DICER1-associated Tumors in the Female Genital Tract: Molecular Basis, Clinicopathologic Features, and Differential Diagnosis. *Advances In Anatomic Pathology* 2022; 29(5): 297-308. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000351
27. McAlpine JN, Chiu DS, Nout RA, Church DN, Schmidt P, Lam S, et al. Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations: An individual patient data meta-analysis. *Cancer* 2021; 127(14): 2409-2422. Doi: 10.1002/cncr.33516.
28. D Ayaz, G Diniz, S Sayhan, O Kaya, DS Kahraman, T Karadeniz, M Sancı. The clinicopathologic significance of the ARID1A expression in ovarian epithelial tumors. *EJGO* 2019; 40 (4): 567-571. Doi: 10.12892/ejgo4467.2019.
29. Wu, Y., Xu, S., Cheng, S. et al. Clinical application of PARP inhibitors in ovarian cancer: from molecular mechanisms to the current status. *J Ovarian Res* 16, 6 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01094-5>.