

***KINAZOLİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN OLASI SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN ENDOMETRİYUM KANSER HÜCRELERİNDE ARAŞTIRILMASI**
INVESTIGATION OF POSSIBLE CYTOTOXIC EFFECTS OF QUINAZOLINE DERIVATIVE COMPOUNDS ON ENDOMETRIUM CANCER CELLS

Büşra KARACA¹, Elçin BAKIR², Ayşe EKEN²

¹Erciyes Üniversitesi, Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi, 38280 Kayseri

²Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 38280 Kayseri

ÖZ

Amaç: Endometriyum kanseri, Türkiye’de ve dünya genelinde mortalitesi en yüksek olan jinekolojik kanserlerden biridir. Son yıllarda kinazolin türevi maddelerin antikanser etkilerine olan ilgi artmış olmasına rağmen endometriyum kanser üzerine etkileri bilinmemektedir. Bu amaçla, antihipertansif ilaç olarak kullanılan doksazosin ile antineoplastik bir ilaç olan erlotinib gibi kinazolin türevlerinin endometriyum kanser hücrelerinde (RL95-2) olası sitotoksik etkilerini araştırdık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda, (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)2,5-difenil tetrazolyum bromür (MTT) yöntemi ile insan endometriyum kanser (RL95-2) hücrelerinin doksazosine, erlotinibe ve pozitif kontrol olarak tamoksifene 0,01 -100 µM doz aralığında 24 ve 48 saatlik maruziyeti takiben hücrelerin %’de canlılığına göre maddelerin sitotoksitesi belirlendi ve IC₅₀ değerleri hesaplandı.

Bulgular: Elde edilen bulgulara göre doksazosin, erlotinib ve tamoksifen’in RL95-2 hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri gözlemlendi. IC₅₀ değerleri 24 saatlik maruziyet için sırasıyla 50,05±1,48, 18,87±2,46 ve 56,75±2,94 µM ve 48 saatlik maruziyet için sırasıyla 52,42±2,88, 9,51±1,27 ve 49,82±4,43 µM olarak belirlendi.

Sonuç: RL95-2 hücre hattında sitotoksik etkileri gözlenen doksazosin ve erlotinibin endometriyum kanser tedavisi için potansiyel antikanser ajan olarak umut verici olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Doksazosin, erlotinib, sitotoksite, endometriyum kanseri

ABSTRACT

Objective: Endometrium cancer is the one of gynecologic cancer that have highest mortality in the worldwide and Turkey. Although there has been growing interest on the anticancer effects of quinazoline-derived substances in recent years, the effects on endometrial cancer are unknown. For this purpose, we investigated the possible cytotoxic effects of quinazoline derivatives such as erlotinib used as antineoplastic and doxazosin as antihypertensive drug in endometrial cancer cells (RL95-2).

Materials and Methods: In our study, the cytotoxicity of the substances were determined by (3- (4,5-dimethylthiazol-2-yl) 2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) assay according to the viability (%) of the cells after 24 and 48 hours exposure of the human endometrial cancer cell (RL95-2) to doxazosin, erlotinib, and tamoxifen (as a positive control) at dose range from 0.01 to 100 µM and IC₅₀ values were calculated.

Results: According to findings, cytotoxic effects of doxazosin, erlotinib and tamoxifen on RL95-2 cells were observed. IC₅₀ values were determined as 50,05±1,48, 18,87±2,46 and 56,75±2,94 µM, respectively for 24-hour exposure and as 52,42±2,88, 9,51±1,27 and 49,82±4,43 µM, respectively for 48-hour exposure.

Conclusion: Doxazosin and erlotinib which observed cytotoxic effects in the RL95-2 cell line are thought to be promising as the potential anticancer agent for the treatment of endometrium cancer.

Keywords: Doxazosin, erlotinib, cytotoxicity, endometrium cancer

* Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDK-2017-7874 kodlu doktora tez araştırma projesi olarak desteklenmiştir ve doktora tez çalışmasından yapılmıştır.

Makale Geliş Tarihi : 27.12.2018

Makale Kabul Tarihi: 27.04.2019

Corresponding Author: Doç.Dr. Ayşe EKEN
Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 38280 Kayseri, Türkiye
Telefon: 90 352 2076666/ 28325
E-mail: aeken@erciyes.edu.tr

GİRİŞ

Kinazolin, benzen ve pirimidin halkasından oluşan heterosiklik bir bileşik olup doğal ve sentetik biyoaktif bileşikler arasında en yaygın yapılardan biridir (1, 2). Kinazolin türevi bileşiklerinin antikanser, antibakteriyel (3), anti-enflamatuvar (4), antimalaryal (5) ve antihipertansif (6) aktiviteleri gibi çeşitli biyolojik etkileri bulunmaktadır (7). Kinazolin türevi bileşiklerin antikanser etkileri, insan prostat karsinoma hücreleri (DU145, PC-3) (8), mesane kanser hücresi (HT1376) (9), glioblastoma hücreleri (LNT-229, U87MG) (10), retinoblastoma hücreleri (Y79, WERI) (11), yumurtalık karsinoma hücreleri (SKOV-3, OVCAR-3) (12), servikal kanser hücresi (HeLa) ve insan meme kanser hücresi (MCF-7) (13) ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda kullanılan kinazolin türevi olan doksazosin, selektif α 1-reseptör blokörü antihipertansif bir ilaçtır (12). Araştırmalarda doksazosin'in apoptoz indüksiyonu, kanser hücre büyüme inhibisyonu, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibisyonu, antianjiyojenik aktivasyonu gibi antikanser mekanizmaları öne sürülmektedir. Erlotinib ise EGFR tirozin kinazın aktif selektif bir inhibitörüdür, *in vitro* tümör hücre dizilerinde apoptozu uyardığı ve *in vivo* olarak sayısız insan tümör ksenograftına karşı anti-proliferatif etkinliğe sahip olduğu bilinmektedir (14). Endometriyum kanseri, ülkemizde ve dünya genelinde en sık görülen jinekolojik kanserlerden biridir. Kadın genital sistem kanserlerinin en sık (%45) görülenidir ve menopozdan sonra ağırlıklı olarak oluşur. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi Başkanlığı'nın 2004-2006 yıllarını kapsayan kanser verilerine göre endometriyum kanseri her 100000 kadın nüfusunun 5,38'inde görülmektedir (15). Obezite, erken yaşta menarş, ileri yaş, artmış endometriyal kalınlık ve hipertansiyon endometriyum kanseri için risk faktörleridir (16, 17).

Endometriyum kanseri genellikle iki tipe ayrılır. Tip I en yaygın olanıdır ve vakaların % 70'inden fazlasını temsil etmektedir. Tip I tümörler, yüksek seviyede östrojen uyarımı ile ilişkilidir ve endometriyoid adenokarsinoma olarak bilinirler. Bu tümörler genelde düşük derecelidirler, östrojen ve progesteron reseptörlerini ekspres ederler (18, 19). Tip II tümörler ise vakaların %10'unu temsil eder, yüksek dereceli ve papiller seröz veya şeffah hücreli olma eğilimindedir. Yüksek nüks ve metastaz riski taşırlar (19).

Evre I ve birinci derece endometriyum kanserinin çoğu cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilebilir olsa da, doğurganlığı korumak isteyen genç hastalar için uterusu koruyucu yaklaşımlar önem kazanmaktadır (20). Uygun cerrahi evrelendirme sonrasında; günümüzde hastalara radyoterapiden bağımsız olarak kemoterapi başlanması önerilmektedir. Bu sayede hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımda artış izlenmektedir (21).

Son yıllarda kinazolin türevi bileşiklerin antikanser etkilerine olan ilgi artmış olmasına rağmen endometriyum kanser üzerine etkileri bilinmemektedir. Bu konuda yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç olduğundan, çalışmamızda antihipertansif ilaç olarak kullanılan doksazosin ile antineoplastik bir ilaç olan erlotinib'in endometriyum kanser hücrelerinde (RL95-2) olası sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kimyasallar ve hücre hattı

Doksazosin, insülin, penicilin/streptomycin, trypsin-EDTA, (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)2,5-difenil tetrazolyum bromür- MTT, dimetilsülfoksit (DMSO) (Sigma Chemical Company, ABD), DMEM F-12 medium (Thermo Fisher Scientific, ABD), fetal sığır serumu (Biochrom GmbH, Almanya), erlotinib (Atabay Kimya San. ve Tic. A.Ş., Türkiye), tamoksifen (Assos Pharma, Türkiye), insan endometriyum kanser (RL95-2) hücre hattı Dr. Öğr. Üyesi A. Kübra Karaboğa Arslan (Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi)'dan temin edildi.

Hücre kültürü ve doz uygulama

RL95-2 hücreleri 37°C'de ve %5 CO₂ ile nemlendirilmiş ortamda büyütüldü ve çoğaltıldı. Hücrelerin 2,5 mM L-glutamin, 15 mM HEPEs, 0,5 mM sodyum piruvat ve 1200 mg/L sodyum bikarbonat içeren DMEM F-12 medium ortamında kültürü yapıldı. Tam büyüme ortamı oluşturmak için 0,005 mg/mL insülin ve %10 fetal sığır serumu eklendi. Her bir kuyucukta 10⁴ hücre olacak şekilde 96 kuyucuklu plaklara hücre ekimi yapıldı, kuyucuklara tutunması ve ortama uyum sağlaması için 24 saat inkübe edildi. Doksazosin ve tamoksifen 0,01 μ M, 0,1 μ M, 1 μ M, 10 μ M ve 100 μ M konsantrasyonlarında, erlotinib ise 0,01 μ M, 0,1 μ M, 1 μ M ve 10 μ M konsantrasyonlarında DMSO (%0,5) ile hazırlandı. Hücreler etkin maddelerin her bir konsantrasyonu ile 4 tekrarlı olacak şekilde uygulandı. Negatif kontrol olarak DMSO (%0,5) kullanıldı.

MTT test ile sitotoksitenin belirlenmesi

Hücrelerin 24 ve 48 saatlik etkin maddeler ile maruziyetinden sonra etkin madde çözeltileri hücrelerin üzerinden alındı ve her bir kuyucuğa MTT (0,5 mg/ml) çözeltilisinden 100 μ L eklenip 3 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra MTT çözeltilisi hücrelerin üzerinden alındı ve her bir kuyucuğa oluşan formazan kristallerini çözmek için 100 μ L DMSO eklendi. Yatay çalkalayıcıda plak 15 dakika süreyle çalkalandı. Spektrofotometrede 570 nm dalga boyunda örneklerin absorbans değerleri ölçüldü. Etkin maddelerin her bir konsantrasyonu için elde edilen absorbans değerinin kontrol absorbans değerine oranı 100 ile çarpılarak % hücre canlılığı ve hücrelerin %50'sini öldüren konsantrasyon (IC₅₀) değerleri ortalamaya±standart sapma şeklinde hesaplandı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz, SPSS18 paket programı kullanılarak yapıldı. Grupların normal dağılıma uygunluğu *Shapiro-Wilk* testi ile varyansların homojenliği ise *Levene* testi ile belirlendi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile gerçekleştirildi, ortalamaların kontrol grubu ile farklılıkları ise *LSD* testi ile yapıldı. Karşılaştırma verileri ve IC₅₀ değerleri ortalamaya±standart sapma şeklinde verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Etkin maddelerin RL95-2 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri MTT yöntemi ile belirlenmiş olup 24 ile 48 saatlik maruziyet sonuçları Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Buna göre, doksazosin uygulanan hücrelerde

Tablo 1. Etkin maddelerin RL95-2 hücrelerindeki 24 saatlik maruziyet sonucu sitotoksik etkileri.

	Doksazosin		Tamoksifen		Erlotinib	
	Ort±SS	p değeri	Ort±SS	p değeri	Ort±SS	p değeri
0,01 µM	107,12±14,81	0,219	93,79±8,31	0,385	101,88±22,30	0,828
0,1 µM	87,72±9,67*	0,041	96,82±9,67	0,654	125,54±5,42*	0,009
1 µM	84,47±7,52*	0,012	105,15±11,57	0,470	92,49±13,25	0,392
10 µM	75,40±2,43**	0,000	104,15±16,92	0,559	76,55±4,86*	0,015
100 µM	8,09±0,26**	0,000	9,47±1,15**	0,000		

Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma. Anlamlılık * $p<0,05$ ve ** $p<0,001$ olarak kabul edilmiştir. Hücre canlılığı kontrole göre değerlendirilmiştir.

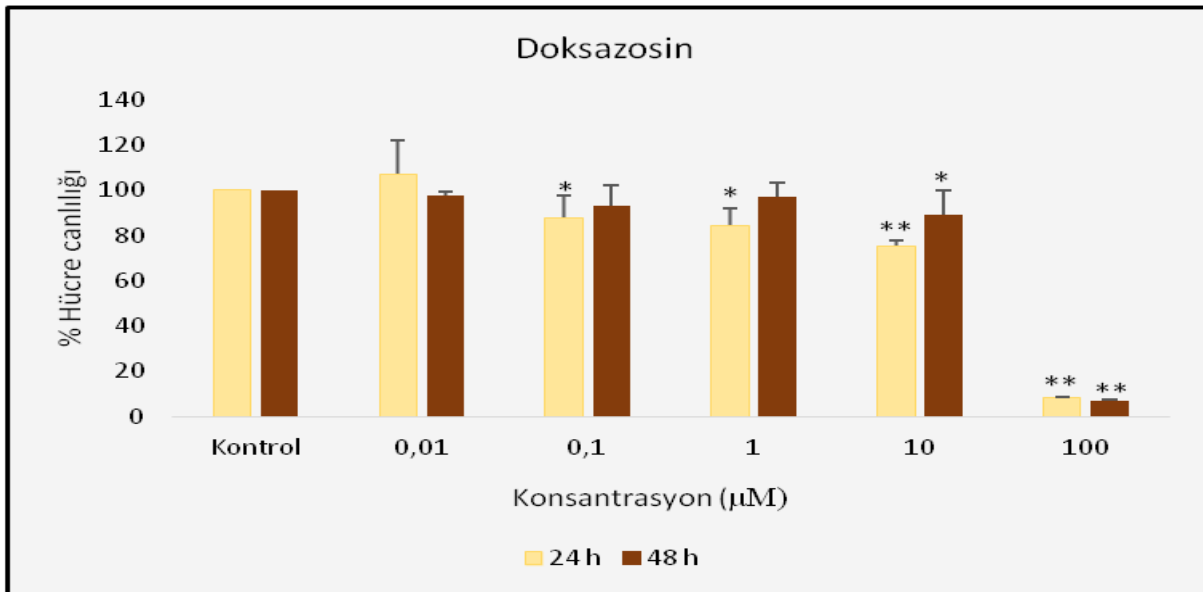
Tablo 2. Etkin maddelerin RL95-2 hücrelerindeki 48 saatlik maruziyet sonucu sitotoksik etkileri.

	Doksazosin		Tamoksifen		Erlotinib	
	Ort±SS	p değeri	Ort±SS	p değeri	Ort±SS	p değeri
0,01 µM	97,63±1,41	0,592	99,74±8,50	0,974	82,70±12,39*	0,006
0,1 µM	93,29±8,58	0,141	86,49±19,56	0,103	85,72±7,58*	0,019
1 µM	96,76±6,51	0,466	96,28±12,29	0,641	72,63±7,09**	0,000
10 µM	89,35±10,46*	0,025	78,79±11,61*	0,015	48,36±5,63**	0,000
100 µM	7,06±0,41**	0,000	6,39±0,28**	0,000		

Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma. Anlamlılık * $p<0,05$ ve ** $p<0,001$ olarak kabul edilmiştir. Hücre canlılığı kontrole göre değerlendirilmiştir.

24 saatlik maruziyette 0,1 ve 1 µM dozlarında hücre canlılığı anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$), 10 ve 100 µM dozlarında ise hücre canlılığı önemli derecede azaldı ($p<0,001$). 48 saatlik maruziyette ise 10 µM dozda hücre

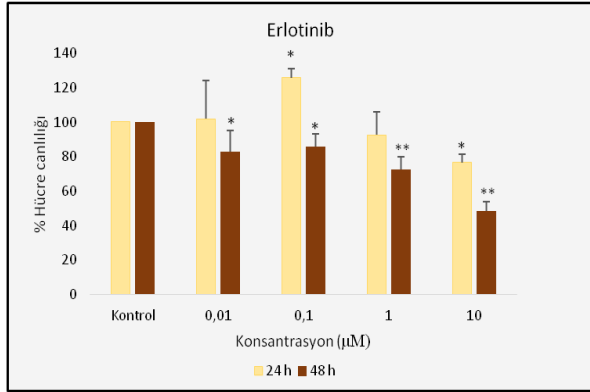
canlılığı anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$), 100 µM dozda ise hücre canlılığı önemli derecede azaldı ($p<0,001$) (Şekil 1). Erlotinib uygulanan hücrelerde 24 saatlik maruziyette 0,1 ve 10 µM dozlarında hücre canlılığında



Şekil 1. Doksazosinin RL95-2 hücrelerindeki sitotoksik etkileri.

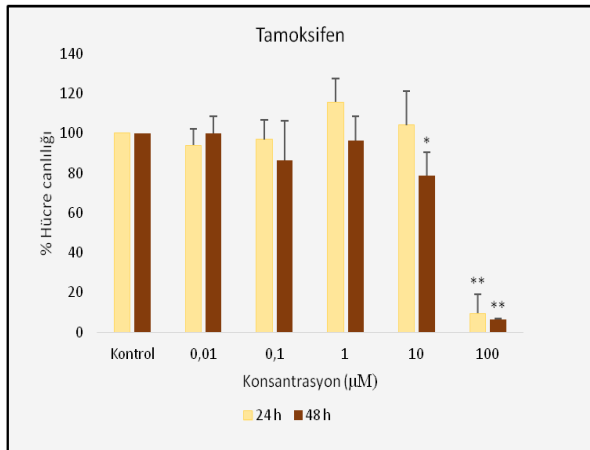
Hücre canlılığı kontrole göre değerlendirildi. Anlamlılık * $p<0,05$ ve ** $p<0,001$ olarak kabul edildi.

anlamli bir azalma gözlemlendi ($p<0,05$). 48 saatlik maruziyette ise $0,01 \mu\text{M}$ ve $0,1 \mu\text{M}$ dozlarda hücre canlılığında anlamlı olarak azalma görüldü ($p<0,05$), $1 \mu\text{M}$ ve $10 \mu\text{M}$ dozlarda ise hücre canlılığında önemli derecede azalma gözlemlendi ($p<0,001$) (Şekil 2). Tamoksifen uygulama



Şekil 2. Erlotinibin RL95-2 hücrelerindeki sitotoksik etkileri. Hücre canlılığı kontrole göre değerlendirilmiştir. Anlamlılık $*p<0,05$ ve $**p<0,001$ olarak kabul edilmiştir.

nan hücrelerde 24 saatlik maruziyette $100 \mu\text{M}$ dozda hücre canlılığı oldukça anlamlı olarak azaldı ($p<0,001$). 48 saatlik maruziyette ise $10 \mu\text{M}$ dozda hücre canlılığında anlamlı olarak azalma görüldü ($p<0,05$), $100 \mu\text{M}$ dozda ise hücre canlılığının önemli derecede azaldığı belirlendi ($p<0,001$) (Şekil 3). Doksazosin, erlotinib ve



Şekil 3. Tamoksifenin RL95-2 hücrelerindeki sitotoksik etkileri. Hücre canlılığı kontrole göre değerlendirilmiştir. Anlamlılık $*p<0,05$ ve $**p<0,001$ olarak kabul edilmiştir.

tamoksifen için 24. ve 48. saatlik maruziyet sonucu IC_{50} değerleri hesaplandı ve Tablo 3'te gösterildi.

Tablo 3. Etkin maddelere ait IC_{50} değerleri.

IC_{50} değerleri (μM)*	24 h	48 h
Doksazosin	$50,05 \pm 1,48$	$52,42 \pm 2,88$
Erlotinib	$18,87 \pm 2,46$	$9,51 \pm 1,27$
Tamoksifen	$56,75 \pm 2,94$	$49,82 \pm 4,43$

*Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kinazolin türevi ilaçların sitotoksik etkileri farklı hücre hatları ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada insan endometriyum kanser hücresinde (RL95-2)

de benzer etkiler gözlemlenmiş olup 24 saatlik maruziyette IC_{50} değerleri doksazosin, erlotinib ve tamoksifen için sırasıyla $50,05 \pm 1,48$, $18,87 \pm 2,46$ ve $56,75 \pm 2,94 \mu\text{M}$; 48 saatlik maruziyette ise $52,42 \pm 2,88$, $9,51 \pm 1,27$ ve $49,82 \pm 4,43 \mu\text{M}$ olarak tespit edilmiştir. Çalışma sonuçlarımızın doksazosinin farklı hücre hatlarında farklı konsantrasyonları ile yapılan çalışmalar ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. Hui ve ark. doksazosinin 20, 25 ve $30 \mu\text{M}$ dozlarında 48 saatlik maruziyeti sonucunda ER pozitif MCF-7 hücrelerinde proliferasyonu %30-70 oranında, ER negatif MDA-MB231 hücrelerinde ise %20-60 oranında azalttığını ve apoptozu indüklediğini belirlemişlerdir (22). Benning ve Kyprianou, doksazosin'in insan prostat tümör epitel hücrelerine karşı apoptotik etkisini belirlemişler ve prostat kanser tedavisinde doksazosin kullanımının potansiyel terapötik önemi olabileceğini vurgulamışlardır (23). Cal ve ark., doksazosinin prostat kanser hücre hatlarında (DU145 ve PC-3) sitotoksik etkisini tespit etmişler ve prostat kanser tedavisinde yeni bir sitotoksik ajan olarak kullanılabileceğini önermişlerdir (8). Park ve ark., doksazosinin insan overyan kanser hücresinde hücre proliferasyonunu, migrasyonunu, invazyonunu, tümör vaskülarizasyonunun baskılandığını ve tümör büyümesinin azalttığını belirlemişlerdir (12). El-Sharkawi ve ark., doksazosinin serviks (HeLa), hepatik (HepG2) ve meme (MCF-7) kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkisini değerlendirdikleri çalışmada, 72 saatlik maruziyet sonucu IC_{50} değerlerini sırasıyla $14,9 \pm 48,5$, $104,4 \pm 115,7$, $86,6 \pm 158,5 \mu\text{M}$ olarak tespit etmişlerdir (13).

Erlotinib ile elde edilen sonuçlarımızın diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür. Shao ve ark., erlotinib'in retinoblastoma hücrelerinde (Y79 ve WERI) apoptozu indüklediğini, proliferasyonu inhibe ettiğini ve tümör baskılayıcı etkisini *in vivo* ve *in vitro* çalışma ile göstermişlerdir. Bu hücrelerde 72 saatlik maruziyet sonucu IC_{50} değerlerini sırasıyla $0,89 \mu\text{M}$ ve $2,05 \mu\text{M}$ olarak belirlemişlerdir (24). Pankreatik kanser hücre hattında (BxPC-3) erlotinibin farklı konsantrasyonları (2, 5, 10 ve $20 \mu\text{M}$) ile 48 saatlik inkübasyon yapılan bir çalışmada, yüzde inhibisyon oranları sırasıyla 20,18, 38,73, 53,44 ve 65,50 olarak tespit edilmiştir (25).

Tamoksifen ile hormonal tedavi, ileri evre endometriyum kanser için alternatif bir tedavidir (26). Çalışmamızda tamoksifenin $100 \mu\text{M}$ dozda hücre canlılığında önemli derecede azaldığı belirlendi. Castro-Rivera ve Safe, tamoksifenin $1 \mu\text{M}$ dozda endometrial kanser hücre (HEC1A) çoğalmasını azalttığını bildirmişlerdir (27). Meme kanseri hücre hatlarının (MCF-7, BT-20 ve MDA-MB-231) tamoksifen ile 24 saat muamele edildiği bir çalışmada, IC_{50} değerleri yaklaşık olarak $9-10 \mu\text{M}$ olarak belirlenmiştir (28). Ayrıca, elde ettiğimiz verilere göre doksazosinin pozitif kontrol olarak kullandığımız tamoksifen ile benzer sonuçlar gösterdiği görüldü.

Sonuç olarak, doksazosin ve erlotinib ilaçlarının endometriyum kanser tedavisi için potansiyel antikanser ajan olarak umut vaat ettiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Selvam TP, Kumar PV. Quinazoline marketed drugs – A Review. Research in Pharmacy 2011; 1(1):1-21.
- Marzaro G, Guiotto A, Chilin A. Quinazoline derivatives as potential anticancer agents: a patent

- review (2007-2010). Expert Opinion on Therapeutic Patents 2012; 223-252.
3. Tang B, Wei M, Niu Q, et al. Antimicrobial activity of quinazolin derivatives of 1,2-di(quinazolin-4-yl) diselane against mycobacteria. BioMed Research International 2017; Article ID 5791781,7 pages.
 4. Alagarsamy V, Raja Solomon V, Murugan M, et al. Synthesis of 3-(2-pyridyl)-2-substituted-quinazolin-4(3H)-ones as new analgesic and anti-inflammatory agents. Biomed Pharmacother 2008; 62:454-461.
 5. Fröhlich T, Reiter C, Ibrahim MM, et al. Synthesis of novel hybrids of quinazoline and artemisinin with high activities against *Plasmodium falciparum*, human cytomegalovirus, and leukemia cells. ACS Omega 2017; 2:2422-2431.
 6. Patane S. Insights into cardio-oncology: polypharmacology of quinazoline-based α 1-adrenoceptor antagonists. World Journal Cardiology 2015; 7(5):238-242.
 7. Ravez S, Castillo-Aguilera O, Depreux P, Goossens L. Quinazoline derivatives as anticancer drugs: a patent review (2011- present). Expert Opinion on Therapeutic Patents 2015; 25(7):789-804.
 8. Cal C, Uslu R, Gunaydin G, Ozyurt C, Omay SB. Doxazosin: a new cytotoxic agent for prostate cancer? BJU International 2000; 85:672-675.
 9. Siddiqui EJ, Shabbir M, Thompson CS, et al. Growth inhibitory effect of doxazosin on prostate and bladder cancer cell. Is the serotonin receptor pathway involved? Anticancer Res 2005; 25:4281-4286.
 10. Staudacher I, Jehle J, Staudacher K, et al. Herg K⁺ channel-dependent apoptosis and cell cycle arrest in human glioblastoma cells. PLoS ONE 2014; 9 (2):e88164,1-10.
 11. Shaoa Y, Yua Y, Zong R, et al. Erlotinib has tumor inhibitory effect in human retinoblastoma cells. Biomed Pharmacother 2017; 85:479-485.
 12. Park MS, Kim BR, Dong SM, et al. The antihypertension drug doxazosin inhibits tumor growth and angiogenesis by decreasing VEGFR-2/ Akt/mTOR signaling and VEGF and HIF-1 α expression. Oncotarget 2014; 5:4935-4944.
 13. El-Sharkawi FZ, El-Shemy HA, Khaled HM. Possible anticancer activity of rosuvastatine, doxazosin, repaglinide and oxcabazepin. Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15:199-203.
 14. Oza AM, Eisenhauer EA, Elit L, et al. Phase II study of erlotinib in recurrent or metastatic endometrial cancer: NCIC IND-148. J Clin Oncol 2008; 26:4319-4325.
 15. Uçar T, Bekar M. Türkiye'de ve dünyada jinekolojik kanserler. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2010; 13(3):55-60.
 16. Gao J, Tian J, Lv Y, et al. Leptin induces functional of cyclooxygenase-2 through JAK2/STAT3, MAPK/ERK, and PI3K/AKT pathways in human endometrial cancer cells. Cancer Sci 2009; 100:389-395.
 17. Sümer D, Yenicesu AG, Boztosun A, ve ark. Benign ve malign endometriyal patolojilerin klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması. Cumhuriyet Tıp Dergisi 2014; 36:51-56.
 18. Ülker V, Dursun P, Ayhan A. Endometrium kanserinin dünü, bugünü, yarını. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics 2014; 7(3):1-12.
 19. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and management of endometrial cancer. Am Fam Physician 2016; 93(6):468-474.
 20. Yang HC, Liu JC, Liu FS. Fertility-preserving treatment of stage IA, well-differentiated endometrial carcinoma in young women with hysteroscopic resection and high-dose progesterone therapy. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology 2019; 58: 90-93
 21. Ortaç UF, Varlı B, Taşkın S. Endometrium kanseri: İleri evre ve nüks olgularda yönetim. Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology Obstetrics Special Topics 2014; 7(3):84-90.
 22. Hui H, Fernando MA, Heaney AP. The α 1-adrenergic receptor antagonist doxazosin inhibits EGFR and NF- κ B signalling to induce breast cancer cell apoptosis. Eur J Cancer 2008; 44:160-166.
 23. Benning CM, Kyprianou N. Quinazoline-derived α 1-adrenoceptor antagonists induce prostate cancer cell apoptosis via an α 1-adrenoceptor-independent action. Cancer Res 2002; 62:597-602.
 24. Shao Y, Yu Y, Zong R, Quyang L, He H, Zhou Q, Pei C. Erlotinib has tumor inhibitory effect in human retinoblastoma cells. Biomed Pharmacother 2017; 85:479-485.
 25. Hao J, Yang X, Ding X, et al. Paeoniflorin potentiates the inhibitory effects of erlotinib in pancreatic cancer cell lines by reducing ErbB3 phosphorylation. Scientific Reports 2016; 6:32809.
 26. Dogan S, Dogan NU. Endometriyum kanserinde targeted terapiler. J Clin Anal Med 2014; 5(suppl 2):259-263.
 27. Castro-Rivera E, Safe S. Estrogen- and antiestrogen-responsiveness of HEC1A endometrial adenocarcinoma cells in culture. J Steroid Biochem Molec Biol 1998; 64(5):5-6:287-295.
 28. Mandlekar S, Yu R, Tan TH, Kong ANT. Activation of caspase-3 and c-Jun NH2-terminal kinase-1 signaling pathways in tamoxifen-induced apoptosis of human breast cancer cells. Cancer Research 2000; 60:5995-6000.