T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OVER KANSERİ TANISI ALMIŞ HASTALARDA KARSİNOGENEZ MARKERLARININ PROGNOSTİK ROLÜNÜN META ANALİTİK OLARAK ARAŞTIRILMASI

Yüksel KÜÇÜKZEYBEK
ORCID: 0000-0003-3173-7999

ONKOLOJİ ANABİLİM DALI

TEMEL ONKOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

İZMİR
AĞUSTOS 2023

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD.2014970080

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OVER KANSERİ TANISI ALMIŞ HASTALARDA KARSİNOGENEZ MARKERLARININ PROGNOSTİK ROLÜNÜN META ANALİTİK OLARAK ARAŞTIRILMASI

Yüksel KÜÇÜKZEYBEK
ORCID: 0000-0003-3173-7999

ONKOLOJİ ANABİLİM DALI

TEMEL ONKOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

Tez Danışmanı:Prof Dr Mustafa Oktay TARHAN
ORCID: 0000-0002-1380-9736
İkinci Danışman:Prof Dr Yasemin BAŞBINAR
ORCID: 0000-0001-9439-2217

İZMİR
AĞUSTOS 2023

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum "**Over Kanseri Tanısı Almış Hastalarda Karsinogenez Markerlarının Prognostik Rolünün Meta Analitik Olarak Araştırılması** " başlıklı Doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza
Adı Soyadı: Yüksel Küçükzeybek
Tarih:

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ III

ŞEKİLLER DİZİNİ IV

GRAFİKLER DİZİNİ VII

SİMGELER VE KISALTMALAR VII

ÖZET X

ABSTRACT XII

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 3

2.1 Epidemiyoloji 3

2.2 Risk Faktörleri 3

2.3 Over Kanseri Önleme 8

2.4 Histopatolojik Özellikler 9

2.5 Over Kanseri Karsinogenezi 18

2.6 Tarama, Hastalığın Prezentasyonu ve Evrelendirilmesi 23

2.7 Klinik Semptom/Belirtilerle Başvuran Hastalarda Biyobelirteçler 26

2.8 Prognoz ve Biyobelirteçlerin Önemi 30

3.GEREÇ VE YÖNTEM 55

3.1 Araştırma Tipi 55

3.2 Araştırmanın nın amanı ve Planı 55

3.3 Araştırmanın Değişkenleri 55

3.4 Veri Toplama Araçları 56

3.4 Verilerin Analizi 56

3.5 Veri Toplama Araçları 57

3.6 Araştırmanın Sınırlılıkları 57

3.7 Etik Kurul Onayı 57

4.BULGULAR 59

5.TARTIŞMA 666

6.SONUÇ VE ÖNERİLER 854

7.KAYNAKLAR 86

8.EKLER 101

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Over Kanserinin Histopatolojik Alt Tipleri ve Genel Özellikleri 12

Tablo 2. FIGO 2014 Over Kanseri Evrelemesi 25

Tablo 3. Araştırma Planı 555

Tablo 4. Yayın kalitesi değerlendirme 61

Tablo 5. Yayın Yanlılığı Özet İstatistikler 622

Tablo 6. Rastgele Etki Modeline Ait İstatistik Değerler 622

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil - 1. Over karsinogenezinin genişletilmiş dualistik modeli 111

Şekil - 2: Epitelyal over kanserinin patogenezinde gözden geçirilmiş dualistik model 11

Şekil - 3: Epitelyal over kanserinin histolojik alt tipleri..... 133

Şekil - 4: Over karsinogenezi 199

Şekil - 5: Yüksek dereceli over kanseri gelişiminde p53 20

Şekil - 6: Ovulasyon ve retrograd menstrüasyon ile genetik değişiklikler ve bilinen dönüşüm mekanizması 211

Şekil - 7: Over Karsinogenezinde Luteal Faz Progesteronun Önemi..... 222

Şekil - 8: Evre 4 Over Kanseri Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemeleri 244

Şekil - 9: Over Kanserinde Cerrahi Evrelendirme..... 255

Şekil - 10: Yüksek Dereceli Over Kanserinde Genetik Heterojenite 322

Şekil - 11: Kanser Genom Atlasından pan-Cancer analizinde temsil edilen over kanserindeki yaygın genetik değişiklikler..... 333

Şekil - 12: P53 proteinin yapısı 355

Şekil - 13: İnsan TP53 geninin ekzon yapısı ve C-terminal olarak kesilmiş proteinleri kodlayan p53 ek varyantları 399

Şekil - 14: Farklı DNA hasarlarını takip eden P53 ağı..... 433

Şekil - 15: Farklı somatik TP53 mutasyon türlerinin oranını gösteren pasta grafik 455

Şekil - 16: Somatik ve germ hattı mutasyonlarının intron/ekzon dağılımları 466

Şekil - 17: Somatik ve germ hattı mutasyonlarının kodon dağılımları..... 477

Şekil - 18: Over kanserinde homolog rekombinasyon genleri ve yüzdeleri..... 499

Şekil - 19: Over kanserinde BRCA mutasyonları ve HRD sıklığı 50

Şekil - 20: DNA Onarım Mekanizmaları ve Over Kanseri 522

Şekil - 21: Kanser Genom Atlası PanCan 2018 veri setlerinde çeşitli primer hastalık bölgeleri ve histolojik alt tiplerde CCNE1 amplifikasyonunun yaygınlığı 533

Şekil - 22: CCNE1 amplifikasyonunun onkogenez üzerindeki etkisinin şematik gösterimi 544

Şekil - 23: Akış Şeması 588

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. TP53 (Forrest plot) 63

Grafik 2. TP53 (Funnel plot) 63

Grafik 3. HRD (Forrest plot) 644

Grafik 4. HRD (Funnel plot)..... 644

Grafik 5. Siklin E CCNE1 (Forrest plot) 65

Grafik 6. Siklin E CCNE1 (Funnel plot) 65

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFP	: Alfa Feta Protein
ARID1A	: AT Açısından Zengin Etkileşimli Alan İçeren Protein1A
ATM	: ATM Serin/Treonin Kinaz
BARD1	: BRCA1-İlişkili Ring Alanı Proteini 1
BRAF	: B-Raf Protoonkogen Serin Treonin Kinaz
BRCA1	: Meme Kanseri 1 Geni
BRCA2	: Meme Kanseri 2 Geni
BRIP1	: BRCA1 İle Etkileşime Giren Protein 1
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA19-9	: Karbonhidrat Antijeni 19-9
CCNE1	: Siklin E1
CEA	: Karsinoembriyojenik Antijen
CTNNB1	: Beta Katenin
DDSK	: Düşük Dereceli Seröz Karsinom
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EOK	: Epitelyal Over Kanseri
FDG PET BT	: Pozitron Emisyon Tomografi Bilgisayarlı Tomografi
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu

FT	: Fallop Tüpü
HE4	: İnsan Epididim Protein 4
HER2	: Reseptör Tirozin-Protein Kinaz Erbb-2
HRD	: Homolog Rekombinasyon Eksikliği
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
İHK	: İmmunhistokimyasal
KRAS	: Kirsten Rat Sarkoma Virüs
LDH	**:** L-Laktat Dehidrogenaz
MHS6	: Muts Homolog 6
MLH1	: Mutl Homolog 1
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	: Haberci Ribonükleik Asit
MSH2	: Muts Homolog 2
NCCN	: Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Birliği
NRAS	: NRAS Protoonkogen, Gtpaz
OYE	: Overin Yüzey Epiteli
PARP	: Poli ADP-Riboz Polimeraz
PAX8	: Paired Box Gene 8
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PMS2	: PMS1 Homolog 2

PTEN	: Fosfataz Tensin Homolog
RAD51	: RAD51 Rekombinaz
RAP80	: Reseptör İlişkili Protein 80
RHK	: Renal Hücreli Karsinoma
SBT	: Seröz Borderline Tümör
SMAD3	: SMAD Aile Üyesi 3
SNP	: Single Nükleotid Polimorfizm
STİK	: Seröz Tubal İntraepitelyal Karsinoma
STİL	**:** Seröz Tubal İntraepitelyal Lezyon
TAp73	: Tumor Protein P73
TNM	: Tümör, Nod, Metastaz Evreleme Sistemi
TP53	: Tümör Protein 53
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
YDSK	: Yüksek Dereceli Seröz Karsinom

OVER KANSERİ TANISI ALMIŞ HASTALARDA KARSİNOGENEZ MARKERLARININ PROGNOSTİK ROLÜNÜN META ANALİTİK OLARAK ARAŞTIRILMASI

Doktora Tezi

Yüksel KÜÇÜKZEYBEK

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Onkoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Ovaryen karsinogenez tip1 ve tip2 olarak ayrılmaktadır. Her iki tip karsinogenezde de çeşitli mutasyonların varlığı gösterilmiştir. Onkojenik mutasyonlar olarak düşünülen bu mutasyonların varlığının over kanseri tanısı alan hastalarda prognozla ilişkili ya da prognoz ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca Siklin E amplifikasyonu ve homolog rekombibasyon eksikliğinin de ovaryen karsinogenezde rol oynadığı gösterilmiştir. TP53, HRD ve CCNE1 epitelyal over kanserinde incelenen moleküler biyolojik parametrelerdir, ancak prognostik etkileri hala kesin değildir. Over karsinogenezinde rolü olduğu düşünülen TP53 mutasyonu, HRD ve CCNE1 amplifikasyonunun prognoza etkilerinin meta-analiz ile değerlendirilmesi planlandı.

Over karsinogenezinde rolü olduğu düşünülen TP53 mutasyonu, HRD ve CCNE1 amplifikasyonu ile ilgili çalışmaların taramaları PUBMED, EMBASE ve Cochrane arama motorlarından yapıldı. Araştırmaya dahil edilen çalışmaların ilk yazarın ismi, yayın yılı, ülke, çalışma tipi, çalışmaya dahil edilen hasta sayısı, over kanseri histolojik tipleri, over kanseri evresi, genel sağkalımlar, TP53 gen mutasyonu

saptama yöntemi, TP53 gen mutasyonu oranı, HRD oranları, CCNE1 amplifikasyon oranları kaydedildi.TP53 mutasyonunun, HRD nin, CCNE1 amplifikasyonunun genel sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi için Hazard ratiolar (HR) (CI %95) kaydedildi. TP53 mutasyonu, HRD ve CCNE1 amplifikasyonu ile sağkalım arasındaki ilişkiyi araştıran yayınlanmış çalışmalar belirlendi ve bu çalışmalar kaydedilerek ardından elde edilen verilerle meta-analiz yapıldı.

Tamamı retrospektif olmak üzere seröz tip over kanseri tanılı hastalarda TP53 mutasyonu için 17 (n:2377), HRD için 6(n:1700) ve CCNE1 amplifikasyonu için 6 (n:1203) bilimsel çalışma metanalize dahil edilmiştir. TP53 mutasyonu, HRD ve CCNE1 amplifikasyonunun genel sağkalım üzerindeki etkisi incelediğinde HRD ve CCNE1 amplifikasyonu ile anlamlı bir ilişki bulunmuştur (TP53 için HR1,24 [%95 CI 0,97-1,57],; HRD için HR 0,58 [%95 CI 0,50-0,67], ve CCNE1 HR 1,74 [%95 CI 1,14-2,66]).

Çalışmamızda epitelyal over kanserinde TP53mutasyonu, HRD ve CCNE1 amplifikasyonunun prognostik değerine ilişkin bir metaanaliz sunulmaktadır. Sonuçlarımız biyobelirteç olarak TP53'ün prognostik faktör olarak yararlı olma ihtimalinin düşük olduğunu göstermekle beraber HRD'nin ve Siklin E'nin over kanserindeki prognostik önemini ortaya koymuş oluyoruz. İleri evre over kanserinde nüks oranlarının yüksek oluşu iyi bir biyomarker ihtiyacını da kaçınılmaz kılmaktadır. Çalışmamız biyomarker analizi için iyi tanımlanmış, prospektif klinik araştırmalara ve prognostik faktör çalışmalarının sonuçlarının daha eksiksiz raporlanmasına olan ihtiyacı vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Ovaryen Neoplazm, Tümör Supresör Protein P53, Homolog Rekombinasyon, Siklin E

Tezin sayfa adedi:128

Danışman: Prof Dr Mustafa Oktay Tarhan

META ANALYTICAL INVESTIGATION OF THE PROGNOSTIC ROLE OF CARCINOGENESIS MARKERS IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER

Doctorate Thesis

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY HEALTH SCIENCE INSTITUTE

Department of Oncology

ABSTRACT

Ovarian carcinogenesis is divided into type 1 and type 2. The presence of various mutations has been shown in both types of carcinogenesis. There are studies showing that the presence of these mutations, which are thought to be oncogenic mutations, are associated or not associated with prognosis in patients diagnosed with ovarian cancer. Cyclin E amplification and homologous recombination deficiency have also been shown to play a role in ovarian carcinogenesis. TP53, HRD and CCNE1 are molecular biological parameters that have been studied in epithelial ovarian cancer, but their prognostic impact is still unclear. We planned to evaluate the prognostic effects of TP53 mutation, HRD and CCNE1 amplification, which are thought to be involved in ovarian carcinogenesis, by meta-analysis.

Studies on TP53 mutation, HRD and CCNE1 amplification, which are thought to be involved in ovarian carcinogenesis, were searched from PUBMED, EMBASE and Cochrane search engines. The name of the first author, year of publication, country, type of study, number of patients included in the study, ovarian cancer histologic types, ovarian cancer stage, overall survival, TP53 gene mutation detection method, TP53 gene mutation rate, HRD rates, CCNE1 amplification rates were recorded. Hazard ratios (HR) (CI 95%) were recorded to evaluate the effect of TP53 mutation, HRD, CCNE1 amplification on overall survival. Published studies

investigating the relationship between TP53 mutation, HRD and CCNE1 amplification and survival were identified and these studies were recorded and then meta-analyzed with the data obtained.

A total of 17 (n:2377) studies for TP53 mutation, 6 (n:1700) for HRD and 6 (n:1203) for CCNE1 amplification in patients with serous type ovarian cancer were included in the meta-analysis. When the effect of TP53 mutation, HRD and CCNE1 amplification on overall survival was analyzed, a significant association was found with HRD and CCNE1 amplification (HR 1.24 [95% CI 0.97-1.57] for TP53, HR 0.58 [95% CI 0.50-0.67] for HRD, and HR 1.74 [95% CI 1.14-2.66] for CCNE1).

We present a meta-analysis of the prognostic value of TP53mutation, HRD and CCNE1 amplification in epithelial ovarian cancer. Our results show that TP53 as a biomarker is unlikely to be useful as a prognostic factor, but we demonstrate the prognostic importance of HRD and Cyclin E in ovarian cancer. The high recurrence rates in advanced ovarian cancer make the need for a good biomarker inevitable. Our study emphasizes the need for well-defined, prospective clinical trials for biomarker analysis and more complete reporting of the results of prognostic factor studies.

Key words: Ovarian Neoplasm, Tumor Suppressor Protein P53, Homologous Recombination, Cyclin E

Page Number: 128

Advisor: Prof Dr Mustafa Oktay Tarhan

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Over kanseri epitelyal, germ hücreli ya da seks kord stromal hücreli olabilir. Over kanserlerinin yaklaşık %90'ı epitelyal orijinlidir. Kadınlarda görülme sıklığı bakımından ilk sıralarda yer almamasına rağmen, ölüme neden olan kanserler arasında beşinci sırada, jinekolojik kanserler arasında ilk sırada yer almaktadır(1). Ülkemizde ise jinekolojik maligniteler arasında ilk sırada yer almaktadır(2). Beş yıllık genel sağkalımları yaklaşık %49'dur. Over kanserine bağlı genel sağkalımın düşük seyretmesi tarama yapılamaması, uygun biyobelirteç bulunmaması, hastalık semptomlarının belirgin olmaması ile ilişkili olabilir. Sağkalımlar tanı sırasındaki evreye daha az oranda tanı yaşı, histolojik derece ve histolojik tipe bağlıdır(3). Klinikopatolojik özelliklerin sağkalıma katkısı belirlenmiş olmasına rağmen moleküler markerların rolü net değildir.

Ovaryen karsinogeneze göre tümörler tip1 ve tip2 olarak ayrılmaktadır. Tip1 başlığı altında endometrioid karsinom, düşük dereceli seröz karsinom (DDSK), şeffaf hücreli karsinom, müsinöz karsinom yer almaktadır. Tip2 başlığı altında yüksek dereceli seröz karsinom (YDSK), karsinosarkom, diferansiye olmayan karsinom yer almaktadır. Tip1 tümörlerde Fosfataz tensin homolog (PTEN), B-Raf Protoonkogen Serin Treonin Kinaz (BRAF), Kirsten Rat Sarkoma Virüs (KRAS), beta katenin (CTNNB1) mutasyonları, hepatosit nükleer faktör 1 beta aşırı ekspresyonu daha çok saptanmakta olup Tip2 tümörlerde daha az saptanmaktadır. Tip 2 tümörlerde Tümör Protein 53 geni (TP53) mutasyonu, Reseptör Tirozin-Protein Kinaz Erbb-2 (HER2) ve İnsan Lökosit Antijen-G aşırı ekspresyonu daha çok saptanmakta, Tip1 tümörlerde daha az saptanmaktadır(4). Over kanseri tanılı hastalarda erken evrede tanı konulsa da hastalık nüks oranları yüksektir. Nüks saptanan-ileri evre hastalıkta sağkalımlar düşük seyretmektedir(5). Tedavi kararı verilmesinde, tedavi planı yapılmasında yeni prognostik ve prediktif göstergelere ihtiyaç duyulmaktadır. TP53 mutasyonu over kanseri tanılı hastalarda saptanmaktadır. TP53 mutasyonu varlığının over kanseri prognozu üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar saptanmıştır. Uzun ya da kısa genel sağkalım ile ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi TP53 mutasyonunun prognoz üzerine etkisi olmadığını belirten makaleler de bulunmaktadır(6-8).

Ayrıca ovaryen karsinogenezde homolog rekombinasyon eksikliği (HRD) ve siklin E (CCNE1) amplifikasyonunun da rol oyanayabileceği gösterilmiştir. HRD ve CCNE1 amplifikasyonunun over kanserinde prognostik etklierini değerlendiren ve birbirinden farklı sonuçların açıklandığı çalışmalar da bulunmaktadır. Over karsinogenezinde rolü olduğu düşünülen bu moleküler değişikliklerin prognoza etkilerini belirlemek amacıyla metaanaliz yapılması planlandı. Bu metaanalizin amacı, ovaryen karsinogenezde rol alan biyomarker analizinin önemini vurgulamak ve mevcut literatürdeki bulguları özetlemektir. Ovaryen karsinogenezde rol aldığı düşünülen TP53 mutasyonu, HRD, CCNE1 amplifikasyonu gibi moleküler değişikliklerin over kanseri prognozuna etkisi incelendiğinde, over karsinogenezinde yer alan bu moleküler değişikliklerin prognostik önemini değerlendiren metaanaliz hastalığın tedavi kararında ve planında yardımcı olacağı düşünülmektedir. Bu sayede, over kanserinde biyomarker analizinin daha etkin bir şekilde kullanılması ve hastalığın erken tanı ve tedavisindeki başarı oranının artırılması hedeflenmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Epidemiyoloji

2020 yılında dünya çapında yaklaşık 314.000 kadına over kanseri tanısı konuldu ve 207.000'den fazla kadın bu hastalık nedeniyle kaybedilmiştir. Serviks kanseri ve uterin kanserden sonra en sık görülen üçüncü jinekolojik kanserdir(9). Epitelyal over kanseri (EOK) over kanserlerinin %90 dan fazlasını oluşturur(10). Histopatoloji, immünohistokimya ve moleküler genetik analize dayalı olarak, EOK'lerinin beş ana alt tipi ve sıklıkları şu şekildedir: YDSK, Endometrioid karsinom, Berrak hücreli karsinomlar, Müsinöz karsinom, DDSK.

Sıklıkla postmenapozal kadınlarda tanı konulur. Over kanseri 40 yaş altı kadınlarda nadir görülür ve bu yaş grubundaki kanserlerin çoğu germ hücreli tümörlerdir. 40 yaşın üzerinde %90'dan fazlası epitelyal tümörlerdir ve risk yaşla birlikte artar ve 70'lerin sonlarında zirve yapar.

2.2 Risk Faktörleri

Epidemiyolojik çalışmalar over kanseri etiyolojisinde risk faktörlerini belirlemiştir.

Risk faktörleri sırasıyla değerlendirildiğinde:

2.2.1 Yaş

EOK riski yaş ile artar. Yapılan çalışmada riskin 50 yaşın altındaki hastalarda her ek yaş için yaklaşık yüzde 2 ve 50 yaşın üzerindeki hastalarda yüzde 11 arttığı saptanmıştır(11)

2.2.2 Menarş ve menapoz yaşı

Menarş yaşı ile over kanseri riski arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. Bir meta-analiz menarş yaşı daha büyük olanlarda önemli ölçüde azalmış bir risk bildirmiş olsa da yakın tarihli bir havuzlanmış kohort analizi, berrak hücreli over kanseri ile ilgili olanlar dışında bu bulguyu doğrulamamıştır(12, 13). Kanıtlar menopoz yaşı için daha tutarlıdır. Havuzlanmış analizde, menopoz yaşındaki her beş

yıllık artışın genel olarak over kanseri riskinde %6'lık bir artışla ilişkili olduğu ve bu etkinin endometrioid ve berrak hücreli kanserler için daha güçlü olduğu (sırasıyla %19 ve %37), ancak müsinöz kanser için bir ilişki olmadığı gösterilmiştir(13).

2.2.3 Gebelik

Doğum yapmış kadınların over kanseri riski daha düşüktür ve her ek doğum, %10-20 daha fazla risk azalması ile ilişkilendirilir(14). Etki, EOK'lerinin tüm histolojik alt tipleri için geçerli gibi görünmektedir. Bazı çalışmalarda ilk veya son doğumları sırasında daha yaşlı olan kadınlar için risk azalmasının daha fazla olduğu öne sürülmüştür(15, 16).İkiz gebeliğin riski tekil gebelikten daha fazla azalttığını öne süren çalışma da bulunmaktadır(17).Ancak bu bulguları doğrulamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.4 Emzirme

Birkaç meta-analiz, çocuklarını emziren doğum yapmış kadınların, emzirmemiş doğum yapmış kadınlara göre %20-25 daha düşük over kanseri riskine sahip olduğu ve daha uzun emzirme sürelerinin daha fazla risk azalması ile ilişkili olduğunu göstermiştir(18, 19). Ancak, yapılan bir kohort çalışmada ise istatistiksel olarak anlamlı bir risk azalması saptanmamıştır(14).Çalışmalar arasındaki bu tutarsızlık, doğum sonrası erken dönemde en yüksek olan ve daha sonra azalan emzirmenin neden olduğu ovulasyon baskılanmasının derecesi ile ilgili olabilir.

2.2.5 Oral kontraseptifler

Kombine oral kontraseptif kullanımı over kanseri riskini azaltmaktadır. 21 ülkeden 45 çalışmanın verilerini bir araya toplayan bir analizde, oral kontraseptif kullananlarda over kanseri riskinin hiç kullanmayanlara kıyasla yaklaşık %30 daha düşük olduğu gösterilmiştir. Artan kullanım süreleri ile risk daha da azalabilmektedir(20). Bununla birlikte, daha yeni düşük doz oral kontraseptif formülasyonlarını kullanan kadınlar arasında yapılan çalışmalarda, çok uzun kullanım süreleri (>10 yıl) dışında riskte azalma gözlemlenmemektedir. Etki, ameliyattan sonra 30 yıla kadar devam edebilir, ancak işlemin yapıldığı yaşa göre değişiklik göstermez(21, 22).

Oral kontraseptif kullanımı ve tam süreli gebelik ile progestinlerin gözlemlenen proapoptotik etkileri arasındaki güçlü ters ilişkiler, diğerlerinin üreme hormonlarının göreceli etkilerinin, progestinlerin neoplastik transformasyon riskini azaltması ve östrojen (ve muhtemelen androjenler) maligniteyi tetikler.

2.2.6 Tüp ligasyonu histerektomi

Epidemiyolojik çalışmaların çoğu, tüp ligasyonu ve over kanseri arasında ters bir ilişki bulmuştur. İnvaziv seröz kanserlere kıyasla endometrioid ve berrak hücreli kanserler için ilişki daha belirgindir(14). Tüp ligasyonu ayrıca meme kanseri geni (BRCA) mutasyonu taşıyan kadınlarda risk azalması ile ilişkilendirilmiştir(23).Histerektomi ile over kanseri riski ilişkisi net değildir.

2.2.7 Diabetes mellitus

2013 yılında yapılan bir meta-analizde, diyabetes mellitus tanısı konulan kadınlarda over kanseri riskinde, diabetes mellitus tanısı olmayanlara göre %17'lik bir artış bildirilmiştir(24).Bununla birlikte, çalışmaların sonuçları arasında orta derecede heterojenlik vardı ve daha yeni çalışmalar bu ilişkiyi desteklememiştir. Bu heterojenliğin bir kısmı diyabet tedavilerindeki farklılıklarla ilgili olabilir. Diabetes mellitus tedavisinde kullanılan ajanlarının over kanseri riskinde değişikliğe neden olabileceği düşünülmektedir(25).

2.2.8 Vücut kitle indeksi

Boy artışı ile over kanseri riskindeki artış çalışmalarda gösterilmiştir. Obezite, düşük dereceli kronik inflamasyon ile ilişkilidir ve yağ hücreleri, androstenedionu östrojene dönüştürmenin yanı sıra inflamatuar sitokinler üretir(26). Aynı zamanda daha düşük seks hormonu bağlayıcı globulin seviyeleri ve dolayısıyla daha yüksek seviyelerde serbest östradiol ile ilişkilidir. İki büyük havuz analizinde, vücut kitle indeksi ile over kanseri riski arasında, her 5 kg/m2 artış için over kanseri riskinde yüzde 5 ila 29'luk bir artışla pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir(27).

2.2.9 Fiziksel aktivite ve sedanter yaşam

Şiddetli fiziksel aktivite anovulasyon ve amenoreye yol açabilir ve ayrıca inflamatuar biyobelirteçleri azaltabilir ve bağışıklık fonksiyonunu iyileştirebilir, bunların tümü over kanseri riskini potansiyel olarak azaltacaktır. Yakın zamanda açıklanan havuz analizinde, hareketsiz olan kadınlarda over kanseri riskinde %34'lük bir artış saptanmıştır(28).

2.2.10 Alkol

Yüksek alkol alımı, menstrüel anormallikler ve reprodüktif problemler ile ilişkilendirilirken, daha ılımlı tüketim, postmenapozal kadınlarda östradiol dahil olmak üzere yüksek hormon seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur(29). Ancak alkolün over kanseri riskini arttırdığını gösteren çok az kanıt bulunmaktadır.

2.2.11 Tütün

Sigara içmenin over kanseri riskini yalnızca müsinöz alttip için artırdığına dair çalışmalar bulunmaktadır. İki büyük ölçekli havuz analizinde invaziv müsinöz kanser riskinde %30-%50 artış olduğu bildirilmiştir(30).Sigara içme süresinin artmasıyla riskler artmış ve sigarayı bıraktıktan sonra zamanla azalmıştır.

2.2.12 Diyet

Diyet ve over kanseri riski arasında ilişkiyi değerlendiren verilerin herhangi bir kesin sonuç çıkarmak için çok sınırlı olduğu düşünülmektedir.

2.2.13 Endometriyozis

Diğer risk faktörleri arasında endometriozis, daha uzun boy ve ergenlikte yüksek vücut kitle indeksi bulunur(31, 32) Endometriozis öyküsü, endometrioid ve şeffaf hücreli over kanseri riskinde iki-üç kat artış ile ilişkilendirilmiştir(14, 33).

2.2.14 Aile öyküsü

Aile öyküsü EOK için en güçlü risk faktörlerinden biri olmaya devam etmektedir. Birinci derece akrabasında over kanseri olan kadınların, aile öyküsü

olmayan kadınlara kıyasla hastalığa yakalanma riski 3 kat daha fazladır ve akrabası 50 yaşın altında teşhis edilenler için risk daha da yüksektir(34). İkizlerin dahil edildiği çalışmalar, kalıtsal genetiğin çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinden daha önemli olduğunu göstermektedir(35). BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları over kanseri için kalıtsal riskin en etkili belirleyicileridir. BRCA1 mutasyonu olan bir kadın için 70 yaşına kadar over kanseri riski yaklaşık %39-46, BRCA2 mutasyonu olan bir kadın için %10-27'dir(36, 37). BRCA mutasyonları ile ilişkili kanserlerin çoğu yüksek dereceli seröz tümörlerdir. Daha yeni kanıtlar, lökositlerin BRCA1 promoter bölgesi metilasyonunun, over kanseri riskini etkileyen ek bir faktör olduğunu göstermektedir. Over kanseri tanılı hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında dolaşan kandaki beyaz kan hücreleri BRCA1 promoter metilasyonunun iki kat fazla olduğu gösterilmiştir. Çok değişkenli analiz yapıldıktan sonra da BRCA1 promoter metilasyonunun over kanseri için 3 kat risk oluşturduğu gösterilmiştir. Prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir(38). Deoksiribonükleik asit (DNA) tamir enzimlerinde mutasyonlar sonucu meydana gelen Lynch sendromunda da over kanseri riski özellikle nonseröz kanser riski artar(39). BRCA1 İle Etkileşime Giren Protein 1 (BRIP1) ve RAD51 Rekombinaz (RAD51) genlerindeki mutasyonlar orta derecede artmış over kanseri riski ile ilişkilidir(40).

Aile öyküsü (öncelikle over kanseri olan iki veya daha fazla birinci derece akrabası olan hastalar) - BRCA1 ve BRCA2 genotipleri veya Lynch sendromundan etkilenen aileler (kalıtsal) dahil polipozis olmayan kolorektal kanser sendromu)— over kanseri, özellikle erken başlangıçlı hastalık riskinde artış ile ilişkilidir(41). Over Kanseri BRCA1/2 ve Lynch sendromuyla ilişkili genler (örn., Mutl Homolog 1(MLH1), MutS protein homolog 2 (MSH2), Muts Homolog 6 (MSH6), PMS1 Homolog 2 (PMS2)), çeşitli diğer genlerdeki germ hattı mutasyonları over kanseri riskinde artış ile ilişkilidir (örn. ATM Serin/Treonin Kinaz (ATM), BRIP1, nibrin, PALB2, serin treonin kinaz 11, RAD51 Paralog C, RAD51 Paralog D). BRCA1/2 mutasyonu olan hastalar sadece yaklaşık %15'i oluşturur (over kanseri tanısı olan tüm kadınların %7-21'i). Geniş gen panellerini test eden çalışmalarda, over kanserli hastaların %3-8'inin bilinen BRCA1 ve BRCA2 dışındaki genlerde mutasyonlar taşıdığı ve over kanserine yatkınlıkla ilişkili olduğu bulunmuştur(42, 43). Over

kanserinin büyük çoğunluğu sporadiktir ve somatik genetik hasarın birikmesinden kaynaklanır.

Yukarıda açıklanan risk faktörleri ve over kanseri ile ilişkili olabilecek durumlar, over kanserinin geliştiği mekanizmalar hakkında bir dizi teoriye yol açmıştır. En yaygın olarak atıfta bulunulan, over yüzey epitelinin (OYE) tekrarlanan yıkımı ve onarımı ile tekrarlayan ovulasyonun (veya hormon ve sitokinden zengin foliküler sıvıya tekrar tekrar maruz kalmanın) DNA hasarı ve karsinogenez olasılığını arttırdığını öne süren aralıksız ovulasyon teorisidir. Bu nedenle, bir kadın yaşamı boyunca ne kadar çok ovulasyon yaşarsa, over kanserine yakalanma riski de o kadar yüksek olur. Diğerleri, yüksek gonadotropin seviyelerinin, inklüzyon kistleri içindeki (potansiyel olarak fallop tüpü epitelinden) epitel proliferasyonunu doğrudan veya steroidogenez indüksiyonu yoluyla uyararak neoplastik transformasyon için daha büyük potansiyele yol açtığını öne sürmüşlerdir(44).

Rekürren ovulasyonun proinflamatuar etkileri, retrograd menstrüasyonun olası inflamatuar etkilerine işaret edilerek kronik inflamasyonunda rol oynadığı öne sürülmüştür. Ovulasyon sırasında veya endometriozis veya enfeksiyon ile ilişkili inflamasyonla birlikte serbest radikal oluşumu ile hücresel proliferasyon ve oksidatif stres de DNA hasarının birikmesine katkıda bulunabilir.(45). Bununla birlikte, bu teorilerin hiçbiri burada belgelenen ilişkileri tam olarak açıklamamaktadır.

2.3 Over Kanseri Önleme

Oral kontraseptiflerin kullanımı, over kanseri riskinde önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Spesifik olarak, riskin 1 yıllık kullanımdan sonra %10 ila %12 oranında ve 5 yıllık kullanımdan sonra yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir(46). Germline BRCA1/2 ve BRIP1 mutasyonları olan kadınlarda risk azaltıcı salpingo-ooferektomi düşünülmelidir. Ailesinde güçlü over veya meme kanseri öyküsü olan ve genetik test uygulanmamış kadınlar mutasyona sahip olabilirler ve topluma göre daha yüksek risk taşıdıkları düşünülebilir ve ayrıca meme kanseri riskini %30-70 azaltabilen risk azaltıcı salpingooferektomi de düşünülmelidir.

Yüksek risk altındaki kadınlarda (BRCA1 veya BRCA2 mutasyonlu), bilateral salpingo-ooferektomi, meme ve primer peritoneal kanser riski azaltan cerrahi

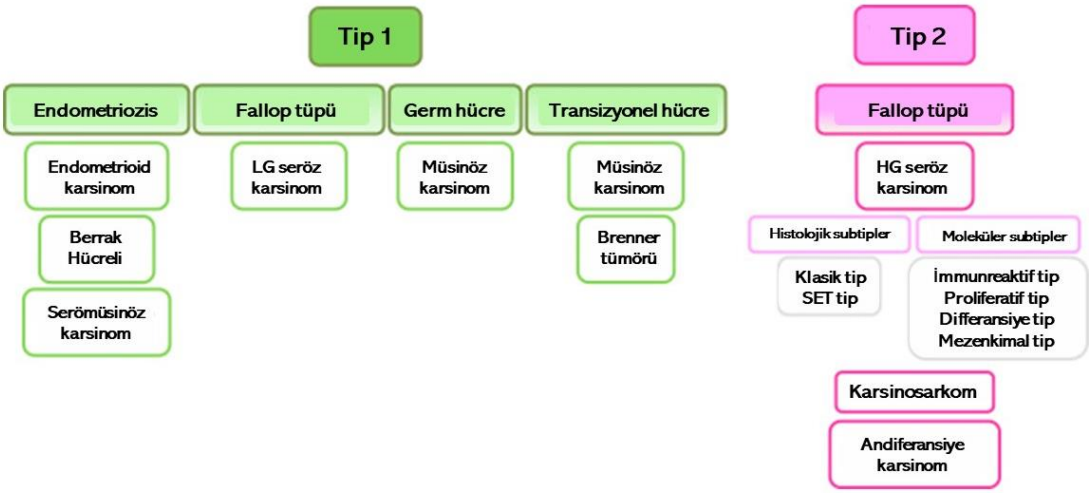
yapılması önerilir(47, 48). Prospektif çalışmalar, BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu taşıyan ve , risk azaltıcı salfingooferektomi geçiren hastaların %5 kadarında ocult over fallop tüpü veya primer periton kanseri bulunduğunu göstermiştir(49-51). Risk azaltıcı cerrahi sayesinde daha erken ve muhtemelen tedavi edilebilir bir aşamada kanser teşhis edilir. Ancak, risk azaltıcı salfingooferektomiden sonra primer periton kanseri için risk devam etmektedir (52, 53).

2.4 Histopatolojik Özellikler

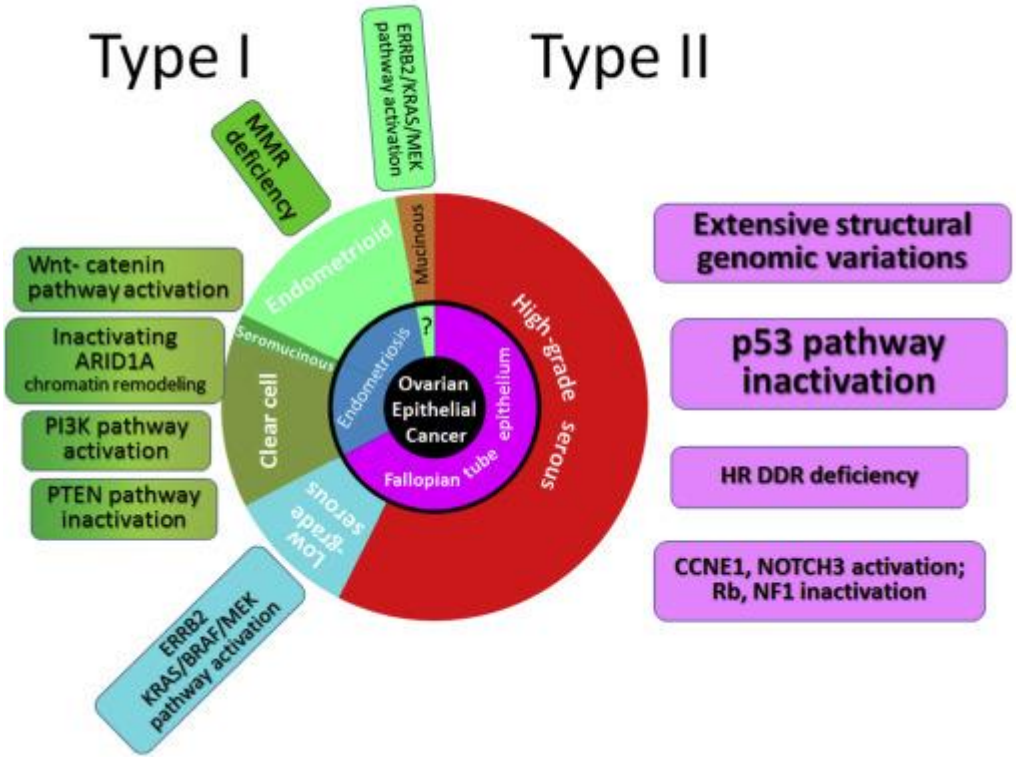
EOK'leri davranış (borderline veya invaziv), derece ve histolojik tip açısından heterojendir. Over kanseri subtiplerinin moleküler patogenezinde çarpıcı farklılıklar olduğu giderek daha açık hale gelmiştir. Over kanserlerinin histoloji, derece, evre ve moleküler değişikliklere göre Tip I veya II olarak sınıflandırılabileceği öne sürülmüştür(54). Tip I tümörler genellikle tanı sırasında overe sınırlıdır. Premalign lezyonlardan veya borderline tümörlerden yavaş yavaş gelişir . Düşük dereceli seröz, müsinöz ve çoğu endometrioid ve berrak hücreli karsinomları içerir. Genetik olarak stabildirler. KRAS, BRAF, PTEN, CTNNB1, AT Açısından Zengin Etkileşimli Alan İçeren Protein1A (ARID1A) ve PPP2R1A dahil olmak üzere bir dizi gendeki mutasyonlarla karakterize edilirler. Tip II tümörler ise hızlı büyür ve tipik olarak tanı sırasında ileri evrededir. Ağırlıklı olarak YDSK'lardır aynı zamanda yüksek dereceli endometrioid karsinom, karsinosarkom ve dediferansiye kanserleri de içerir. Sık kromozomal kazançlar ve kayıplar ve TP53 mutasyonu ile yüksek düzeyde genetik instabiliteye sahiptir. Tip II karsinomlarda %80 veya daha fazla oranda TP53 mutasyonu saptanır. Tipik olarak kromozom anöploidisi veya kromozomal instabiliteye neden olan kromozomal kopya sayısı anormalliği ile ilişkilidir(55) Neredeyse tüm EOK'lerinin ekstraovarian bir kökene sahip olduğunu gösteren güçlü kanıtlar bulunmaktadır (54). Başlangıçta, bu tümörler morfolojik olarak tanınabilir öncü lezyonlarla nadiren ilişkili olduklarından, over inklüzyon kistlerinden veya yüzey epitelinden de novo geliştikleri düşünülmüştür(56) Ancak daha yakın zamanlarda, pelvik yayılımı olan Tip II tümörlerin, fimbria epitelinden kaynaklanan karsinomları içerdiği kabul edilmiştir. Over, fallop tüpü ve peritonun YDSK'leri muhtemelen distal fallop tüpü ve fimbria epitel hücrelerinden köken almaktadır(57). Bu bağlamda, profilaktik cerrahi uygulanan BRCA1/2 taşıyıcılarında keşfedilen erken seröz

kanserlerin çoğunun fallop tüpü fimbriasından kaynaklandığı ve mutant TP53'ü aşırı eksprese eden preinvaziv seröz tubal intraepitelyal karsinomlarla (STİK) ilişkili olduğu bulunmuştur. Buna karşılık, çoğu endometrioid ve berrak hücreli kanserin, over veya diğer pelvik yapılar üzerindeki endometriozis birikintilerinde geliştiği düşünülmektedir. Müsinöz over kanserlerinin kökeni tam anlaşılamamıştır ve bazıları önceden var olan dermoid kistlerden (teratomlar) kaynaklanabilir. Tarihsel olarak, müsinöz over tümörlerinin çoğunun, tanısı konulamayan metastatik gastrointestinal kanserleri temsil ettiği düşünülmekteydi. Ayrıca bazı müsinöz ve Brenner tümörlerinin over yakınındaki embriyonik kalıntılardan kaynaklandığı da öne sürülmüştür.

Ovaryan kanserler, farklı histolojik alt tiplere ayrılabilmektedir(Şekil 1). Bu alt tiplerin belirli mutasyon profilleri ve klinik prognostik özellikleri vardır. YDSK TP53, BRCA1, BRCA2 ve Siklin Bağımlı Kinaz 12 gen mutasyonlarına sıklıkla rastlanan bir alt tiptir ve genellikle geç evrelerde teşhis edilir. DDSK'da ise BRAF, KRAS, NRAS Protoonkogen, Gtpaz (NRAS) ve ERBB2 gen mutasyonlarına sıklıkla rastlanır ve daha genç hastalarda daha az agresif bir formda görülür. Endometrioid over kanserinde ise PTEN, CTNNB1, PPP2R1α ve DNA yanlış eşleşme tamir defektlerine sıklıkla rastlanır ve genellikle olumlu bir prognoza sahiptirler ve kemoterapiye yanıt verirler. Berrak hücreli karsinom ise PIK3CA, KRAS, PTEN ve ARID1A gen mutasyonlarına sıklıkla rastlanır ve kemoterapiye düşük yanıt verirler ve intermediate bir prognostik özellik gösterirler. Müsinöz over kanseri ise KRAS ve HER-2 amplifikasyonuna sıklıkla rastlanır ve kemoterapiye düşük yanıt verirler. Bu alt tiplerin tanımlanması, hastalığın prognozunu belirlemede ve tedavi planlamasında önemli bir rol oynar(Şekil-2)(58).



Şekil - 1. Over karsinogenezinin genişletilmiş dualistik modeli

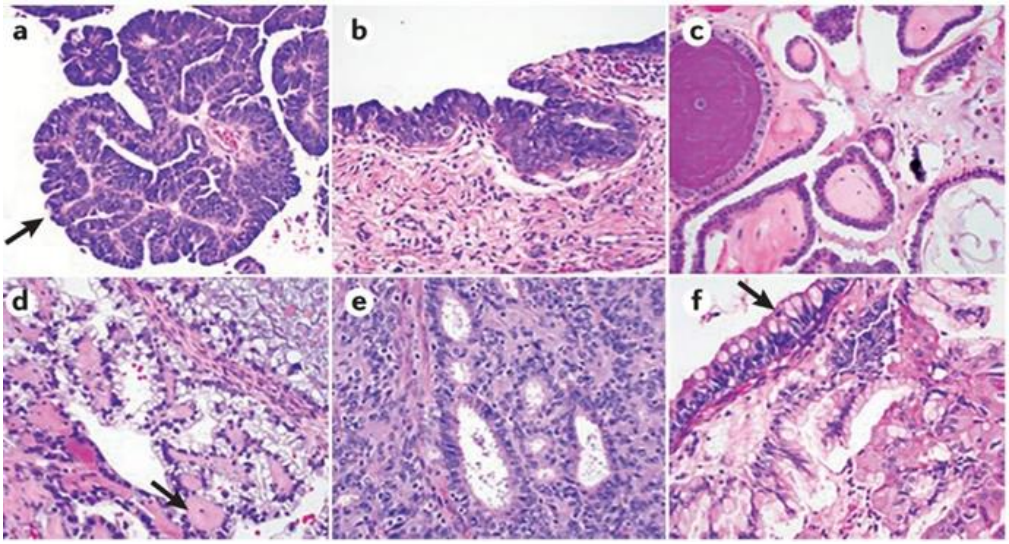


Şekil - 2: Epitelyal over kanserinin patogenezinde gözden geçirilmiş dualistik model

Dünya Sağlık Örgütü, 2020 yılında güncel ovaryen neoplazi sınıflamasını yayınlamıştır (59). Çalışmamızda metaanalize dahil edilen çalışmalar YDSK'lar olması nedeniyle genel bilgiler içerisinde benign, borderline ve epitel dışı malign over tümörlerine yer verilmemiştir. En sık görülen alt tip olan EOK ise histopatolojik, moleküler ve genetik olarak beş ana alt tipte incelenmektedir: YDSK (%65), DDSK (<%5) endometrioid karsinom (%20), şeffaf hücreli karsinom (%5), müsinöz karsinom (%5)(Tablo -1,Şekil-3)(58).

Tablo- 1: Over Kanserinin Histopatolojik Alt Tipleri ve Genel Özellikleri

A	Mutasyonlar	Klinik Prognoz	Sıklığı
Yüksek dereceli seröz	TP53, BRCA1, BRCA2, CDK12	Genellikle geç evrede teşhis edilir ve kromozomal olarak kararsız	~%65
Düşük dereceli seröz	BRAF, KRAS, NRAS, ERBB2	Genellikle daha genç hastalarda teşhis edilir, daha az agresif, genomik olarak kararlı.	~%5
Endometrioid	PTEN, CTNNB1, PPP2R1α, MMR eksikliği	Olumlu prognoz ve kemoterapiye yanıtlı	~%20
Berrak hücreli	PIK3CA, KRAS, PTEN, ARID1A	Kemoterapiye düşük yanıt ve inetermediate prognoz.	~%5
Müsinöz	KRAS, HER-2 amplifikasyonu	Kemoterapiye düşük yanıt	~%5



Şekil - 3: Epitelyal over kanserinin histolojik alt tipleri

a.*Yüksek dereceli seröz karsinom (YDSK) şiddetli nükleer atipi yüksek nükleer-sitoplazmik oran ve bol miktarda mitoz ile karakterizedir. Papiller yapı (ok) da sıklıkla mevcuttur.*
b.*STİK lezyonları, şiddetli atipi mitozlar ve polarite eksikliği ile YDSK ile aynı morfolojik özellikleri paylaşır. STİK lezyonlarının YDSK için öncü olduğu düşünülmektedir.*
c.*DDSK, papiller yapı gösterir, ancak yalnızca hafif nükleer atipi ve daha düşük bir nükleer-sitoplazmik oran gösterir.*
d.*Berrak hücreli karsinom sitoplazmanın sık sık temizlenmesi ve stromal hyalinizasyon (ok) ile birlikte büyük atipik tümör hücreleri ile karakterize edilir.*
e|.*Endometrioid adenokarsinom endometriyal bezleri özetleyen ve hücresel yapı ve nükleer atipiye göre derecelendirilen bez oluşumu ile karakterize edilir.*
f.*Müsinöz adenokarsinom sık goblet hücresi formlarının mevcut olduğu (ok) müsin dolu tümör hücrelerini gösterir.*

2.4.1 Seröz karsinoma

2.4.1.1 Yüksek dereceli seröz karsinom

YDSK, en yaygın EOK türüdür ve Tip II olarak sınıflandırılır. BRCA mutasyon durumundan bağımsız olarak YDSK' ların yaklaşık yüzde 50 ila 80'i TP53 mutasyonlarına sahiptir(55, 59). Fonksiyon kaybına neden olan TP53 mutasyonları, YDSK'larin yüzde 80'ine kadar tanımlanmıştır ve ayrıca birçok YDSK'nın varsayılan öncü lezyonunda da tanımlanmıştır. YDSK'da kromozomal instabilite ve DNA kopya sayısı değişiklikleri de bulunmasına rağmen, YDSK'de daha az sayıda başka spesifik genetik mutasyon tanımlanmıştır. PTEN ve Fosfatidilinozitol-4,5-Bifosfat 3-Kinaz 'daki mutasyonlar bildirilmiştir, ancak mutasyon sıklığı genellikle düşüktür (<%10)(60-62).

Morfolojik olarak, YDSK'ın tümör hücreleri, fallop tüpü epitelinin üç farklı tip salgı hücrelerine, yani sekreter hücreler, kirpikli hücreler ve peg hücrelerine benzer(63). Bu tümörlerin neredeyse tamamı, fallop tüpü epitelindeki salgı hücrelerinin bir belirteci olan transkripsiyon faktörü Paired Box Gene 8 (PAX8)'i eksprese eder. Yakın zamana kadar, tüm YDSK'larin, over inklüzyon kistlerinde veya OYE'nde de novo ortaya çıktığı varsayılırdı, ancak bu dokularda varsayılan öncüllerin tanımlanması daha önce zordu. BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonu saptanması sonrasında profilaktik salpingooferektomi operasyonları uygulanmaya başladı. Bu operasyon materyallerinin incelemesi sonrasında fallop tüpünün fimbriyal epitelinin alt grubunda, overlerde herhangi bir lezyon olmaksızın okkült karsinom ve STİK'lerin bulunduğu saptanmıştır(64). Ayrıca, fimbriaların STİK'lerin sadece germline tiplerinde değil sporadik olgularda da, yüksek dereceli over seröz karsinomuyla birlikte olduğu ve STİK lezyonlarının over lezyonları ile aynı TP53 mutasyonlarına sahip olduğu bildirilmiştir. TP53 mutasyon bulguları, STİK ile overin YDSK arasında klonal expansiyon olduğunu göstermektedir(65).

Ayrıca, büyük ölçüde histolojik olarak normal fallop tüpü epitelinde p53 immünoreaktif hücrelerin küçük odaklarının bulunduğu ortaya konmuştur(66). Fallop tüpünün distal kısmında baskın olan bu odaklar "p53 imzaları" olarak adlandırılmıştır. Bu p53 imzaları muhtemelen erken klonal yayılmayı temsil eder ve BRCA1/2 mutasyonu olan veya olmayan kadınlarda aynı sıklıkta bulunur(66, 67). TP53 mutasyonu bu nedenle YDSK'nın oluşumundaki en erken olaylardan biridir ve ilk olarak distal fallop tüpünde STİK'ye yol açan ayrı odaklarda meydana gelebilir. Sporadik ve kalıtsal overin YDSK'larıda, yüksek oranda TP53 gen mutasyonları bulunur(68). Nörofibromatozis Tip1, Retinoblastom1 ve Siklin Bağımlı Kinaz 12 gibi diğer birçok tümör baskılayıcı gen ve onkogende de mutasyonlar bildirilmiştir, ancak bunların sıklığı düşüktür(69). BRCA1/2'deki somatik mutasyonların sporadik seröz tümörlerde yaygın olmadığı bilindiğinden, bu genlerin mutasyon dışındaki mekanizmalarla (heterozigotluk kaybı ve/veya metilasyon) inaktive olması mümkündür(70). Önerilen model, p53 ve BRCA1/2 kaybının, DNA çift sarmal kırıklarının homolog rekombinasyon onarımında bir eksikliğe yol açan, kromozomal instabiliteyi ve yaygın kopya sayısı değişikliklerini tetikleyen erken olaylar olduğudur(70). En yaygın amplifikasyonlar, her biri YDSK'ların %20'sinden

fazlasında yüksek oranda amplifiye edilen MYC, CCNE ve MECOM genlerini etkilemektedir(68). Mutasyonları, kopya sayısı değişikliklerini veya gen ekspresyonundaki değişiklikleri içeren kanserle ilişkili diğer yolaklarla ilgili olarak, RB ve fosfoinositid 3-kinaz (PI3K)/RAS yolakları, YDSK'ların sırasıyla %67 ve %45'inde etkilenmektedir. OYE hücrelerini veya tubal epitel hücrelerini kullanan çeşitli deneysel modeller, TP53 mutasyonuna dayalı moleküler yolakların YDSK'ların veya Tip II tümörlerin karsinogenezinde önemli bir rol oynadığı kavramını desteklemiştir(71).

2.4.1.2 Düşük dereceli seröz karsinom

DDSK, YDSK göre daha az görülmektedir ve Tip I tümör olarak sınıflandırılır. Sıklıkla seröz borderline tümör (SBT) veya mikropapiller seröz karsinom bileşenine sahiptir ve benign seröz kistadenomdan SBT'ye ve sonunda karsinoma kademeli bir şekilde geliştiği düşünülmektedir(72). DDSK'lar, YDSK'lar gibi, tipik olarak PAX8 transkripsiyon faktörlerini ifade eder(73). DDSK'lar, ya OYE'den kaynaklanan inklüzyon kistlerinden veya over üzerine dökülen ve implante edilen ve inklüzyon kistlerine ve ardından seröz neoplazmalara yol açan tubal epitelden türetildiği düşünülen benign ve SBT'lerin transformasyonu yoluyla ortaya çıkar. Bir immünohistokimyasal çalışmada, tubal fenotip kavramını destekleyen bulgular olarak ovaryan kortikal inklüzyonların %80'inin bir müllerian belirteç olan PAX8'i eksprese ettiğini, ancak bir mezotelyal belirteç olan kalretinini eksprese etmediği gösterilmiştir(74).

DDSK'lar, BRCA1/2 germline mutasyonu ile ilişkili değildir. DDSK ve seröz borderline neoplazmalar, YDSK'da görülen belirgin kromozomal instabilite veya yaygın DNA kopya değişikliklerini göstermememektedir (75, 76). KRAS ve BRAF mutasyonları sık saptanmaktadır. TP53 mutasyonları nadiren saptanmaktadır. KRAS ve BRAF, büyüme sinyallerinin nuklesusa iletilmesinde kritik bir rol oynayan RAS/RAF/MEK/ERK/MAP sinyal iletim yolundaki upstream düzenleyicileridir(77). BRAF ve KRAS'taki onkojenik mutasyonlar, konstitüsyonel aktivasyona neden olur ve böylece neoplastik transformasyona katkıda bulunur. Birkaç çalışma, KRAS'ın kodon 12'deki (ve daha az yaygın olarak kodon 13'teki) veya BRAF'ın 599 ve 600 kodonlarındaki aktive edici mutasyonların, SBT'lerin ve DDSK'ların yaklaşık üçte

ikisinde meydana geldiğini göstermiştir(78). KRAS ve BRAF mutasyonlarının, SBT'lerin ve DDSK'ların başlamasıyla ilişkili erken olaylar olduğu ve KRAS veya BRAF mutasyonları gelişen küçük bir seröz kistadenom alt kümesinin SBT'lere ilerleyebileceği öne sürülmüştür.

2.4.2 Endometrioid karsinom

1927'de Sampson, endometriozisin over kanserine malign dönüşümünü tanımlayan ilk kişiydi(79). Daha sonra birçok çalışma, ovaryan endometriozis veya endometriotik kistte malign transformasyonun oluşabileceğine dair destekleyici kanıtlar sağlamıştır(80) Endometrioid karsinomların üçte birinden fazlasında endometriozisden karsinoma morfolojik geçişin gözlemlenmesi, endometriozisin muhtemel nedeni olarak görülmesine yol açmıştır. Bu nedenle geçiş bölgesindeki atipik endometriozisin endometriozis ile ilişkili endometrioid karsinom için öncü lezyon olduğu kabul edilmiştir ve komşu endometriozis, atipik endometriozis ve karsinomda yaygın genetik değişiklikler belgelenmiştir(81). Endometriozisin retrograd menstrüasyon yoluyla meydana geldiği ve endometriumun epitel ve stromal hücrelerinin fallop tüpleri yoluyla uterustan taşındığı ve over içinde endometriotik bir kist oluşturabildiği düşünülmektedir(82). Son araştırmalar, kistik sıvıdaki yüksek orandaki demirin oksidatif strese ve hipoksiye yol açarak DNA hasarına ve mutasyonların birikmesine neden olduğunu göstermektedir(83). Lynch sendromlu hastalarda endometriyal kanserler gibi, over endometrioid karsinomu da sık görülür. Endometrioid karsinomların %13-20'sinde mikrosatellit instabilite gözlenmiştir. Diğer EOK tiplerinde nadir görülen PI3K sinyal ileti yolağı aktivasyonu ve apoptozun inhibisyonu ile sonuçlanan PTEN tümör baskılayıcı genindeki mutasyonlar da endometrioid over karsinomların yaklaşık %20'sinde saptanmaktadır(84). PI3K'nın p110 katalitik alt birimini kodlayan PIK3CA'daki mutasyonlar, endometrioid karsinomların %20'sinde tanımlanmıştır ve benzer şekilde PI3K sinyalinin aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır(62). PTEN ve PIK3CA mutasyonları, endometrioid karsinomlarda birlikte saptanabilmektedir(85). Wnt/β-katenin sinyal ileti yolağı, çoğalma, hareketlilik ve canlılık dahil olmak üzere birçok önemli hücresel sürecin düzenlenmesinde yer alır. Diğer over karsinomu tiplerinde nadir saptanan β-katenin kodlayan CTNNB1'deki mutasyonlar tipik olarak endometrioid karsinomlarda

bulunur(86). BAF250a'yı kodlayan tümör supresör gen ARID1A, SWI/SNF kromatin yeniden modelleme kompleksinin bir üyesi olarak kromatin yeniden modellenmesinde çok önemli bir rol oynar. ARID1A mutasyonu, kromatin yeniden modellenme disfonksiyonunun bir sonucu olarak çoklu genlerin (Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitör 1A, SMAD3, MLH1 ve PIK3IP1) ekspresyonunda değişikliklere neden olur(84). PTEN, KRAS ve ARID1A mutasyonlarının endometriozisin endometrioid karsinomlara komşu epitelyal bileşenlerinde de bulunması, endometriozisin endometrioid karsinomun moleküler patogenezindeki prekürsör rolü için ek kanıtlar sağlamaktadır. Kötü diferansiye veya yüksek dereceli endometrioid karsinomlarda TP53 mutasyonları da bildirilmiştir. Wnt/β-katenin ve/veya PI3K/PTEN sinyal kusurları olan tümörlerde TP53 mutasyonları nadirdir(87). Ek olarak, overin endometrioid karsinomlarında yüksek düzeyde mikrosatellit instabilite saptanmıştır ve bu histopatolojik alt tip, Lynch sendromu ile ilişkili en yaygın over kanseridir(88).

2.4.3 Şeffaf hücreli karsinom

PI3K/PTEN yolağını etkileyen mutasyonlar, berrak hücreli karsinomlarda yaygındır, PIK3CA mutasyonları tümörlerin %20-25'inde ve PTEN mutasyonları tümörlerin %8'inde bildirilmiştir(89). Son zamanlarda, berrak hücreli karsinomların yaklaşık yarısının ARID1A mutasyonları taşıdığı ve BAF250 proteini içermediği gösterilmiştir(90).

2.4.4 Müsinöz karsinom

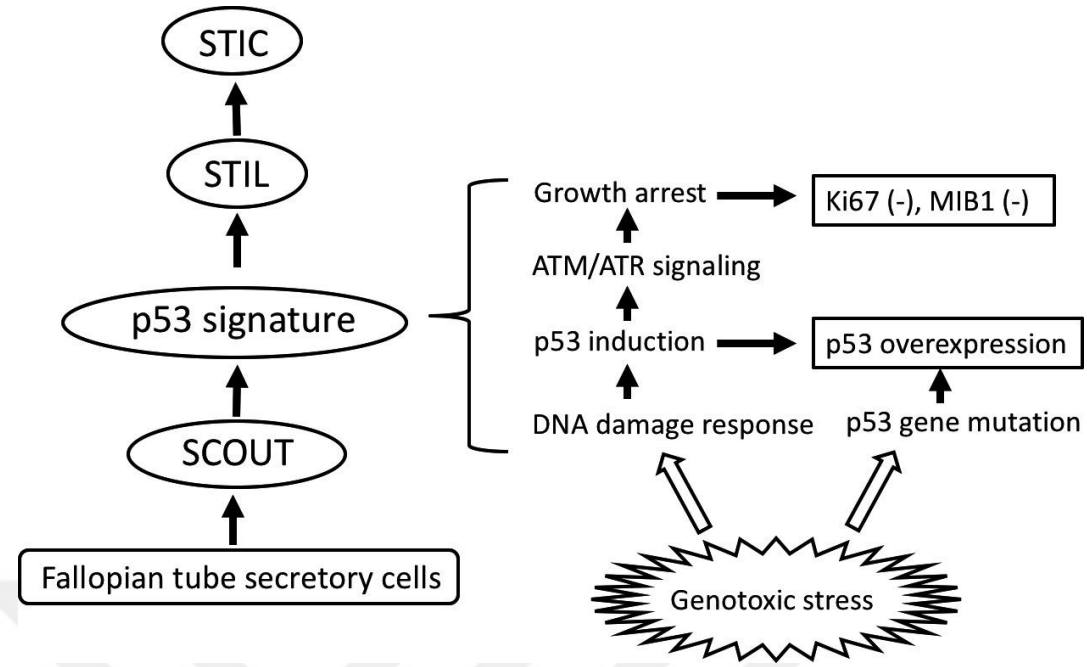
KRAS mutasyonları müsinöz karsinomlarda sık görülür ve erken bir tümörojenik olay olarak kabul edilir(91). Müsinöz tümörler, doku kökenlerinden bağımsız olarak birkaç müsin genini (MUC2, MUC3 ve MUC17) ve ayrıca kaudal tip homeobox transkripsiyon faktörleri CDX1 ve CDX2 ve Galektin 4 gibi bağırsak farklılaşmasının belirteçleri olan ek genleri eksprese eder. Galektin 4, bağırsak karsinomları dahil olmak üzere bir müsinöz tümör spektrumunda aşırı eksprese edilen bir bağırsak hücre yüzeyi yapışma molekülüdür, ancak normal OYE'de saptanamaz. Galektin 4, bağırsak karsinomları dahil olmak üzere müsinöz tümör spektrumunda aşırı eksprese edilen bir bağırsak hücre yüzeyi yapışma molekülüdür, ancak normal OYE'de saptanamaz. Bununla birlikte, benign, borderline ve malign tümörler dahil

olmak üzere tüm over müsinöz tümörlerinde aşırı eksprese edilir, bu da Galektin 4 aşırı ekspresyonunun bu kanser tipinin moleküler patogenezinde çok erken bir adımla ilişkili olduğunu göstermektedir(92). KRAS, BRAF ve siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A'yı kodlar. Genellikle müsinöz tümörlerde mutasyona uğrar ve RAS/RAF yolu ve Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitör 2A'nın moleküler patogeneze önemli katkılarda bulunduğu düşünülür(93). Yakın zamandaki bir çalışmada müsinöz karsinomların yüksek bir yüzdesinin bir TP53 mutasyonuna (%50-70) sahip olabileceğini ileri sürmüştür. Benign ve borderline tümörlerde benzer, ancak daha düşük (%10-20) TP53 mutasyon sıklığı olsa da müsinöz karsinomlarda TP53 mutasyonunun yüksek prevalansı, anormal p53'ün tümörijenik proçeste geç bir olay olarak invaziv fenotipe katkıda bulunduğunu düşündürmektedir(94).

Diğer histolojik alttipler arasında transizyonel hücreli karsinom, karsinomasarkom, undiferansiye/dediferansiye karsinom yer almaktadır.

2.5 Over Kanseri Karsinogenezi

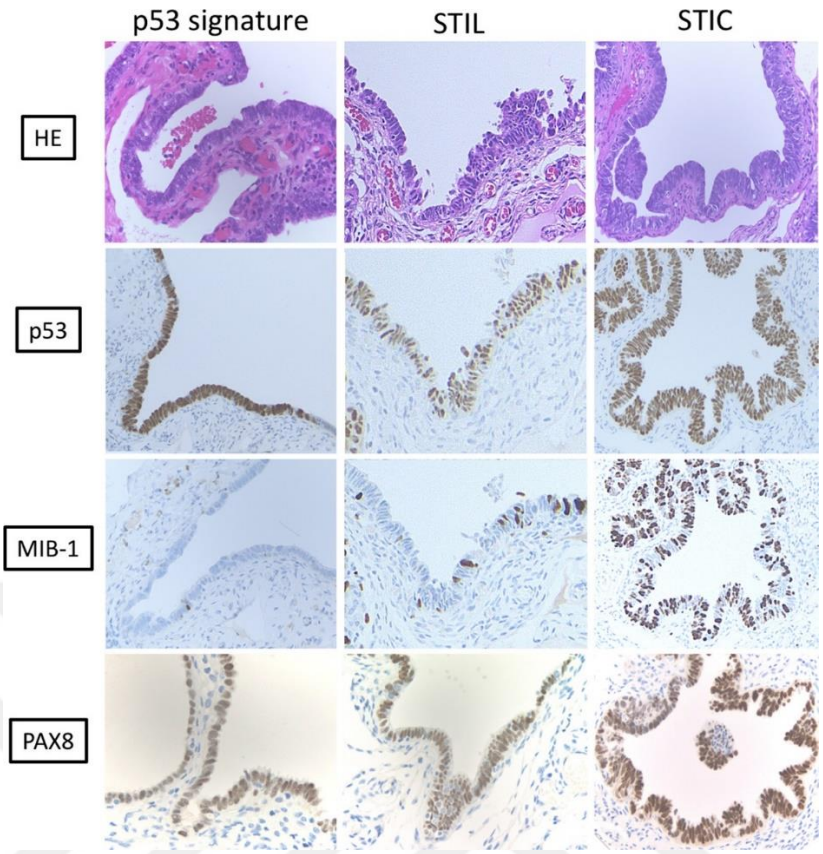
Tubal prekursor kavramı: Fimbriadaki bazı salgı hücreleri, genişlemiş büyüme sergileyerek salgı hücresi büyümesine yol açar ve muhtemelen ovulasyon sırasında foliküler sıvıya maruz kalma nedeniyle genotoksik oksidatif strese maruz kalırlar. DNA hasarı tepkisi daha sonra p53 yolunun etkinleştirilmesiyle indüklenecek, bu da ATM/ATR sinyalinin ve hücre döngüsünün durdurulmasının müteakip aktivasyonuna yol açacaktır. Bu nedenle, p53 imzası, Ki-67 veya MIB1 boyaması için negatif olarak karakterize edilir. p53 imza hücrelerindeki genotoksik stres veya diğer bazı faktörler, p53 gen mutasyonunu indükler veya buna neden olarak seröz tubal intraepitelyal lezyonların (STIL'ler) ve seröz tubal intraepitelyal karsinomun (STİK) gelişmesine yol açar(Şekil 4)(95).



Şekil - 4: Over karsinogenezi

Sekretuvar hücre büyümeleri: *değişken siliasyonlu sekretuvar hücresi genişlemesi (tip 1 / tubal farklılaşma ve tip 2 / endometrioid farklılaşma), wild tip p53 boyama, p53 imzası: histolojik olarak normal epitel (en az 12 hücre), mutant paternli p53 boyaması ve düşük proliferasyon indeksi (MIB1) (tipik olarak %10'dan az), Seröz tubal intraepitelyal lezyon (STIL): anormal histoloji (yüksek N/C ama korunmuş polarite), mutant p53 ve değişken MIB1; STIL, önemi belirsiz bir lezyon olarak kabul edilir ve teşhis özellikleri STİK'in gerisinde kalır, Seröz tubal intraepitelyal karsinom (STİK): anormal histoloji (yüksek N/C, polarite kaybı, kirpikli hücre eksikliği), mutant patern p53 boyanması ve yüksek proliferasyon indeksi (MIB1)*

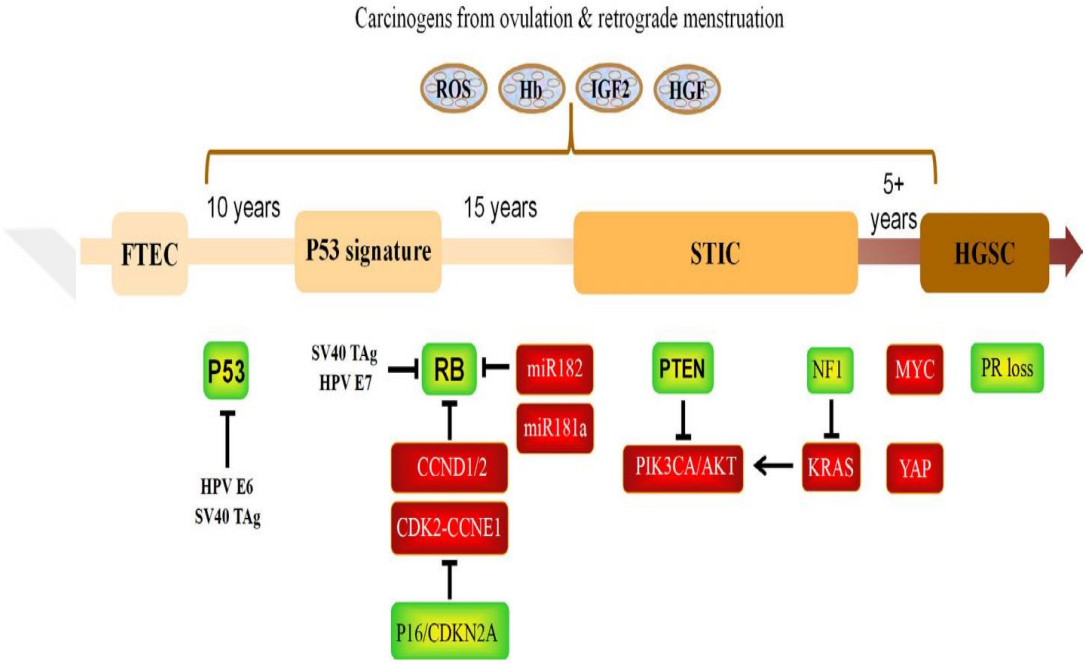
YDSK'nın öncülerinin temsili patolojik bulguları incelendiğinde p53 imzası, p53 aşırı ekspresyonu ile normal morfoloji sergilediği ancak yüksek proliferatif aktivite göstermemiş olup MIB1 ekspresyonu izlenmemiştir. Seröz tubal intraepitelyal karsinom (STİK), sitolojik atipi ve polarite kaybı, p53 mutasyonuna bağlı p53 aşırı ekspresyonu ve önemli MIB1 ekspresyonu ile yüksek proliferatif aktivite gösterir. STİL'ler geçiş lezyonları olarak kabul edilen p53 imzası ile STİK arasında ara morfoloji ve proliferatif aktivite bulgularına sahiptir. Bu öncülerin tümü, PAX8-pozitif salgı hücrelerinden oluşur(Şekil-5)(95).



Şekil - 5: Yüksek dereceli over kanseri gelişiminde p53

YDSK, kökeni tartışmalı olan EOK'nin en yaygın ve malign histolojik tipidir. Fallop tüpünün salgı epitel hücreleri ana orijin ve OYE hücreleri minör orijin olarak kabul edilmektedir. Tubal epitelde bulunan hücreler TP53 mutasyonları kazanır ve morfolojik olarak normal bir 'p53 imzası' lezyonuna genişler, seröz tubal intraepitelyal karsinoma dönüşür ve YDSK'ya dönüştüğü overler ve peritona metastaz yapar. Ana menşe hücresinin bu değişen paradigması, YDSK araştırmasının odağını devrim niteliğinde değiştirmiştir. Çeşitli hücre dizileri, insan telomeraz reverse transkriptaz aşırı ekspresyonu TP53 ve siklin bağımlı kinaz 4/6 aracılıklı retinoblastom inaktivasyonu yolunun bozulması yoluyla ölümsüzleştirme elde edilerek iki hücresel kökenden türetilmiştir. Malign dönüşüm, Kanser genom atlası tarafından ortaya çıkarılan kanonik sürücü mutasyonları (CCNE1 kazanımı gibi) veya transkripsiyonel düzenleyici olan YAP ve miR181a mikro RNA'nın kanonik olmayan kazancı ile eklenerek elde edilmiştir. Alternatif olarak, aşırı kromozomal instabilite nedeniyle spontan transformasyon, murin ölümsüzleştirilmiş hücrelerinin uzun geçişi ile elde

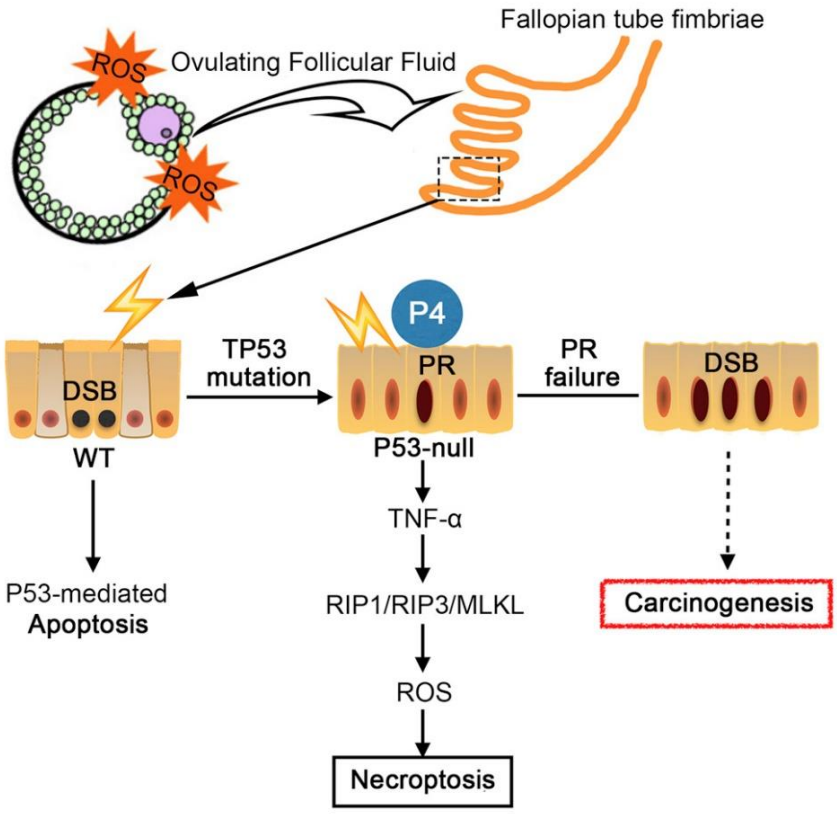
edilebilirken, insanlarda spontan transformasyonu kolaylaştırmak için yenileyici büyüme faktörleri içeren ovulatuar foliküler sıvı gerektirir. Hem insanlarda hem de farelerde yapay olarak ve kendiliğinden dönüştürülmüş bu hücre sistemleri, YDSK'nın gelişiminde kanserojenleri, onkojenik yolları ve malign davranışları keşfetmek için yaygın olarak kullanılmıştır (Şekil-6)(96).



Şekil - 6: Ovulasyon ve retrograd menstrüasyon ile genetik değişiklikler ve bilinen dönüşüm mekanizması

FTE'den YDSK'nın geliştirilmesi. FF'de yüksek ROS, Hb, IGF2 ve HGF konsantrasyonları, FF'yi tetiklemek için bilinen etiyolojik faktörlerdir.FTEC'lerin malign transformasyonu. P53, dönüşümün ilk adımı olarak kabul edilir ve RB'nin kaybı koşullardan biridir.Malign transformasyon için gereklidir. PTEN'in anormalliği genellikle FTEC'lerin dönüşümüne tümör oluşturma yeteneği kazandırır.in vivo. YAP ve miR-181a, tümör oluşumunu teşvik ettiği gösterilen bilinen iki bağımsız viral olmayan onkogendir.Ayrıca, miR-181a/miR-182 gibi miRNA da maligniteyi teşvik etmede giderek daha önemli bir rol göstermiştir.Bilinen etiyolojik faktörler gri oval olarak gösterilmiştir, aşırı eksprese edilmiş/güçlendirilmiş onkogen kırmızı kareler içinde gösterilmiştir ve aşağı regüle edilmiş tümör baskılayıcı yeşil kareler içinde gösterilmiştir. FF, Ovulatuvar foliküler sıvısı; FTEC, Fallop tüpü epitel hücreleri; PR, progesteron reseptörü; ROS, Reaktif Oksijen Radikalleri STIC: seröz tubal intraepitelyal karsinom; YDSK, yüksek dereceli seröz karsinom

YDSK, esas olarak fallop tüpü (FT) epitelinden kaynaklanır ve her zaman erken TP53 mutasyonları taşır. Daha önce tümörlerin apoptotik başarısızlık nedeniyle FT fimbria epitelinde başladığını ve FT epitel hücrelerinin reaktif oksijen radikalleri ve hemoglobin açısından zengin foliküler sıvıda yıkanmasının neden olduğu DNA çift sarmal kopmaları ile ovulasyondan sonra hücrelerin genişlemesi bildirilmiştir. Ovulasyon sık ve YDSK nadir olduğundan, luteal faz progesteronun (P4) p53 kusurlu FT hücrelerini ortadan kaldırabileceği varsayılmaktadır. P4 reseptörleri (PR'ler) aracılığıyla P4'ün, Trp53-/- fare fallop tüpü epitelinde ve ölümsüzleştirilmiş insan p53-defektif fimbrial epitelinde TNF-a/RIPK1/RIPK3/MLKL yolağı yoluyla nekroptozu indüklediği gösterilmiştir. Nekroptoz, özellikle diöstrusta meydana gelir, östrus döngüsünün proöstrus fazında iyileşir ve P4 takviyesi ile arttırılabilir. Bu sonuçlar, progesteronun over kanserini önleme konusundaki iyi bilinen yeteneğinin mekanizmasını ortaya koymaktadır (Şekil-7)(97).



Şekil - 7: Over Karsinogenezinde Luteal Faz Progesteronun Önemi

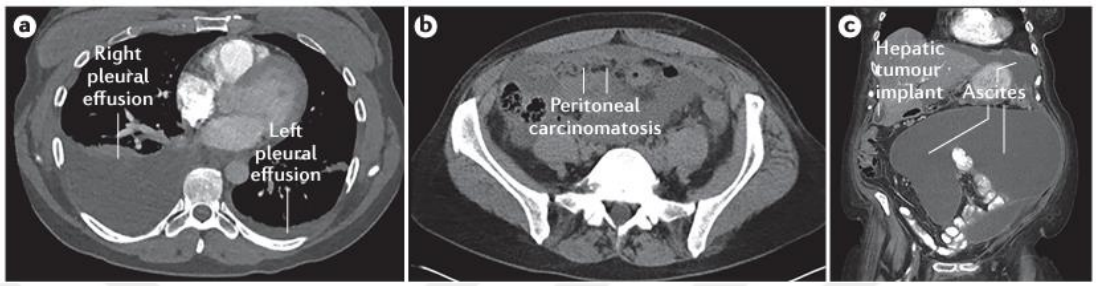
2.6 Tarama, Hastalığın Prezentasyonu ve Evrelendirilmesi

Over kanserinin en sık görülen semptomları karında şişlik, karın ağrısı, dispepsi ve kilo değişikliğidir. Hasta semptomlar ile başvurduğunda genellikle ileri evre hastalık bulunmaktadır. Erken evre hastalıkda saptanan spesifik semptom bulunmamaktadır. Malign asitten kaynaklanan karın şişkinliğine ek olarak, over karsinomlu birçok kadın, önemli gastrointestinal rahatsızlık yaşayacak ve parsiyel ince bağırsak tıkanıklığının belirti ve semptomlarıyla kliniğe başvurabilecektir. Kilo kaybı ve iştahsızlık semptomları görülebilmektedir. Bazı hastalar malign plevral efüzyon nedeniyle nefes darlığı ile başvuracak, bazılarında ise tromboembolik olayın ortaya çıkmasıyla eş zamanlı olarak karsinom tanısı konabilecektir.

Olası over kanseri için daha fazla tetkik gerektiren klinik semptomlar abdominal/pelvik bölgede bulunan şüpheli/palpe edilebilen pelvik kitleyi içerir. Asit, abdominal distansiyon ve/veya semptomlar (ör. şişkinlik, pelvik/karın ağrısı, çabuk doyma, yemek yemede zorluk ve üriner artan aciliyet veya sıklık gibi semptomlar) ile başvurabilir(98).

Abdominal distansiyon/asit ardından yapılan karın/pelvik muayene ile batında kitle palpe edilebilir. Bu hastalar için ileri tetkikler görüntüleme, laboratuvar çalışmaları, beslenme durumunun değerlendirilmesi, aile öyküsünün derinleştirilmesi ni içermektedir. Over kanser tanısı ve evrelemesi, tüm kanserlerde olduğu gibi hastalar için uygun tedavi planının belirlenmesinde çok önemli adımlardır. Görüntüleme, kanser teşhisinde kritik bir rol oynar ve tümörlerin non-invaziv olarak görselleştirilmesine ve özelliklerinin değerlendirilmesine olanak tanır. Over kanseri klinik belirtileri veya semptomları olan hastalar için birincil görüntüleme abdominal/pelvik US içermelidir. Adneksiyal kitlelerin çoğunluğunun triyajında etkili olduğu gösterildiğinden US genellikle ilk değerlendirme için kullanılmaktadır (99). Diğer görüntüleme modaliteleri US sonuçları belirsiz olduğunda yardımcı olur ve malignite açısından değerlendirmeyi derinleştirebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri metastazlar, evreleme ve operasyon öncesi kanserli lezyonları saptamak ve lokalize etmek, boyut ve şekillerini değerlendirmek ve yakın yapılarla tutulumlarını belirlemede yardımcıdır(100). MRG, adneksiyal kitlelerin malign potansiyelini belirlemek için US

güvenilir değilse veya sonuçlar belirsiz ise yararlı olabilir(99, 101). Pozitron emisyon tomografi/Bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ile tarama, belirsiz lezyonlar için de faydalı olabilir(102). Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Birliği (NCCN) 2023 Paneli belirsiz lezyonlar için PET/BT veya MRG önermektedir. Şekil-8'de BT ile evre 4 over kanserinin sistemik evrelendirilmesi gösterilmiştir (103).



Şekil - 8: Evre 4 Over Kanseri Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemeleri

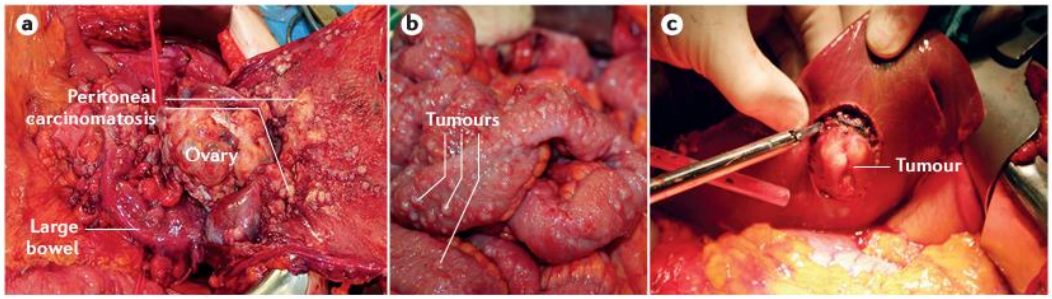
a.Bilateral Plevral Efüzyon b.Peritoneal Karsinomotazois c.Asit ve Hepatik Tümör İmplantları

Over kanser evrelemesi, hastalığın yaygınlığının ve yayılmasının belirlenmesi sürecini ifade eder. Bu bilgi, en etkili tedavi seçeneklerini seçmek ve hastanın prognozunu tahmin etmek için önemlidir. Amerikan Ortak Kanser Komitesi tarafından geliştirilen Tümör, Nod, Metastaz (TNM) evreleme sistemi en yaygın kullanılan evreleme sistemidir. Tümörleri boyutlarına ve lokal invazyona (T), bölgesel lenf düğümlerinin tutulumuna (N) ve uzak metastaz varlığına (M) göre sınıflandırır(Tablo2)(104).

Sonuç olarak, tanısal görüntüleme kanser tanısında ve evrelemesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Kanserli lezyonları saptamak ve değerlendirmek için BT, MRG ve PET/BT gibi görüntüleme yöntemleri kullanılır. TNM evreleme sistemi, kanserin kapsamını ve yayılmasını belirlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Kanser hastalarının başarılı tedavisi için doğru tanı ve evreleme esastır(103).

Over kanser tedavisinde cerrahi yöntemler ile tedavinin başarısı, kanserin evresine ve yayılımına bağlıdır. Evrelendirme cerrahi öncesi ve sonrası tedavi planlamasına yardımcı olur ve hastanın prognozunu belirlemek için de önemlidir. Cerrahi evrelendirme, tümörün boyutunu, yerini ve yayılımını değerlendirir(Şekil-

9)(103). Bu nedenle, kanser tedavisinde cerrahi evrelendirme, tedavi planlamasının belirlenmesinde ve hastanın prognozunun belirlenmesinde önemlidir(104).



Şekil - 9: Over Kanserinde Cerrahi Evrelendirme

a.Peritoneal Karsinomatoza b.Tumor odakları c.Karaciğer metastazı

Tablo- 2: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) 2014 Over Kanseri Evrelemesi

FIGO Evresi		**Açıklama**
Evre 1		Tümör bir veya iki overe sınırlı
1a		Tümör bir overe sınırlı (kapsül intakt), over yüzeyinde tümör yok, assit sıvısında veya periton yıkama sıvısında malign hücre yok
1b		Tümör iki overe sınırlı (kapsül intakt), over yüzeyinde tümör yok, assit sıvısında veya periton yıkama sıvısında malign hücre yok
1c		Tümör bir veya iki overe sınırlı ve aşağıdakilerden herhangi biri mevcut
	1c1	Cerrahi rüptür var
	1c2	Cerrahiden önce rüptür var veya over yüzeyinde tümör var
	1c3	Assit sıvısında veya periton yıkama sıvısında malign hücre var
Evre 2		Bir veya iki overi tutan tümör var, ancak pelvik girimin altıyla sınırlı pelvik yayılım var
2a		Uterus ve/veya tüplere yayılım var

Tablo- 2 (Devamı): FIGO 2014 Over Kanseri Evrelemesi

2b		Diğer pelvik yapılara yayılım var
Evre 3		Bir veya ik overi tutan tümör var, ama pelvis dışında peritona veya retroperitoneal lenf nodlarına yayılım var.
3a1		Sadece retroperitoneal lenf nodu tutulumu var
	3a1(i)	Metastazların en büyük çapı 10 mm'ye kadar
	3a1(ii)	Metastazların en büyük çapı 10 mm'den büyük
3a2		Mikroskobik pelvis dışı peritoneal tutulum var, retroperitoneal lenf nodu tutulumu var veya yok
3b		En büyük çapı 2cm'ye kadar olan makroskopik pelvis dışı peritoneal tutulum var, retroperitoneal lenf nodu tutulumu var veya yok
3c		En büyük çapı 2cm'nin üzerinde olan makroskopik pelvis dışı peritoneal tutulum var, retroperitoneal lenf nodu tutulumu var veya yok (karaciğer ve dalak kapsül tutulumunu da kapsar)
Evre 4		Peritoneal tutulum dışında uzak metastaz var
4a		Pozitif sitolojili plevral effüzyon var
4b		Karaciğer veya dalak parankim metastazları veya ekstra-abdominal organ metastazları veya transmural barsak tutulumu var (inguinal lenf nodu ve abdomen dışı lenf nodu metastazları dahil)
FIGO, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu; TNM, malign tümörlerin TNM sınıflandırması		

2.7 Klinik Semptom/Belirtilerle Başvuran Hastalarda Biyobelirteçler

Over kanserinde önemli biyobelirteçlerin başında gelmekte olan CA 125, 1981 yılında Bast ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir(105). Over kanseri tespiti için ABD Gıda ve İlaç Dairesi onaylı tek biyobelirteç olmasına rağmen, vakaların yalnızca yaklaşık %75'inde ve esas olarak seröz alt tipte eksprese edilir. Müsinöz ve diğer over karsinomları tarafından eksprese edilmez, ancak bu alttiplerde periton metastazı geliştiğinde, CA 125 seviyeleri anormal bir şekilde yükselebilir, yine de batın içi tümör

yükünü doğru bir şekilde yansıtmak için yeterince güvenilir değildir. CA 125'in eksiklikleri arasında erken evre over kanserini saptamak için duyarlılığının düşük olması ve bu proteinin birçok benign jinekolojik ve jinekolojik olmayan durumda anormal derecede yüksek seviyelerde bulunma potansiyeli yer alır(106). Bu nedenlerden dolayı CA 125, over kanseri için uygun bir tarama testi değildir. Kadınların genel popülasyonunda over kanseri ve daha duyarlı ve informatif biyobelirteç arayışı devam etmektedir. CA 125'in kabul edilen kullanımları arasında bir pelvik kitlenin malign olup olmadığının belirlenmesine yardımcı olmak; primeri bilinmeyen bir kanserin over kaynaklı olup olmadığının belirlenmesine yardımcı olmak; over kanserinin sistemik kemoterapiye yanıtının izlenmesi; tedavi sonrasında remisyondaki over kanseri tanılı hastaların izleminde ve yüksek riskli popülasyonlarda (yani, güçlü bir aile öyküsü veya BRCA1/2 mutasyon taşıyıcıları olan hastalar) over kanseri taraması yer almaktadır(33).

Klinik şikayetlerle başvuran ancak henüz tanı konmamış over kanseri hastalarında operasyon öncesi malign adneksiyal/pelvik kitle veya benign patolojileri ayırt etmek için çoklu biyobelirteç kullanan bir dizi spesifik analizler önerilmektedir. Prospektif çalışmalar doğrultusunda geliştirilmekte olan bu biyobelirteç testleri ameliyat öncesi serum düzeylerini ameliyat sonrası serum seviyeleriyle karşılaştıran tek başına veya kombine olarak serum İnsan Epididim Protein 4 (HE4) ve CA-125'i içerir. Over Malignite Risk Algoritması ; serum seviyelerine göre çok değişkenli indeks testi olan MIA (marka adı OVA1) beş belirteçten: transtiretin, apolipoprotein A1, transferrin, beta-2 mikroglobulin ve CA-125; ve ikinci nesil MIA (MIA2G, marka adı OVERA) CA-125, transferrin, apolipoprotein A1, folikül uyarıcı hormon ve HE4 içerir(107-109).

Over Malignite Risk Algoritması, OVA1 veya OVERA biyobelirteç testleri ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafınca kullanımı onaylanmıştır. Adneksiyal kitlesi olan kadınlarda cerrahi planlandığı aşamada Amerikan Obstetrisyenleri ve Jinekologlar Derneği'ne rağmen over kanseri riski açısından ROMA ve OVA1'in karar vermede yararlı olabileceği öne sürülmüştür (110, 111). Over kanseri tanısı konulmamış bir kişinin adneksiyal/pelvik kitle durumunu belirlemek için NCCN klavuzu şu anda biyobelirteç testleri kullanılmasını önermemektedir. Bununla birlikte, NCCN Yönergeleri, CA-125 testini bir klinik olarak belirtilmişse, ameliyat öncesi çalışmanın

olası unsuru serum CA-125 düzeylerinin hastalığın yaygınlığı ile ilişkilidir ve prognostik değere sahip olabilir ve de tedavi planlamasında yardımcı olabilir şeklindedir.

Serum CA-125 seviyeleri hastalığın klinik seyri ile, özellikle tedavi öncesi seviyeleri yüksek olanlarda korelasyon gösterme eğilimindedir. Bu nedenle tedaviye yanıtı izlemek için ve nüks takip için yararlı olabilir. Bazı kanıtlar, HE4'ün bazı durumlarda yararlı bir prognostik belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Over kanseri olan hastalarda tedaviye yanıt sırasında azalır ve tek başına CA-125'e göre nüksün erken tespitinde faydalı olabilir(110).

Yüksek CA-125 seviyesine sahip olan hastalarda HE4 düzeyi, bazı durumlarda gelecekte izleme için yararlı olabilir. HE4 takibinin önemi çalışmalar arası farklılık gösterdiğinden NCCN klavusu şu anda rutin HE4'ü operasyon öncesi önermemektedir.

CA-125'e ek olarak, diğer tümör belirteçleri, klinik olarak gerekliyse, operasyon öncesi değerlendirmenin bir parçası olarak kullanılabilir: inhibin, alfa-fetoprotein (AFP), beta-insan koryonik gonadotropin [beta-hCG], laktat dehidrojenaz (LDH), karsinoembriyonik antijen(CEA) ve karbonhidrat antijeni 19 (CA19-9). Bu belirteçlerin serum seviyeleri bazı durumlarda yükselebilir: Belirli daha nadir over kanser tipi olan hastalar ve bu hastaların bazılarında hastalık seyri ile koreledir. Bu belirteçlerin ameliyattan önce ölçülmesi, değerlendirme ve hastalarda tedavi sonrası takip sırasında kullanılabilir. Başlangıçta serum CA-125'i yüksek olmayan ve/veya CA-125 seviyesinin bilgilendirici olma olasılığının daha düşük olduğu tür tümörü olan hastalarda işe yarayabilir(112).

AFP, beta-hCG ve LDH, preoperatif ve nüks için planlama ve tedavi sonrası izlem de kullanılabilecek biyobelirteçlerdir(113). AFP özellikle endodermal sinüs (yolk sac) tümörleri tarafından üretilebilir ayrıca embriyonal karsinomlar, poliembriyomlar ve immatür teratomlar da tesbit edilebilir. Beta Hcg ise koryokarsinomlar, embriyonal karsinomlar, poliembriyomlar tarafından üretilir. Bazı disgerminomlarda da LDH bir biyobelirteç olabilir(114). Germ hücreli tümörlerde yüksek serum AFP seviyeleri ve sonrasında serum AFP seviyelerinde zayıf düşüş olan hastalarda tedavinin daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu görülmektedir. Yüksek serum beta-HCG de daha kötü prognozla ilişkili olabilir(115). Ovarian germ hücreli tümörü

olan hastaların bazılarında yüksek serum LDH seviyeleri daha yaygın hastalık ve kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur(116). Eğer germ hücreli tümör veya sex kordu stromal tümörü olan hastada başlangıçta yüksek biyobelirteç seviyelerine sahipse ve tedavi ile azaldığı tesbit edilmişse bu belirteçlerin nüks takibi için faydalı olma olasılığı daha yüksektir(117). Germ hücreli tümörlerde AFP ve hCG nüksü izlemek için yaygın olarak kullanılır. Overin seks kord-stromal tümörleri, özellikle granüloza hücreli tümörler, tümör dokusunda inhibin üretebilir ve tanısal belirteçler olarak önerilmiştir(118, 119). Bazı çalışmalar inhibin A ve B'nin, özellikle inhibin B'nin serum düzeylerinin, granüloza hücreli tümörleri olan hastalarda hastalığın yaygınlığı ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Tedavi sırasında azalan ve daha sonra nüks öncesi tekrar artan seviyeler nedeniyle serum inhibin izleminin yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Fakat over kanseri uzun süreli takiplerinde bazı over stromal tümör vakalarında inhibin seviyesi yükselmez, bu nedenle bu belirteç tedaviye yanıtı izleme için kullanışlı değildir(120).

Yüksek serum CEA düzeyleri ise, gastrointestinal sistem(GİS) ile ilişkili bir belirteçtir. Primer GİS kanserleri özellikle müsinöz tümörler, over maligniteleri olan hastalarda da ortaya çıkabilir. GIS ile ilişkisi nedeniyle yüksek serum CEA düzeyine sahip hastalarda daha fazla GIS görüntülemesi savunulmaktadır(121). Over kanserini kolorektal kanserden ayırt etmek için özellikle neoadjuvan tedavi düşünülen hastalarda over kanseri tanısını doğrulamak için serum CA-125 / CEA >25 oranı önerilmiştir(122-124). CA-125/CEA oranı neoadjuvan tedavileri değerlendiren bazı klinik çalışmalarda çalışmaya dahil olma kriterleri arasına dahil edilmiştir(125, 126). Müsinöz over kanseri olan hastalar için, CEA'nın nüksün izlenmesi için faydalı olabileceği öne sürülmüştür(127, 128).

Diğer over kanseri alttipleri ile karşılaştırıldığında müsinöz tümörlerde CA19-9, kadınlarda daha sık yükselen başka bir belirteçtir(129). Bazı çalışmalar, serum CA19-9'un tedavi yanıtının izlenmesi ve özellikle daha önce yüksek CA19-9 seviyesine sahip olan hastalarda, ayrıca müsinöz over kanseri olan hastalarda nüks taraması için faydalı olabileceğini düşündürmektedir(112, 130).

Over kanseri, FT kanseri veya primer periton kanserinin patolojik olarak doğrulanması üzerine, hastalar germline ve somatik genetik değerlendirme için

yönlendirilmelidir. Bu germline ve somatik testler genetik danışmanın ve tedavi eden onkoloğun, hastanın ve ailede kanser öyküsünün değerlendirilmesi ile hangi moleküler testleri gerekli gördüklerine göre şekillenir. Genetik değerlendirme sonucunda BRCA1/2 mutasyonu ve homolog rekombinasyon durumunun değerlendirilmesi over kanseri tedavisine yön verebilecek biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Evre III-IV over kanseri tanısı olan hastalarda birinci veya ikinci basamak platin bazlı kemoterapiden sonra tam yanıt veya kısmi yanıt sağlanan hastalarda idame tedavisi için uygun olabilecek hastaların seçiminde BRCA1/2 mutasyon durumunun, HRD durumunun belirlenmesi önem taşımaktadır. Germ hattı ve/veya somatik BRCA1/2 testi, Homolog rekombinasyon durumu (örneğin, HRD ve homolog rekombinasyon yeterliliği) idame Poli ADP-Riboz Polimeraz enzimi (PARP) inhibitörü kullanımının sağlayacağı faydanın büyüklüğü hakkında bilgi verebilir.

Yeni nesil dizileme teknolojisinin yaygınlaşması ile over kanserinde başlangıçta tümör moleküler analizinin gerekip gerekmediği tartışmalıdır. Özellikle BRCA1/2'de germ hattı mutasyonu olanlar veya diğer homolog rekombinasyon/DNA onarım yolu genlerinde defekt olan hastaların dışında ek hedefe yönelik tedavi seçeneklerini değerlendirmek için daha kapsamlı bir tümör moleküler analizinden faydalanılabilir. Hastalığın evrimi gereği kapsamlı moleküler analiz tüm süreç boyunca birçok noktada faydalı olabilir. Bu nedenle, NCCN dahil mevcut kılavuzlar tümörün moleküler tanımlamasını optimize etmek için moleküler analiz önermektedir.

NCCN 2023 kılavuzu nüks kapsamında tümör moleküler analizini önerir ve bu testler en azından potansiyel faydayı belirlemeye yönelik testleri (tümöre özgü veya tümöre agnostik fayda sağlayan hedefli terapötikler) içermelidir. Eğer önceki testler bu belirteçleri içermiyorsa (ancak bunlarla sınırlı değildir): BRCA1/2, mikrosatellit instabilite immunhistokimya (İHK) durumu, tümör mutasyon yükü, BRAF ve Nötrofilik Tirozin Reseptör Kinaz tümör analizinin özellikle sınırlı onaylanmış tedavi ile daha az yaygın histolojiler için önemlidir. Panel daha kapsamlı seçenekler ile genişletilebilir.

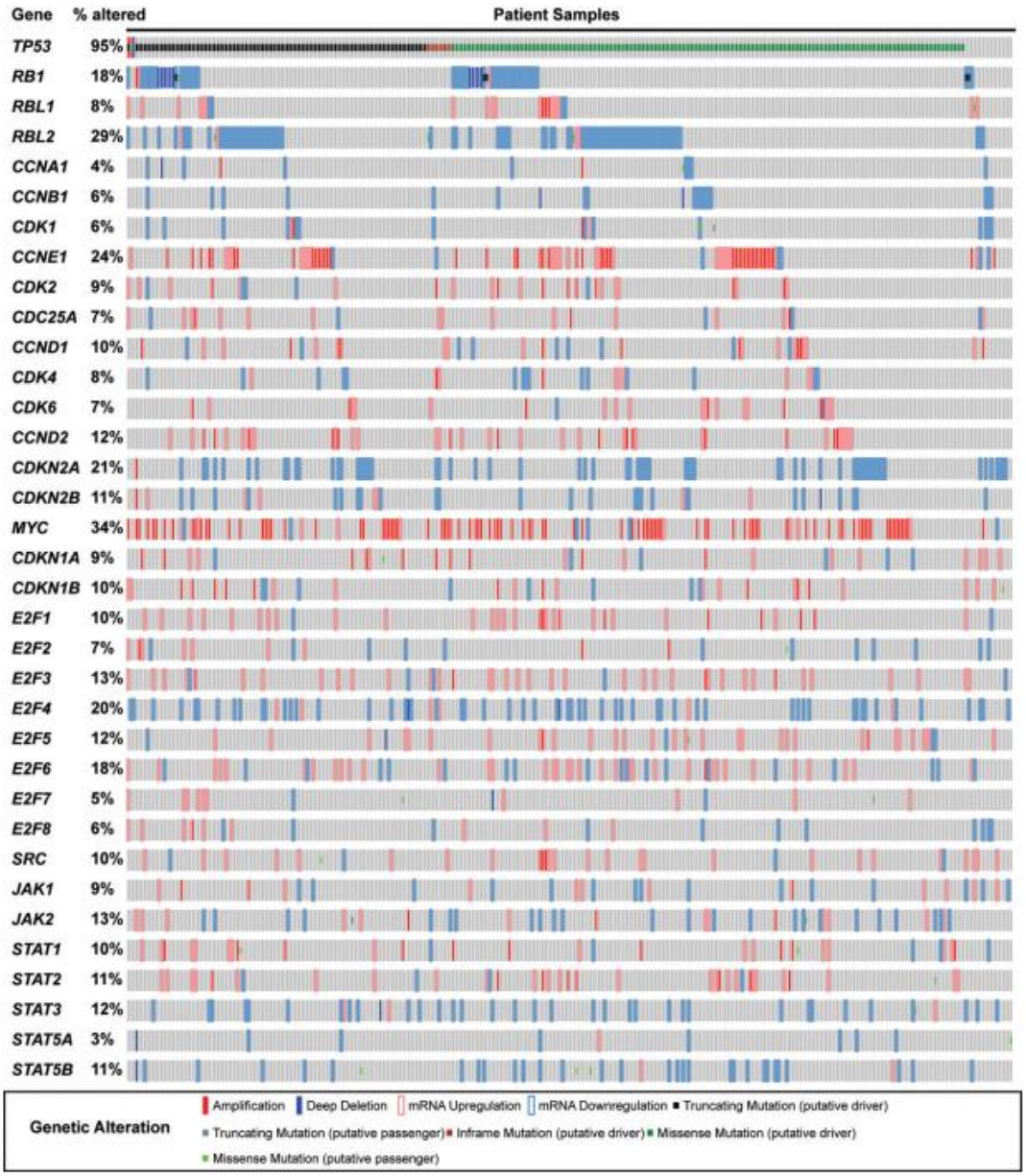
2.8 Prognoz ve Biyobelirteçlerin Önemi

Kanser tedavisinde doğru tedaviyi belirlemek ve hastanın sağ kalımını öngörmek için biyobelirteçlerin kullanımı son derece önemlidir. Over

karsinogenezinde rolü olduğu bilinen TP53 mutasyonu, CCNE1 amplifikasyonu ve HRD, over kanserinde kullanılanılabilecek önemli biyobelirteçler arasında yeralabilir. Bu biyobelirteçler kanserin seyrini ve tedaviye verilecek yanıtı öngörmeye yardımcı olabilir.

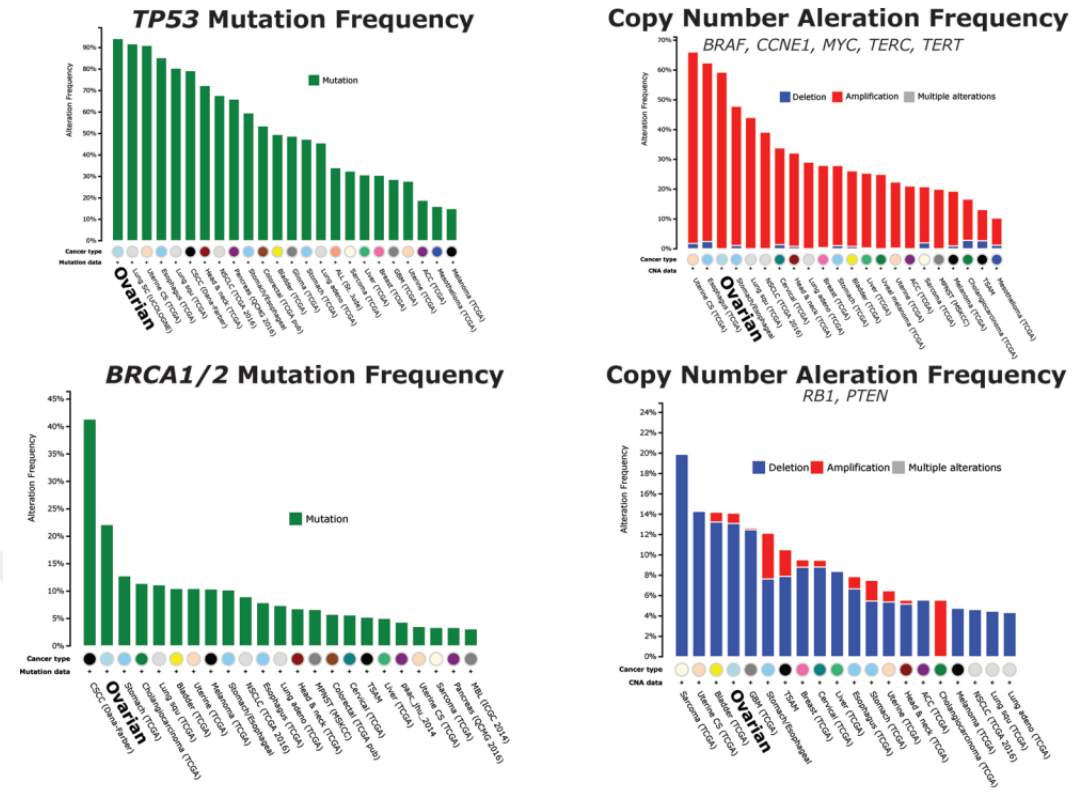
2.8.1 Tp53, tümör proteini p53

TP53, insanlarda sık görülen bir tümör baskılayıcı genidir. Bu gen, hücrelerin büyümesini ve bölünmesini kontrol ederek kanser gelişimini engeller. TP53 gen mutasyonları, kanser hücrelerinde sıklıkla görülen genetik değişikliklerdir. Bu mutasyonlar, genin işlevini etkileyerek hücrelerin kontrolsüz büyümesine ve kanser gelişimine yol açar. TP53 gen mutasyonları, birçok kanser türünde görülebilir, özellikle meme kanseri, akciğer kanseri ve lösemi gibi kanser türlerinde sık görülür. TP53 gen mutasyonları, kanserin sadece oluşmasına değil aynı zamanda kanser tedavisi sırasında da bir sorun olabilir. TP53 mutasyonları, kanser hücrelerinin kemoterapi, radyasyon veya immünoterapiye dirençli hale gelmesine neden olabilir. Bu nedenle, TP53 mutasyonlarına sahip kanser hastalarının tedavisi zorlu olabilir ve alternatif tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. TP53 gen mutasyonları kanser gelişimi ve tedavisi açısından önemlidir. Bu gen mutasyonları, kanser hücrelerinin büyümesini kontrol eden bir tümör baskılayıcı genin işlevini etkileyerek kanser gelişimine yol açar. Bu nedenle, TP53 mutasyonlarının tespiti ve tedavisi, kanser tedavisinde önemli bir faktördür(131).



Şekil - 10: Yüksek Dereceli Over Kanserinde Genetik Heterojenite

Yüksek dereceli seröz over kanserinde genetik disregülasyon, kanser genom atlasından mutasyon gösteren verilerle, 34 kopya hücre döngüsü kontrol geninin sayı değişikliği ve haberci ribonükleik asit (mRNA) düzensizliği ve TP53 değişiklik durumu (karşılaştırma olarak) 316 yüksek dereceli seröz over kanseri vakasında hastalığın genel heterojenliğini şekil 10'da gösterilmektedir(132).



Şekil - 11: Kanser Genom Atlasından pan-Cancer analizinde temsil edilen over kanserindeki yaygın genetik değişiklikler

Genom Atlasındaki bir kanser panelinde çubuk grafikler, yaygın olarak düzensiz genlerin mutasyon (yeşil), amplifikasyon (kırmızı) ve/veya silinmesi olan vakaların yüzdesini gösterir

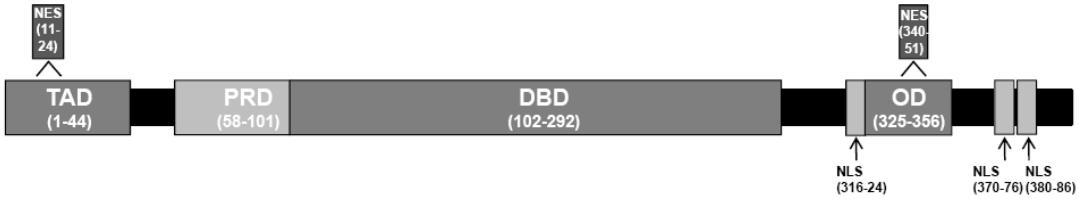
P53 (Tp53, tümör proteini p53), en önemli onkopresör genlerinden biridir. Genin doğrudan mutasyonu ile insan tümörlerinde p53'ün inaktivasyonu en sık görülen fonksiyon kayıplarından biridir(Şekil-11)(132). Over Karsinomunda p53, vakaların %30-80'inde değiştirilir. Moleküler ve genetik çalışmalar over karsinomunun gelişimi ve ilerlemesinde p53 ilişkisini doğrulamıştır. Birkaç çalışma, p53 durumunu klinikopatolojik bir belirteç olarak belirlemeye çalışmıştır. Ancak p53 değişikliklerinin öngörücü değeri hala belirsizdir. Bu da p53 fonksiyonunu tanımlamaya birçok faktörün katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Bu faktörlerden birisi de, over karsinomunda wild tip p53'ü modüle edebilen veya hatta antagonize edebilen p53 varyantlarının keşfidir (133).

Moleküler onkolojideki ek çalışmalar ile p53'ün negatif düzenleyicileri MDM2 ve MDM4'ün etkisiz hale getirilmesi alternatif p53 yollarını ortaya çıkarmıştır. Transkripsiyonel fonksiyon ve p53 proteininin parçalanması için bir kompleks olarak MDM aile üyeleri, p53'ün baskılayıcıları olarak hareket ederek p53 aktivitesinin ve seviyelerinin kilit düzenleyicileridir. Bu moleküllerin wild tip p53 ile karakterize edilen birçok insan tümöründe aşırı ekspresyonu gözlemlenmiştir. Bu durum tümör hücrelerinde p53 inaktivasyonunun çoklu yolları modelini destekler. Aslında, TP53 patojenik mutasyonları veya MDM4 ve MDM2 kopya sayısı olarak ölçülen fonksiyonel bozukluğu yüksek dereceli seröz karsinomunun neredeyse tamamında görülmektedir(59). p53 yolağındaki karmaşıklıkta gerçekten de, MDM2 ve MDM4 ün aslında ikili bir eylem modu sergileyebilen kanonik inhibitörler olduğu gösterilmiştir(134).

Özellikle DNA hasarını takiben MDM4, p53 apoptozunda işbirlikçi faktör ve sisplatin ile tedavi edilen overdeki kanser hücrelerinin hücre ölümünü teşvik eder. Buna göre, MDM4 seviyeleri/p53 durumu, over karsinomunun kemosensitivitesini ön görür(135).

P53; hasar, hipoksi ve onkogen aktivasyonu gibi anormal proliferatif sinyaller dahil olmak üzere çeşitli stres sinyallerine hücresel yanıtta bir merkezdir. DNA da inaktivasyon, hücre döngüsü durması, yaşlanma gibi temel hücresel süreçlerin yerine getirilmesiyle sonuçlanır. Ve en önemlisi tümör klirensi için apoptoz P53 aktivasyonu ile tetiklenir.

P53, spesifik DNA dizilerini bağlayabilen ve modüle edebilen bir transkripsiyonel faktördür. Hücresel strese yanıt olarak p53 aktivasyonunu açıklayan geleneksel görüş, üç bölümden oluşur.Temel adımlar: p53'ün stabilizasyonu, diziye özgü DNA bağlanması ve transkripsiyonel hedef genlerin aktivasyonu(Şekil-12)(136).



Şekil - 12: P53 proteinin yapısı

TAD=Trans-Activation domain; PRD=Proline-Rich domain;
DBD=DNA-binding domain; OD=Oligomerization domain;
NES=Nuclear export signal;
NLS=Nuclear localization signal

p53'ün post-translasyonel modifikasyonları da dahil olmak üzere çok sayıda faktör p53 bağlayıcı proteinlerin spesifik promotörlere bağlanmasını etkiler. Bu nükleer aktivitelere ek olarak, transkripsiyondan bağımsız bir şekilde p53 ayrıca apoptoz için indüklenebilen sitozolik aktivitelere de sahiptir. Özellikle iyonlaştırıcı radyasyon gibi çeşitli hücre ölüm sinyallerine yanıt olarak, p53 hızla mitokondriyal dış zar geçirgenliğini indükleyen mitokondri pro-apoptotik faktörlerin salınmasına yol açar(137). Bu fonksiyonun tümör baskılanmasındaki önemi mitokondriyal hedefli p53 varyantlarını ifade eden fare modellerinde gösterilmiştir(138).

EOK'lerin çoğunun, tek bir hücreden kaynaklandığı düşünülmektedir. OYE üzerinde biriken farklı genetik ve epigenetik malign fenotipe yol açan değişikliklerin altında yatan moleküler olaylar ve bu dönüşüm yeterince anlaşılmamıştır. p53 onkopresör fonksiyonunun inaktivasyonu, kalıtsal over kanserinin indüklenmesinde erken bir olay gibi görünmektedir. BRCA1 tümör baskılayıcısının germ line mutasyonları(139), p53 fonksiyonunun kaybı, trasnforme bir hücrenin BRCA1 kaybını tolere etmesi için gereklidir. Bununla tutarlı olarak, ailesel over kanserleri yüksek işlevsel TP53 mutasyon sıklığına sahiptir(140).

p53'ün BRCA1 güdümlü tümörogenezde ve indüklenmesinde işbirliğine dayalı etkisi kalıtsal over kanseri, nakavt farelerin fenotipi tarafından daha da güçlendirilir. Brca1−/− fare embriyoları, embriyogenezin 6.gün de öldürücüdür; hem Brca1 hem de p53 için eşzamanlı olarak embriyolar silinirse, embriyonik ölümcüllük ertelenir(141). Bu, p53 fonksiyonunun indüklenen genom kararsızlığını antagonize ettiğini gösterir.

BRCA1 kaybı ile embriyo ölümüne neden olur. Bu nedenle, tümör gelişmesini teşvik etmek için, hücre dönüşüm sürecinin kolayca devam edebilmesi için p53 aktivitesinin kaybolması gerekir. Bu modele göre, profilaktik olarak kadınlardan alınan overlerde heterozigot BRCA1, p53 değişikliği tüm erken evre I seröz karsinomlarda ve ayrıca bitişik displastik yüzey epitelinde tesbit edilir(142).

BRCA ile ilişkili klinik ve patolojik özellikler, BRCA ilişkili over karsinomları veya sporadik benzerleri ile ayırt edilemez. Bu durum histogenezlerinin benzer olabileceğini düşündürmektedir. Genel olarak, bu gözlemler, sadece tümörün ilerlemesi için değil, aynı zamanda over kanserinin erken gelişimi için de p53 inaktivasyonunun gerekli olduğu genel bir modeli desteklemektedir.

p53 yolağındaki değişiklikler sporadik over kanseri epitelinde en sık görülen olaylardan biridir. Büyük ölçüde DNA bağlanma alanında meydana gelen, tek kalıntı değişikliklerine neden olan lokus 17p13.1'deki TP53 mutasyonlarının çoğu yanlış anlamlıdır (143).

Over kanserlerinde bulunan en temsili mutasyonların TP53 kanonik hot spot meydana geldiği, yani 273, 248 ve 175 kalıntıları (%8 ila %5 arasında) EOK'nin tüm histolojik tiplerinde TP53 mutasyonları saptanmış olsa da, bunlar daha çok yüksek dereceli seröz karsinomlarla güçlü bir şekilde ilişkili, ardından düşük dereceli veya sınırda seröz karsinomlar ile ilişkili bulunmuştur(144).

TP53 gen mutasyonları yüzdesinin daha düşük olduğu sırasıyla endometrioid, müsinöz ve şeffaf hücreli over tümörleri gibi diğer tümör tiplerinde de bildirilmiştir(%28 ,%16 ve %10)(145).

Over karsinomunun patogenezi, tanımlanmış bir tümör ilerleme modelinden yoksundur. Kurman ve Shih'e göre yüzey epitelyal tümörler ikiye ayrılır. Tümör oluşumu iki ana kategoride tip I ve tip II tümörler olarak adlandırılır. Tip I tümörler, kademeli olarak ortaya çıkan düşük dereceli neoplazmalar olma eğilimindedir. Tip II tümörler ise yüksek dereceli neoplazmalardır. De nova gelişim için morfolojik olarak tanınabilir öncü lezyonlar tanımlanmamıştır. Bu sınıflandırmaya göre, yüksek dereceli seröz karsinom, prototipik tip II tümör, DDSK ve diğer tüm histolojik tipleri prototipik tip I tümördür. Önemli olarak, yüksek dereceli seröz karsinomlarda gözlenen genetik değişiklik TP53 gen mutasyonu en yaygın olanıdır. Klinik olarak over kanserinin

önemli histolojik alt tipidir(146).Yüksek dereceli seröz over adenokarsinomlarının (%96) neredeyse tamamında TP53 mutasyonlarının varlığını kanıtlamıştır(68).

Daha önceki gözlemlere göre, birkaç çalışma over kanserinin klinikopatolojik özellikleri ile p53 ilişkisini tanımlamaya çalışmıştır. Çünkü TP53 mutasyonu neredeyse her zaman yüksek dereceli seröz karsinomda bulunur, bu tümör tipinde önemli prognostik veya prediktif olup olmadığı kesin değildir. Aksine, tümör evresi göz önüne alındığında, TP53 genetik değişikliklerinin oranının artan evre ile yükseldiği görülmektedir. Evre III ve IV over kanserleri, evre I ve II ile karşılaştırıldığında, TP53 gen mutasyonları %58'e karşı %37 ileri evre hastalıkta daha sık saptanmaktadır (147).

Bernardini ve ark. TP53 mutasyon tipinin tümörün evresi ile bir korelasyonunu göstermiştir. Erken evre kanserler, geç evre hastalıkla karşılaştırıldığında (%38'e karşı %8) önemli ölçüde daha yüksek null mutasyon oranına sahiptir (p53 proteininin eksikliğine neden olan çerçeve kayması veya zincir sonlandırıcı mutasyonlar)(148). Bu veriler tümör ilerlemesi boyunca TP53 yanlış anlamlı mutasyonların null mutasyonlara göre pozitif olarak seçildiğini, muhtemelen hücreyi destekleyen bazı p53 mutantlarının "fonksiyon kazancı" nedeniyle proliferasyon, tümör oluşumu ve invazyon oluşumunu desteklemektedir.

Bazı çalışmalarda, over kanserli hastalarda p53 aşırı ekspresyonu, kötü prognoz, kötü genel sağkalım ve kemoterapiye değişen duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir(149). Ancak diğer çalışmalarda p53'ün aşırı ekspresyonunun prognostik değeri olmadığı gösterilmiştir (150-152).

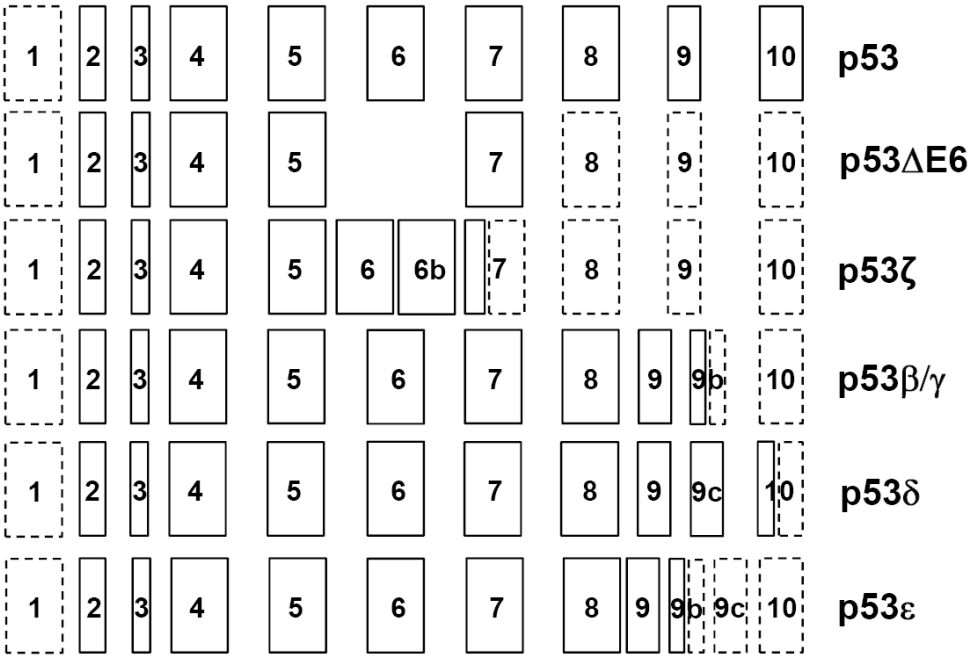
TP53 mutasyonu ve immunhistokimyasal p53 ekspresyonunun over kanseri tanılı hastalarda prognostik önemini değerlendiren çalışmaların meta-analizinde, çalışmalar arasında geniş bir heterojenlik olmasına rağmen anormal p53 durumu, genel olarak düşük sağkalım ile ilişkilidir (153) ve platin bazlı kemoterapiye yanıt için predikte edicidir(154).

Over kanserindeki p53 değişikliklerinin öngörücü değerini bir dizi faktör etkileyebilir. İlk başta, p53 proteininin aşırı ekspresyonunun giderek daha belirgin hale geldiği immünohistokimya bulguları kesin olarak TP 53 mutasyonuyla bağlantılı

olmayabilir. Yapılan çalışmada p53 aşırı ekspresyonu olan hasta grubunda, örneklerin %49'unun wild tip p53'ü koruduğu gözlenmiştir(155).

Ayrıca, TP53 gen ürünü olan p53 proteininin davranışını tümör bağlamında açıklamak için sadece ifadesi veya mutasyon durumu yeterli olmayabilir, MDM2 ve MDM4 gibi P53 düzenleyiciler, overekspresyon veya mutasyon yoluyla değiştirilebilir ve p53 wild tipini farklı şekilde modüle eder. Ayrıca, p53 düzenleyicilerinin yanı sıra, p53 alternatif ekleme olarak diğer p53 değişiklikleri p53 işlevini etkileyebilir ve yanlış sonuçlar oluşturabilir. Özellikle, immünohistokimyasal analizler pozitif bir p53 boyamasının protein formunu ve genetik durumunu kolayca ayırt edemez. Tüm bu veriler, over kanseri gelişimini tahmin etmediki duyarlılığını geliştirmek için p53 genetik durumunu ayırt etmek ve p53 yolunun global işlevselliğini değerlendirmenin gerekliliğinin altını çizmektedir.

Tümör baskılayıcı TP53 dahil olmak üzere birçok kanserle ilişkili gen, alternatif premRNA sergiler. Bu varyantlar, kurallı ekleme bölgelerinden veya mutasyonlarla türetilebilir. Over kanserleri hücre dizilerinde ve birincil over kanserlerinde farklı p53 ek varyantları yakın zamanda tanımlanmış, bazıları daha önce rapor edilmiş ve diğerleri yeni kansere özgü formlar olarak izlenmektedir(Şekil-13)(133).



Şekil - 13: İnsan TP53 geninin ekzon yapısı ve C-terminal olarak kesilmiş proteinleri kodlayan p53 ek varyantları

Kodlama sırası (sürekli çizgiler); kodlanmayan dizi (kesikli çizgiler)

P53 ifadesi, olumsuz klinikopatolojik belirteçler gösteren, yani seröz ve kötü diferansiye kanserler ile ilişkili fonksiyonel olarak aktif p53 sergileyen hastalarda daha kötü sağkalım ile ilişkiliydi(133). Diğer p53 ek varyantları, klinik uygunlukları bakımından farklılık gösterir ve bu da şunu gösterir:in vivo olarak farklı işlevlere sahiptirler. Bu varyantların tam moleküler işlevi, tam olarak tespit edilmemekle beraber wild tip p53 işlevi, otonom aktiviteye sahip olmanın yanı sıra vp53'ü modüle edebilecekleri varsayılmıştır.

Genel olarak, over kanserinde yüksek frekanslı p53 ek varyantlarının keşfi over kanserinde p53 yolunun karmaşıklığını arttırır ve bu nedenle over karsinomunun patogenezine p53 katkısının anlaşılması güçleşir. En alakalı ve daha çok çalışılanlardan biri p21waf1/cip1'dir. Bu genellikle p53 ile ilgili yolak yoluyla indüklenen sikline bağımlı kinaz inhibitörüdür.P21waf1/cip1'in DNA'dan sonra hücre döngüsünün kontrolünün ayrılmaz bir parçası olduğu gösterilmiştir. Gerçekten de, DNA hasarından sonra hücre döngüsünü sürdürmek için p21waf1/cip1'in p53

tarafından upregülasyonu esastır. p21waf1/cip1 EOK'de çalışılmış olmasına rağmen, bu proteinin prognostik olarak rolü olup olmadığı hala tartışmalıdır(156, 157).

Bazı çalışmalar EOK'nin belirlenmesinde p21 ve p53 boyama kombinasyonunun önemini gösterdi. Gerçekten de, p21waf1/cip1 yokluğunda p53 proteininin ekspresyonu daha iyiydi(157-159).

p21 ekspresyonunun wild tip p53 fonksiyonunun bir göstergesi olabileceğinden, p53 ekspresyonunun varlığında p21 eksikliği, inaktive edilmiş bir durumun öngörüsü olabilir.p53 inaktivasyonunun overin morfolojik dönüşümünden önce meydana geldiği göz önüne alındığında çoğu durumda yüzey epiteli, bu proteinlerin ikili analizi bir pre-neoplastik lezyonların erken belirteci olabilir(160).

Over kanserine dahil olan bir başka önemli nokta mikroRNA (miRNA) molekülleri olup bu moleküllerde p53 hedefi grup tanımlandı. miRNA'lar, yakın zamanda keşfedilen bir gen ekspresyonunu negatif olarak düzenleyen kodlamayan RNA'lardır. Kanıtlar, miRNA'ların kanser gelişiminde önemli rol oynadığı yönündedir. MiR-34b ve miR-34c en çok miRNA'lardır. p53'ten önemli ölçüde etkilenir ve neoplastik epitelyal over hücrelerinin transformasyonu ve proliferasyonun baskılanmasında işbirliği yaptığı gösterilmiştir(161).

MDM2 ilk ve en iyi bilinen p53'ün negatif düzenleyicisidir. 1992'de fare hücre hattında kendiliğinden dönüştürülmüş bir BALB/c 3T3'ten izole edilmiştir. MDM2, p53 ile fiziksel olarak etkileşir ve bu onkopresörün yıkımına neden olur. MDM2'nin p53 fonksiyonunun inhibisyonundaki önemli rolü p53 aktivasyon alanını maskeleyen transkripsiyonel fonksiyonunu inhibe eden moleküler ve genetik çalışmalar ile doğrulamıştır(162).MDM2 aşırı ekspresyonu birçok insan kanserinde gözlemlenmiştir(163).

MDM2 veya MDM4 işlev bozukluğu, p53 ağının p53'e katkıda bulunmadaki potansiyel rolünü doğrular. Bu nedenle tümörogenezde TP53 mutasyonu bir driver patojenik olay olabilir(59).

Son veriler, MDM2'nin yalnızca bir p53 inhibitörü olarak değil, aynı zamanda bir p53 yanıtı değiştiricisi olarak yeniden değerlendirilmesine yol açmıştır. Aslında, stresten sonra MDM2, p53'ün apoptotik fonksiyonunu aktive etmesine yardımcı olan bazı proapoptotik faktörlerin (yani Homeodomain Etkileşimli Protein Kinaz 2 , Lizin

Asetiltransferaz 5) protein seviyelerini düşürmeye katkıda bulunur. Bu nedenle, MDM2 düzeylerinin artması veya azalması, p53'ün sırasıyla büyümenin durması ve apoptoz arasındaki seçimini etkileyecektir. Bu modelin p53'ün onkosüpresif aktivitesindeki önemi ve ayrıca kemosensitivitedeki rolü açıklığa kavuşturulmayı beklemektedir(134).

Over kanseri de dahil olmak üzere insan tümörlerinde MDM2 anormal ekspresyonu bildirilmiştir. MDM2 anormal ifadesinin çeşitli yolları kabul edilmiştir. İlk yol, genin amplifikasyonu İnsan MDM2 geni (ayrıca HDM2) 12q13-14 kromozom üzerinde bulunur. Tüm over kanserlerinde MDM2 genel amplifikasyon sıklığı %3,1 olabilir(163). Spesifik tümör alt tipi analizinde, seröz borderline tümörlerin %80'inde MDM2 amplifikasyonu tanımlanmıştır(164).Bununla birlikte, spesifik tümör alt tipi analiz edildiğinde, MDM2 amplifikasyonu sıklıkla p21WAF1/CIP1'in birlikte ekspresyonu ile ilişkili seröz borderline tümörlerin %80'inde kabul edilmiştir, bu da bu histotipte bu hücre döngüsü kontrol proteinlerinin kanser fenotipi için önemli olabileceğini düşündürmektedir(165).

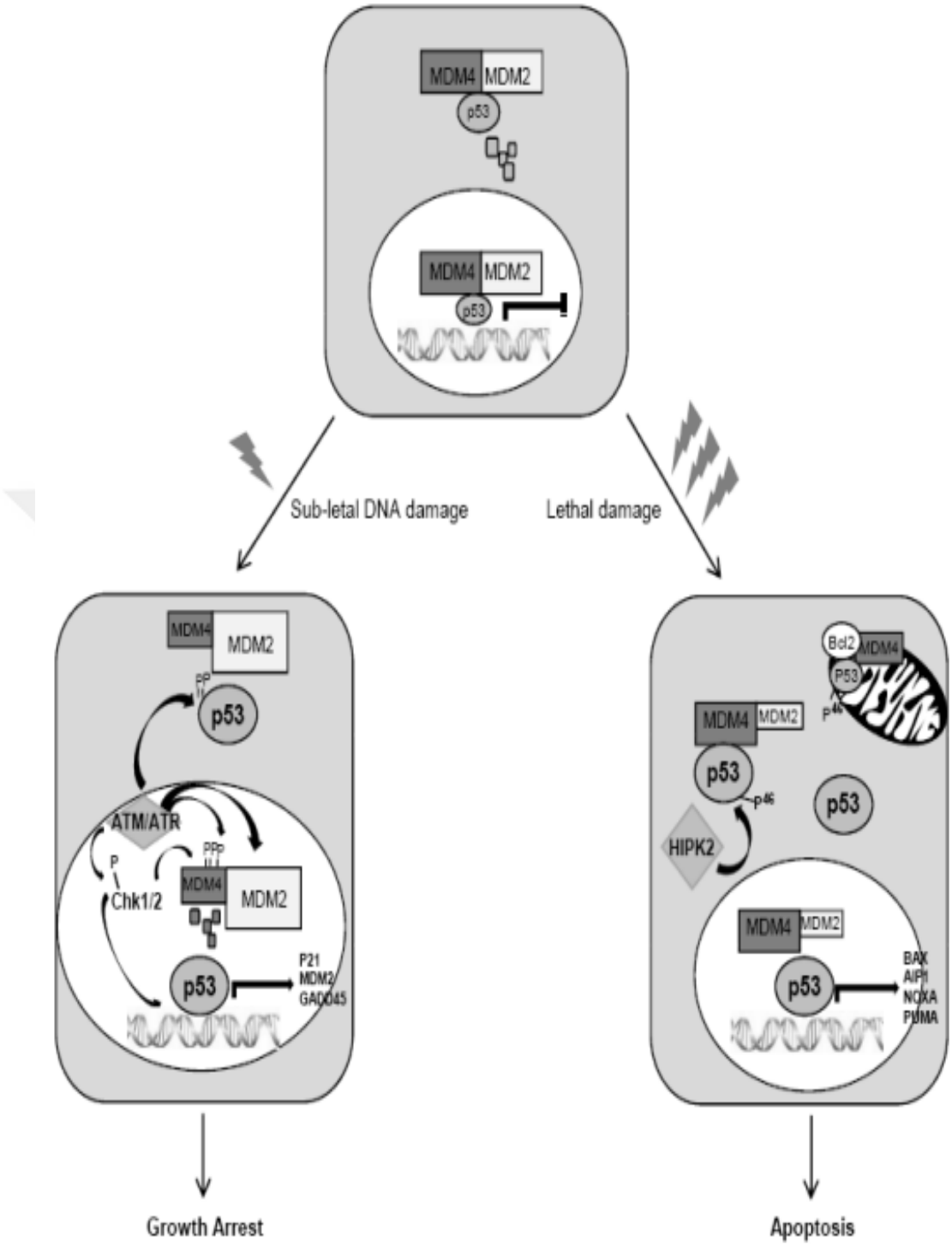
Murin Mdm4 ve insan MDM4, Mdm2'nin en yakın analogları olarak tanımlanmıştır(166). MDM2'ye benzer şekilde, MDM4, daha az verimli olmasına rağmen MDM2'den daha fazla p53 transkripsiyonel fonksiyonunu inhibe eder. Bununla birlikte, MDM2'den farklı olarak, MDM4, p53 proteinini parçalayamaz. İnsan hücresinde MDM4, MDM2 ile heterodimerize olur ve bunların kompleksi engelleyici işleviyle uyumlu olarak, p53 aktivitesinin etkin kontrolörü olarak kabul edilir.Bazı insan kanserlerinde MDM4 aşırı ekspresyonu gözlemlenmiştir, bazı durumlarda eşzamanlı MDM2 aşırı ekspresyonuna rastlanır(167).Bununla birlikte, son kanıtlar, MDM2'ye benzer şekilde, MDM4'ün yalnızca bir p53 inhibitör olmadığını göstermektedir. MDM4 stres durumunda p53 seviyelerini stabilize ettiği veya mitokondriyal apoptotik yanıtı aktivasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir(167). Dikkate değer bir diğer bilgi de , bu MDM4 aktivitesi, kanser hücresinin kemosensitivitesini değiştirebilir. Over kanserinde P53 ağı, p53 apoptotik tepkisini değiştirerek ilerlemesini sağlayabilir. Bu senaryo daha da karmaşık stres altında MDM2'nin MDM4'ü bozabileceği ve dolayısıyla MDM4'ü inhibe edebileceği ve proapoptotik fonksiyon kazanacağını düşündürmektedir.

Bugüne kadar, over kanserinde MDM4 aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu bildirilmemiştir. Aksine, MDM4 mRNA ve protein seviyelerinin önemli bir down regülasyonu olmuştur(135).

MDM4 geninde hiçbir ER bağlanma yeri olmamasına rağmen, ER sinyal yolu ile ifade edilir. Şaşırtıcı bir şekilde, ER durumu MDM4 ve MDM2'yi zıt bir şekilde etkiler. MDM4'ün onkojenik aktivitesi MDM2'ninkini güçlendirir. Bu etkilerin altında yatan moleküler mekanizma, over kanserinin gelişimi ve ilerlemesinde bu proteinlerin rolünü daha da netleştirecektir(168).

P53, stres yanıtında insan vücudunda onkogenezde merkezi bir rol oynar. Over kanserinde de tümörün ilerlemesinde de önemli bir belirleyici gibi görünmektedir. Ayrıca bu durum kemoterapiye yanıtı da etkiler. Çok sayıda çalışma, p53'ü bir belirteç olarak kullanmayı amaçlamıştır buna rağmen over kanserinin klinikopatolojik özellikleri bazı çelişkili sonuçlar sağlamıştır. Literatürde artan kanıtlar ile p53 fonksiyonunun öngörücü/tanısal değeri, ileri analizleriyle daha etkin bir şekilde öngörülebilir.

P53 hücre siklusunda santral rol oynayan önemli bir tümör supresördür, transkripsiyon faktörü olarak görev alır. DNA hasarı, hipoksi, oksidatif stres, onkogen aktivasyonu, telomer erezyonu gibi hücresel stres sinyalleri sonrasında p53 aktive olur. Hücre siklusu arresti, DNA tamiri ve meydana gelen hasar eğer tamir edilemeyecekse apopitozisde rol oynayan p53 hedef genlerinin ekspresyonu ile sonuçlanır. P53 hedef genleri ayrıca hücresel yaşlanma, anjiogenez ve otofajide de rol oynar(169, 170). Hücresel p53 protein düzeyleri, p53'ün negatif regülatörleri olan MDM4 ve MDM2 tarafından sıkı kontrol altındadır(Şekil-14)(171).



Şekil - 14: Farklı DNA hasarlarını takip eden P53 ağı

P53 güçlü bir tümör supresör olup kanserlerin %50'den fazlasında P53 proteini TP53 gen mutasyonu nedeniyle inaktive durumdadır. TP53 gen mutasyonunun prevelansı çeşitli kanserlerde farklıdır. En yüksek oranda küçük hücreli akciğer

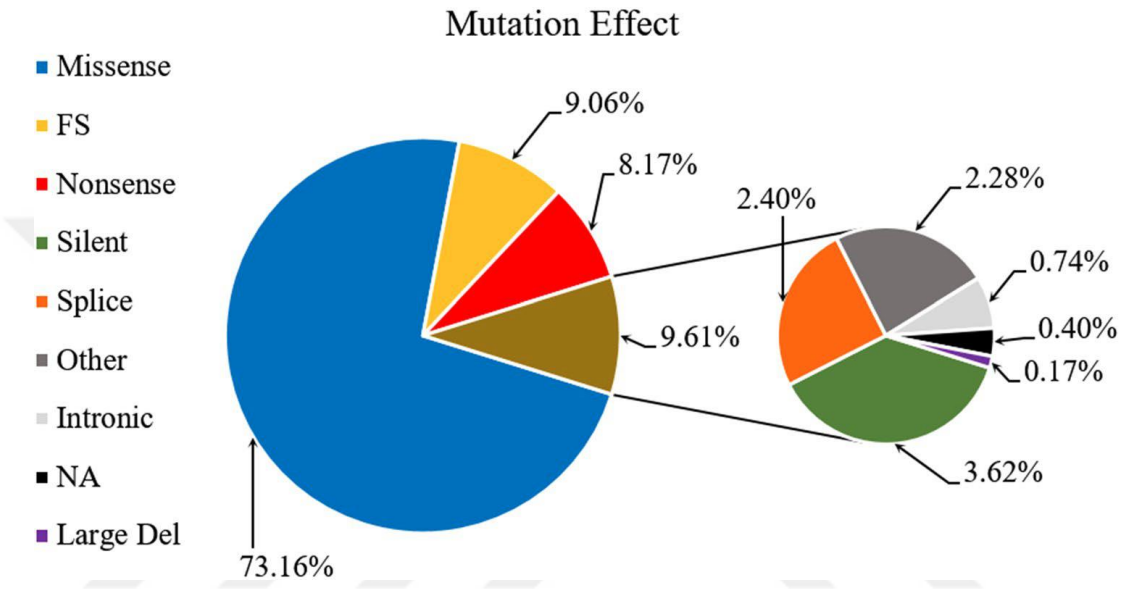
kanserinde (%80) ve over kanserinde (%90) saptanmaktadır(172). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri histolojik alttipleri arasında da farklılık gösterilmiştir(173). Meme kanseri alt tipleri arasında da TP53 gen mutasyonu bakımından farklılık saptandığı gösterilmiştir. Luminal A tipte düşük oranda, Her2 pozitif ve bazal benzeri alt tiplerde ise yüksek oranda saptanmaktadır(174, 175).

TP53 gen mutasyonları fonksiyon kaybı ya da fonksiyon kazanımı ile karakterizedir. TP53 gen mutasyonu, mutant p53 protein stabilizasyonu ile sonuçlanmaktadır. Kısa yarı ömürlü wild tip p53 proteini operasyon materyallerinde İHK olarak saptanamamaktadır. Fakat mutant p53 proteini nukleusta birikir ve İHK olarak saptanmaktadır(176).

P53 İHK pozitifliğinin TP53 gen mutasyonu ile büyük oranda uyumlu olduğu gösterilmiştir. Murnyak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada TP53 gen mutasyonlarının %75'ten fazlasının İHK olarak saptandığı belirtilmiştir(177).

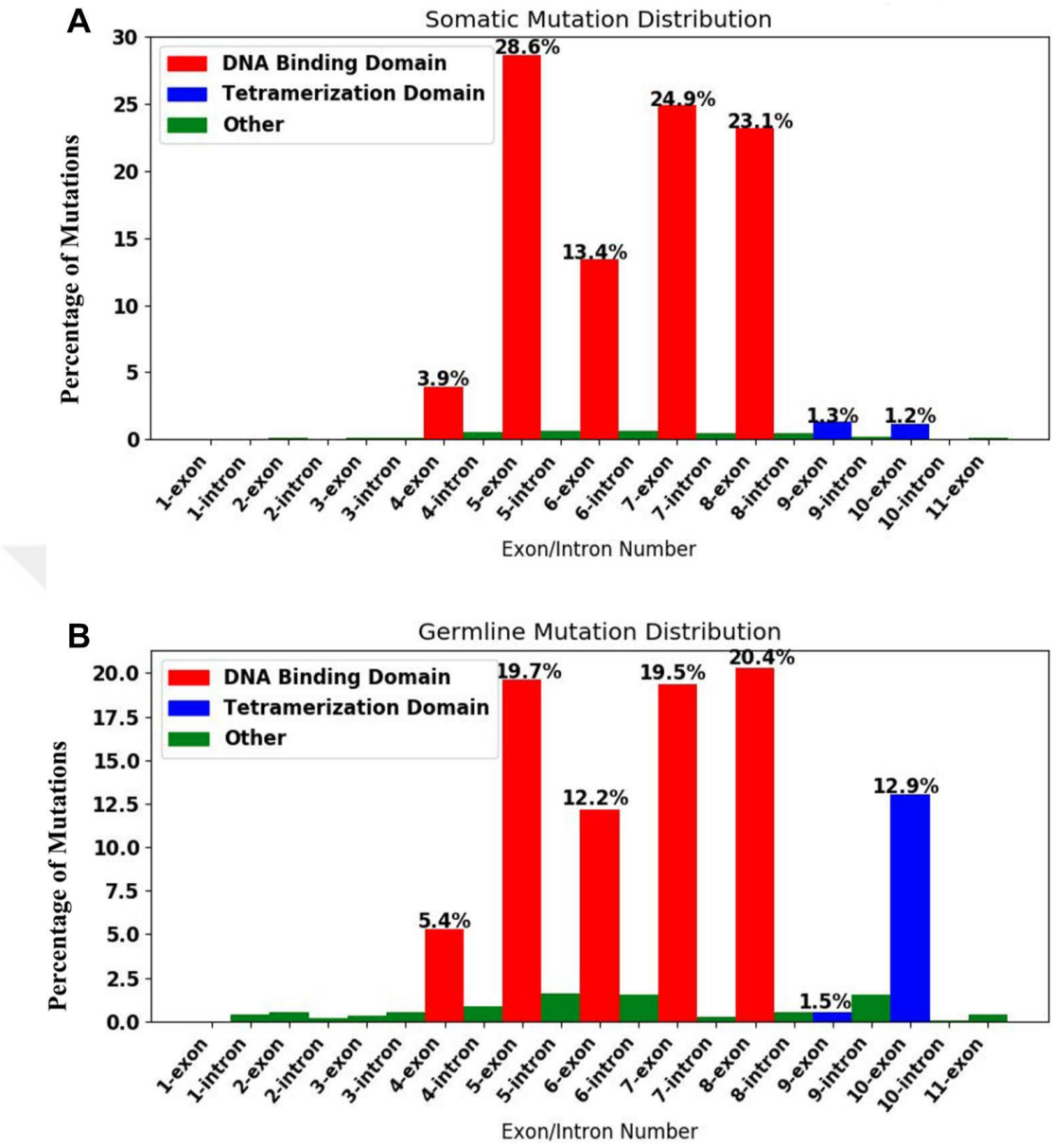
Tümör baskılayıcı gen TP53'teki mutasyonlar, çeşitli kanserlerle ilişkilidir. Bu nedenle, belirli kanserlerde TP53 mutasyonlarının oluşumunu ve prognostik etkilerini bilmek önemlidir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın (IARC) TP53 Veritabanının Nisan 2016 tarihli yayınından itibaren 29.000'den fazla vaka, TP53 genindeki germ hattı ve somatik mutasyonların dağılımını belirlemek için analiz edilmiştir. Daha sonra, kanserlerde TP53 mutasyonlarının prevalansını ve bunların genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri üzerindeki etkilerini belirlemek için en son 33 Kanser Genom Atlası çalışmasından cBioPortal for Cancer Genomics'te 7.893 kanser vakası derlendiğinde TP53 mutasyonlarının çoğunun yanlış anlamlı olduğu ve ana mutasyonel sıcak noktaların kodon 337'nin eklenmesiyle somatik mutasyonlar için ekzon 4-8'deki 248, 273, 175 ve 245 kodonlarında yer aldığı bulunmuştur. 33 TGCA çalışmasından dokuz kanserde (akciğer adenokarsinomu, hepatoselüler karsinom, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu, akut miyeloid lösemi, berrak hücreli renal hücreli karsinom (RHK), papiller RHK, kromofob RHK) TP53 mutasyonlarının etkileri istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca, hepatoselüler karsinomlarda (R249S) en yaygın TP53 mutasyonunun, kötü prognoz için bir bütün olarak TP53 mutasyonlarından çok daha iyi bir gösterge olduğu bulundu. Ek olarak, over seröz kistadenokarsinom vakalarında, TP53 ve BRCA mutasyonlarının birlikte ortaya

çıkması ne TP53 ne de BRCA mutasyonlarının bulunmamasına göre daha uzun hayatta kalma ve hastalıksız hayatta kalma süreleri ile sonuçlanmıştır. TP53 mutasyonları, kanser hastalarının genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerini tahmin etme doğruluğunu daha da artırmak için kullanılabilecek potansiyel prognostik belirteçler olduğu ortaya konulmuştur(Şekil-15,16,17)(178).



Şekil - 15: Farklı somatik TP53 mutasyon türlerinin oranını gösteren pasta grafik

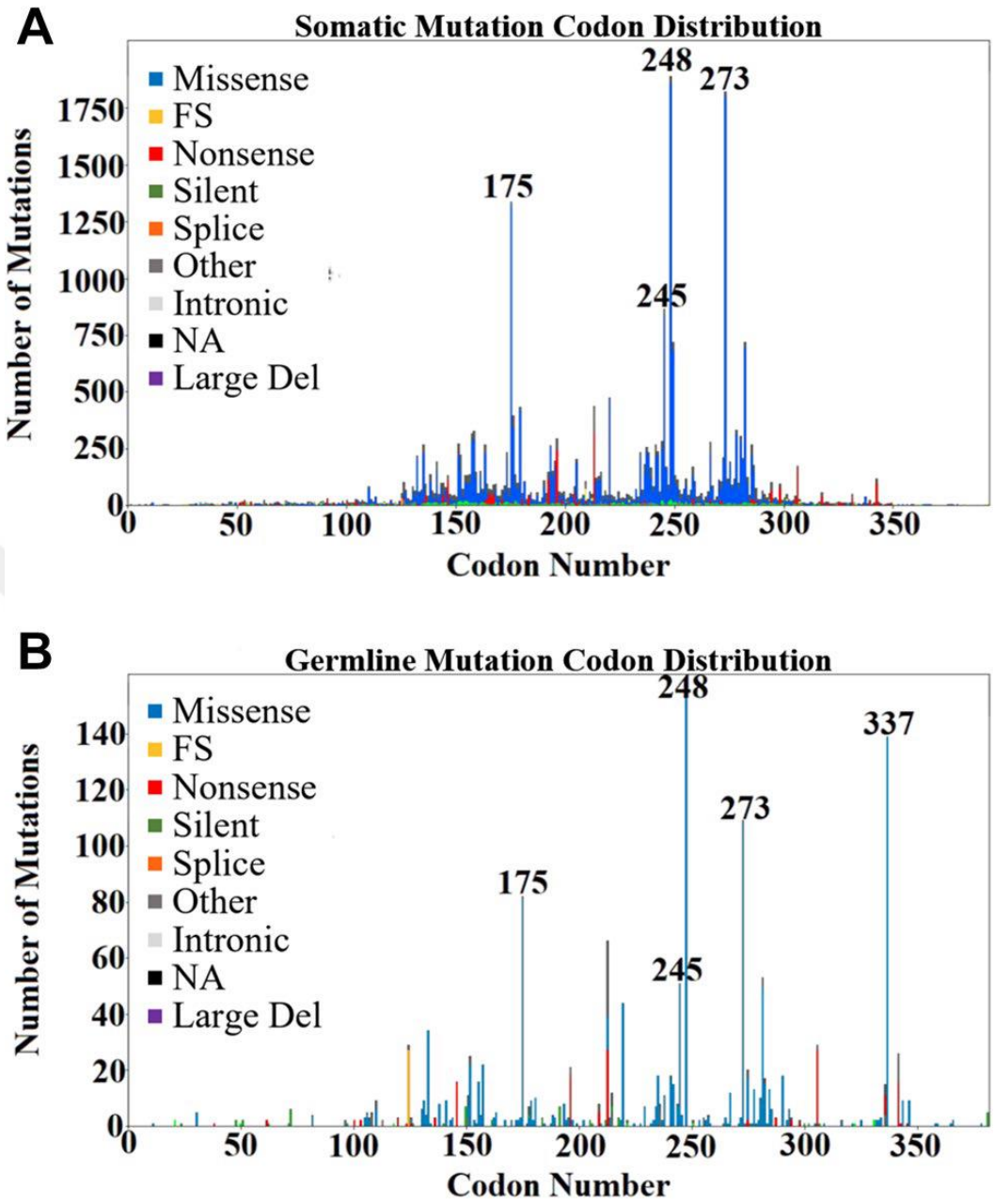
FS:çerçeve kaydırma, NA:mevcut değil. IARC TP53 Veritabanından Veriler Toplamda 28.869 mutasyonlu vaka.



Şekil - 16: Somatik ve germ hattı mutasyonlarının intron/ekzon dağılımları

Spesifik ekson ve intronlardaki mutasyonların yüzdesi gösteren histogramlar

IARC TP53 Veritabanından Veriler.



Şekil - 17: Somatik ve germ hattı mutasyonlarının kodon dağılımları

Belirli kodonlardaki mutasyonların sıklığını ve türlerini gösteren histogram. FS çerçeve kaydırma, NA mevcut değil. Başlıca mutasyonel sıcak noktalar etiketlenmiştir. IARC TP53 Veritabanından alınan veriler

TP53 gen mutasyonlarının tespiti için farklı yöntemler kullanılabilir. Bu yöntemler arasında PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ve immünhistokimyasal analiz yer alır. PCR, TP53 gen mutasyonlarının tespiti için kullanılan hassas bir moleküler tekniktir. Bu yöntem, genetik materyalin amplifikasyonu yoluyla mutasyonların

tespitini sağlar. İmmünhistokimyasal analiz ise, protein seviyesinde TP53 mutasyonlarının tespiti için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem, p53 proteininin ekspresyon düzeylerini belirleyerek mutasyonların tespit edilmesine yardımcı olur.

TP53 gen mutasyonlarının tespiti, over kanseri tanısı ve tedavisinde oldukça önemlidir. PCR ve immünhistokimyasal analiz, TP53 mutasyonlarının tespitinde kullanılan iki farklı tekniktir. Bu yöntemlerin kullanımı, over kanseri gibi kanser türlerinde TP53 mutasyonlarının tespiti ve hastanın tedavi planlamasında kullanılabilir(179).

Tüm bu veriler ışığında TP53 biyomarker olarak kullanılması belirsizliğini korumaktadır. p53 ekspresyonunun prognostik rolünün değerlendirilmesindeki güçlükler, kullanılan antikor heterojenitesi, hasta gruplarının heterojen olması, hastaların evrelerinin heterojen olması, aldıkları tedavilerin heterojen olması, çalışma sonlanım noktalarının farklı olması, çalışma dizaynında planlanan sonucu göstermedeki gücün düşük olması ve p53 ekspresyonu pozitifliği için kabul edilen eşik değerin farklı olması olarak düşünülmektedir(180).

2.8.2 Homolog Rekombinasyon Eksikliği

HRD, hücrelerin DNA onarım mekanizmalarında bir bozukluk olduğunu ifade eder ve bu durum kanser gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunabilir.

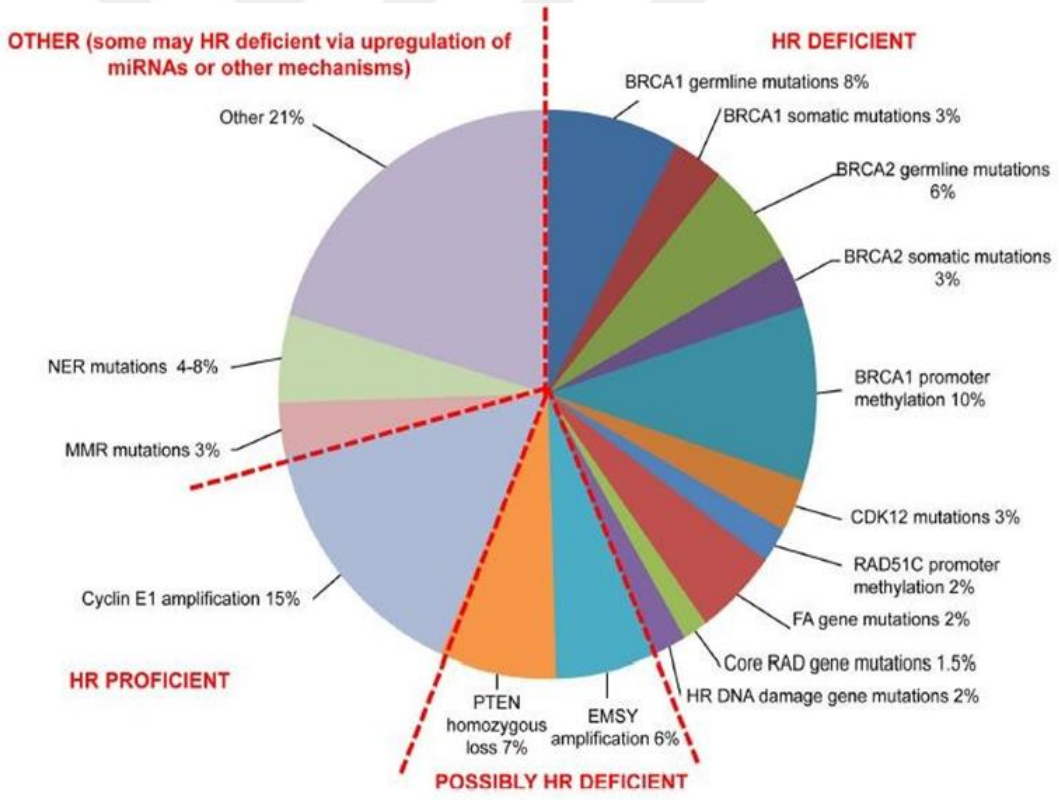
Over kanseri, özellikle BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Bu mutasyonlar, hücrelerin DNA onarım mekanizmalarının bozulmasına ve HRD'ye neden olabilir. HRD'nin over kanserinde bir biyobelirteç olarak kullanımı, bu gen mutasyonları ile ilişkili olan kanserlerin tespitinde yardımcı olabilir.

HRD testi, kanser hücrelerinin DNA onarım kapasitelerinin incelenmesini sağlar. Bu test, kanser tedavisinin planlanmasında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılabilir. Özellikle PARP inhibitörleri gibi bazı kanser tedavileri, HRD'ye sahip olan kanser hücrelerinde daha etkili olabilir.

Sonuç olarak, HRD over kanseri için bir biyobelirteç olarak kullanılabilmektedir. Ancak, HRD testi henüz rutin klinik uygulamalarda yaygın

olarak kullanılmamaktadır ve bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

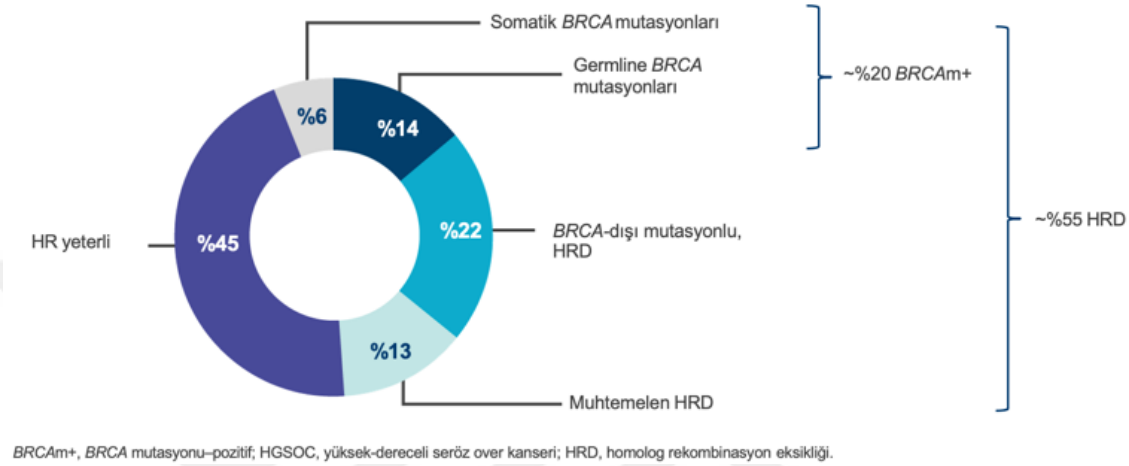
Yüksek dereceli seröz EOK'lerin yaklaşık %50'sinde HR onarım genlerinde değişiklikler vardır. HR yolunu modüle eden HR yolu genleri veya HR olmayan yol genleri içeren genetik ve epigenetik değişikliklerin sıklığı Şekil 18' de özetlenmektedir. Fanconi anemia/BRCA yolu değişikliklerinin deneysel olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Siklin E1 (CCNE1) amplifikasyonuna sahip tümörler, HR yeterliliği açısından zenginleştirilmiştir (solda HR-yeterli tümörler) ve daha düşük sonuç ve platin bazlı kemoterapiye yanıt ile ilişkilidir. Kalan tümörler arasında, bazılarında miRNA up regülasyonu veya diğer bilinmeyen mekanizmalar yoluyla HR eksikliği olabilir(Şekil -18)(181).



Şekil - 18: Over kanserinde homolog rekombinasyon genleri ve yüzdeleri

BRCA, meme kanseri geni; HR, homolog rekombinasyon; MMR, uyumsuz onarım; NER, nükleotid eksizyon onarımı; PTEN, fosfataz ve tensin homolog

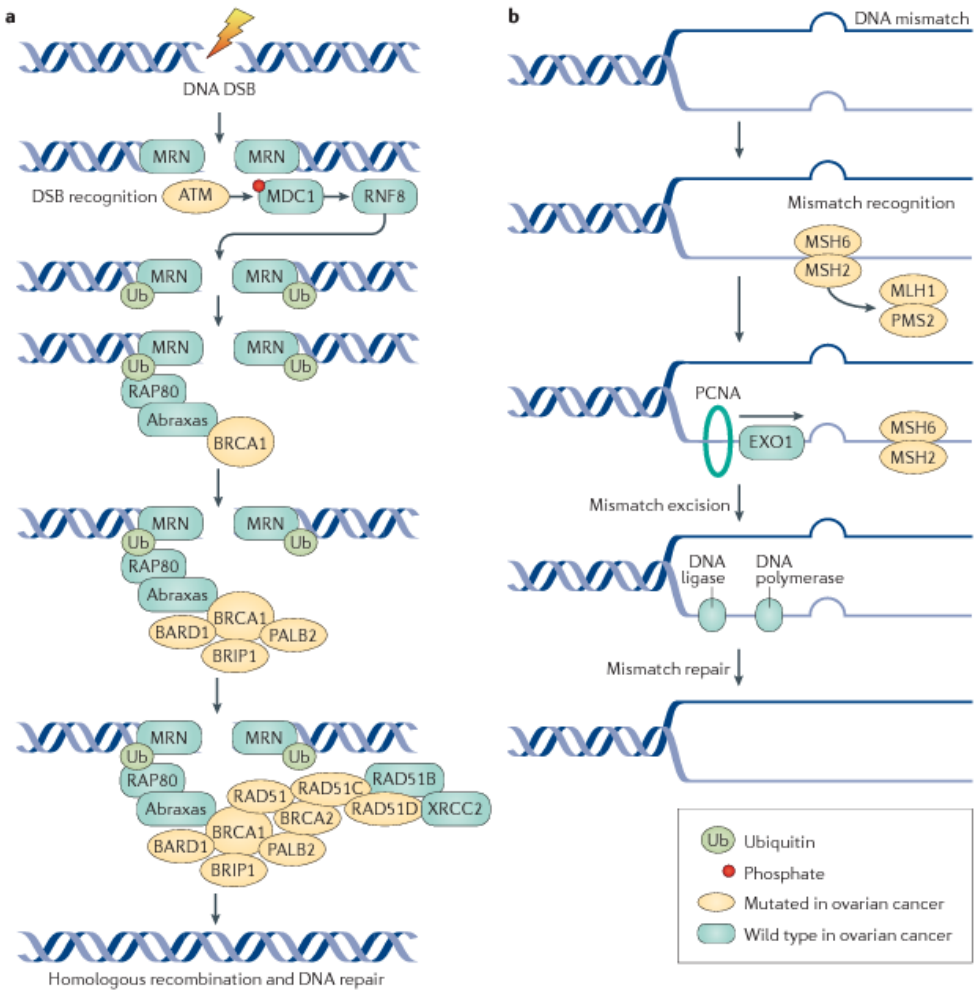
Yüksek-dereceli seröz over kanseri olan hastaların dörtte birinden azında BRCA mutasyonları vardır, ancak BRCA mutasyonları ve HR genlerindeki diğer genetik kusurlar nedeniyle yaklaşık yarısında HRD vardır (Şekil 19). Bu nedenle sadece BRCA mutasyonları için yapılan testler birçok HRD'li hastayı saptamayacaktır.



Şekil - 19: Over kanserinde BRCA mutasyonları ve HRD sıklığı

Çift sarmallı DNA kırılması ve homolog onarım süreci çift sarmallı kopmaların mayotik rekombinasyon 11 homolog 1 –RAD50–Nijmegen kırılma sendromu protein 1 (NBS1) (MRN) kompleksi tarafından tanınması ve algılanmasıyla başlar (Şekil-19a). Serin protein kinaz ATM için bir aktivasyon bölgesi olarak işlev görür. ATM homolog rekombinasyonu koordine ederek DNA onarımında çok önemli bir role sahiptir. ATM ATM bağlanmasını geliştirmek için MRN kompleksinin DNA hasarı kontrol noktası proteini 1 (MDC1) ve NBS1'in aracısına doğrudan bağlanan histon H2AX'i fosforile eder. MDC1 fosforilasyonu E3 ubiquitin-protein ligaz RING parmak proteini (RNF8) için bir bağlanma bölgesi ile sonuçlanır; bu, reseptörle ilişkili protein (RAP80; tarafından kodlanan) gibi aşağı akış DNA hasarı yanıt proteinlerinin ubikuitin aracılı alımına izin verir. RAP80, Abraxas (FAM175A tarafından kodlanır) ile etkileşimi yoluyla BRCA1 kompleksi ile ilişkilendirilen ubikuitin etkileşim motifi içeren bir proteindir. Abraxas'ın merkezi bir bağdaştırıcı protein işlevi gördüğü ve BRCA1 etkileşimleri için gerekli alanları içerdiği düşünülmektedir. RAP80-Abraxas kompleksi BRCA1'i DNA onarım bölgesine almak için çok önemlidir. BRCA1 ve BRCA2, DNA onarımında yer alan diğer proteinler için yapı iskelesi işlevi görür.

BRCA1 ile ilişkili RING alanı proteini 1 (BARD1) ve BRIP1 doğrudan BRCA1'e bağlanır. BARD1 karşılıklı stabilite için gerekli olan BRCA1 ile bir heterodimer oluşturur. BRIP1 ayrıca BRCA1'e bağlanır ve S fazı kontrol noktası aktivasyonu için gereklidir. BRCA2'nin ortağı ve yerelleştiricisi (PALB2), BRCA1 ve BRCA2'nin DNA hasarı bölgelerinde bağlanmasına yardımcı olur ve RAD51 proteinlerinin BRCA proteinlerine yüklenmesine yardımcı olur. DNA onarım proteini XRCC2 RAD51'in beş paralogundan biridir. DNA uyuşmazlığı onarımına MutS protein homolog 2 (MSH) proteinlerinin yanı sıra endonükleaz PMS2 ve çoğalan hücre 31 nükleer antijeni PCNA aracılık eder. MutL protein homolog 1 (MLH1), MSH2, MSH6 ve PMS2'yi kodlayan genlerdeki mutasyonlar nedeniyle over kanserinde DNA uyumsuzluğu onarım süreçleri anormaldir. MSH2 ve MSH6 başlangıçta uyumsuz bazları tanımlayan ve DNA onarımını başlatan bir heterodimerik kompleks oluşturur. Bu kompleksin uyumsuz bazlara bağlanması MLH1 ve PMS2'nin bağlanmasını sağlar. PCNA baz uyumsuzluğu bölgelerine bağlanır ve ekzonükleaz 1'in (EXO1; RAD2 ekzonükleaz ailesinin bir üyesi) DNA hasarı bölgelerine bağlanmasına yardımcı olur. EXO1, daha sonra DNA polimeraz ve DNA ligaz tarafından onarılan uyumsuz bazları çıkarır(Şekil-20)(182).



Şekil - 20: DNA Onarım Mekanizmaları ve Over Kanseri

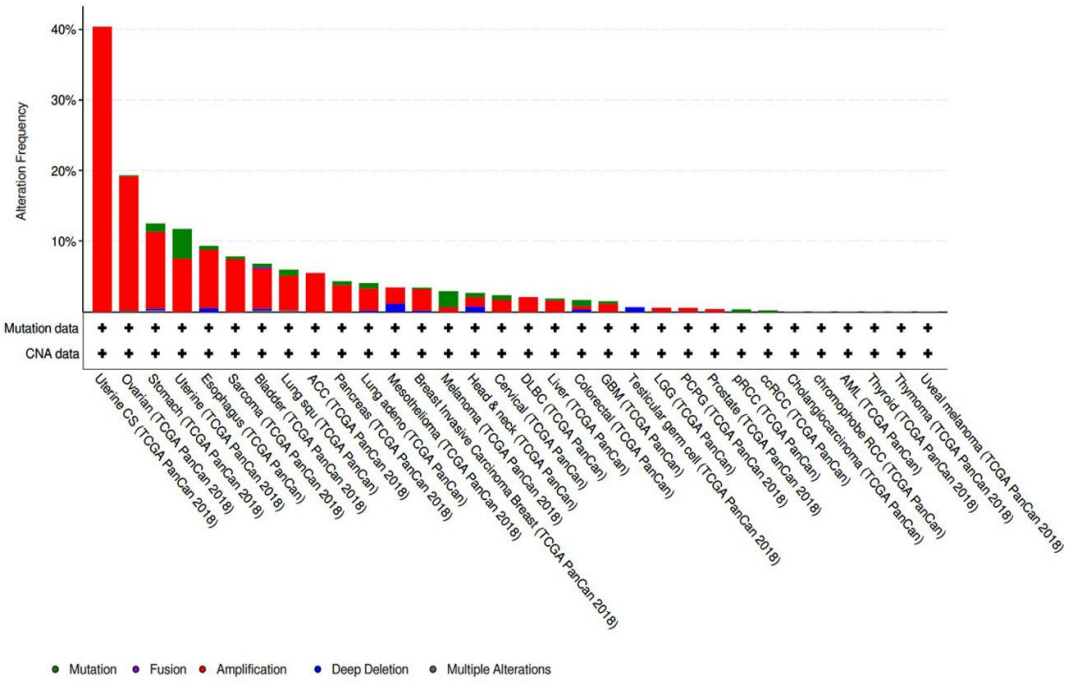
a.Çift Sarmallı DNA kırılması ve Homolog Onarım Süreci

b. DNA Mismatch Onarımı

2.8.3 Siklin E

Kanser hücrelerinin çoğalması için gerekli olan proteinler arasında siklin E de bulunmaktadır. CCNE1'nin kanser hücrelerinde aşırı miktarda bulunması, kanserin ilerlemesine ve metastaz yapmasına neden olabilir. Bu nedenle, CCNE1, kanserin erken teşhisi ve tedavisi için bir biyobelirteç olarak kullanılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir.

CCNE1'in kanser biyobelirteci olarak kullanımı üzerine yapılan araştırmalar, kanserin erken teşhisinde ve prognozun belirlenmesinde faydalı olabileceğini göstermektedir. Özellikle meme kanseri, over kanseri, prostat kanseri ve akciğer kanseri gibi yaygın kanser türlerinde CCNE1'in biyobelirteç olarak kullanımı üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (Şekil 21)(183).

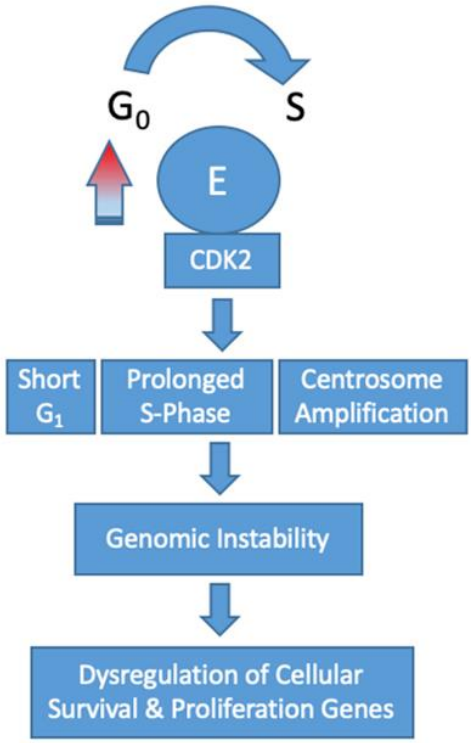


Şekil - 21: Kanser Genom Atlası PanCan 2018 veri setlerinde çeşitli primer hastalık bölgeleri ve histolojik alt tiplerde CCNE1 amplifikasyonunun yaygınlığı

Ancak, CCNE1'in kanser biyobelirteci olarak kullanımı henüz rutin klinik uygulamalarda yer almamaktadır. Bu alanda yapılan araştırmalar devam etmektedir ve bu biyobelirtecin kanser teşhisinde ve tedavisinde ne kadar etkili olduğunu belirlemek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

CCNE1 ve CCNE2 genleri tarafından kodlanan Cyclin E, hücre bölünmesini belirleyen G1'den S fazına geçiş için ana düzenleyicidir. CCNE1 ve CCNE2, birçok kanser için bilinen onkogenlerdir. Özellikle CCNE1 onkogen olarak çeşitli malignitelerde sıklıkla gen amplifikasyonları ile ilişkilendirilen bir role sahiptir CCNE1, over kanserinde aşırı miktarda bulunabilen bir protein olarak bilinmektedir. CCNE1 aşırı ekspresyonu hücre siklusunda G1-S geçişinin hızlanmasına, S fazının

uzamasına, genomik instabiliteye, hücresel canlılık ve proliferasyon genlerinde düzensizliğe neden olarak karsinoheneze neden olmaktadır. CCNE1'in over kanseri hücrelerinde aşırı miktarda bulunması, kanserin ilerlemesine ve metastaz yapmasına neden olabilir (Şekil22)(183). Bu nedenle, siklin E over kanserinde bir biyobelirteç olarak kullanımı gündeme gelmektedir.



Şekil - 22: CCNE1 amplifikasyonunun onkogenez üzerindeki etkisinin şematik gösterimi

Siklin E'nin over kanserinde bir biyobelirteç olarak kullanımı üzerine yapılan araştırmalar, kanserin erken teşhisinde ve prognozun belirlenmesinde faydalı olabileceğini göstermektedir. Siklin E, over kanseri tanısı konmuş hastalarda hastalığın seyrini izlemek ve tedaviye yanıtı takip etmek için de kullanılabilir. Ancak, bu biyobelirtecin kullanımının rutin klinik uygulamalarda yer alması için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Tipi

Over karsinogenezinde rolü olduğu bilinen TP53 mutasyonu, HRD ve CCNE1 amplifikasyonunun prognostik öneminin metaanalitik olarak değerlendirilmesi planlanmıştır.

3.2 Araştırmanın Yeri Zamanı ve Planı

Araştırma planı Tablo 3'te özetlenmiştir.

3.3 Araştırmanın Değişkenleri

TP53 mutasyonu, HRD durumu, CCNE1 amplifikasyonu bağımsız değişken, genel sağkalım bağımlı değişken olarak saptanmıştır.

Tablo - 3: Araştırma Planı

Mart 2014 - Haziran 2014	➢ Tez önerisi hazırlanması ➢ Tez önerisi sunumu ve kabulü
Haziran 2014	➢ Etik kurul onayı ➢ Proje önerisinin hazırlanması
Haziran 2014-Aralık 2018	➢ Literatür tarama ➢ Verilerin kullanımı için izin başvurusu
Şubat 2019	➢ Verilerin kullanımı için izin alınamaması nedeniyle tez başlık ve yöntem değişikliği ➢ Etik kurul onayı
Mayıs 2019	➢ Tez başlığı ve yöntem değişikliği onayı
Mayıs 2019-Haziran 2022	➢ Literatür tarama-Veri toplama
Haziran 2022-Ocak 2023	➢ İstatistiksel analiz
Ocak 2023-Haziran 2023	➢ Tez yazımı

3.4 Veri Toplama Araçları

Data ekstraksiyonu PUBMED, EMBASE ve Cochrane arama motorlarından yapılmıştır. TP53 mutasyonu ve over kanseri sağkalım ilişkisini değerlendiren çalışmalar için: ‘’Ovarian neoplasm’’, ‘’gene, tp53’’, ‘’tumor supressor protein p53’’ terimleri ((tumor suppressor protein p53) or (gene, tp53[MeSH Terms])) and (ovarian neoplasm[MeSH Terms]) ; CCNE1 amplifikasyonu ve over kanseri sağkalım ilişkisini değerlendiren çalışmalar için ‘’cyclin e’’, ‘’ovarian neoplasm’’ terimleri (cyclin e[MeSH Terms]) and (ovarian neoplasm[MeSH Terms]) HRD için ‘’homologous recombination’’ ve ‘’ovarian neoplasm’’ terimleri (homologous recombination[MeSH Terms]) and (ovarian neoplasm[MeSH Terms]) anahtar arama kelimeleri kullanılarak yapılmıştır. Başlık ve özet incelenerek konuyla ilgisiz çalışmalar çıkarılarak geriye kalan çalışmaların ‘ful-text’ leri okunarak ve dahil olma ve dışlama kriterlerine göre uygun yayınlar seçilerek metaanalizi çalışması planlandı. Ardından uygun bulunan tüm çalışmalardan şu veriler toplanmıştır: ilk yazarın ismi, yayın yılı, ülke, çalışma tipi, çalışmaya dahil edilen hasta sayısı, over kanseri histolojik tipleri, over kanseri evresi, genel sağkalımlar, TP53 gen mutasyonu saptama yöntemi, TP53 gen mutasyonu oranı, CCNE1 amplifikasyon oranları, HRD oranları. TP53 mutasyonunun, CCNE1 amplifikasyonun ve HRD’nin genel sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi için Hazard ratiolar (HR) (CI %95) kullanılmıştır.Meta-analize uygun çalışmalar şu kriterleri içerecektir: Over kanseri tanılı hastalarda TP53 mutasyonunun genel sağkalım ile ilişkisinin değerlendirildiği, over kanseri tanılı hastalarda CCNE1 amplifikasyonunun genel sağkalım ile ilişkisinin değerlendirildiği, over kansri tanılı hastalarda HRD nin genel sağkalım ile ilşkisinin değerlendirldiği çalışmalar dahil edilmiştir. Sağkalım sonuçlarının ve hazard ratioların belirtildiği ya da hesaplanmasına uygun verilerin belirtildiği çalışmalar dahil edilmiştir. Yalnızca p53 immunhistokimyasal olarak ekspresyon oranlarını belirten çalışmalar, yalnızca TP53 mutasyon oranlarını belirten çalışmalar, immunhistokimyasal yöntem ile p53 değerlendiren çalışmalar, yalnızca HRD oranlarını belirten çalışmalar, yalnzca CCNE1 amplifikasyon oranlarını belirten çalışmalar, vaka sunumları, vaka serileri, ‘review’ lar, editöre mektuplar dışlanmıştır. Çalışmanın akış şeması Şekil 23’te gösterilmiştir.

3.5 Verilerin Analizi

İstatistiksel analizler Stata [STATA Corporation, College Station Texas; www.stata.com] ve JAMOVI (The jamovi Project 2023 jamovi (Version 2.3) [Computer Software]) (https://www.jamovi.org) ile değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Meta-analizine dahil edilen çalışmaların kalite değerlendirmesi "newcastle - ottawa qualıty assessment scale cohort studıes" kullanılarak yapılmıştır (184). Kullanılan ölçekten alınabilecek en yüksek puan 9'dur. Çalışmaların değerlendirilmesinde elde edilen puan 0-3 arası ise düşük, 4-6 arasında ise orta ve 7-9 aralığında ise yüksek kalitede olduğu belirtilir. Meta-analizine dahil edilen çalışmaların çalışma etki büyüklüklerinin ve standart hataların doğrusal olup olmadığını belirlemek için Egger'in Doğrusal Regresyon testi kullanılmıştır. Yayın yanlılığının giderilmesi için Duval ve Tweedie 'nin Trim and Fill yöntemi uygulanarak ortak maruziyet değeri tekrar hesaplanmıştır (185). Çalışma içi varyansın yanı sıra çalışmalar arasındaki varyansı tespit etmek amacıyla rastgele etki modeli (Paule-Mandel yöntemi) ve sabit etki modeli kullanılmıştır. Çalışmaların etki büyüklüklerine ait heterojenliğin değerlendirilmesinde (k-1) serbestlik dereceli Cochrane's Q istatistiği, heterojenlik seviyesini belirlemek için I^2 istatistiği ve çalışmalar arasındaki gerçek varyansın tespiti için τ^2 istatistiği kullanılmıştır. Çalışmada, Fail-Safe N Analizi kullanılarak yayın yanlılığı ve küçük örnekleme etkisi değerlendirilmiştir. Rank Korelasyon Testi kullanılarak funnel plot asimetrisi incelenmiştir. Regresyon Testi kullanılarak huni grafiği (Funnel Plot) asimetrisinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi yapılmıştır.

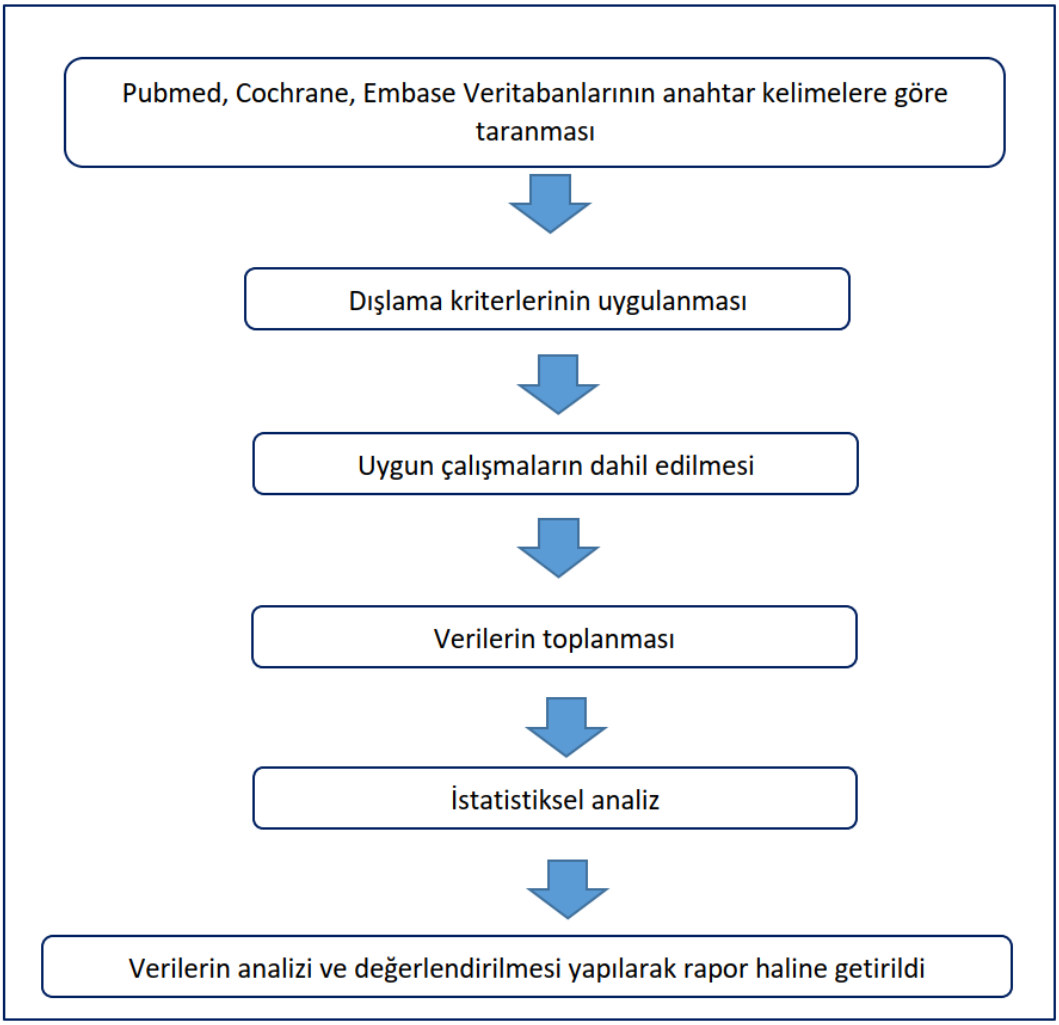
3.6 Araştırmanın Sınırlılıkları

Metaanalize heterojenlik değeri yüksek çalışmalar dahil edilmiş olması nedeniyle sonuçların etki değerinin orta düzeyde olacağı düşünülmektedir.

3.7 Etik Kurul Onayı

İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitütüsünde Doktora Tezi olarak Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu 13.02.2019 tarih 2019/03-58 nolu onayına istinaden over kanserinde karsinogenezde

yer aldığı bilinen biyobelirteçlerin prognozdaki önemini ortaya koymak için metanaliz çalışması yapılması planlandı.



Şekil - 23: Akış Şeması

4.BULGULAR

TP53 için anahtar kelimeler ile tarama sonrasında saptanan 2053 makale incelenerek 17 (n:2377),HRD için anahtar kelimeler kullanılarak yapılan tarama sonrasında saptanan 273 makale incelenerek 6(n:1700) ve CCNE1 için anahtar kelimeler kullanılarak yapılan tarama sonrasında saptanan 112 çalışma incelenerek 6 (n:1203) olacak şekilde toplam 29 bilimsel çalışma; tamamı retrospektif, epitelyal tip over kanseri olgularından oluşmak üzere metanalize dahil edildi. Meta-analizine dahil edilen çalışmaların yayın kalitesi tablo 4'te gösterilmektedir. Dahil edilen makalelerin tamamı orta ya da yüksek kalite olarak değerlendirilmiştir. Yayın yanlılığı özet istatistikler tablo 5'te verilmiştir. Bu sonuçlara göre en güvenilir sonuçlar TP53 ile yapılan meta analizdir. TP53 ve HRD için asimetrinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülürken, CCNE1 için istatistiksel olarak anlamlı bir asimetriye sahiptir. Tabloya göre; heterojenlik testi sonucunda p değerinin 0,05'ten küçük ve Q değerinin serbestlik derecesine karşılık gelen değerden daha büyük olması nedeniyle araştırmaya dahil edilen çalışmaların meta analizinin heterojen olduğu saptanmıştır. Metaanalize dahil edilen çalışmalardaki heterojenlik; çalışmaların retrospektif dizaynda olması, farklı yıllarda yayınlanan çalışmalar olması, dahil edilen hasta popülasyonlarının ırksal farklılığı, çalışmalarda değerlendirilen hasta gruplarının hastalık evrelerinin farklı oluşu, farklı yıllarda yayınlanan ve farklı tekniklerle incelemelerin yapılmış olması başta olmak üzere çevresel faktörlerle açıklanabilir. Heterojenlik seviyesini tespit etmek için kullanılan I^2 istatistik değerleri %50'nin üzerinde olarak belirlenir. Çalışmada TP53 ve CCNE1 için orta-yüksek düzeyde bir yanlılık vardır ve rastgele etki modeli seçilmiştir. HRD için düşük bir yanlılık vardır ve sabit etki modeli seçilmiştir. Meta-analiz sonucunda TP53 geni ile ilgili olarak ortalama etki büyüklüğü (Tau) 0.190'dır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). HRD ile ilgili olarak ortalama etki büyüklüğü (Tau) 0.205'tir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). CCNE1 geni ile ilgili ortalama etki büyüklüğü (Tau) 0.086'dır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). Rastgele etki modeline göre istatistik değerler tablo 6'da verilmiştir. Tablo incelendiğinde; etki büyüklüğü, TP53 için (0.573), HRD için (0.494), CCNE1 (0.228) <0.05 olarak belirlenmiştir. Belirlenmiş dönemler (1999-2020) arasında yöntemlerin anlamlı bir etkisinin olduğu söylenebilir. Tabloya göre, Random-Efffects Model (Paule-Mandel) ve sabit etki modeli kullanılarak yapılan

analiz sonuçlarına dayanarak, TP53, HRD ve CCNE1 için tahmin edilen etki büyüklükleri verilmiştir. TP53 için, tahmin edilen etki büyüklüğü (Intercept) 0.573'tür ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p<.001). 95% güven aralığı, 0.483 ile 0.664 arasında bulunmaktadır. Bu, TP53 geninin incelenen durumla pozitif bir ilişkiye sahip olduğunu göstermektedir. HRD için, tahmin edilen etki büyüklüğü (Intercept) 0.494'tür ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p<.001). 95% güven aralığı, 0.326 ile 0.662 arasındadır. Bu, HRD'nin incelenen durumla pozitif bir ilişkiye sahip olduğunu göstermektedir. CCNE1 için, tahmin edilen etki büyüklüğü (Intercept) 0.228'dir ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p<.001). 95% güven aralığı, 0.147 ile 0.309 arasında bulunmaktadır. Bu, CCNE1'in incelenen durumla pozitif bir ilişkiye sahip olduğunu göstermektedir. Random-Efffects Model, çalışmalar arasındaki heterojenliği dikkate alarak tahminleri yapmaktadır. Sonuç olarak, TP53, HRD ve CCNE1 için tahmin edilen etki büyüklükleri, bu genlerin incelenen durumla pozitif bir ilişkiye sahip olduğunu göstermektedir.

TP53'ün değerlendirildiği çalışmaların tamamında mutasyonel analiz (PCR analiz/sekanslama)yöntemi ile TP53 saptanmıştı. İHK yöntem ile değerlendirilen TP53 çalışmaları metaanalize dahil edilmemiştir. TP53,HRD ve Siklin E durumunun genel sağkalım üzerinde etkisi incelediğinde HRD durumu ve Siklin E amplifikasyonu ile anlamlı bir katkı bulunmuştur. (TP53 için HR1,24(0,97-1,57), %95 ; HRD için HR 0,58(0,50-0,67), %95 ve Siklin E HR 1,74 (1,14-2,66) %95).

TP53 için over kanserli olgulardan oluşan 17 retrospektif çalışmanın (Ahmed AA et al, 2010, Bartel F et al, 2008, Concin N et al,2005, Galic V et al,2007, Havrilesky L et al,2003, Hogdal EVS et al, 2006, Hofsteter G et,al, 2012, Kringen P et al,2005,Laframboiese S et al, 2013, Pieretti et al ,2002, Rechsteiner M et al, 2013, Reles A et al, 2001,Ueno Y et al, 2006,Wen WH et al,1999,Wong KK et al, 2013) sonuçları (n:2377) metaanalize dahil edildi. TP53 için yapılan metanalizde I^2 değeri %69.1 olarak rapor edildi. TP53 mutasyonu ve sağ kalım arasında ilişki gösterilemedi (HR 1.24(0.97-.1.57) (Grafik 1-2)

HRD nin biyomarker olarak ele alındığı tamamı retrospektif olan 6 çalışmanın (n:1700) (Lu J et al,2014, Morse CB et al,2019, Pennibgton KP et al,2013,Stronanch E et al, 2018,Takaya H et al,2018,Tumiati M et al,2018) dahil edildiği metaanalizde

HRD için yapılan metaanalizde I^2 değeri %1.8 olarak rapor edildi. HRD ve sağ kalım ilişkisi gösterildi. (HR 0.58 (0.50-0.67).(Grafik3-4)

Üçüncü olarak ele alınan biyobelirteç CCNE1 olmak üzere burada da toplam 6 retrospektif çalışmanın dahil edildiği metanalizde (Ayhan A et al,2017,da Costa AA et al,2019,Nakayama N et al,2010,Pils D et al,2013,Stronanch EA et al,2018,Peterson S et al,2020) toplam hasta sayısı n:1203 olarak hesaplandı. CCNE1 için yapılan metaanlizde I^2 değeri %81.4 olarak rapor edildi. CCNE1 ve sağ kalım ilişkili gösterildi (HR 1.74(1.14-.2.65) (Grafik 5-6).

Tablo - 4: Yayın kalitesi değerlendirme

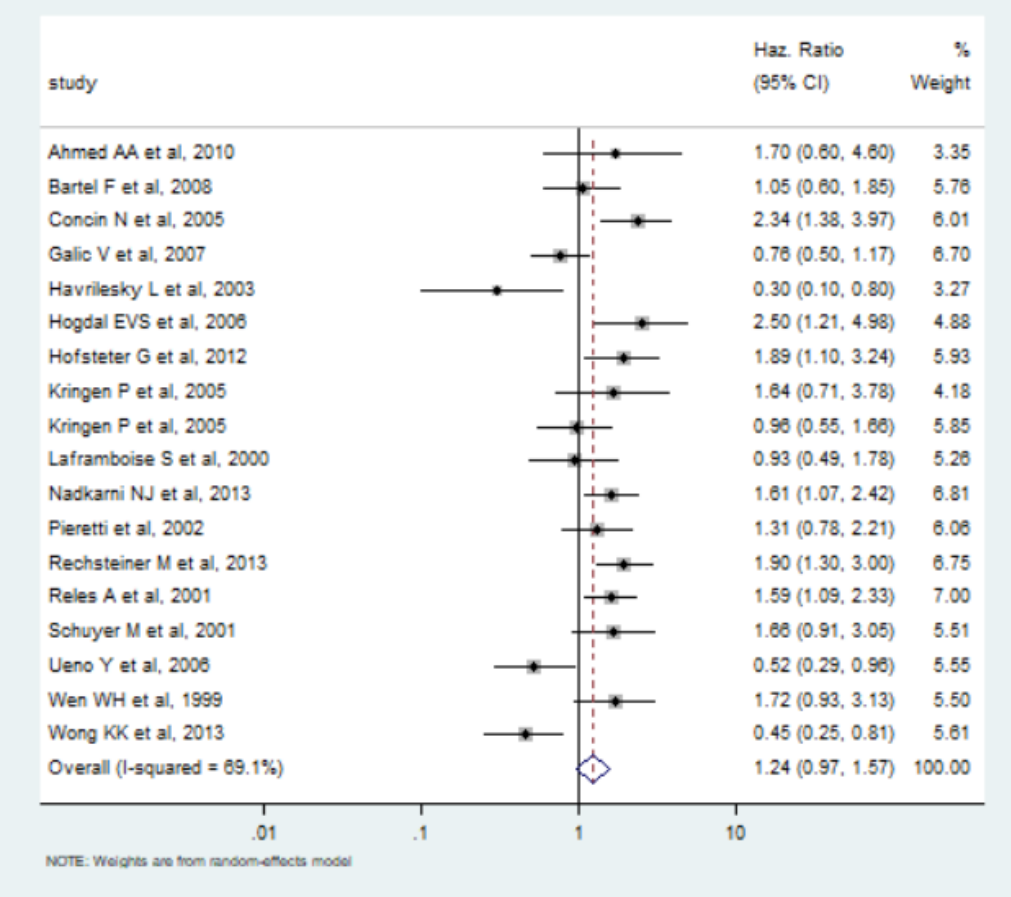
Çalışma	Rep. of the exposed cohort	Selection of the non exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of tudy	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow up o cohorts	Total
Ahmed et al., 2010	B (+1*)	B (0)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	D (0)	6
Bartel et al., 2008	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Concin et al., 2005	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Galic et al., 2006	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	B (0)	D (0)	5
Havrilesky et al., 2003	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Hofstetter et al., 2011	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Høgdall et al., 2005	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Kringen et al., 2005	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	B (0)	A (+1*)	6
Laframboise et al., 2000	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	B (0)	D (0)	5
Pieretti et al., 2002	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	7
Rechsteiner et al., 2013	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	D (0)	6
Reles et al., 2001	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Schuyer et al., 2001	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Ueno et al., 2006	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Wen et al., 1999	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Wong et al., 2013	C (0)	B (0)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	6
Ayhan et al., 2017	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	C (0)	6
da Costa et al., 2019	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Nakayama et al., 2006	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	B (0)	D (0)	5
Petersen et al., 2020	C (0)	B (0)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	6
Pils et al., 2014	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Stronach et al., 2018	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Lu et al., 2014	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	B (0)	D (0)	5
Morse et al., 2019	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Pennington et al., 2013	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	D (0)	6
Stronach et al., 2018	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7
Takaya et al., 2020	C (0)	B (0)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	B (0)	D (0)	4
Tumiati et al., 2018	C (0)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	B (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	A (+1*)	7

Tablo - 5: Yayın Yanlılığı Özet İstatistikler

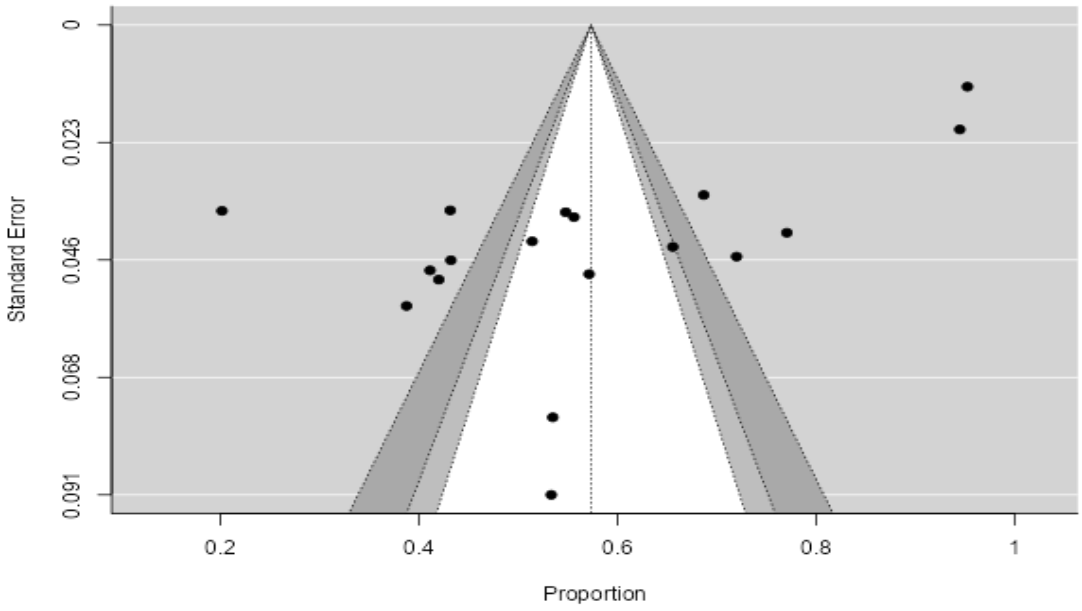
	Fail-Safe N Analysis (File Drawer Analysis)		Rank Correlation Test for Funnel Plot Asymmetry		Regression Test for Funnel Plot Asymmetry		Heterogeneity Statistics						
	Fail-safe N	**p**	**Kendall's Tau**	**p**	**Z**	**p**	**Tau**	**Tau²**	**I²**	**H²**	**df**	**Q**	**p**
TP53	36868.000	<.001	-0.150	0.410	-2.020	0.043	0.190	0.0361 (SE=0.0131)	69.1%	32.082	17.000	1003.993	<.001
HRD	1413.000	<.001	-0.333	0.469	10.019	<.001	0.205	0.042 (SE=0.0279)	1.8%	23.142	5.000	208.683	<.001
CCNE1	84.000	<.001	0.275	0.193	1.080	0.280	0.086	0.0075 (SE=0.0061)	81.4%	9.889	4.000	26.470	<.001

Tablo - 6: Rastgele Etki ve Sabit Etki Modeline Ait İstatistik Değerler

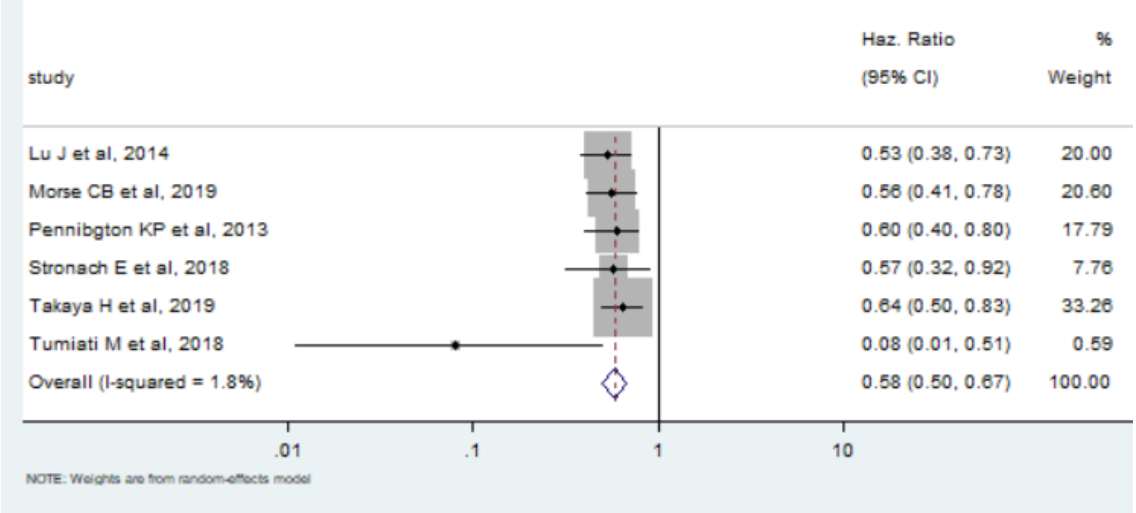
	Random-Effects Model						
		Estimate	**se**	**Z**	**p**	**CI Lower Bound**	**CI Upper Bound**
TP53	Intercept	0.573	0.0461	12.4	<.001	0.483	0.664
HRD	Intercept	0.494	0.0858	5.76	<.001	0.326	0.662
CCNE1	Intercept	0.228	0.0414	5.51	<.001	0.147	0.309



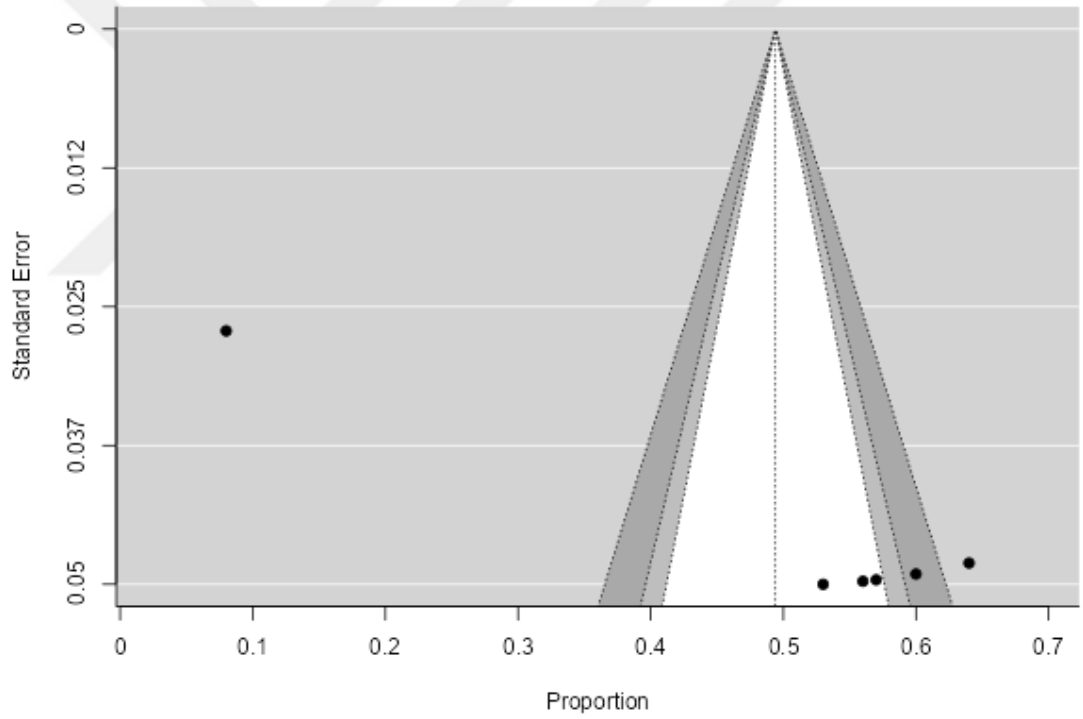
Grafik - 1: Forest plot for the TP53



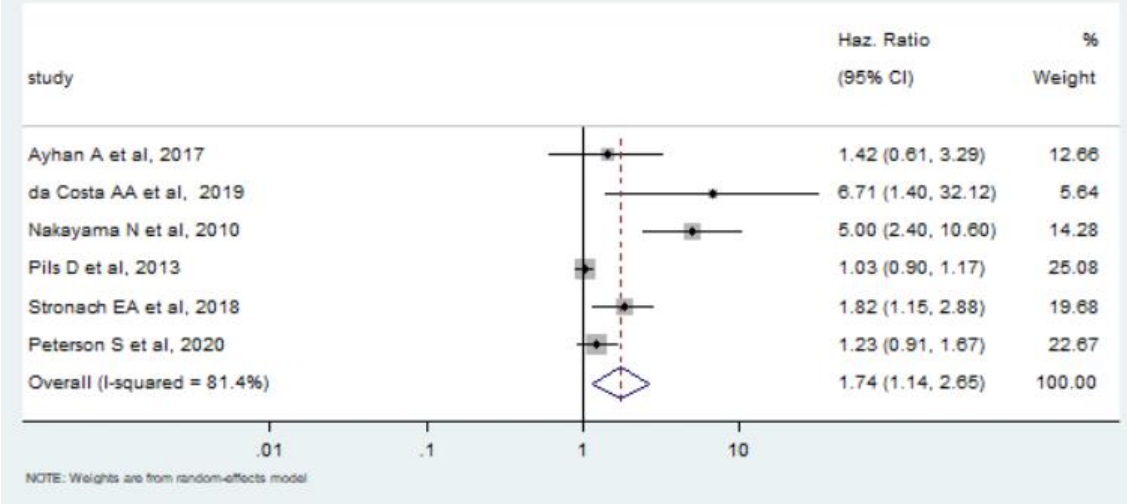
Grafik-2: Funnel plot for the TP53



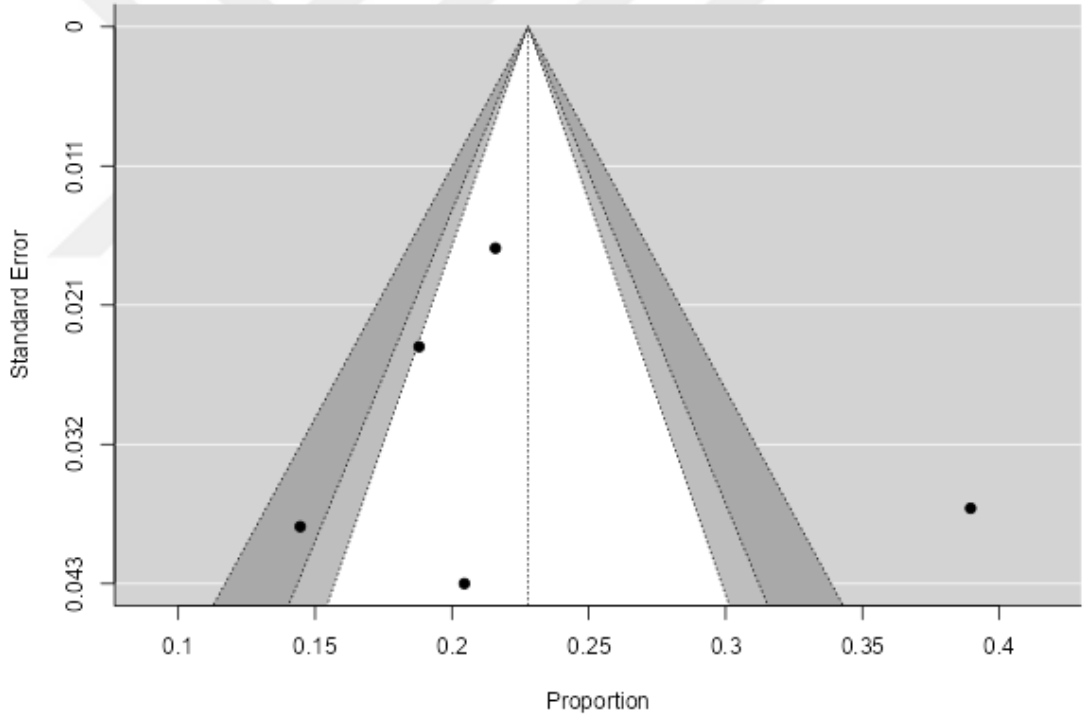
Grafik - 3: Forest plot for the HRD



Grafik-4: Funnel plot for the HRD



Grafik - 5: Forrest plot fort he CCNE1



Grafik – 6: Funnel plot for theCCNE1

5.TARTIŞMA

Over kanseri sıklıkla ölüme neden olan yaygın bir kanser türüdür.Over kanseri olgularının çoğuna ileri evrede tanı konmaktadır. Over kanseri tanısı konan (tüm evrelerde) hastaların ~%70'inde nüks yaşanacaktır . İlerlemiş hastalık bulunan kadınların %85'i 1.basamak tedaviden sonra nüksedecektir. (186). Tekrarlayan over kanseri tedavi edilebilir ancak kür sağlanamaz. İdame tedavi olmadığında her tedavi sonrası medyan progresyonsuz sağkalım kısalır(187). Over kanserinde erken tanı ve doğru tedavi, hastalığın prognozunu belirleyebilir ve tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkileyebilir. Bu nedenle, over kanseri tanısı ve tedavisi için doğru biyomarkerların kullanımı büyük önem taşımaktadır. Over kanseri ile ilişkili genetik mutasyonlar da potansiyel biyomarkerlar olarak araştırılmaktadır. Bunların başında TP53, HRD gelmekle beraber nadir CCNE1 gibi belirteçler de bulunmaktadır. Bu metaanalizinde TP53 mutasyonu HRD ve CCNE1 amplifikasyonunun over kanseri tanılı hastalarda prognostik önemi değerlendirildi. Over kanseri tanılı hastalarda TP53 mutasyonu ile genel sağkalım arasında ilişki saptanmazken HRD ve CCNE1 amplifikasyonu ve genel sağkalım arasında ilişki gösterildi. Bu moleküler analizlerin prognostik belirteç olabileceği gösterildi.

Over karsinomunda p53 işlev bozukluğunun prognostik önemi yapılan çalışmalar sonudunda belirsizliğini korumaktadır. Primer over karsinomunda p53 overekspresyonu, TP53 mutasyonları ve bunların genel sağkalım üzerindeki etkileri arasındaki ilişki pek çok kez araştırılmıştır. Bu konuda yapılan bir araştırmada 171 ardışık epitelyal over karsinomundan alınan tümör numuneleri, p53 proteininin DO7 antikoru ile overekspresyonu açısından ve TP53 mutasyonları PCR ile belirlenmiş. Geleneksel histopatolojik prognostik faktörlerin ve çeşitli p53 moleküler değişikliklerinin genel sağkalım üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde genel olarak, numunelerin %48,5'i ve %57,3'ü sırasıyla p53 overekspresyonu ve TP53 mutasyonu göstermiştir. Ne p53 overekspresyonu ne de yalnızca bir TP53 mutasyonunun varlığı genel sağkalımı etkilemese de kombinasyonun hem tek değişkenli hem de çok değişkenli modellerde sağkalımı predikte ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmada yazarların sonuçları, ileri evre over karsinomlarının yaklaşık %100'ünde p53 işlev bozukluğunu etkileyebilecek 4 mekanizma önermektedir. Bunlar null mutasyon, wild tip p53,

sekestrasyon (wt p53 dizisi, DO7 pozitif) ve missense mutasyonu içerir. Bu çalışmanın en önemli sonucu wt p53'ün sekestrasyonu, ileri evre over karsinomuna özgüdür. İşlevsel olarak boş (funcitionally null) p53, sağ kalımın bağımsız bir moleküler belirleyicisini temsil eder(188).

EOK olan hastaların sağ kalımında somatik TP53 mutasyonlarının ve germ hattı TP53 kodon 72 genotipinin önemi tartışmalıdır. MDM2 genindeki bir promotör polimorfizminin, kanserin başlangıç yaşını cinsiyete özgü bir şekilde etkileyebileceğini düşündürmektedir. Somatik TP53 mutasyonları, TP53 kodon 72 ve MDM2 single nükleotid polimorfizm (SNP)309'daki germ hattı genotipleri ile genel sağkalım ve kemoterapiye yanıt arasındaki ilişkiyi over ve periton kanseri olan geniş bir hasta serisinde araştırılmıştır. 188 kanserin 103'ünde (%54,8) TP53 mutasyonu tesbit edilmiş. TP53 mutasyon durumu ve mutasyon tipi (null vs. missense), tedaviye yanıtı veya genel sağkalımı etkilemediği bulunmuştur.72 Pro/Pro kodonuna sahip kadınlarda, bir veya iki arginin aleli olan kadınlara kıyasla (ortanca, 49 ay; P=0.04) genel sağkalım azalmıştır (medyan, 29 ay). Somatik mutasyon veya delesyon , her iki kodon 72 aleli için eşit derecede yaygın olduğu, tanı yaşı kodon 72'den etkilenmediği ancak somatik TP53 mutasyonları ve MDM2 G/G genotipi olan kadınlarda daha genç yaş eğilimi gösterdiği ortaya konulmuştur(189).

YDSK, p53 yolundaki değişikliklerle karakterize edilir. p53 izoformlarının ekspresyon seviyelerinin, bazı kanserlerde sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. YDSK tümör dokularında TP53 pre-mRNA ekleme izoformlarının ve TP53 mutasyonlarının ekspresyon seviyelerinin öngörücü ve prognostik etkilerini incelediği bir çalışmada p53 ve Δ133p53, p53β, p53γ izoformlarından mRNA ekspresyon seviyeleri, PCR ve hedeflenen sekanslama ile TP53 mutasyon durumu ile belirlenmiştir. Kemosensitif ve kemorezistan alt gruplar arasında p53 izoformlarının hiçbir diferansiyel ifadesi tespit edilememiştir. Çok değişkenli bir Cox regresyon modelinde, yüksek toplam Δ133p53 düzeylerinin, genel sağkalımı iyileştirmek için bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulundu (HR = 0.422, p = 0.018, %95 GA: 0.207-0.861) ve progresyonsuz sağkalım için sınırda anlamlılığa ulaştığı tesbit edilmiştir (HR = 0,569, p = 0,061, %95 GA: 0,315-1,027). Fonksiyon kaybıyla sonuçlanan veya bilinen hotspot noktalarda bulunan TP53 mutasyonları, tümör özelliklerinin ve hastalık ilerlemesinin öngörücüsüdür. Bu bulgular, toplam Δ133p53

mRNA'nın YDSK'da hayatta kalmak için bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.Bu çalışma TP53'ün biyobelirteç olabileceğini gösteren nadir çalışmalardan biridir(190).

TP53 mutasyonlarının ilerlemiş EOK olan hastalarda sağ kalım üzerine belirleyicileri olup olmadığını, sekanslama yoluyla p53 durumunun prognostik göstergelerle ilişkili olup olmadığını belirlemek için yapılan bir başka retrospektif çalışmada TP53 mutasyonlarının sekanslama ve immünohistokimya arasındaki sonuçlar incelenmiş. Cerrahi ve paklitaksel bazlı kemoterapi ile tedavi edilen ilerlemiş EOK olan 43 hastanın retrospektif incelemesi olan bu çalışmada p53 anormallikleri, vakaların %53'ünde sekanslama ile ve %70'inde immünohistokimya ile saptanmış. Her iki teknik arasındaki uyum %68 olup Evre IIC/IV olan hastalarda sekanslama yoluyla bir TP53 mutasyonuna sahip olma riski 1.7 bulunmuş olup derece, histoloji, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımdan bağımsız şekilde TP53 mutasyon durumunun öngörücüsü olmadığı saptanmış. Bu çalışma sonucunda TP53 mutasyon durumu, hastalıksız ve genel sağ kalım veya kemoterapi direnci için belirleyici olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuçta paklitaksel bazlı apoptozun TP53 geninden bağımsız olduğunu düşündürmektedir. p53'ün normal fonksiyonuna bağlı olan bir apoptoz indükleyicisi olan sisplatinin birlikte kullanımı bu sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Histopatolojik faktörler, p53 durumu ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmamış ancak daha ileri cerrahi evre ve tümör derecesine sahip olan hastalarda daha yüksek oranda TP53 mutasyonu saptanmıştır. Bu da daha agresif davranışa işaret etmektedir. Son olarak, sekanslama ve immünohistokimya ile elde edilen sonuçlar arasındaki uyumsuzluk, ikinci tekniğin sınırlamasını ve anormal p53 fonksiyonunu tesbitindeki yetersizliktir. Araştırmacılar teknik tutarsızlıklar olduğundan, p53 mutasyonunun gerçek prevalansını belirlemek için 4 ila 10 arasındaki ekzonların doğrudan sıralanmasını önermektedir. Ayrıca, ilerlemiş EOK'nde kemoterapiye yanıtı tahmin etmede p53'ün rolünü aydınlatmak için daha büyük randomize çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır(151).

TP53 mutasyonunun potensiyel prognostik marker olup olmadığını ortaya koymak için tasarlanan kapsamlı bir çalışmada IARC TP53 Veritabanının Nisan 2016 tarihli yayınından itibaren 29.000'den fazla olgu, TP53 genindeki germ hattı ve somatik mutasyonların dağılımını belirlemek için analiz edilmiştir. Daha sonra,

kanserlerde TP53 mutasyonlarının prevalansını ve bunların genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım etkilerini belirlemek için en son 33 Kanser Genom Atlası çalışmasından cBioPortal for Cancer Genomics'te 7.893 kanser vakası derlenmiştir. Veriler analiz edildiğinde TP53 mutasyonlarının çoğunun missence olduğu ve ana mutasyonel hot spot kodon 337'nin eklenmesiyle somatik mutasyonlar için ekzon 4-8'deki 248, 273, 175 ve 245 kodonlarında ve germ hücre mutasyonları için ekson 9-10'daki diğer mutasyonların yer aldığı bulundu. 33 TGCA çalışmasından dokuz kanserde (akciğer adenokarsinomu, hepatoselüler karsinom, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu, akut miyeloid lösemi, berrak hücreli RHK, papiller RHK, kromofob RHK) uterin endometriyal karsinom ve timoma) genel sağkalım için ve beş kanserde (pankreatik adenokarsinom, hepatoselüler karsinom, kromofob RHK, akut miyeloid lösemi ve timoma) hastalıksız sağkalım için TP53 mutasyonlarının etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca, hepatoselüler karsinomlarda (R249S) en yaygın TP53 mutasyonunun, kötü prognoz için bir bütün olarak TP53 mutasyonlarından çok daha iyi bir gösterge olduğu bulundu. Ek olarak, over seröz kistadenokarsinom vakalarında, TP53 ve BRCA mutasyonlarının birlikte ortaya çıkması, ne TP53 ne de BRCA mutasyonlarının bulunmamasına göre daha uzun genel sağkalım ve hastalıksız süreleri ile sonuçlanmıştır. Bu bilgiler ışığında TP53 mutasyonları, kanser hastalarının hayatta kalma ve hastalıksız hayatta kalma sürelerini tahmin etme doğruluğunu daha da artırmak için kullanılabilecek potansiyel prognostik belirteçlerdir(178).

Erken evre over karsinomlu 178 hastadan oluşan bir kohortta TP53 mutasyonlarının ve p53 protein birikiminin uzun süreli sağkalımı üzerindeki sıklığını ve prognostik önemini değerlendirmek için yapılan çalışmada tüm ekzonlardan jel elektroforez paterni olarak puanlanan TP53 mutasyonları, tümörlerin %39,9'unda saptanmıştır. Ekzon 5-8'in tam taraması, ardından dizileme 135 vakada başarılı oldu ve 39 vakada (% 28,9) proteini değiştiren 48 mutasyon tespit edildi. TP53 mutasyonları, FİGO evre IA'da IB/IC'ye göre daha az yaygındı (P=0.05). Histolojik tip, farklılaşma derecesi, DNA anoploidi durumu veya tanı yaşı ile anlamlı bir ilişki bulunmadı. İmmünohistokimya ile analiz edilen p53 protein birikimi, tüm tümörlerin %32,6'sında bulundu ve %56,4 duyarlılık, %77,1 özgüllük, %50 pozitif öngörü değeri ve %81,3 negatif öngörü değeri ile TP53 mutasyonlarının zayıf bir öngörücüsüydü.

Bu hasta grubunda ne TP53 mutasyonları ne de p53 protein birikimi prognozu önemli ölçüde etkilemediği saptanmıştır(191).

TP53 Mutasyonlarına ek olarak, birkaç rapor, gendeki genetik polimorfizmlerin önemini göstermiştir. TP53 geninin kodon 72 polimorfizmi ya bir prolin ya da bir arginin kalıntısını kodlar. Prolin içeren p53 proteini, arginin içeren proteinden yapısal olarak farklıdır ve somatik p53 sekans varyantlarının işlevini etkilemesine ek olarak hem apoptozu hem de hücre döngüsü onarımını indüklemede işlevsel bir farklılığa sahip gibi görünmektedir. Önceki bulgular, Pro tümör genotipine ve p53 proteininin lizin2 veya lizin3'ünü etkileyen yanlış anlamlı dizi varyantlarına veya yanlış anlamlı dizi varyantlarına sahip over kanseri hastalarının, wild tip veya diğer dizilime sahip olanlara kıyasla önemli ölçüde daha kötü hastalığa özgü sağkalıma sahip olduğunu göstermektedir. TP53 mutasyonlarını ayırt eden bir modele göre, doğrudan DNA veya çinko bağlanmasında yer alan amino asitleri etkileyen yanlış anlamlı mutasyonlara sahip hastalar çok agresif bir klinik fenotip sergilerler. Buna karşılık, herhangi bir korunmuş veya yapısal alan dışındaki yanlış anlamlı mutasyonlar, klinik sonucu etkilemez. Null mutasyonlar ve geri kalan yanlış anlamlı mutasyonlar, orta düzeyde agresif bir klinik fenotip sergiler(192).

P53, epidermal büyüme faktörü reseptörü ve HER-2 prognostik önemlerini daha kesin olarak tahmin etmek için yapılan bir meta-analizde p53 mutasyonunun genel sağkalım üzerinde ılımlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir (HR 1,47, %95 GA 1,33-1,61) Bu metaanalizde Her ne kadar p53 durumu sağkalımı orta derecede etkilese de, bu belirteçlerin kendi başlarına klinik pratikte prognostik belirteçler olarak yararlı olmaları olası olmadığı ve de tanımlanmış, prospektif klinik araştırmalara ve prognostik faktör çalışmalarının sonuçlarının daha eksiksiz raporlanmasına olan ihtiyacı vurgulamaktadır Ayrıca bu metanalize immunhistokimyasal olarak p53 proteininin ve PCR ile TP53 mutasyonunun değerlendirildiği heterojen bir hasta grubu dahil edilmiştir(153).

YDSK'da wild tip TP53 durumunun daha kötü sağkalım ile ilişkili olup olmadığını araştıran yine bir başka çalışmada Kanser Genom Atlası YDSK çalışmasından sıralanmış 316 numunenin klinik ve genomik verileri, Kanser Genom Atlası veri portalından elde edilmiş ve wild tip TP53 ile sağkalım arasındaki ilişki

analiz edilmiştir. Yüksek dereceli seröz over karsinomu olan 15 hastanın, mutasyona uğramış TP53'e sahip olanlara göre önemli ölçüde daha kısa hayatta kalma ve daha yüksek kemoterapi direnci olan wild tip TP53'e sahip olduğu belirlenmiş olup bu on beş hastadaki wild tip TP53 durumunun gerçekliği, SNP dizisi, RPPA ve RNAseq verileri tarafından desteklenmiştir. Wild tip TP53 over kanseri olan hastalar Kanser Genom Atlası YDSK kohortunda nadir olmasına rağmen, bu hastaların hayatta kalma oranlarının daha düşük olduğu ve mutasyona uğramış TP53'e sahip olanlara göre daha kemorezistan oldukları saptanmıştır. Bu TP53 wild tip tümörlerde farklı şekilde eksprese edilen genler, kemoterapi direncindeki moleküler mekanizma hakkında fikir verebilir(8).

TP53 mutasyonunun varlığının veya yokluğunun, over kanseri olan hastalarda platin bazlı kemoterapinin ardından sonuçla ilişkili olup olmadığını araştırıldığı bir başka çalışmada tümör dokusundan ve kandan DNA örnekleri, 50'si platin bazlı adjuvan kemoterapi alan primer tümörlü 73 hastadan elde edildi. Tek iplikli konformasyon polimorfizmi analizi ve ekzon 5-8'in doğrudan DNA dizilimi ile , tümörlerin %44'ünde (73'ün 32'si) mutasyon saptadı. Bunlar geç evrede (III veya IV) erken evre hastalığa (I veya II) göre daha sıktı (p=0,03). Histolojik tip, ameliyat sonrası rezidüel hastalık hacmi veya başlangıçtaki serum CA125 seviyeleri ile ilişki yoktu. Kemoterapiyi takiben p53 durumu ile genel sağkalım veya hastalıksız sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Benzer şekilde, TP53 mutasyonu ile serum CA125 seviyelerinin normalleştirilmesi ile tanımlanan kemoterapiye yanıt arasında bir korelasyon yoktu. TP53 yanlış anlamlı mutasyonları olan tümörler, normal p53'ü olanlardan önemli ölçüde daha kısa sürede nüks etti (p=0.04). Ek olarak, missence mutasyonlara sahip tümörler için, missence mutasyonlara sahip olanlardan daha kısa hastalıksız hayatta kalma eğilimi vardı, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.07)(152).

Retrospektif olarak yapılan; paklitaksel ve platin bazlı kemoterapi ile tedavi edilen ilerlemiş, az farklılaşmış seröz EOK olan hastalarda TP53 gen durumunun herhangi bir prediktif veya prognostik önemi olup olmadığını değerlendirildiği çalışmada tümör doku numuneleri, TP53 gen mutasyonları için analiz edildi. Hayatta kalanların medyan takip süresi 50.3 aydı. 23 hasta (%50) ekson 5 ila 9'da TP53 mutasyonları gösterdi. 16 (%34,8) hastada ekson 4'te (SNP kodon 72) kodon 72'de

polimorfizm vardı. 10 Pro/Pro homozigot ve 6 Pro/ Arg heterozigot. 4 polimorfik hasta 5 ila 9 eksonlarında ikinci bir mutasyona sahipti. SNP kodonu 72 ile ekson 5 ila 9'daki mutasyonlar arasında ters bir korelasyon kanıtlandı(p=0,03). Wild tip p53 ve Pro/Pro polimorfik hastalarda, mutant p53'e sahip hastalara kıyasla daha yüksek yanıt oranı ve daha uzun progresyonsuz ve genel sağkalım için net bir eğilim gözlendi. Karboplatine paklitaksel eklenmesi, seröz over kanserinde TP53 gen mutasyonlarının negatif prediktif ve prognostik önemini ortadan kaldırıyor gibi görünmemekle birlikte, SNP kodonu 72 dahil olmak üzere p53 genotipinin kapsamlı analizi, kanser tedavisine bireysel yanıt vermeyi tahmin etmek için daha fazla araştırma yapılmasını gerektiğini vurgulamaktadır(193).

Tekrarlayan over kanseri olan hastalarda TP53 geninin değişip değişmediğini incelemek için 15 hastada primer ve nüks hastalık ele alındığında nüks tümörde TP53 geni mutasyonu 15 hastanın 7'sinde (%46,7) saptanmıştır. Nüks tümörde TP53 gen mutasyonu saptanan hastalarda tahmini 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %57,1 ve %0, mutasyonu olmayan hastalarda %75,0 ve %37,5 idi (p = 0,0155). Sitoredüktif cerrahi ile nüks görünümü arasındaki süre bu gruplar arasında farklılık göstermedi. Nüks sonrası ortalama sağkalım süresi mutasyon olmayan hastalarda anlamlı olarak daha iyiydi (p = 0.0125). Bu çalışma, TP53 gen mutasyonunun tekrarlayan over kanserinde sıklıkla meydana geldiğini ve TP53 gen durumundaki değişikliğin salvage kemoterapisini etkilediğini öne sürmektedir. Bu fenomen, tekrarlayan hastalığın prognozunu etkiler ve sonucu tahmin edebilir(194).

Tarihsel olarak başvuru sırasındaki klinik evre ve ikinci bakış laparotomideki tümör durumu, epitelyal over karsinomunda hasta sağkalımının en iyi belirleyicileri olarak kabul edilmektedir. Genetik analizin prediktif değerini değerlendirmek için, 1987 ile 1992 yılları arasında EOK için tedavi edilen ve ilk tedaviyi takiben secondlook laparotomiye tabi tutulan 76 hastada TP53 mutasyonunun varlığı ve p53 genotipi belirlendiği bu çalışmada doku numuneleri üzerinden PCR ile p53 ekzonları sekanslandığında p53 genotipi, tümör evresi, histolojik derece ve tipi, ikinci bakışta tümör durumu ve 5 yıllık genel sağ kalım ile koreleydi. %54 hastada p53 ekzonları 5-8'i içeren mutasyonel değişiklik bulundu. Her hasta için tümör mutasyonel değişikliği, bireysel bir primer kanserin tüm nükslerinde aynı olan, kesinlikle tek bir tiple sınırlıydı. TP53'ün mutasyonları, belirli "hot spot " belirgin olacak şekilde (kodonlar

220, 245 ve 273) ekson 5-8'e dağılmıştır. Mutasyonel değişiklik, birincil EOK'nin tüm evrelerinde mevcuttu, ancak ileri evre tümörlerde (III ve IV) nispeten daha sıktı. TP53 mutasyon hasarı gösteren EOK'nin, ikinci bakışlı laparotomide nüks gösterme (P <.001) ve 5 yıllık takip değerlendirmesinde (P <.001) daha kısa sağ kalıma sahip olma olasılığı anlamlı olarak daha yüksekti. p53 genotipinin prediktif değeri tanı sırasındaki evreden, histolojik dereceden veya histopatolojik tipten bağımsızdı. Bu bilgiler ışığında TP53'ün genotiplemesi, tümör agresifliği hakkında yararlı bilgiler sağlar ve EOK'de biyolojik tümör davranışı, tedavi yanıtı ve sağ kalımın prediktif bir belirtecidir(195).

p53 ailesi üyeleri p53 ve p73'ün over kanserinde platin bazlı kemoterapiye yanıt verme ve sağkalımdaki klinik rolünü ve kodon 72'deki p53 polimorfizmi dikkate alınarak belirlemeye yönelik yapılan bir çalışmada 122 over kanserinin 80'i (%65.6) TP53 mutasyonları mevcuttu. TP53 mutasyon durumu, ilk ameliyattan sonra çapı <2 cm olan rezidüel tümörü olan tüm hastalarda platin bazlı kemoterapiye yanıt vermenin önemli bir belirleyicisiydi (P = 0.029). Ek olarak, TP53 mutasyon durumu, tek değişkenli analizlerde nükssüz ve genel sağkalım için güçlü bir prognostik etkendi (sırasıyla P < 0.0001 ve P = 0.003). Baskın-negatif p73 izoformlarının (DeltaNp73 ve DeltaN'p73) yüksek ekspresyon seviyeleri, kemoterapötik başarısızlıkla (P = 0.048) ve TP53 mutant kanserli hastalarda daha kötü genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili saptanmıştır (P = 0.048 ve P = 0.005) . 19 vakada mevcut olan sekiz TP53 mutasyonunun Tumor Protein P73 TAp73'ü (yani 175H, 220C, 245S, 245D, 248W, 248Q, 266E ve 273H) etkili bir şekilde inhibe ettiği bulundu. TAp73 fonksiyonunu etkili bir şekilde inhibe eden TP53 mutasyonlarına sahip hastalar, TAp73 üzerinde etkisi bilinmeyen TP53 mutasyonlarına sahip hastalardan önemli ölçüde daha kısa bir genel sağkalım süresine sahipti (P = 0.044). 72. kodondaki p53 polimorfizminin kemoterapiye yanıt verme veya hayatta kalma üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Baskın-negatif p73 izoformlarının in vivo ilaç direncine katkıda bulunduğuna dair ilk klinik kanıtları sunarak p53-p73 cross talking önemi bu çalışmada vurgulanmıştır. p73 izoformları, p53 mutant over kanserlerinde platin bazlı kemoterapiye yanıt ve hayatta kalma için ek bir elverişsiz faktör sağlayarak önemli klinik etkiye sahipti(196).

Birden fazla anjiyojenik faktör, tümörün ilerlemesini ve metastazını etkileyebilir. Birçoğu TP53 geni tarafından değiştirilir. Yüksek riskli evre I EOK'leri

için moleküler belirteçlerin belirlenmeye çalışıldığı bir başka araştırmada 77 ardışık evre I EOK, p53, CD31 mikrodamar yoğunluğu, trombospondin-1, vasküler endotelyal büyüme faktörü, p21 İHK boyama ve TP53 gen mutasyonları açısından değerlendirilmiştir. Hastalığa özgü sağkalım, hastalık nüksü ve uzak nüks üzerindeki moleküler belirteç etkisi değerlendirildiğinde 77 tümörün 12'si TP53 mutasyonları içermekteydi. Evre (IA/IB'ye karşı IC; $P < 0.001$) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü boyaması ($P = 0.02$), hastalığa özgü sağkalım ile ilişkisi olan iki değişkenli modellerde anlamlıydı. Zamana bağlı nüks incelendiğinde aşama ($P = 0.0004$), derece ($P = 0.008$), histoloji ($P = 0.0025$), p53 disfonksiyonu ($P = 0.048$) ve mikrodamar yoğunluğu ($P = 0.04$), iki değişkenli modellerde anlamlıydı. Anjiyogenezin p53'e bağlı moleküler belirteçleri, evre I over karsinomunun postoperatif yönetimi için bir klinik strateji geliştirmede sınırlı kullanıma sahiptir(197).

Over kanserlerinde immünohistokimya ile tanımlanan p53 overekspresyonu ve tek iplikli konformasyonel polimorfizm (SSCP) ve DNA dizilimi ile tanımlanan TP53 mutasyonları tanımlanmıştır. p53 overekspresyonu, bazı çalışmalarda over kanserli kadınlar için kötü sonuç ile ilişkilendirilmiştir. Yalnızca sınırlı verilerle, p53 overekspresyonunun TP53 mutasyonlarına karşılık geldiği varsayımı yapılmıştır. p53 overekspresyonunun TP53 genindeki mutasyonlara karşılık gelip gelmediğini belirlemek ve her ikisinin de over karsinomunda klinik sonucu tahmin edip etmediğini değerlendirmek için over kanserindeki p53 değişikliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada 105 hastadan alınan frozen over karsinomu tümörü numuneleri, p53 ekspresyonu için immünohistokimyasal boyama ile analiz edildi. SSCP, mutasyonları taramak için kullanıldı ve tüm p53 açık okuma çerçevesini kapsayan ekson 2 ila 11'deki spesifik mutasyonu doğrulamak için DNA dizilimi kullanıldı. Bulgular, TP53 mutasyonlarının ve p53 overekspresyonunun her birinin daha kısa hasta sağkalımı ile ilişkili olduğunu, ancak sonucun en güçlü belirleyicisinin hem mutasyonların hem de aşırı ekspresyonun bir kombinasyonu olduğunu göstermiştir ($p = 0.046$)(198).

Paklitaksel ve karboplatin kombinasyon kemoterapisi ile tedavi edilen, optimal düzeyde rezeke edilmiş ilerlemiş over karsinomunda TP53 mutasyonunun, mikrosattelit insitablitesi ve DNA mismatch proteini hMLH1 ekspresyonunun prognostik önemi değerlendirildiği bir başka önemli çalışmada genel kombinasyon kemoterapi yanıt oranı ve tam remisyon oranı, mutant p53 tümörleri olan hastalarda,

wild tip p53 tümörleri olan hastalardan önemli ölçüde daha yüksekti (sırasıyla P=0.003 ve P=0.03). Bu eğilim, görünüşe göre seröz olmayan karsinomda vardı, ancak seröz karsinomda yoktu. Tek değişkenli analiz, hastalığa bağlı ölüm riskinin ve ilerleme riskinin, TP53 mutasyonu olan hastalarda anlamlı derecede düşük olduğunu gösterdi (sırasıyla P=0.0357 ve 0.0281). Bununla birlikte, mikrosattelit uyumsuzluğunun veya hMLH1 ekspresyonunun kaybının varlığı, klinik yanıt veya prognoz ile ilişkili değildi. Bu bulgular TP53 mutasyon durumunun belirlenmesi, over karsinomunda, özellikle seröz olmayan tümörlerde de ilaçlara verilen terapötik yanıtı tahmin etmede yararlı olabileceğini düşündürmektedir(199).

Geleneksel klinikopatolojik özellikler, hangi hastaların kemoterapi direnci geliştireceğini tahmin etmekte yetersiz kalmaktadır. TP53 geni, over kanserinde sıklıkla değiştirilir, ancak bunun prognostik etkileri tartışmalıdır. Moleküler ve immünohistokimyasal analizler kullanarak over tümör dokularında TP53'ü ve ilişkili genleri p21, BAX ve BCL-2'yi incelendiği ve sonuçların klinikopatolojik parametreler, klinik sonuç ve platin bazlı kemoterapiye yanıt açısından değerlendirildiği çalışmada TP53 mutasyonu, p21 ve BCL-2 ekspresyonu, artan hastalık progresyonuve ölüm oranları ile ilişkili değildi. TP53'ün ifadesi, yalnızca daha kısa bir genel sağkalım ile ilişkilendirildi (P = 0.03). İlginç bir şekilde, TP53 mutasyonu ve ekspresyon verileri birleştirildiğinde genel sağkalım ile ilişkili saptanmıştır (P = 0.008). Test edilen faktörler ile platin bazlı kemoterapiye yanıt arasında hiçbir ilişki gözlenmedi. (200).

Bilindiği üzere TP53 tümör baskılayıcı gen, hücre döngüsü düzenlenmesinde ve apoptozun indüklenmesinde merkezi bir rol oynar. Over kanseri hastalarında p53 değişikliklerini ve bunların kemoterapiye yanıt ve klinik sonuç üzerindeki etkilerinin analiz edildiği ve prognoz üzerinde etkilerinin gösterildiği bir araştırmada 178 over karsinomu, TP53 geninin (ekson 2-11) mutasyonları için tek sarmal konformasyon polimorfizmi ve DNA dizilemesi ve p53 aşırı ekspresyonu için immünohistokimya ile analiz yapıldığı bir çalışmada tümörlerin %56'sında TP53 mutasyonları saptanmıştır ve bunların %62'si genin evrimsel olarak yüksek düzeyde korunmuş alanlarında bulunuyordu. Progresyonsuz ve genel sağkalım, wild tip p53'e (P = 0.029 ve P = 0.014) kıyasla TP53 mutasyonları olan hastalarda ve korunmayan alanlara veya wild tip p53'e (P =) kıyasla yüksek oranda korunmuş alanlarda mutasyonları olan hastalara

kıyasla önemli ölçüde kısalmıştır. (P=0,010 ve P = 0,007). p53 protein overekspresyonu %62 oranında saptanmıştır. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım, p53 overekspresyonu olan vakalarda daha kısaydı ancak yalnızca ılımlı derecede anlamlıydı. Adjuvan sisplatin veya karboplatin kemoterapisine direnç, p53 aşırı ekspresyonu (P = 0.001) veya TP53 missense mutasyonları (P = 0.008) olan hastalarda, normal p53'ü olan hastalardan önemli ölçüde daha yüksek oranda saptanmıştır. p53 değişiklikleri, tek değişkenli analizde over kanseri hastalarında platin bazlı kemoterapiye direnç, erken nüks ve kısalmış genel sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkilidir. Ancak çok değişkenli analizde, p53 bağımsız bir prognostik faktör değildi(201).

EOK dört ana tipte (seröz, endometrioid, berrak hücreli, müsinöz) sınıflandırılabilir. Ancak driver gen mutasyonlarının farklı alt tiplerdeki prevalansı tartışmalıdır. Yüksek dereceli seröz karsinomlar, sık TP53 mutasyonları gösterirken, KRAS ve BRAF mutasyonları daha az yaygındır. Seröz olmayan EOK'de bu gen mutasyonlarının önemi araştırılmaya devam etmektedir. Seröz (n=63), endometrioid (n=29), berrak hücreli (n=25), müsinöz (n=14) ve diğer (n=11) alttiplerin dahil edildiği 142 EOK tanılı hastada TP53 ekzonları 5-8, KRAS eksonları 2 ve 3 ve BRAF ekson 15'teki mutasyonların değerlendirildiği çalışmada mutasyon durumu, klinikopatolojik özellikler ve genel sağkalım ile ilişkili saptanmıştır. TP53'ün %51,4'ünde ve KRAS'ın %9,9'unda kodlama bölgesinde mutasyon tespit edilmiştir. TP53 mutasyonları sıklıkla yalnızca yüksek dereceli seröz karsinomlarda (%58.7) değil, aynı zamanda müsinöz (%57) ve berrak hücreli EOK'de (%52) de meydana geldiği ortaya konulmuştur. TP53 mutasyonları, yüksek dereceli karsinomlar (p=0.014), ileri FIGO evresi (p=0.001), intraoperatif rezidüel hastalık >1cm (p=0.004) ve ayrıca kötü genel sağkalım (p=0.002) ile ilişkilendirildi. KRAS mutasyonları esas olarak müsinöz EOK'de (%57) tanımlandı ve müsinöz karsinomda (%36) TP53 mutasyonları ile birlikte bulundu. (202).

Epidemiyolojik çalışmalar, çeşitli üreme faktörleri ile over kanseri riski arasında ilişkiler kurmuştur; bu risk faktörlerinden bazılarının sadece belirli histolojik alt gruplarla ilişkili olduğu da gözlemlenmiştir. Genetik değişikliklerin bu risk faktörleriyle ilişkisini araştırmak için, Kentucky Üniversitesi'nde (1990-96) tedavi edilen 158 over kanseri tanılı olgu değerlendirildi Sık görülen moleküler genetik

değişiklikler (17. kromozomda heterozigosite kaybı, P53 değişiklikleri, K-RAS mutasyonları), hastalığın histolojik ve klinik özellikleri, demografik hasta bilgileri ve sağkalım değerlendirildi. Tek değişkenli analiz, ileri evre ve derecedeki tümörlerde ve yaşlı ve menopoz sonrası kadınlarda daha yüksek kromozom 17 kaybı ve TP53 mutasyonu sıklıkları gösterdi. Müsin olmayan tümörlerin geç evre, yüksek dereceli kanserler olarak sınıflandırılması ve kromozom 17 kaybı ve TP53 mutasyonlarına sahip olması daha olasıydı. Sağ kalım analizi, hastalık evresinin tek bağımsız anlamlı değişken olduğunu gösterdi. Çoklu lojistik regresyon analizinde sonuç değişkeni evre olduğunda, histoloji ve kromozom 17 kaybı, kötü sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkiliydi. Bu vaka-vaka çalışması, müsinöz ve müsinöz olmayan histolojiye sahip over kanserlerinin klinik özellikler, hayatta kalma ve moleküler değişiklikler açısından önemli ölçüde farklı olduğuna dair kanıt sağlamaktadır. Ayrıca, over kanserinin, farklı tedavi yaklaşımları gerektirebilecek, farklı etiyolojik faktörlere ve klinik sonuçlara sahip heterojen bir hastalık olduğu hipotezini desteklemektedir(203).

MDM2'nin tek bir nükleotit polimorfizmi (SNP309), yüksek MDM2 seviyelerine ve p53 fonksiyonunun zayıflamasına neden olur. Over kanserinde MDM2 SNP309'un klinik ilişkisini incelendiği bir çalışmada MDM2 SNP309 genotipi, primer over kanseri olan 198 hastada analiz edilmiştir. MDM2 ekspresyonu immünohistokimya ile TP53 mutasyon durumu ise dizileme yöntemi ile değerlendirildiği bu çalışmada MDM2 SNP309, TP53 mutasyon durumu, MDM2 ekspresyonu, klinikopatolojik parametreler veya prognoz ile ilişkili değildi. T aleli (T/T ve T/G genotipi) olan hastalarda, p53 wild tip karsinomlar, p53 mutant karsinomlara kıyasla önemli ölçüde uzun nükssüz ($p<0.001$) ve genel sağkalım ($p<0.001$) ile ilişkilendirildi. Buna karşılık, TP53 mutasyon durumunun G/G taşıyıcılarında prognostik önemi yoktu. MDM2 SNP309'un G/G genotipinin neden olduğu p53 yolunun olası bir işlevsel bozukluğu, over kanserinde TP53 mutasyon durumu ile prognoz arasındaki ilişkiyi değiştirebileceğini düşündürmektedir(204).

Jinekolojik Onkoloji Grubu randomize faz III tedavi protokolüne katılan 125 hastanın primer tümörlerinde TP53 mutasyonlarının ve overekspresyonunun ilerlemiş EOK'lerinde prognostik önemi incelenmiştir. Donmuş tümörden çıkarılan RNA veya genomik DNA'da TP53'ün mutasyonel analizi, p53 overekspresyonunu ise tespit etmek için bir immünohistokimya analizi kullanılmıştır. Tek mutasyonlu 81 hasta

(%74), iki mutasyonlu üç hasta (%3) ve p53'ün 2 ila 11. eksonlarında mutasyon olmayan 25 hasta (%23) vardı. Mutasyonların çoğu ekson 5 ila 8 arasında meydana gelse de, hastaların %11'inde bu bölgenin dışındaki mutasyonlar gözlendi. p53'teki değişiklikler, ilerlemiş EOK'nde sık görülen bir olaydır. TP53'teki bir mutasyon(2 ila 11. eksonlarındaki bir mutasyon), ancak p53'ün overekspresyonu değil, kısa süreli bir sağkalım yararı ile ilişkilidir (150).

Over kanser tanılı 124 Danimarkalı kadında TP53 mutasyonlarının sıklığını, DNA dizilimine ek olarak Tek Sarmallı Konformasyon Polimorfizmi analizi kullanarak incelendiği ve mutasyonların klinikopatolojik parametrelerle ve hasta sağkalımıyla korele olup olmadığını değerlendirdiği bir başka çalışmada 35 (%28) over tümörünün bir veya daha fazla p53 varyasyonu içerdiği bulundu, bunların ikisi polimorfizm olarak kabul edildi. 27 (%82) tek nükleotit mutasyonuydu ve bunların 23'ü (%85) missence mutasyondu.Wild tip p53'e sahip evre III/IV over kanseri hastalarına kıyasla p53 missence mutasyonu olan evre III/IV hastalarında önemli ölçüde daha kısa sağkalım bulundu (P = 0.0018) ve Danimarkalı over kanseri hastalarında prognostik değere sahip olabileceği sonucuna varıldı (205).

BRCA1 mutasyonu germ hattı taşıyıcılarından elde edilen over karsinomunda TP53 genindeki somatik mutasyonlar için karakterize edildiği bir araştırmada TP53 mutasyonları olan BRCA1-herediter vakalar için sağ kalım oranları, TP53 mutasyonları olmayan herediter vakalara göre istaistiksel anlamlı farklılık göstermemiştir (p = 0.25). Sporadik (59 yaş) ve ailesel (49 yaş) vakalar için tanı anındaki medyan yaş, TP53 mutasyonları olan veya olmayan önemli ölçüde farklılık gösterdi (p <0.001). İki tür ailesel taşıyıcı arasında tanı yaşı önemli ölçüde farklı değildi (p = 0.245). Tanı anında> veya = 50 yıl olan vakalar için, ailesel vakalara göre sporadik vakalarda daha uzun sağkalım eğilimi gözlendi burayı makaleden bak (p = 0.08). Teşhis anında 50 yaşın altındaki vakalarda ters eğilim gözlendi. TP53 mutasyonu olmayan ailesel BRCA1 taşıyıcılarının, TP53 mutasyonu olan ailesel olgulara göre koruyucu bir avantajı yok gibi görünmektedir. Bununla birlikte hem TP53 mutasyonları olan hem de olmayan 50 yaşından önce teşhis edilen sporadik vakalara kıyasla ailesel vakalar için hayatta kalmada ilk avantaja doğru bir eğilim var gibi görünmektedir. Bu veri seti küçük olmasına rağmen, doğrulanırsa, bu, bildirilen over kanseri sağkalımındaki farklılıkların BRCA1 mutasyonunun türünden

kaynaklanmadığına, ancak paylaşılan genetik faktörlere ikincil olabileceğine dair kanıtlar arasında bir bağlantı olabilir(206).

İleri evre EOK'nde anjiyogenez ile TP53 mutasyon durumu arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan çalışmada Evre III ve IV over kanseri olan hastalardan alınan 190 tümör örneğini kullanarak p53 dizilimi, immünohistokimya ve CD31 mikrodamar yoğunluğu değerlendirilmiştir. Analizlerde daha yüksek mikrodamar yoğunluğu ile hastalık nüksü arttı ve daha kötü genel sağkalım ile ilişkilendirildi. Daha kötü genel sağkalım ve artmış nüks riski ayrıca CD31 mikrodamar yoğunluğu değerleri >25 damar/büyük büyütme alanı ve herhangi bir TP53 mutasyonunun kombinasyonu ile ilişkilendirilmiştir. TP53 mutasyon durumu ve mikrodamar yoğunluğu, ileri evre over kanseri olan hastalarda prognostik öneme sahip olabilir. TP53 null mutasyonlarına sahip tümörlerin daha vasküler olması muhtemeldir, bu da sağkalımın azalmasına ve nüks olasılığının artmasına katkıda bulunur(7).

. YDSK'da TP53 mutasyonlarının prognostik önemnin değerlendirldiği çalışmada TP53 mutasyonu yüksek oranda saptanmıştır ve sağkalımlar ile ilişkisi gösterilememiştir. TP53 mutasyonunun YDSK patogenezinde bir driver mutasyonu olduğu sonucuna varılmasına rağmen TP53 mutasyonu YDSK'da neredeyse her zaman mevcut olduğu için, önemli bir prognostik veya öngörücü önemi olmadığı sonucuna varilmiştir(59).

p53, over karsinomlarında en çok çalışılan genlerden/proteinlerden biri olmasına rağmen, p53 değişikliklerinin öngörü değeri hala belirsizdir. Yapılan çalışmada EOK tanılı hastalarda TP53 mutasyonu, p53 ekspresyonu ve MDM2 genindeki SNP309 polimorfizminin prognostik önemi değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların wild tip TP53 genine sahip hastaların %49'unda immunhistokimyasal olarak p53 aşırı ekspresyonu saptanmıştır. Bu hastaların genel sağkalımlarının daha kısa olduğu saptanmıştır. Bu hastaların kemoterapiye dirençli oldukları saptanmıştır. TP53 mutasyonuna sahip hastaların daha uzun genel sağkalım sürelerine sahip oldukları saptanmıştır. Bu çalışma p53 yolundaki hem germ hattı hem de somatik değişikliklerin over karsinomunun insidansını ve sağkalımını etkilediğine dair kanıt sağlıyor ve platin bazlı kemoterapilerin ve hastanın duyarlılığını tahmin etmek için p53'ün işlevselliğini değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır(155).

Kanser genom atlasından sağlanan verilerin değerlendirildiği çalışmaya YDSK ve meme kanseri tanılı hastalar dahil edilmiştir. YDSK'nın %58,5'inde ve Meme kanseri %16,8'inde bir TP53 DNA bağlanma alanı yanlış anlam mutasyonu meydana geldiği görülmüştür.

TP53 mutasyonu, YDSK'da en sık görülen genetik değişikliktir. TP53'ün sıcak nokta (hot spot) mutasyonlarının ve protein seviyelerinin YDSK'dakı sağkalım sonuçları üzerindeki etkisi tam olarak açıklanmamıştır. 791 EOK YDSK tanılı hastanın dahil ediliği çalışmada hotspot, missense, frameshift mutasyonları değerlendirilmiştir. Sonuçta yalnızca G266, Y163C, and R282 hotspot mutasyonların kısa genel sağkalım ile ilişkili olduğu diğer mutasyonların ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır. Bu çalışma, bireysel TP53 hot spot mutasyonlarının YDSK hasta sonuçları ve potansiyel olarak TP53 işlevi üzerinde farklı etkileri olduğuna dair kanıt sağlar. Bu nedenle, belirli TP53 anormalliklerinin, tedaviye yanıtı ve terapötik ajanların seçimini etkileyebileceği belirtilmiştir (207).

HRD'nin biyomarker olarak ortaya konulmasını değerlendiren pek çok çalışma literatürde mevcuttur. Bunlardan biri de YDSK tanılı hastalarda biyobelirteç olarak CCNE1 amplifikasyonu, HRD durumu ve BRCA mutasyonlarının değerlendirldiği çalışmadır. Hastaların %34'ünde HRD pozitif, %10'unda CCNE1 amplifikasyonu saptanmıştır. HRD pozitifliği ve CCNE1 amplifikasyonu saptanmaması daha uzun progresyonsuz ve genel sağkalım ile ilişkili saptanmıştır. Çoklu analizde HRD genel sağkalım ilişkisi korunurken CCNE1 ile genel sağkalım arasındaki ilişki kaybolmuştur Platin monoterapisi ile tedavi edilen hastalar ve HRD-pozitif hastalar, platin dozunun yoğunlaştırılmasından fayda görebileceği belirtilmiştir (208).

YDSK, genomik olarak tümör içi heterojeniteye yol açan HRD ve TP53 mutasyonları ile karakterize edilir. HRD göstergesi olarak heterozigosite kaybının değerlendrildiği çalışmaya YDSK tanılı hastalar dahil edilmiştir. Sonuçta heterozigosite kaybının yüksek olduğu grupta daha uzun genel sağkalımlar saptanmıştır. HRD genel sağkalım ile ilişkisi bu çalışma ile gösterilmiştir (209).

HRD, over kansri tanılı hastalarda platin duyarlılığı ile ilişkilidir. Ayrıca PARP inhibitörlerine yanıtı predikte eden en önemli göstergelerdendir.

Bugüne kadar, platin bazlı kemoterapiye yanıtı önceden tahmin edecek güvenilir bir teşhis aracı bulunmadığından araştırmacıların hem platin duyarlılığını hem de hedeflenen ilaç tedavilerine hasta uygunluğunu tahmin edebilecek bir ex vivo fonksiyonel HRD saptama testi geliştirmeyi amaçladıkları çalışmada primer over kanseri numunelerinde (n = 32) iyonlaştırıcı radyasyona bağlı DNA hasarından sonra homolog rekombinasyon onarımını ölçerek fonksiyonel bir HR skoru elde edilmiştir. Bu çalışmada HR skoru elde edbilmek için immunhistokimyasal olarak RAD41, CK7, siklinA2 boyaları kullanılmıştır. Sonuçtadahil edilen örnekler HRD, HR düşük ve HR yeterli olarak üç gruba ayrılmıştır. Düşük HR skorları platin duyarlılığı ve daha uzun genel sağkalım ile ilişkili saptanmıştır. (210).

Somatik BRCA1/2 mutasyonlarının ve diğer homolog rekombinasyon DNA onarım genlerindeki mutasyonların terapötik etkisi belirsizdir. 390 EOK tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada BRCA1/2 nin de dahil olduğu homolog rekombinasyon yolağında görevli 30 genin somatik/germline fonksiyon kaybına neden olan mutasyonu değerlendirilmiştir. Hastaların %24'ünde germline %9'unda somatik mutasyon saptanmıştır. Somatik ya da germline mutasyon varlığının platin sensitivitesi ve daha uaun genel sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Mutasyonlar bakımından seröz ve nonseröz karsinomar arasında fark saptanmamıştır. Seröz olmayan karsinomlardaki benzer homolog rekombinasyon mutasyon oranları, bunların PARP inhibitörü klinik deneylerine dahil edilmesini desteklemektedir(211).

Tümör infiltre eden lenfositlerin varlığı ve homolog rekombinasyondaki kusurların her biri, over karsinomunda önemli prognostik faktörlerdir. 250 EOK tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada tümör infiltre eden lenfositler ve HRD prognoz ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Hastaların %39,2'sinde HRD saptanmıştır. Çalışma sonucunda HRD saptanan hastaların genel sağkalımlarının daha uzun olduğu saptanmıştır(212) .

Kanser Genom Atlası veri tabanından öncesinde platin bazlı kemoterapi uygulanan 308 EOK tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada HRD saptanan hasta grubunun daha uzun genel sağkalımlara sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda platin bazlı tedaviye yanıtı predikte ettiği gösterilmiştir. (213).

Over şeffaf hücreli karsinom, genellikle endometriyozisden köken alan bir over kanseri türüdür ve ileri evre hastalık, öncelikle geleneksel kemoterapiye direnç nedeniyle kötü bir prognoza sahiptir. Önceki çalışmalar, ARID1A, PIK3CA, insan telomeraz reverse transkriptaz promotörü ve ZNF217'nin amplifikasyonunda sık somatik mutasyonlar göstermiştir; bununla birlikte, agresifliği ile ilişkili moleküler değişiklikler büyük ölçüde bilinmemektedir. Over şeffaf hücreli karsinom tanılı hastaların dahil edildiği çalışmada CCNE1 amplifikasyonu %23,3 hastada saptanmıştır. CCNE1 amplifikasyonu yüksek olan hastalarda genel sağkalımın düşük olduğu saptanmıştır. Çoklu analiz yapıldığında bu sonucun değişmediği saptanmıştır. Çalışmanın sonuçları gen kopya sayısı kazancının ve CCNE1'in upregülasyonunun over berrak hücreli karsinomda meydana geldiğini ve daha kötü bir klinik sonuçla ilişkili olduğunu, erken evre hastaların hayatta kalmasını belirlediğini ve bu moleküler değişikliklerin, berrak hücreli karsinomaya özgü olduğunu göstermektedir(214).

CCNE1 amplifikasyonunun prognostik önemi ve over kanserinde potansiyel bir terapötik hedef olup olmadığının değerlendirildiği başka çalışmada CCNE1 amplifikasyonu çalışmaya dahil edilen over kanseri tanılı hastaların %20,4'ünde saptanmıştır. CCNE1 amplifikasyonu kısa hastalıksız ve genel sağkalım ile ilişkili saptanmıştır. Çoklu istatistiksel analizde de bu sonucun değişmediği saptanmıştır. Ayrıca çok değişkenli analiz, standart platin-taksan kemoterapisinden sonra gen amplifikasyonunun hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir. (215).

172 EOK tanılı hastanın dahil edildiği CCNE1 amplifikasyonunun prognostik rolünün değerlendirldiği çalışmada hastaların %25'inde amplifikasyon saptanmıştır. İlginç bir şekilde daha iyi genel sağkalım ile korelasyon gösterdiği ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı belirtilmiştir. Farklı derecelendirme sistemleri kullanmanın veya yalnızca yüksek dereceli tümörlerin kullanılmasının bu korelasyon üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. (216).

EOK tanılı hastalarda CCNE1 amplifikasyonunun değerlendirildiği diğer çalışmada, CCNE1 amplifikasyonu saptanan hastalarda genel sağkalım süresinin istatistiki anlamlı kısa saptandığı bildirilmiştir (217).

Petersen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada over kanseri tanılı hastalarda CCNE1 ve BRD4 amplifikasyonu birlikteliğinin ve ayrı ayrı amplifikasyonların sağkalıma etkisi değerlendirilmiştir (218).

Tüm bu literatür bilgileri ışığında özetlersek, TP53 geni, insanlarda en sık mutasyona uğrayan genlerden biridir ve hücrenin DNA hasarına yanıt vermesi ve kanser oluşumunu önleme açısından önemli bir rol oynamaktadır. Çok sayıda çalışma, over kanserinde TP53 mutasyonları ile prognoz arasındaki ilişkiyi test etmiştir, ancak bunlar, çalışma tasarımındaki, metodolojisindeki ve/veya örnek kohorttaki heterojenitedeki sınırlamalar nedeniyle net sonuçlar vermemiştir. HRD ise, DNA onarım mekanizmalarındaki bir bozukluk nedeniyle hücrelerin DNA hasarına karşı daha duyarlı hale gelmesidir. Yüksek dereceli over kanserlerinde, TP53 mutasyonları ve HRD sıklıkla birlikte görülür. TP53 mutasyonlarının over kanserinde sıklıkla görülmesi, bu kanserlerin agresifliği ve tedaviye dirençli olmaları ile ilişkilidir. TP53 mutasyonları ayrıca, HRD ile birlikte olduğunda, hücrelerin DNA onarım kapasitesindeki bozuklukları artırarak kanser hücrelerinin ölümüne neden olabilir. Bu nedenle, TP53 mutasyonları ve HRD, over kanserlerinde önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilebilir. HRD, PARP inhibitörleri olarak adlandırılan bazı kanser ilaçları ile tedavi edilebilir. PARP inhibitörleri, hücrelerin DNA onarım kapasitesini bozarak kanser hücrelerinin ölümüne neden olur. HRD, PARP inhibitörlerinin over kanseri tedavisinde kullanımına rehberlik eden bir biyobelirteç olarak da kabul edilir. CCNE1 ise, hücre siklusu regülasyonunda yer alan bir genin kodladığı protein olan Cyclin E1'in artmış ekspresyonu ile karakterize edilen bir moleküler değişikliktir. Over kanserinde, CCNE1 amplifikasyonu sıklıkla görülür ve TP53 mutasyonları ve HRD ile birlikte bulunabilir. CCNE1 amplifikasyonu, over kanseri hastalarının prognozunu kötüleştirir ve tedaviye direnci ile ilişkilidir.

TP53 mutasyonları, HRD ve CCNE1 amplifikasyonu bir arada olduğunda, over kanseri hastalarında daha agresif tümörlerin oluşumuna neden olabilir. Bu değişikliklerin bir arada bulunması, over kanserindeki hastaların prognozunu daha kötüleştirir ve tedaviye yanıt verme oranını düşürür. Bu nedenle, TP53 mutasyonları, HRD ve CCNE1 amplifikasyonu, over kanseri hastalarında önemli biyobelirteçler olarak kabul edilir. Ancak gerek klinik araştırmalardan gelen sonuçlar gerek metanaliz çalışmalarınının sonuçlarının heterojen oluşu özellikle TP53'ün over kanseri

karsinogenezinde büyük rol oynamasına rağmen prognozu öngörmekte kullanımını güçleştirmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, TP53 mutasyonları, HRD ve CCNE1 amplifikasyonu, over kanseri hastalarında önemli biyobelirteçlerdir ve hastalığın prognozunu ve tedaviye yanıtı etkileyebilirler. Bu biyobelirteçler, hastaların tedavi planlarının belirlenmesinde ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde kullanılabilir. Ancak bu biyobelirteçlerin kullanımı, hastalığın diğer biyolojik özellikleri ve hastanın genel sağlık durumu gibi faktörlerle birlikte değerlendirilmelidir.

7.KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018;68(1):7-30.
2. Türkyilmaz M, Hacikamiloğlu E, Deniz Eb, Boztaş G, Dündar S, Ergün Ak, ve ark. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015. İlter H, Keskinkiliç B, editors. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2018.
3. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(4):271-89.
4. Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Recent concepts of ovarian carcinogenesis: type I and type II. Biomed Res Int. 2014;2014:934261.
5. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2006;102(3):432-9.
6. Seagle BL, Eng KH, Dandapani M, Yeh JY, Odunsi K, Shahabi S. Survival of patients with structurally-grouped TP53 mutations in ovarian and breast cancers. Oncotarget. 2015;6(21):18641-52.
7. Nadkarni NJ, Geest KD, Neff T, Young BD, Bender DP, Ahmed A, et al. Microvessel density and p53 mutations in advanced-stage epithelial ovarian cancer. Cancer Lett. 2013;331(1):99-104.
8. Wong KK, Izaguirre DI, Kwan SY, King ER, Deavers MT, Sood AK, et al. Poor survival with wild-type TP53 ovarian cancer? Gynecol Oncol. 2013;130(3):565-
9. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
10. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. J Epidemiol Biostat. 2001;6(1):107-38.
11. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. Am J Epidemiol. 2010;171(1):45-53.
12. Gong TT, Wu QJ, Vogtmann E, Lin B, Wang YL. Age at menarche and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. Int J Cancer. 2013;132(12):2894-900.
13. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Collaborative Ovarian Cancer Group. Am J Epidemiol. 1992;136(10):1212-20.
14. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, et al. Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. J Clin Oncol. 2016;34(24):2888-98.

15. Mills PK, Riordan DG, Cress RD. Epithelial ovarian cancer risk by invasiveness and cell type in the Central Valley of California. Gynecol Oncol. 2004;95(1):215-25.

16. Whiteman DC, Siskind V, Purdie DM, Green AC. Timing of pregnancy and the risk of epithelial ovarian cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003;12(1):42-6.

17. Whiteman DC, Murphy MF, Cook LS, Cramer DW, Hartge P, Marchbanks PA, et al. Multiple births and risk of epithelial ovarian cancer. J Natl Cancer Inst. 2000;92(14):1172-7.

18. Ip S, Chung M, Raman G, Trikalinos TA, Lau J. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. Breastfeed Med. 2009;4 Suppl 1:S17-30.

19. Luan NN, Wu QJ, Gong TT, Vogtmann E, Wang YL, Lin B. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. Am J Clin Nutr. 2013;98(4):1020-31.

20. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Lancet. 2008;371(9609):303-14.

21. Bethea TN, Palmer JR, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. A prospective study of reproductive factors and exogenous hormone use in relation to ovarian cancer risk among Black women. Cancer Causes Control. 2017;28(5):385-91.

22. Shafrir AL, Schock H, Poole EM, Terry KL, Tamimi RM, Hankinson SE, et al. A prospective cohort study of oral contraceptive use and ovarian cancer among women in the United States born from 1947 to 1964. Cancer Causes Control. 2017;28(5):371-83.

23. Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, Brohet R, Chang-Claude J, Peock S, et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(2):601-10.

24. Lee JY, Jeon I, Kim JW, Song YS, Yoon JM, Park SM. Diabetes mellitus and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Gynecol Cancer. 2013;23(3):402-12.

25. Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR. Use of metformin and the risk of ovarian cancer: a case-control analysis. Gynecol Oncol. 2011;123(2):200-4.

26. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nat Rev Cancer. 2004;4(8):579-91.

27. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. PLoS Med. 2012;9(4):e1001200.

28. Cannioto R, LaMonte MJ, Risch HA, Hong CC, Sucheston-Campbell LE, Eng KH, et al. Chronic Recreational Physical Inactivity and Epithelial Ovarian Cancer

Risk: Evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016;25(7):1114-24.

29. Endogenous H, Breast Cancer Collaborative G, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW, et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. Br J Cancer. 2011;105(5):709-22.

30. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C, Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, et al. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. Lancet Oncol. 2012;13(9):946-56.

31. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS, Abar L, Vingeliene S, Vieira AR, et al. Anthropometric factors and ovarian cancer risk: a systematic review and nonlinear dose-response meta-analysis of prospective studies. Int J Cancer. 2015;136(8):1888-98.

32. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Height, weight, weight change, and ovarian cancer risk in the Netherlands cohort study on diet and cancer. Am J Epidemiol. 2003;157(5):424-33.

33. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. Lancet Oncol. 2012;13(4):385-94.

34. Jervis S, Song H, Lee A, Dicks E, Tyrer J, Harrington P, et al. Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. J Med Genet. 2014;51(2):108-13.

35. Jonsson F, Wolk A, Pedersen NL, Lichtenstein P, Terry P, Ahlbom A, et al. Obesity and hormone-dependent tumors: cohort and co-twin control studies based on the Swedish Twin Registry. Int J Cancer. 2003;106(4):594-9.

36. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet. 2003;72(5):1117-30.

37. King MC, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study G. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science. 2003;302(5645):643-6.

38. Lonning PE, Berge EO, Bjornslett M, Minsaas L, Chrisanthar R, Hoberg-Vetti H, et al. White Blood Cell BRCA1 Promoter Methylation Status and Ovarian Cancer Risk. Ann Intern Med. 2018;168(5):326-34.

39. Lynch HT, Casey MJ, Lynch J, White TE, Godwin AK. Genetics and ovarian carcinoma. Semin Oncol. 1998;25(3):265-80.

40. Ramus SJ, Song H, Dicks E, Tyrer JP, Rosenthal AN, Intermaggio MP, et al. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. J Natl Cancer Inst. 2015;107(11).

41. Poole EM, Merritt MA, Jordan SJ, Yang HP, Hankinson SE, Park Y, et al. Hormonal and reproductive risk factors for epithelial ovarian cancer by tumor aggressiveness. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22(3):429-37.

42. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, Davis BT, Shimelis H, Hu C, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. Gynecol Oncol. 2017;147(2):375-80.

43. Kurian AW, Hughes E, Handorf EA, Gutin A, Allen B, Hartman AR, et al. Breast and Ovarian Cancer Penetrance Estimates Derived From Germline Multiple-Gene Sequencing Results in Women. JCO Precis Oncol. 2017;1:1-12.

44. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. J Natl Cancer Inst. 1983;71(4):717-21.

45. Ness RB, Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. J Natl Cancer Inst. 1999;91(17):1459-67.

46. Cancer, Steroid Hormone Study of the Centers for Disease C, the National Institute of Child H, Human D. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. N Engl J Med. 1987;316(11):650-5.

47. Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, Ikechebelu JI, Ugwu EO, Okonkwo OO. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. Cochrane Database Syst Rev. 2018;8(8):CD012464.

48. Xiao YL, Wang K, Liu Q, Li J, Zhang X, Li HY. Risk Reduction and Survival Benefit of Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Hereditary Breast Cancer: Meta-analysis and Systematic Review. Clin Breast Cancer. 2019;19(1):e48-e65.

49. Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, Ioffe OB, Ronnett BM, Van Le L, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. J Clin Oncol. 2014;32(29):3275-83.

50. Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, Bart J, Hollema H, Mourits MJ. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. Eur J Cancer. 2013;49(1):132-41.

51. Finch AP, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. J Clin Oncol. 2014;32(15):1547-53.

52. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. J Clin Oncol. 2008;26(8):1331-7.

53. Harmsen MG, Piek JMJ, Bulten J, Casey MJ, Rebbeck TR, Mourits MJ, et al. Peritoneal carcinomatosis after risk-reducing surgery in BRCA1/2 mutation carriers. Cancer. 2018;124(5):952-9.

54. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med. 1985;312(3):146-51.

55. Kurman RJ, Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol. 2010;34(3):433-43.

56. Cho KR, Shih Ie M. Ovarian cancer. Annu Rev Pathol. 2009;4:287-313.

57. Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. N Engl J Med. 2005;353(3):275-85.

58. Kurman RJ, Shih Ie M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. Am J Pathol. 2016;186(4):733-47.

59. Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, Lynch AG, Riad M, Sharma R, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. J Pathol. 2010;221(1):49-56.

60. Merajver SD, Pham TM, Caduff RF, Chen M, Poy EL, Cooney KA, et al. Somatic mutations in the BRCA1 gene in sporadic ovarian tumours. Nat Genet. 1995;9(4):439-43.

61. Willner J, Wurz K, Allison KH, Galic V, Garcia RL, Goff BA, et al. Alternate molecular genetic pathways in ovarian carcinomas of common histological types. Hum Pathol. 2007;38(4):607-13.

62. Nakayama K, Nakayama N, Kurman RJ, Cope L, Pohl G, Samuels Y, et al. Sequence mutations and amplification of PIK3CA and AKT2 genes in purified ovarian serous neoplasms. Cancer Biol Ther. 2006;5(7):779-85.

63. Paik DY, Janzen DM, Schafenacker AM, Velasco VS, Shung MS, Cheng D, et al. Stem-like epithelial cells are concentrated in the distal end of the fallopian tube: a site for injury and serous cancer initiation. Stem Cells. 2012;30(11):2487-97.

64. Carcangiu ML, Peissel B, Pasini B, Spatti G, Radice P, Manoukian S. Incidental carcinomas in prophylactic specimens in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers, with emphasis on fallopian tube lesions: report of 6 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol. 2006;30(10):1222-30.

65. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. Am J Surg Pathol. 2007;31(2):161-9.

66. Lee Y, Miron A, Drapkin R, Nucci MR, Medeiros F, Saleemuddin A, et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. J Pathol. 2007;211(1):26-35.

67. Bowtell DD. The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer. Nat Rev Cancer. 2010;10(11):803-8.

68. Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature. 2011;474(7353):609-15.

69. Sangha N, Wu R, Kuick R, Powers S, Mu D, Fiander D, et al. Neurofibromin 1 (NF1) defects are common in human ovarian serous carcinomas and co-occur with TP53 mutations. Neoplasia. 2008;10(12):1362-72, following 72.

70. Wang C, Horiuchi A, Imai T, Ohira S, Itoh K, Nikaido T, et al. Expression of BRCA1 protein in benign, borderline, and malignant epithelial ovarian neoplasms

and its relationship to methylation and allelic loss of the BRCA1 gene. J Pathol. 2004;202(2):215-23.

71. Jazaeri AA, Bryant JL, Park H, Li H, Dahiya N, Stoler MH, et al. Molecular requirements for transformation of fallopian tube epithelial cells into serous carcinoma. Neoplasia. 2011;13(10):899-911.

72. Katabuchi H, Tashiro H, Cho KR, Kurman RJ, Hedrick Ellenson L. Micropapillary serous carcinoma of the ovary: an immunohistochemical and mutational analysis of p53. Int J Gynecol Pathol. 1998;17(1):54-60.

73. Liliac L, Carcangiu ML, Canevari S, Caruntu ID, Ciobanu Apostol DG, Danciu M, et al. The value of PAX8 and WT1 molecules in ovarian cancer diagnosis. Rom J Morphol Embryol. 2013;54(1):17-27.

74. Li J, Abushahin N, Pang S, Xiang L, Chambers SK, Fadare O, et al. Tubal origin of 'ovarian' low-grade serous carcinoma. Mod Pathol. 2011;24(11):1488-99.

75. Kuo KT, Guan B, Feng Y, Mao TL, Chen X, Jinawath N, et al. Analysis of DNA copy number alterations in ovarian serous tumors identifies new molecular genetic changes in low-grade and high-grade carcinomas. Cancer Res. 2009;69(9):4036-42.

76. Bonome T, Lee JY, Park DC, Radonovich M, Pise-Masison C, Brady J, et al. Expression profiling of serous low malignant potential, low-grade, and high-grade tumors of the ovary. Cancer Res. 2005;65(22):10602-12.

77. Peyssonnaux C, Eychene A. The Raf/MEK/ERK pathway: new concepts of activation. Biol Cell. 2001;93(1-2):53-62.

78. Jones S, Wang TL, Kurman RJ, Nakayama K, Velculescu VE, Vogelstein B, et al. Low-grade serous carcinomas of the ovary contain very few point mutations. J Pathol. 2012;226(3):413-20.

79. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. Am J Pathol. 1927;3(2):93-110 43.

80. Sainz de la Cuesta R, Eichhorn JH, Rice LW, Fuller AF, Jr., Nikrui N, Goff BA. Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 1996;60(2):238-44.

81. Jiang X, Morland SJ, Hitchcock A, Thomas EJ, Campbell IG. Allelotyping of endometriosis with adjacent ovarian carcinoma reveals evidence of a common lineage. Cancer Res. 1998;58(8):1707-12.

82. Fukunaga M, Nomura K, Ishikawa E, Ushigome S. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. Histopathology. 1997;30(3):249-55.

83. Yamaguchi K, Mandai M, Toyokuni S, Hamanishi J, Higuchi T, Takakura K, et al. Contents of endometriotic cysts, especially the high concentration of free iron, are a possible cause of carcinogenesis in the cysts through the iron-induced persistent oxidative stress. Clin Cancer Res. 2008;14(1):32-40.

84. Catasus L, Bussaglia E, Rodrguez I, Gallardo A, Pons C, Irving JA, 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. Hum Pathol. 2004;35(11):1360-8.

85. Catasus 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.

86. Wright K, Wilson P, Morland S, Campbell I, Walsh M, Hurst T, et al. beta-catenin mutation and expression analysis in ovarian cancer: exon 3 mutations and nuclear translocation in 16% of endometrioid tumours. Int J Cancer. 1999;82(5):625-9.

87. Mayr D, Hirschmann A, Lohrs U, Diebold J. KRAS and BRAF mutations in ovarian tumors: a comprehensive study of invasive carcinomas, borderline tumors and extraovarian implants. Gynecol Oncol. 2006;103(3):883-7.

88. Mitric C, Salman L, Abrahamyan L, Kim SR, Pechlivanoglou P, Chan KKW, et al. Mismatch-repair deficiency, microsatellite instability, and lynch syndrome in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2023;170:133-42.

89. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Takimoto Y, Kubo T, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. Cancer Res. 2000;60(24):7052-6.

90. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. N Engl J Med. 2010;363(16):1532-43.

91. Cuatrecasas M, Villanueva A, Matias-Guiu X, Prat J. K-ras mutations in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic and molecular study of 95 cases. Cancer. 1997;79(8):1581-6.

92. Heinzelmann-Schwarz VA, Gardiner-Garden M, Henshall SM, Scurry JP, Scolyer RA, Smith AN, et al. A distinct molecular profile associated with mucinous epithelial ovarian cancer. Br J Cancer. 2006;94(6):904-13.

93. Anglesio MS, Kommoss S, Tolcher MC, Clarke B, Galletta L, Porter H, et al. Molecular characterization of mucinous ovarian tumours supports a stratified treatment approach with HER2 targeting in 19% of carcinomas. J Pathol. 2013;229(1):111-20.

94. Mackenzie R, Kommoss S, Winterhoff BJ, Kipp BR, Garcia JJ, Voss J, et al. Targeted deep sequencing of mucinous ovarian tumors reveals multiple overlapping RAS-pathway activating mutations in borderline and cancerous neoplasms. BMC Cancer. 2015;15:415.

95. Kyo S, Ishikawa N, Nakamura K, Nakayama K. The fallopian tube as origin of ovarian cancer: Change of diagnostic and preventive strategies. Cancer Med. 2020;9(2):421-31.

96. Mei J, Tian H, Huang HS, Hsu CF, Liou Y, Wu N, et al. Cellular models of development of ovarian high-grade serous carcinoma: A review of cell of origin and mechanisms of carcinogenesis. Cell Prolif. 2021;54(5):e13029.

97. Wu NY, Huang HS, Chao TH, Chou HM, Fang C, Qin CZ, et al. Progesterone Prevents High-Grade Serous Ovarian Cancer by Inducing Necroptosis of p53-Defective Fallopian Tube Epithelial Cells. Cell Rep. 2017;18(11):2557-65.

98. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. Cancer. 2007;109(2):221-7.

99. Sadowski EA, Rockall AG, Maturen KE, Robbins JB, Thomassin-Naggara I. Adnexal lesions: Imaging strategies for ultrasound and MR imaging. Diagn Interv Imaging. 2019;100(10):635-46.

100. Expert Panel on Women's I, Kang SK, Reinhold C, Atri M, Benson CB, Bhosale PR, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Staging and Follow-Up of Ovarian Cancer. J Am Coll Radiol. 2018;15(5S):S198-S207.

101. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M, et al. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. Curr Oncol. 2012;19(4):e244-57.

102. Yamamoto Y, Oguri H, Yamada R, Maeda N, Kohsaki S, Fukaya T. Preoperative evaluation of pelvic masses with combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. Int J Gynaecol Obstet. 2008;102(2):124-7.

103. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16061.

104. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93-9.

105. Bast RC, Jr., Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J Clin Invest. 1981;68(5):1331-7.

106. Temkin SM, Miller EA, Samimi G, Berg CD, Pinsky P, Minasian L. Outcomes from ovarian cancer screening in the PLCO trial: Histologic heterogeneity impacts detection, overdiagnosis and survival. Eur J Cancer. 2017;87:182-8.

107. Teh BH, Yong SL, Sim WW, Lau KB, Suharjono HN. Evaluation in the predictive value of serum human epididymal protein 4 (HE4), cancer antigen 125 (CA 125) and a combination of both in detecting ovarian malignancy. Horm Mol Biol Clin Investig. 2018;35(1).

108. Shimada K, Matsumoto K, Mimura T, Ishikawa T, Munechika J, Ohgiya Y, et al. Ultrasound-based logistic regression model LR2 versus magnetic resonance

imaging for discriminating between benign and malignant adnexal masses: a prospective study. Int J Clin Oncol. 2018;23(3):514-21.

109. Salim E, Zubairi AM, Danish SH, Ali U. Diagnostic Accuracy of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) in Post-Menopausal Patients with Ovarian Mass. J Coll Physicians Surg Pak. 2018;28(6):440-4.

110. Wang Q, Wu Y, Zhang H, Yang K, Tong Y, Chen L, et al. Clinical Value of Serum HE4, CA125, CA72-4, and ROMA Index for Diagnosis of Ovarian Cancer and Prediction of Postoperative Recurrence. Clin Lab. 2019;65(4).

111. Paek J, Lee SH, Yim GW, Lee M, Kim YJ, Nam EJ, et al. Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;158(2):338-42.

112. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Genazzani AR. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. Biomed Pharmacother. 2004;58(1):24-38.

113. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. J Clin Oncol. 2007;25(20):2938-43.

114. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. Gynecol Oncol. 2017;146(1):3-10.

115. Murugaesu N, Schmid P, Dancey G, Agarwal R, Holden L, McNeish I, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. J Clin Oncol. 2006;24(30):4862-6.

116. Lopes LF, Macedo CR, Aguiar Sdos S, Barreto JH, Martins GE, Sonaglio V, et al. Lowered Cisplatin Dose and No Bleomycin in the Treatment of Pediatric Germ Cell Tumors: Results of the GCT-99 Protocol From the Brazilian Germ Cell Pediatric Oncology Cooperative Group. J Clin Oncol. 2016;34(6):603-10.

117. Billmire DF, Cullen JW, Rescorla FJ, Davis M, Schlatter MG, Olson TA, et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2014;32(5):465-70.

118. Zhang X, Shen D, Wang Y. Detection of the DICER1 hotspot mutation alongside immunohistochemical analysis may provide a better diagnostic measure for ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. Pathol Res Pract. 2018;214(9):1370-5.

119. McCluggage WG, Young RH. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors. Semin Diagn Pathol. 2005;22(1):3-32.

120. Burton ER, Brady M, Homesley HD, Rose PG, Nakamura T, Kesterson JP, et al. A phase II study of paclitaxel for the treatment of ovarian stromal tumors: An NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 2016;140(1):48-52.

121. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous

ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(8):852-61.

122. Buamah PK, Rake MO, Drake SR, Skillen AW. Serum CA 12-5 concentrations and CA 12-5/CEA ratios in patients with epithelial ovarian cancer. J Surg Oncol. 1990;44(2):97-9.

123. Yedema CA, Kenemans P, Wobbes T, Thomas CM, Bon GG, Mulder C, et al. Use of serum tumor markers in the differential diagnosis between ovarian and colorectal adenocarcinomas. Tumour Biol. 1992;13(1-2):18-26.

124. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Gynecol Oncol. 2016;143(1):3-15.

125. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2015;386(9990):249-57.

126. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med. 2010;363(10):943-53.

127. Lenehan PM, Dembo AJ, Miceli PN, Malkin DG, Malkin A. Clinical correlations of carcinoembryonic antigen in post-operative patients with epithelial ovarian cancer. Tumour Biol. 1986;7(5-6):389-405.

128. Casper S, van Nagell JR, Jr., Powell DF, Dubilier LD, Donaldson ES, Hanson MB, et al. Immunohistochemical localization of tumor markers in epithelial ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol. 1984;149(2):154-8.

129. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, Bartolini T, Scatena P, Facchini V, et al. Combined evaluation of some tumor associated antigens in the monitoring of integrated surgical and chemotherapeutic treatment of epithelial ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 1986;7(3):200-5.

130. Engelen MJ, de Bruijn HW, Hollema H, ten Hoor KA, Willemse PH, Aalders JG, et al. Serum CA 125, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors. Gynecol Oncol. 2000;78(1):16-20.

131. Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2010;2(1):a001008.

132. Jeff H, Jennifer C, Andrew G. Ovarian Cancer Genetics: Subtypes and Risk Factors. In: Omer D, Andreas P, editors. Ovarian Cancer. Rijeka: IntechOpen; 2018. p. Ch. 1.

133. Hofstetter G, Berger A, Fiegl H, Slade N, Zoric A, Holzer B, et al. Alternative splicing of p53 and p73: the novel p53 splice variant p53delta is an independent prognostic marker in ovarian cancer. Oncogene. 2010;29(13):1997-2004.

134. Shmueli A, Oren M. Mdm2: p53's lifesaver? Mol Cell. 2007;25(6):794-6.

135. Mancini F, Di Conza G, Pellegrino M, Rinaldo C, Prodosmo A, Giglio S, et al. MDM4 (MDMX) localizes at the mitochondria and facilitates the p53-mediated intrinsic-apoptotic pathway. EMBO J. 2009;28(13):1926-39.

136. Yee KS, Vousden KH. Complicating the complexity of p53. Carcinogenesis. 2005;26(8):1317-22.

137. Green DR, Kroemer G. Cytoplasmic functions of the tumour suppressor p53. Nature. 2009;458(7242):1127-30.

138. Galluzzi L, Morselli E, Kepp O, Tajeddine N, Kroemer G. Targeting p53 to mitochondria for cancer therapy. Cell Cycle. 2008;7(13):1949-55.

139. Werness BA, Parvatiyar P, Ramus SJ, Whittemore AS, Garlinghouse-Jones K, Oakley-Girvan I, et al. Ovarian carcinoma in situ with germline BRCA1 mutation and loss of heterozygosity at BRCA1 and TP53. J Natl Cancer Inst. 2000;92(13):1088-91.

140. Ramus SJ, Bobrow LG, Pharoah PD, Finnigan DS, Fishman A, Altaras M, et al. Increased frequency of TP53 mutations in BRCA1 and BRCA2 ovarian tumours. Genes Chromosomes Cancer. 1999;25(2):91-6.

141. Scully R, Livingston DM. In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2. Nature. 2000;408(6811):429-32.

142. Frey MK, Pothuri B. Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature. Gynecol Oncol Res Pract. 2017;4:4.

143. Sigal A, Rotter V. Oncogenic mutations of the p53 tumor suppressor: the demons of the guardian of the genome. Cancer Res. 2000;60(24):6788-93.

144. Kupryjanczyk J, Thor AD, Beauchamp R, Merritt V, Edgerton SM, Bell DA, et al. p53 gene mutations and protein accumulation in human ovarian cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90(11):4961-5.

145. Skilling JS, Sood A, Niemann T, Lager DJ, Buller RE. An abundance of p53 null mutations in ovarian carcinoma. Oncogene. 1996;13(1):117-23.

146. Kurman RJ, Shih Ie M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. Hum Pathol. 2011;42(7):918-31.

147. Shelling AN, Cooke IE, Ganesan TS. The genetic analysis of ovarian cancer. Br J Cancer. 1995;72(3):521-7.

148. Bernardini MQ, Baba T, Lee PS, Barnett JC, Sfakianos GP, Secord AA, et al. Expression signatures of TP53 mutations in serous ovarian cancers. BMC Cancer. 2010;10:237.

149. Lee YH, Heo JH, Kim TH, Kang H, Kim G, Kim J, et al. Significance of cell cycle regulatory proteins as malignant and prognostic biomarkers in ovarian epithelial tumors. Int J Gynecol Pathol. 2011;30(3):205-17.

150. Havrilesky L, Darcy k M, Hamdan H, Priore RL, Leon J, Bell J, et al. Prognostic significance of p53 mutation and p53 overexpression in advanced epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2003;21(20):3814-25.

151. Laframboise S, Chapman W, McLaughlin J, Andrulis IL. p53 mutations in epithelial ovarian cancers: possible role in predicting chemoresistance. Cancer J. 2000;6(5):302-8.

152. Fallows S, Price J, Atkinson RJ, Johnston PG, Hickey I, Russell SE. P53 mutation does not affect prognosis in ovarian epithelial malignancies. J Pathol. 2001;194(1):68-75.

153. de Graeff P, Crijns AP, de Jong S, Boezen M, Post WJ, de Vries EG, et al. Modest effect of p53, EGFR and HER-2/neu on prognosis in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. Br J Cancer. 2009;101(1):149-59.

154. Bauerschlag DO, Schem C, Weigel MT, Von Kaisenberg C, Strauss A, Bauknecht T, et al. The role of p53 as a surrogate marker for chemotherapeutical responsiveness in ovarian cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2010;136(1):79-88.

155. Bartel F, Jung J, Bohnke A, Gradhand E, Zeng K, Thomssen C, et al. Both germ line and somatic genetics of the p53 pathway affect ovarian cancer incidence and survival. Clin Cancer Res. 2008;14(1):89-96.

156. Sengupta PS, McGown AT, Bajaj V, Blackhall F, Swindell R, Bromley M, et al. p53 and related proteins in epithelial ovarian cancer. Eur J Cancer. 2000;36(18):2317-28.

157. Geisler HE, Geisler JP, Miller GA, Geisler MJ, Wiemann MC, Zhou Z, et al. p21 and p53 in ovarian carcinoma: their combined staining is more valuable than either alone. Cancer. 2001;92(4):781-6.

158. Bali A, O'Brien PM, Edwards LS, Sutherland RL, Hacker NF, Henshall SM. Cyclin D1, p53, and p21Waf1/Cip1 expression is predictive of poor clinical outcome in serous epithelial ovarian cancer. Clin Cancer Res. 2004;10(15):5168-77.

159. Werness BA, Freedman AN, Piver MS, Romero-Gutierrez M, Petrow E. Prognostic significance of p53 and p21(waf1/cip1) immunoreactivity in epithelial cancers of the ovary. Gynecol Oncol. 1999;75(3):413-8.

160. Cai KQ, Wu H, Klein-Szanto AJ, Xu XX. Acquisition of a second mutation of the Tp53 alleles immediately precedes epithelial morphological transformation in ovarian tumorigenicity. Gynecol Oncol. 2009;114(1):18-25.

161. Corney DC, Flesken-Nikitin A, Godwin AK, Wang W, Nikitin AY. MicroRNA-34b and MicroRNA-34c are targets of p53 and cooperate in control of cell proliferation and adhesion-independent growth. Cancer Res. 2007;67(18):8433-8.

162. Marine JC, Lozano G. Mdm2-mediated ubiquitylation: p53 and beyond. Cell Death Differ. 2010;17(1):93-102.

163. Momand J, Jung D, Wilczynski S, Niland J. The MDM2 gene amplification database. Nucleic Acids Res. 1998;26(15):3453-9.

164. Mayr D, Kanitz V, Anderegg B, Luthardt B, Engel J, Lohrs U, et al. Analysis of gene amplification and prognostic markers in ovarian cancer using comparative genomic hybridization for microarrays and immunohistochemical analysis for tissue microarrays. Am J Clin Pathol. 2006;126(1):101-9.

165. Palazzo JP, Monzon F, Burke M, Hyslop T, Dunton C, Barusevicius A, et al. Overexpression of p21WAF1/CIP1 and MDM2 characterizes serous borderline ovarian tumors. Hum Pathol. 2000;31(6):698-704.

166. Marine JC, Dyer MA, Jochemsen AG. MDMX: from bench to bedside. J Cell Sci. 2007;120(Pt 3):371-8.

167. Mancini F, Moretti F. Mitochondrial MDM4 (MDMX): an unpredicted role in the p53-mediated intrinsic apoptotic pathway. Cell Cycle. 2009;8(23):3854-9.

168. Wynendaele J, Bohnke A, Leucci E, Nielsen SJ, Lambertz I, Hammer S, et al. An illegitimate microRNA target site within the 3' UTR of MDM4 affects ovarian cancer progression and chemosensitivity. Cancer Res. 2010;70(23):9641-9.

169. Vousden KH, Prives C. Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53. Cell. 2009;137(3):413-31.

170. Bieging KT, Mello SS, Attardi LD. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression. Nat Rev Cancer. 2014;14(5):359-70.

171. Wade M, Li YC, Wahl GM. MDM2, MDMX and p53 in oncogenesis and cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2013;13(2):83-96.

172. Leroy B, Anderson M, Soussi T. TP53 mutations in human cancer: database reassessment and prospects for the next decade. Hum Mutat. 2014;35(6):672-88.

173. Clinical Lung Cancer Genome P, Network Genomic M. A genomics-based classification of human lung tumors. Sci Transl Med. 2013;5(209):209ra153.

174. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(19):10869-74.

175. Dumay A, Feugeas JP, Wittmer E, Lehmann-Che J, Bertheau P, Espie M, et al. Distinct tumor protein p53 mutants in breast cancer subgroups. Int J Cancer. 2013;132(5):1227-31.

176. Blagosklonny MV. p53 from complexity to simplicity: mutant p53 stabilization, gain-of-function, and dominant-negative effect. FASEB J. 2000;14(13):1901-7.

177. Murnyak B, Hortobagyi T. Immunohistochemical correlates of TP53 somatic mutations in cancer. Oncotarget. 2016;7(40):64910-20.

178. Li VD, Li KH, Li JT. TP53 mutations as potential prognostic markers for specific cancers: analysis of data from The Cancer Genome Atlas and the International Agency for Research on Cancer TP53 Database. J Cancer Res Clin Oncol. 2019;145(3):625-36.

179. Alldredge J, Randall L. Germline and Somatic Tumor Testing in Gynecologic Cancer Care. Obstet Gynecol Clin North Am. 2019;46(1):37-53.

180. Bolat Küçükzeybek B, Taşkaynatan H, Yiğit S, Yıldız Y, Akder Sarı A, Oflazoğlu U, et al. Prognostic Significance of Immunohistochemical P53 Expression in Patients with Breast Cancer.51(2):125-31.

181. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. Cancer Discov. 2015;5(11):1137-54.

182. Otçu SM, Kamalak Z, Özdemİr İ. Over Kanserinde Güncel Yaklaşımlar Ve Tedavi Yöntemlerinin Değerlendirilmesi2022. 29 - 30 p.

183. Gorski JW, Ueland FR, Kolesar JM. CCNE1 Amplification as a Predictive Biomarker of Chemotherapy Resistance in Epithelial Ovarian Cancer. Diagnostics (Basel). 2020;10(5).

184. Ma LL, Wang YY, Yang ZH, Huang D, Weng H, Zeng XT. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? Mil Med Res. 2020;7(1):7.

185. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. Biometrics. 2000;56(2):455-63.

186. Ushijima K. Treatment for recurrent ovarian cancer-at first relapse. J Oncol. 2010;2010:497429.

187. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. Ann Oncol. 2012;23(10):2605-12.

188. Shahin MS, Hughes JH, Sood AK, Buller RE. The prognostic significance of p53 tumor suppressor gene alterations in ovarian carcinoma. Cancer. 2000;89(9):2006-17.

189. Galic V, Willner J, Wollan M, Garg R, Garcia R, Goff BA, et al. Common polymorphisms in TP53 and MDM2 and the relationship to TP53 mutations and clinical outcomes in women with ovarian and peritoneal carcinomas. Genes Chromosomes Cancer. 2007;46(3):239-47.

190. Bischof K, Knappskog S, Hjelle SM, Stefansson I, Woie K, Salvesen HB, et al. Influence of p53 Isoform Expression on Survival in High-Grade Serous Ovarian Cancers. Sci Rep. 2019;9(1):5244.

191. Wang Y, Helland A, Holm R, Skomedal H, Abeler VM, Danielsen HE, et al. TP53 mutations in early-stage ovarian carcinoma, relation to long-term survival. Br J Cancer. 2004;90(3):678-85.

192. Wang Y, Kristensen GB, Borresen-Dale AL, Helland A. TP53 mutations and codon 72 genotype--impact on survival among ovarian cancer patients. Ann Oncol. 2007;18(5):964-6.

193. Gadducci A, Di Cristofano C, Zavaglia M, Giusti L, Menicagli M, Cosio S, et al. P53 gene status in patients with advanced serous epithelial ovarian cancer in relation to response to paclitaxel- plus platinum-based chemotherapy and long-term clinical outcome. Anticancer Res. 2006;26(1B):687-93.

194. Irie T, Kigawa J, Minagawa Y, Oishi T, Takahashi M, Shimada M, et al. Alteration of a p53 gene status affects outcome of patients with recurrent ovarian cancer. Oncology. 2000;58(3):237-41.

195. Kanbour-shakir A, Kounelis S, Papadaki H, Raptis S, Edwards RP, Kelley JL, 3rd, et al. Relationship of p53 Genotype to Second-look Recurrence and Survival in Ovarian Epithelial Malignancy. Mol Diagn. 1996;1(2):121-9.

196. Concin N, Hofstetter G, Berger A, Gehmacher A, Reimer D, Watrowski R, et al. Clinical relevance of dominant-negative p73 isoforms for responsiveness to chemotherapy and survival in ovarian cancer: evidence for a crucial p53-p73 cross-talk in vivo. Clin Cancer Res. 2005;11(23):8372-83.

197. Goodheart MJ, Ritchie JM, Rose SL, Fruehauf JP, De Young BR, Buller RE. The relationship of molecular markers of p53 function and angiogenesis to prognosis of stage I epithelial ovarian cancer. Clin Cancer Res. 2005;11(10):3733-42.

198. Wen WH, Reles A, Runnebaum IB, Sullivan-Halley J, Bernstein L, Jones LA, et al. p53 mutations and expression in ovarian cancers: correlation with overall survival. Int J Gynecol Pathol. 1999;18(1):29-41.

199. Ueno Y, Enomoto T, Otsuki Y, Sugita N, Nakashima R, Yoshino K, et al. Prognostic significance of p53 mutation in suboptimally resected advanced ovarian carcinoma treated with the combination chemotherapy of paclitaxel and carboplatin. Cancer Lett. 2006;241(2):289-300.

200. Schuyer M, van der Burg ME, Henzen-Logmans SC, Fieret JH, Klijn JG, Look MP, et al. Reduced expression of BAX is associated with poor prognosis in patients with epithelial ovarian cancer: a multifactorial analysis of TP53, p21, BAX and BCL-2. Br J Cancer. 2001;85(9):1359-67.

201. Reles A, Wen WH, Schmider A, Gee C, Runnebaum IB, Kilian U, et al. Correlation of p53 mutations with resistance to platinum-based chemotherapy and shortened survival in ovarian cancer. Clin Cancer Res. 2001;7(10):2984-97.

202. Rechsteiner M, Zimmermann AK, Wild PJ, Caduff R, von Teichman A, Fink D, et al. TP53 mutations are common in all subtypes of epithelial ovarian cancer and occur concomitantly with KRAS mutations in the mucinous type. Exp Mol Pathol. 2013;95(2):235-41.

203. Pieretti M, Hopenhayn-Rich C, Khattar NH, Cao Y, Huang B, Tucker TC. Heterogeneity of ovarian cancer: relationships among histological group, stage of disease, tumor markers, patient characteristics, and survival. Cancer Invest. 2002;20(1):11-23.

204. Hofstetter G, Berger A, Bauer EM, Schuster E, Wolf A, Chamson M, et al. MDM2 SNP309 modifies the prognostic significance of the p53 mutational status in patients with ovarian cancer. Oncol Rep. 2012;27(3):673-7.

205. Hogdall EV, Kjaer SK, Blaakaer J, Christensen L, Glud E, Vuust J, et al. P53 mutations in tissue from Danish ovarian cancer patients: from the Danish "MALOVA" ovarian cancer study. Gynecol Oncol. 2006;100(1):76-82.

206. Kringen P, Wang Y, Dumeaux V, Nesland JM, Kristensen G, Borresen-Dale AL, et al. TP53 mutations in ovarian carcinomas from sporadic cases and carriers of two distinct BRCA1 founder mutations; relation to age at diagnosis and survival. BMC Cancer. 2005;5:134.

207. Tuna M, Ju Z, Yoshihara K, Amos CI, Tanyi JL, Mills GB. Clinical relevance of TP53 hotspot mutations in high-grade serous ovarian cancers. Br J Cancer. 2020;122(3):405-12.

208. Stronach EA, Paul J, Timms KM, Hughes E, Brown K, Neff C, et al. Biomarker Assessment of HR Deficiency, Tumor BRCA1/2 Mutations, and CCNE1 Copy Number in Ovarian Cancer: Associations with Clinical Outcome Following Platinum Monotherapy. Mol Cancer Res. 2018;16(7):1103-11.

209. Takaya H, Nakai H, Sakai K, Nishio K, Murakami K, Mandai M, et al. Intratumor heterogeneity and homologous recombination deficiency of high-grade serous ovarian cancer are associated with prognosis and molecular subtype and change in treatment course. Gynecol Oncol. 2020;156(2):415-22.

210. Tumiati M, Hietanen S, Hynninen J, Pietila E, Farkkila A, Kaipio K, et al. A Functional Homologous Recombination Assay Predicts Primary Chemotherapy Response and Long-Term Survival in Ovarian Cancer Patients. Clin Cancer Res. 2018;24(18):4482-93.

211. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. Clin Cancer Res. 2014;20(3):764-75.

212. Morse CB, Toukatly MN, Kilgore MR, Agnew KJ, Bernards SS, Norquist BM, et al. Tumor infiltrating lymphocytes and homologous recombination deficiency are independently associated with improved survival in ovarian carcinoma. Gynecol Oncol. 2019;153(2):217-22.

213. Lu J, Wu D, Li C, Zhou M, Hao D. Correlation between gene expression and mutator phenotype predicts homologous recombination deficiency and outcome in ovarian cancer. J Mol Med (Berl). 2014;92(11):1159-68.

214. Ayhan A, Kuhn E, Wu RC, Ogawa H, Bahadirli-Talbott A, Mao TL, et al. CCNE1 copy-number gain and overexpression identify ovarian clear cell carcinoma with a poor prognosis. Mod Pathol. 2017;30(2):297-303.

215. Nakayama N, Nakayama K, Shamima Y, Ishikawa M, Katagiri A, Iida K, et al. Gene amplification CCNE1 is related to poor survival and potential therapeutic target in ovarian cancer. Cancer. 2010;116(11):2621-34.

216. Pils D, Bachmayr-Heyda A, Auer K, Svoboda M, Auner V, Hager G, et al. Cyclin E1 (CCNE1) as independent positive prognostic factor in advanced stage serous ovarian cancer patients - a study of the OVCAD consortium. Eur J Cancer. 2014;50(1):99-110.

217. da Costa AABA, do Canto LM, Larsen SJ, Ribeiro ARG, Stecca CE, Petersen AH, et al. Genomic profiling in ovarian cancer retreated with platinum based chemotherapy presented homologous recombination deficiency and copy number imbalances of CCNE1 and RB1 genes. BMC Cancer. 2019;19(1):422.

218. Petersen S, Wilson AJ, Hirst J, Roby KF, Fadare O, Crispens MA, et al. CCNE1 and BRD4 co-amplification in high-grade serous ovarian cancer is associated with poor clinical outcomes. Gynecol Oncol. 2020;157(2):405-410.

8.EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Mustafa Oktay Tarhan

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	4465-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☒	
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Over Kanseri Tanısı Almış Hastalarda Karsinogenez Markerlarının Prognostik Rolünün Meta Analitik Olarak Araştırılması**	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Mustafa Oktay Tarhan Onkoloji Enstitüsü	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2019/03-58**	**Tarih:13.02.2019**
	Prof.Dr. Mustafa Oktay Tarhan'ın sorumlusu olduğu **"Over Kanseri Tanısı Almış Hastalarda Karsinogenez Markerlarının Prognostik Rolünün Meta Analitik Olarak Araştırılması"** isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Can SEVİNÇ (Başkan)	Göğüs Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D	Erkek	E ☐	
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan Yardımcısı)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	
Prof.Dr.Arzu GENÇ	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL	Tıbbi Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	
Doç.Dr.Nil Hocaoğlu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	

EK-2. Tez ile İlişkili Makale 1

DOI:http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.22.9739
Molecular Markers for Prognostic Subtypes in Ovarian Cancer

RESEARCH ARTICLE

Hormone Receptor, HER2/NEU and EGFR Expression in Ovarian Carcinoma - is here a Prognostic Phenotype?

Lutfiye Demir[1,2*], Seyran Yigit[3], Canan Sadullahoglu[4], Murat Akyol[5], Suna Cokmert[2], Yuksel Kucukzeybek[5], Ahmet Alacacioglu[5], Fulya Cakalagaoglu[3], Mustafa Oktay Tarhan[6]

Abstract

Purpose: We aimed to evaluate the effects of hormone receptor, HER2, and epidermal growth factor receptor (EGFR) expression on epithelial ovarian cancer (EOC) prognosis and investigate whether or not phenotypic subtypes might exist. Materials and Methods: The medical records of 82 patients who were diagnosed with EOC between 2003 and 2012 and treated by platinum-based chemotherapy were retrospectively evaluated. Expression of EGFR, oestrogen (ER), progesterone (PR), and cerbB2 (HER2) receptors were assessed immunohistochemically on paraffin-embedded tissues of these patients. Three phenotypic subtypes were defined according to ER, PR, and HER2 expression and associations of these with EGFR expression, clinicopathologic features, platinum sensitivity, and survival were investigated. Results: When we classified EOC patients into three subtypes, 63.4% had hormone receptor positive (HR(+)) (considering breast cancer subtypes, luminal A), 18.3% had triple negative, and 18.3% had HER2(+) disease. EGFR positivity was observed in 37 patients (45.1%) and was significantly more frequent with advanced disease (p=0.013). However, no significant association with other clinicopathologic features and platinum sensitivity was observed. HER2(+) patients had significantly poorer outcomes than HER2(-) counterparts (triple negative and HR positive patients) (p=0.019). Multivariate analysis demonstrated that the strongest risk factor for death was residual disease after primary surgery. Conclusions: Triple negative EOC may not be an aggressive phenotype as in breast cancer. The HER2 positive EOC has more aggressive behaviour compared to triple negative and HR(+) phenotypes. EGFR expression is more frequent in advanced tumours, but is not related with poorer outcome. Additional ovarian cancer molecular subtyping using gene expression analysis may provide more reliable data.

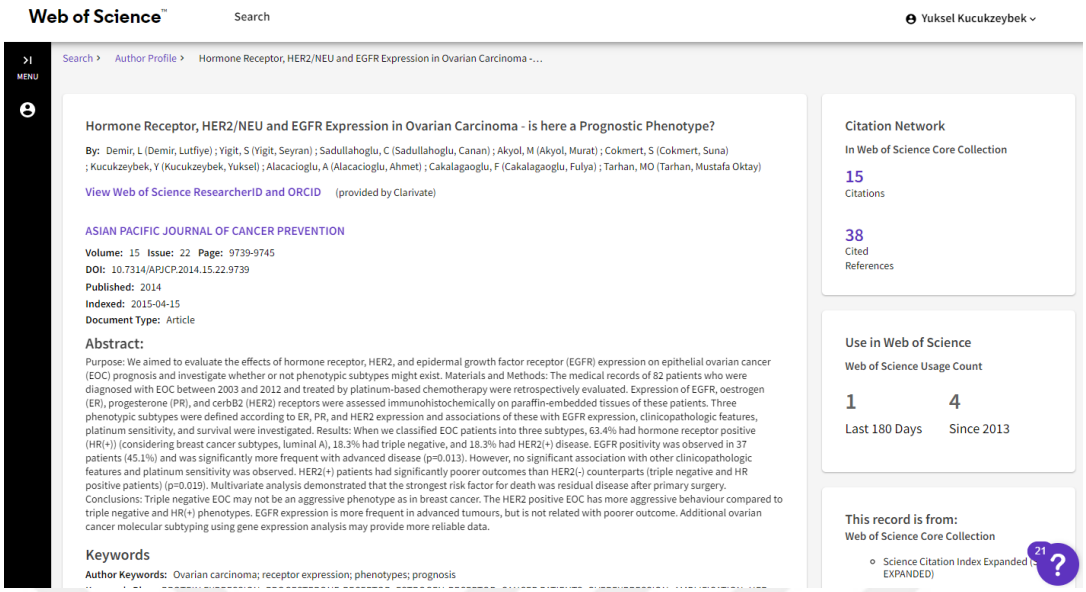
Keywords: Ovarian carcinoma - receptor expression - phenotypes - prognosis

Asian Pac J Cancer Prev, **15 (22)**, 9739-9745

Introduction

Ovarian cancer is the second most common gynecologic malignancy, the most common cause of gynecologic cancer death, and the fifth leading cause of cancer death in women in developed countries (Siegel et al., 2014). Around 25% of patients present with a tumour confined to the ovary or pelvis (stage I/II) while the other 75 percent present with advanced disease (stage III) or with distant metastasis (stage IV). The standard of care for EOC patients is surgery with a maximal cytoreductive procedure followed by systemic chemotherapy (Young et al., 1983; Boente et al., 1998). However, despite higher tumour response rates, some patients develop distant metastases or relapse locally, while other patients do not respond even to the initial chemotherapy. Therefore, many studies investigate the possible predictive and/or prognostic biomarkers in order to improve survival of EOC patients. These studies identified some major reported factors associated with improved survival: younger age, low volume of residual disease, good performance status, serous histology, and low CA125 level after surgery (Gadducci et al., 1995; Crawford et al., 2005; Winter et al., 2007; Zivanovic et al., 2009; Suprasert and Chalapati, 2013). Moreover, researchers have focused on finding new pathologic, biochemical and molecular markers, as they are becoming important variables in oncology. Some of the important areas recently investigated in several studies include p53, bax bcl-2 expression (Ziolkowska-Seta et al., 2009; Yigit et al., 2011), tumour-infiltrating lymphocytes (Bosmuller et al., 2011), gene signatures (Han et al., 2012), and Wnt-B catenin pathway (Bodnar et al., 2014). Hormone receptor and HER2 expression are well-known prognostic and predictive markers in

*[1]Department of Medical Oncology, Ataturk State Hospital, Aydin, [2]Department of Basic Oncology, [6]Department of Preventive Oncology, Institute of Oncology, Dokuz Eylul University, [3]Department of Pathology, Ataturk Training and Research Hospital, Katip Celebi University, [4]Department of Pathology, Ege University, [5]Department of Medical Oncology, Ataturk Training and Research Hospital, Katip Celebi University, Izmir, Turkey *For correspondence: demir.lutfiye77@gmail.com*


Web of Science
Search
Yuksel Kucukzeybek
MENU
Search > Author Profile > Hormone Receptor, HER2/NEU and EGFR Expression in Ovarian Carcinoma -...
Hormone Receptor, HER2/NEU and EGFR Expression in Ovarian Carcinoma - is here a Prognostic Phenotype?
By: Demir, L (Demir, Lutfiye) ; Yigit, S (Yigit, Seyran) ; Sadullahoglu, C (Sadullahoglu, Canan) ; Akyol, M (Akyol, Murat) ; Cokmert, S (Cokmert, Suna) ; Kucukzeybek, Y (Kucukzeybek, Yuksel) ; Alacacioglu, A (Alacacioglu, Ahmet) ; Cakalagaoglu, F (Cakalagaoglu, Fulya) ; Tarhan, MO (Tarhan, Mustafa Oktay)
View Web of Science ResearcherID and ORCID (provided by Clarivate)
ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION
Volume: 15 Issue: 22 Page: 9739-9745
DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.22.9739
Published: 2014
Indexed: 2015-04-15
Document Type: Article
Abstract:
Purpose: We aimed to evaluate the effects of hormone receptor, HER2, and epidermal growth factor receptor (EGFR) expression on epithelial ovarian cancer (EOC) prognosis and investigate whether or not phenotypic subtypes might exist. Materials and Methods: The medical records of 82 patients who were diagnosed with EOC between 2003 and 2012 and treated by platinum-based chemotherapy were retrospectively evaluated. Expression of EGFR, oestrogen (ER), progesterone (PR), and cerbB2 (HER2) receptors were assessed immunohistochemically on paraffin-embedded tissues of these patients. Three phenotypic subtypes were defined according to ER, PR, and HER2 expression and associations of these with EGFR expression, clinicopathologic features, platinum sensitivity, and survival were investigated. Results: When we classified EOC patients into three subtypes, 63.4% had hormone receptor positive (HR(+)) (considering breast cancer subtypes, luminal A), 18.3% had triple negative, and 18.3% had HER2(+) disease. EGFR positivity was observed in 37 patients (45.1%) and was significantly more frequent with advanced disease (p=0.013). However, no significant association with other clinicopathologic features and platinum sensitivity was observed. HER2(+) patients had significantly poorer outcomes than HER2(-) counterparts (triple negative and HR positive patients) (p=0.019). Multivariate analysis demonstrated that the strongest risk factor for death was residual disease after primary surgery. Conclusions: Triple negative EOC may not be an aggressive phenotype as in breast cancer. The HER2 positive EOC has more aggressive behaviour compared to triple negative and HR(+) phenotypes. EGFR expression is more frequent in advanced tumours, but is not related with poorer outcome. Additional ovarian cancer molecular subtyping using gene expression analysis may provide more reliable data.
Keywords
Author Keywords: Ovarian carcinoma; receptor expression; phenotypes; prognosis
Citation Network
In Web of Science Core Collection
15
Citations
38
Cited References
Use in Web of Science
Web of Science Usage Count
1
Last 180 Days
4
Since 2013
This record is from:
Web of Science Core Collection
Science Citation Index Expanded
EXPANDED)
21

EK-3. Tez ile İlişkili Makale 2

Acta Medica Mediterranea, 2017, 33: 549

SERUM LEVELS OF OMENTIN-1 IN PATIENTS WITH ADVANCED EPITHELIAL OVARIAN CANCER: THE IZMIR ONCOLOGY GROUP (IZOG) STUDY

YASAR YILDIZ[1], YUKSEL KUCUKZEYBEK[1], AHMET ALACACIOGLU[1], HALIL TASKAYNATAN[1], IBRAHIM YILDIZ[2], UMUT VAROL[1], LEYLA DEMIR[3], MURAT AKYOL[1], TARIK SALMAN[1], UTKU OFLAZOGLU[1], TOYGAR KALKAN[1], MUSTAFA OKTAY TARHAN[4]
[1]Clinics of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital, Izmir, Turkey - [2]Clinics of Medical Oncology, Acıbadem University Atakent Hospital, Istanbul, Turkey - [3]Clinics of Biochemistry, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital, Izmir, Turkey - [4]Institute of Oncology, University of Dokuz Eylül, Izmir-Turkey

ABSTRACT

Background: *The role of molecular markers in ovarian cancer is still a matter of debate. This study was conducted to determine the clinical significance of serum Omentin-1 in epithelial ovarian cancer (EOC) patients in the current matched case-control study.*

Material and methods: *Fourty-one patients with advanced EOC and 41 healthy people were included in the study. Serum Omentin values were measured by quantitative ELISA method.*

Results: *The median serum Omentin-1 values was 46.6 pg/ml in patients and this was significantly higher than healthy controls (median 35.5) (p=0.045). There was positive correlation between serum omentin and serum CA-125 levels (r = 0.34, p =0.028). We found no relationship between serum Omentin-1 levels and any prognostic parameters analyzed, including age of the patients, histology, tumor grade, stage of the disease, debulking surgery and response to chemotherapy. Survival analysis did not show statistically significant effect of serum Omentin-1 level on overall survival (p = 0.91)*

Conclusions: *These results indicated that serum Omentin-1 values were significantly elevated in patients with advanced ovarian carcinoma compared to healthy people. Further studies with a greater number of patients are required to confirm the importance of serum Omentin-1 levels in ovarian cancer.*

Keywords: *Serum Omentin-1, advanced stage, Overall survival, Ovarian Cancer.*

DOI: 10.19193/0393-6384_2017_4_080

Received *November 30, 2016;* ***Accepted*** *March 20, 2017*

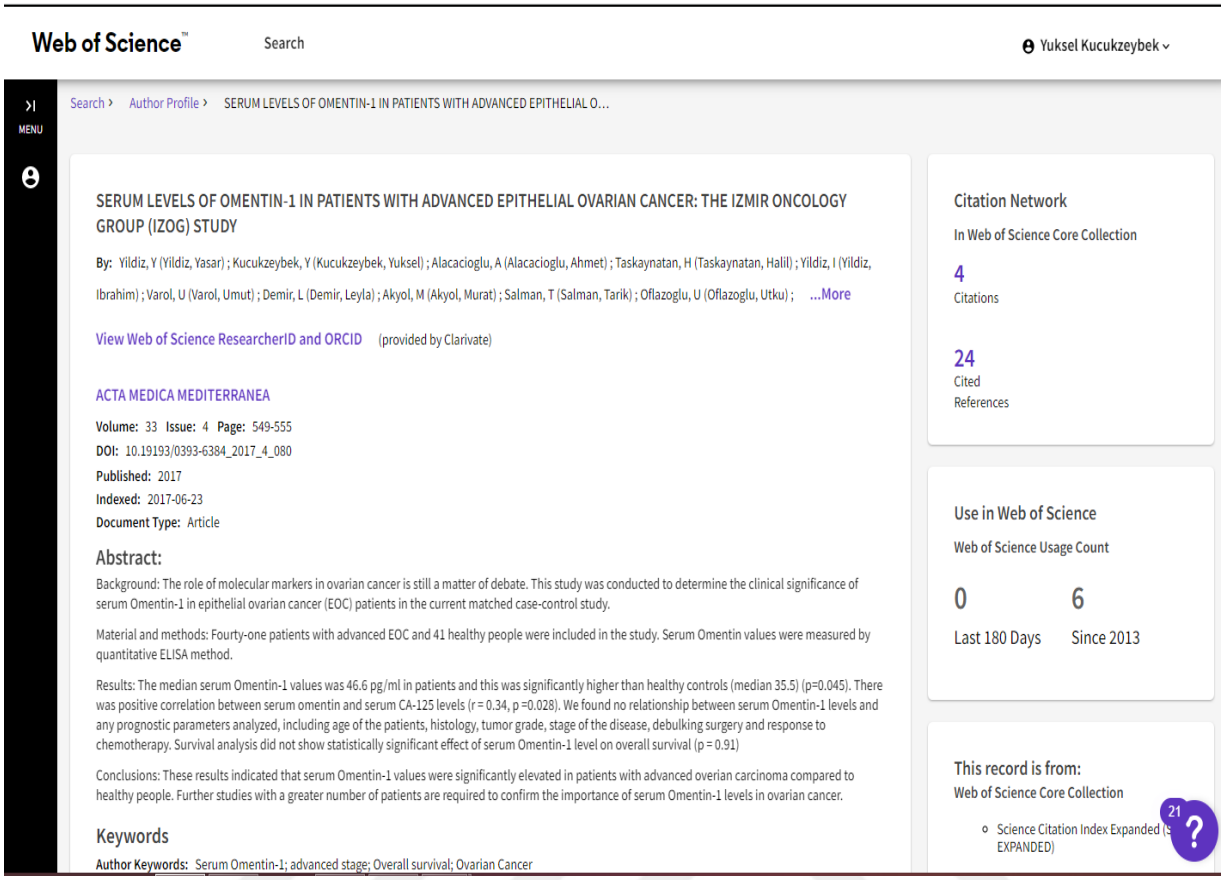
Introduction

Ovarian cancer is one of the most aggressive gynaecological malignancies and most often the high mortality is due to the lack of a screening strategy for early detection.

Adipose tissue is recognized as an active endocrine organ that produces a number of endocrine substances referred to as "adipokines" like omentin-1[(1)]. Omentin, also known as 'intelectin' a 38-40 kDa protein that is primarily secreted by visceral adipose tissue, is also expressed in endothelial cells, thymus, small intestine, colon, lungs and ovary[(1,2)]. Adipose tissue can induce a state of low-grade inflammation due to secretion of proinflammatory adipokines and the reduced secretion of anti-inflammatory ones[(3)].

In recent years, many adipokines has been investigated as an prognostic or predictif marker in oncology.

Pathogenesis of ovarian cancer is related various tumorogenetic pathways including Akt signal-


Web of Science
Search
Yuksel Kucukzeybek
MENU
Search › Author Profile › SERUM LEVELS OF OMENTIN-1 IN PATIENTS WITH ADVANCED EPITHELIAL O...
SERUM LEVELS OF OMENTIN-1 IN PATIENTS WITH ADVANCED EPITHELIAL OVARIAN CANCER: THE IZMIR ONCOLOGY GROUP (IZOG) STUDY
By: Yildiz, Y (Yildiz, Yasar) ; Kucukzeybek, Y (Kucukzeybek, Yuksel) ; Alacacioglu, A (Alacacioglu, Ahmet) ; Taskaynatan, H (Taskaynatan, Halil) ; Yildiz, I (Yildiz, Ibrahim) ; Varol, U (Varol, Umut) ; Demir, L (Demir, Leyla) ; Akyol, M (Akyol, Murat) ; Salman, T (Salman, Tarik) ; Oflazoglu, U (Oflazoglu, Utku) ; ...More
View Web of Science ResearcherID and ORCID (provided by Clarivate)
ACTA MEDICA MEDITERRANEA
Volume: 33 Issue: 4 Page: 549-555
DOI: 10.19193/0393-6384_2017_4_080
Published: 2017
Indexed: 2017-06-23
Document Type: Article
Abstract:
Background: The role of molecular markers in ovarian cancer is still a matter of debate. This study was conducted to determine the clinical significance of serum Omentin-1 in epithelial ovarian cancer (EOC) patients in the current matched case-control study.
Material and methods: Fourty-one patients with advanced EOC and 41 healthy people were included in the study. Serum Omentin values were measured by quantitative ELISA method.
Results: The median serum Omentin-1 values was 46.6 pg/ml in patients and this was significantly higher than healthy controls (median 35.5) (p=0.045). There was positive correlation between serum omentin and serum CA-125 levels (r = 0.34, p =0.028). We found no relationship between serum Omentin-1 levels and any prognostic parameters analyzed, including age of the patients, histology, tumor grade, stage of the disease, debulking surgery and response to chemotherapy. Survival analysis did not show statistically significant effect of serum Omentin-1 level on overall survival (p = 0.91)
Conclusions: These results indicated that serum Omentin-1 values were significantly elevated in patients with advanced overian carcinoma compared to healthy people. Further studies with a greater number of patients are required to confirm the importance of serum Omentin-1 levels in ovarian cancer.
Keywords
Author Keywords: Serum Omentin-1; advanced stage; Overall survival; Ovarian Cancer
Citation Network
In Web of Science Core Collection
4
Citations
24
Cited
References
Use in Web of Science
Web of Science Usage Count
0
Last 180 Days
6
Since 2013
This record is from:
Web of Science Core Collection
Science Citation Index Expanded (
EXPANDED)
21

EK-4. Tez ile İlişkili Makale 3

JBUON 2019; 24(4): 1549-1554
ISSN: 1107-0625, online ISSN: 2241-6293 • www.jbuon.com
Email: editorial_office@jbuon.com

ORIGINAL ARTICLE

High expression of mesothelin in advanced serous ovarian cancer is associated with poor prognosis

Yasar Yildiz[1], Gokhan Kabadayi[1], Seyran Yigit[2], Yuksel Kucukzeybek[1], Ahmet Alacacioglu[1], Umut Varol[1], Halil Taskaynatan[1], Tarik Salman[1], Utku Oflazoglu[1], Murat Akyol[1], Mustafa Oktay Tarhan[3]

[1]Clinic of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University, Ataturk Training and Research Hospital, Izmir, Turkey; [2]Clinic of Pathology, Izmir Katip Celebi University, Ataturk Training and Research Hospital, Izmir, Turkey; [3]Institute of Oncology, University of Dokuz Eylul, Izmir, Turkey.

Summary

Purpose: *Mesothelin is a cell surface glycoprotein which is highly expressed in various types of epithelial cancers. Its expression level is associated with poor prognosis in many cancer types. The aim this study was to evaluate the association of the level of mesothelin expression with clinicopathological characteristics and its prognostic significance in patients with advanced serous ovarian cancer (SOC).*

Methods: *Tissue blocks from a total 42 patients with advanced SOC treated at the medical oncology clinic of Izmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital between 2006 and 2013 were evaluated. Immunohistochemical staining for mesothelin was performed. Clinical characteristics, optimal or suboptimal operation, response to platinum-based chemotherapy, and overall survival (OS) were analyzed.*

Results: *The cut-off value of 45 for mesothelin H-score determined by ROC analysis predicted survival with 86% sensitivity and 75% specificity (p=0.020). We found a notable negative correlation between mesothelin H-score and OS (r= -0.570, p=0.0001). The median OS was 67 months (95%CI, 36.114 to 97.886) in the low-staining mesothelin H-score group and 27 months (95%CI, 22.238 to 31.762) in the high-staining mesothelin H-score group (p=0.002). Univariate analysis showed that the clinical stage IV disease (p=0.023), platinum chemoresistance (p=0.001), higher mesothelin H-score (p=0.002), and suboptimal surgery (p=0.024) were associated with worse OS. In the multivariate Cox regression model, mesothelin H-score (B=1.15, 95%CI=1.016 to 9.850, p=0.047) and the status of platinum sensitivity (B=-.916, 95%CI=.185 to -.864, p=0.020 were statistically significant predictors for OS.*

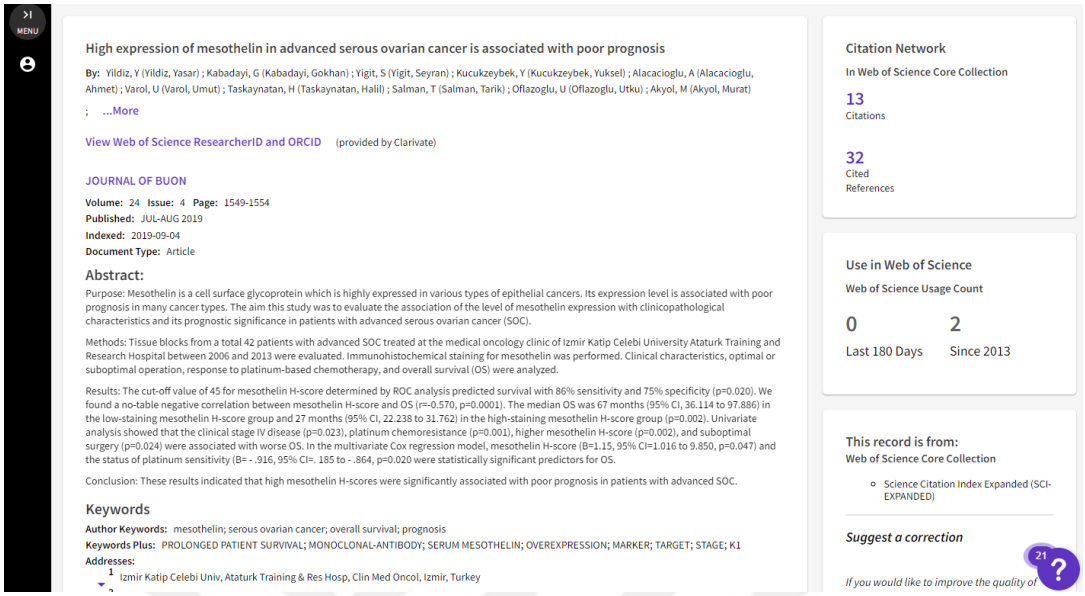
Conclusion: *These results indicated that high mesothelin H-scores were significantly associated with poor prognosis in patients with advanced SOC.*

Key words: *mesothelin, serous ovarian cancer, overall survival, prognosis*

Introduction

Ovarian cancers (OC) can be composed of epithelial cells, germ cell or sex-cord stromal cells. About 90% of OC is derived from malignant transformation of the ovarian surface epithelium. It is the leading cause of gynecologic cancer mortality, which is expected to occur in 22,240 women, with 14,070 deaths in the United States in 2018 [1]. The median age at the time of diagnosis is 63 years [2]. Unfortunately, less than 40% of women with OC can be cured [1], with a five-year survival rate of 44% [2]. Serous ovarian cancer (SOC) is clinically the most common subtype and accounts for 68% of all epithelial OC, with more than 80% of them being in stage III/IV disease at diagnosis [3]. This

Corresponding author: Yasar Yildiz, MD. Izmir Katip Celebi University, Ataturk Training and Research Hospital, Medical Oncology Clinic, 35360 Izmir, Turkey,
Tel: + 90 232 243 43 43, Email: dryasar2706@yahoo.co.uk
Received: 07/10/2018; Accepted: 03/12/2018



High expression of mesothelin in advanced serous ovarian cancer is associated with poor prognosis

By: Yildiz, Y (Yildiz, Yasar) ; Kabadayi, G (Kabadayi, Gokhan) ; Yigit, S (Yigit, Seyran) ; Kucukzeybek, Y (Kucukzeybek, Yuksel) ; Alacacioglu, A (Alacacioglu, Ahmet) ; Varol, U (Varol, Umut) ; Taskaynatan, H (Taskaynatan, Halil) ; Salman, T (Salman, Tarik) ; Oflazoglu, U (Oflazoglu, Utku) ; Akyol, M (Akyol, Murat) ; ...More

View Web of Science ResearcherID and ORCID (provided by Clarivate)

JOURNAL OF BUON

Volume: 24 Issue: 4 Page: 1549-1554
Published: JUL-AUG 2019
Indexed: 2019-09-04
Document Type: Article

Abstract:

Purpose: Mesothelin is a cell surface glycoprotein which is highly expressed in various types of epithelial cancers. Its expression level is associated with poor prognosis in many cancer types. The aim this study was to evaluate the association of the level of mesothelin expression with clinicopathological characteristics and its prognostic significance in patients with advanced serous ovarian cancer (SOC).

Methods: Tissue blocks from a total 42 patients with advanced SOC treated at the medical oncology clinic of Izmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital between 2006 and 2013 were evaluated. Immunohistochemical staining for mesothelin was performed. Clinical characteristics, optimal or suboptimal operation, response to platinum-based chemotherapy, and overall survival (OS) were analyzed.

Results: The cut-off value of 45 for mesothelin H-score determined by ROC analysis predicted survival with 86% sensitivity and 75% specificity (p=0.020). We found a no-table negative correlation between mesothelin H-score and OS (r=-0.570, p=0.0001). The median OS was 67 months (95% CI, 36.114 to 97.886) in the low-staining mesothelin H-score group and 27 months (95% CI, 22.238 to 31.762) in the high-staining mesothelin H-score group (p=0.002). Univariate analysis showed that the clinical stage IV disease (p=0.023), platinum chemoresistance (p=0.001), higher mesothelin H-score (p=0.002), and suboptimal surgery (p=0.024) were associated with worse OS. In the multivariate Cox regression model, mesothelin H-score (B=1.15, 95% CI=1.016 to 9.850, p=0.047) and the status of platinum sensitivity (B= - .916, 95% CI=. 185 to - .864, p=0.020 were statistically significant predictors for OS.

Conclusion: These results indicated that high mesothelin H-scores were significantly associated with poor prognosis in patients with advanced SOC.

Keywords

Author Keywords: mesothelin; serous ovarian cancer; overall survival; prognosis
Keywords Plus: PROLONGED PATIENT SURVIVAL; MONOCLONAL-ANTIBODY; SERUM MESOTHELIN; OVEREXPRESSION; MARKER; TARGET; STAGE; K1

Addresses:
1 Izmir Katip Celebi Univ, Ataturk Training & Res Hosp, Clin Med Oncol, Izmir, Turkey

Citation Network
In Web of Science Core Collection
13 Citations
32 Cited References

Use in Web of Science
Web of Science Usage Count
0 Last 180 Days
2 Since 2013

This record is from:
Web of Science Core Collection
- Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)

Suggest a correction
If you would like to improve the quality of

EK-5. Tez ile İlişkili Makale 4

EJGO European Journal of Gynaecological Oncology

Prognostic value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with epithelial ovarian cancer

Y. Yildiz[1], Y. Kucukzeybek[1], A. Alacacioglu[1], U. Varol[1], I. Yildiz[1], M. Akyol[1], G. Kabadayı[1], H. Taskaynatan[1], T. Salman[1], V. Bayoglu[1], U. Oflazoglu[1], M.O. Tarhan[2]

[1] Clinics of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital, Izmir
[2] Institute of Oncology, Dokuz Eylül University, Izmir (Turkey)

Summary

Purpose: The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) have recently been evaluated in many cancers in prediction of survival outcomes. The purpose of this study was to investigate the impact of NLR and PLR on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer (EOC). *Materials and Methods:* A total of 208 patients with EOC were included in the study. Hematological parameters and clinicopathological data during diagnosis were retrospectively evaluated. The cut-off values were determined by calculating receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the patients. *Results:* The median overall survival (OS) of patients with low NLR was 69 months (95% CI, 43.0–94.9) whereas high NLR was 36 months (95% CI, 29.1–42.8). The median OS with low PLR patients was 76 months (95% CI, 46.4–105.5) and high PLR was 35 months (95% CI, 28.5–41.4). In serous tumors (70.7%), the median OS with low NLR and high NLR was 54 months (95% CI, 27.9–80.0) and 34 months (95% CI, 28.2–39.7), and for the median OS with low PLR and high PLR it was 51 months (95% CI, 21.2–80.7) and 35 months (95% CI, 27.8–42.1), respectively. *Conclusion:* The present findings showed that the high NLR and high PLR were associated with poor prognosis and these values are significantly remarkable in EOC patients.

Key words: Neutrophil-to-lymphocyte ratio; Platelet-to-lymphocyte ratio; Overall survival.

Introduction

Ovarian cancer is the second most common gynecological malignancy and the most leading cause of death among gynecological malignancies [1]. The majority of ovarian cancers are derived from epithelial cells and its proportion is about 95%. The clinical presentation of epithelial ovarian cancer (EOC) patients may be either acute or subacute symptoms. The EOC patients present in an acute fashion are typically those with advanced disease that requires urgent care and evaluation (e.g. bowel obstruction, respiratory distress causing pleural effusion). The subacute form of EOC involves adnexal mass or abdominal unrest. There are no effective screening and early specific symptoms in this disease and as a result, the five-year overall survival (OS) rate is generally less than 50%. Although there have been good advances in cancer treatment, the survival rate of EOC has not substantially improved. The outcome primarily depends on the stage of the disease, the histological type, and the tumor grade. Although the prognostic value of clinicopathological factors has been established in EOC, the role of molecular markers are still controversial.

Inflammation which is a consequence of immune response has a considerable role in carcinogenesis and disease progression [2]. The important markers of immune response are serum C-reactive protein, serum albumin level, and Glasgow Prognostic Score [3]. Furthermore, hematologic markers such as absolute white-cell count or its components [neutrophils, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)] and platelets, and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) are also prognostic markers for cancer clinical outcomes [4-6]. Recently, this systemic inflammatory response has been found to be an independent marker of prognosis in several types of cancer [4, 6-8]. NLR and PLR can be used as a simple index of systemic inflammatory response in cancer patients [9] and correlates with disease severity and prognosis for many different malignant diseases [4, 6, 9, 10]. At the same time, NLR as a cancer related inflammation marker is associated with resistance to the treatment [11]. However, data about the predictive power of NLR and PLR to predict the outcomes of patients with EOC were very limited.

In this study, the authors aimed to assess the importance of these hematological parameters (NLR and PLR) in terms of survival outcomes of the patients with EOC.

Revised manuscript accepted for publication November 4, 2015

Eur. J. Gynaecol. Oncol. - ISSN: 0392-2936
XXXVIII, n. 3, 2017
doi: 10.12892/ejgo3402.2017

7847050 Canada Inc.
www.irog.net


Web of Science
Search
Yuksel Kucukzeybek
MENU
Search › Author Profile › Prognostic value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and platel…
Prognostic value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with epithelial ovarian cancer
By: Yildiz, Y (Yildiz, Y.) ; Kucukzeybek, Y (Kucukzeybek, Y.) ; Alacacioglu, A (Alacacioglu, A.) ; Varol, U (Varol, U.) ; Yildiz, I (Yildiz, I.) ; Akyol, M (Akyol, M.) ; Kabadayi, G (Kabadayi, G.) ; Taskaynatan, H (Taskaynatan, H.) ; Salman, T (Salman, T.) ; Bayoglu, V (Bayoglu, V.) ; ...More
View Web of Science ResearcherID and ORCID (provided by Clarivate)
EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY
Volume: 38 Issue: 3 Page: 444-448
DOI: 10.12892/ejgo3402.2017
Published: 2017
Indexed: 2017-06-01
Document Type: Article
Abstract:
Purpose: The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) have recently been evaluated in many cancers in prediction of survival outcomes. The purpose of this study was to investigate the impact of NLR and PLR on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer (EOC). Materials and Methods: A total of 208 patients with EOC were included in the study. Hematological parameters and clinicopathological data during diagnosis were retrospectively evaluated. The cut-off values were determined by calculating receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the patients. Results: The median overall survival (OS) of patients with low NLR was 69 months (95% CI, 43.0-94.9) whereas high NLR was 36 months (95% CI, 29.1-42.8). The median OS with low PLR patients was 76 months (95% CI, 46.4-105.5) and high PLR was 35 months (95% CI, 28.5-41.4). In serous tumors (70.7%), the median OS with low NLR and high NLR was 54 months (95% CI, 27.9-80.0) and 34 months (95% CI, 28.2-39.7), and for the median OS with low PLR and high PLR it was 51 months (95% CI, 21.2-80.7) and 35 months (95% CI, 27.8-42.1), respectively. Conclusion: The present findings showed that the high NLR and high PLR were associated with poor prognosis and these values are significantly remarkable in EOC patients.
Keywords
Author Keywords: Neutrophil-to-lymphocyte ratio; Platelet-to-lymphocyte ratio; Overall survival
Keywords Plus: SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE; CELL LUNG-CANCER; NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO; COLORECTAL-CANCER; POOR-PROGNOSIS; GASTRIC-CANCER; CARCINOMA; SURVIVAL
Citation Network
In Web of Science Core Collection
4
Citations
26
Cited
References
Use in Web of Science
Web of Science Usage Count
0
Last 180 Days
4
Since 2013
This record is from:
Web of Science Core Collection
Science Citation Index Expanded (
EXPANDED)
21

EK-6. Tez ile İlişkili Bildiri Özeti 1



EPİTELYAL SERÖZ OVER KANSERİ TANILI HASTALARDA LİM KİNAZ 1 EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Yüksel Küçükzeybek[1] , Gökhan Kabadayı[1] , Seyran Çeri Yiğit[1] , Yaşar Yıldız[1] , Halil Taşkaynatan[1] , Utku Oflazoğlu[1] , Tarık Salman[1] , Umut Varol[1] , Ahmet Alacacıoğlu[1] , Mustafa Oktay Tarhan[2]

[1]| İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]| Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

Amaç: Over kanseri, kadınlarda görülen tüm kanserlerin %6'sını, genital kanserlerin ise %30'unu oluşturur. LIMK1, aktin depolimerizasyon faktör olarakda bilinen kofilini fosforile edip inaktive ederek aktin polimerizasyonunu regüle eder. Meme kanseri, prostat kanseri, mide kanseri tanılı hastalarda LİMK1 ekspresyonunun değerlendirildiği çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmada amacımız, epitelyal seröz over kanserlerinde LIMK1'in prognostik önemini, benign ve malign seröz over tümörleri arasında LIMK1 immunohistokimyasal ekspresyonu açısından fark olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ocak2006-aralık2013 arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi'inde tanı almış tedavi, takibi tıbbi onkoloji kliniğinde yapılan patoloji laboratuvarı arşivinde uygun parafin blokları bulunan epitelyal seröz over kanseri tanısı konulan hastalar, kontrol grubu olarak over seröz kistadenom tanılı hastalar çalışmaya alındı. LIMK1 ekspresyonu immunhistokimyasal olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 50 epitelyal seröz over karsinomu tanılı olgu 27 benign seröz kistadenom tanılı olgu dahil edildi. Medyan yaşı 51, 43(%86) hastada nüks, 37(%74) hastanın exitus olduğu saptandı. Medyan genel sağkalım(mGSK) 33 ay(%95CI 24,7-41,2) olarak hesaplandı. LIMK1 yüzey boyanma skoru açısından Roc analizi yapıldı. Skor 85'ten büyük olan grupta mGSK 38ay, düşük olanlarda 27ay olarak hesaplandı(p=0,144). Skor %85'den yüksek olanlarda medyan progresyonsuz sağkalım(mPSK) 20ay, düşüklerde 16ay saptandı(p=0,069). Benign ve malign over tümörlerinde LİMK1 boyanma yüzdeleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı(p=0,443).

Sonuç: Literatürdeki çalışmalarda LIMK1'in tümörün migrasyon ve invazyon kabiliyetini arttırdığı ve kötü prognostik faktör olabileceği düşünüldüğünde, çalışmamızda elde edilen sağkalım farklarının bu sonuçlar ile çeliştiği görülmektedir. Daha geniş hasta gruplarında yapılacak olan çalışmalar ile bu çelişki giderilebilir.

Anahtar Kelimeler: epitelyal seröz over kanseri; LIM kinaz 1; prognoz

EK-7. Tez ile İlişkili Bildiri Özeti 2



NÜKS LOKAL İLERİ EPİTELYAL OVER KANSERLİ HASTALARDA SERUM OMENTİN-1 DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ (İZOG ÇALIŞMASI)

Yaşar Yıldız[1], İbrahım Yıldız[2], Ahmet Alacacıoğlu[1], Umut Varol[1], Leyla Demir[2] , Yüksel Küçükzeybek[1], Halil Taşkaynatan[1], Utku Oflazoğlu[1], Tarık Salman[1], Murat Akyol[1], Vedat Bayoğlu[1], Toygar Kalkan[1], M. Oktay Tarhan[2]

[1]iZMİR katip Çelebi Üniversitesi Atatürk E.A.H Tıbbı Onkolojı

[2]İstanbul Acıbadem Üniversitesi Medikal Onkolojı

[2]iZMİR Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk E.A.H Tıbbi Biyokimya

[2]İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü

Giriş: Over kanseri kadınlarda en agresif jinekolojik kanserlerdendir ve erken tanı için görüntüleme ve tanısal stratejilerin eksikliği nedeniyle de en sık ölüme sebep olandır. Bunun için erken tanıyı sağlayabilecek görüntüleme yöntemleri veya biyomarkerlara ihtiyaç vardır. Omentin-1 visseral adipoz dokudan salınan bir adipositokiindir. Çalışmalarda omentin-1'in AMPK/eNOS sinyal yolağı aktive ederek ve JNK yolağınıda inhibe ederek inflamasyonu baskılayıcı, aynı zamanda ise de AKT sinyal yolağını aktive ederek anjiogenezis ve tümörogeneziste rol aldığı gösterilmiştir.

Amaç: İleri evre over kanserinde sağlıklı kontrollere göre serum omentin-1 düzeylerinin araştırılması

Gereç-Yöntem: Bu çalışmada nüks epitelyal over kanserli 41 hasta ve 41 sağlıklı kontrolün serum Omentin-1 düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlendi

Bulgular: Hastaların karakteristik özellikleri incelendiğinde ortanca yaşı 57 (38-80) olup hastaların 85.4 % seröz özellikte over kanserlerini oluşturmaktaydı. Hastalık evresi hastaların 29'u (70.7%) evre 3c olarak bulundu. Grade 3 hastalık oranı %90.2 (n=37) idi. Hastaların platin duyarlılık (>12 ay) oranı 58.6 % (n=24) olarak bulundu. Çalışmada 82 vakada serum omentin-1 düzeyi ölçüldü. Bunlardan 41 tanesi nüks lokal ileri over kanseri olup diğer yarısı sağlıklı gönüllülerdi. Median serum omentin-1 düzeyi hastalarda 46.6 pg/ml olup kontrol grubuna göre (median 35.5) istatiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Gruplar arasında BMI (vücüt kitle indeksi) arasında fark saptanmadı (Hastalarda 30.7 vs sağlıklılarda 29.0, p=0.6).Pearson's correlation analizinde serum omentin-1 düzeyleri ile serum CA-125 düzeyleri arasında opzitif bir korelasyon saptandı (r = 0.34, p =0.028). Sonuç: Nüks lokal ileri over kanserinde serum omentin-1 düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Serum CA-125 düzeyi ile serum omentin-1 düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. Bundan dolayı tedaviye yanıt ve nüks durumunun belirlenmesinde kullanılabilmesi için daha yüksek sayıda hastalarda ve bu markırın tedaviye yanıt ile olan ilişikisinin belirlenmesine ihtiyaç vardır.

Source: 1. OHASHİ, K., SHİBATA, R., MUROHARA, T. & OUCHİ, N. ROLE OF ANTİ-İNFLAMMATORY ADİPOKİNES İN OBESİTY-RELATED DİSEASES. TRENDS ENDOCRİNOL. METAB.25, 348–355 (2014). 2. LESNÁ, J. ET AL. OMENTİN-1 PLASMA LEVELS AND CHOLESTEROL METABOLİSM İN OBESE PATİENTS WİTH DİABETES MELLİTUS TYPE 1: İMPACT OF WEİGHT REDUCTİON. NUTR. DİABETES (2015). DOİ:10.1038/NUTD.2015.33 3. TAN BK, PUA S, SYED F, LEWANDOWSKİ KC, O'HARE JP, R. H. DECREASED PLASMA OMENTİN-1 LEVELS İN TYPE 1 DİABETES MELLİTUS. DİABET. MED.25, 1251–1255 (2008)

Keywords: Omentin-1, epitelyal over kanseri, adipositokin

EK-8. Tez ile İlişkili Bildiri Özeti 3



OVER KANSERİ TANILI HASTALARDA ERCC1 C8092A POLİMORFİZMİ

Yüksel Küçükzeybek[1], Yasemin Baskın[2], Seyran Çeri Yiğit[1], Tuğba Uysal[2], Betül Bolat Küçükzeybek[1], Ahmet Alacacıoğlu[1], Mustafa Oktay Tarhan[2]

[1]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

GİRİŞ: Dünyada over kanseri ölüme neden olan kanserler arasında kadınlarda beşinci sırada yer almaktadır. Jinekolojik kanserler arasında ölüme neden olan en sık kanserdir (1). Ülkemizde en sık görülen jinekolojik kanserdir. Bütün kanserler arasında yedinci sırada yer almaktadır (2). Epitelyal over kanserlerinin en sık görülen histolojik alt tipi seröz karsinomlardır (4). Yeni tanı konulan over kanserlerinin yalnızca %15'i erken evrede tanı almaktadır. Erken evrede tanı konulamayan hastaların genel sağkalımları düşük seyretmektedir (5). Lokal ileri, evre III over kanseri tanılı hastalara uygulanan operasyon sonrasında geride kalan rezidü hastalığa göre intraperitoneal ya da intravenöz platin içeren kemoterapi kombinasyonu altı-sekiz siklus uygulanmakatadır. Uygulanan tedavi sonrasında tam yanıt elde edilen hastalarda izleme geçilmektedir (6). Over kanseri tanılı hastanın izlemi sırasında hastalık nüksü ya da uzak metastaz saptanabilmektedir. Uygulanan son kemoterapiden sonra geçen zamana göre hastalara yeniden platin içeren ya da içermeyen kemoterapiler uygulanabilmektedir. Altı-oniki aydan daha uzun zaman sonrasında nüks meydana gelen hastalar genel olarak platin duyarlı kabul edilmektedir. Hastalara uygulanan platin ve taksan kombinasyonu ile %70-85 yanıt elde edilmektedir. Yüksek yanıt oranlarına rağmen hastalık progresyonu gelişmektedir. Hastalık progresyonunda platin rezistansı önemli rol oynamaktadır. Multifaktöryel olmasına rağmen DNA tamiri klinik platin rezistansında rol oynamaktadır.

Nükleotid eksizyon tamir (NER) yolağı sisplatin ve karboplatin gibi platinum derivelerince meydana getirilen DNA hasarının tamirinde rol oynamaktadır. Platinum derivelerinin sitotoksik etkisi DNA'da çapraz bağlar meydana getirmesinden kaynaklanmaktadır. Excision Repair Complementation Group 1 (ERCC1)NERyolağının üyesidir. Memeli hücresinde sisplatin gibi platinium deriverince üretilen hasarlı DNA ürünlerinin ortadan kaldırılmasında rol oynar. Klinik çalışmalar hem ekspresyon değişimlerinin hem polimorfik değişimlerin hastaların sağkalımlarını değiştirdiğini göstermiştir.

Bu çalışmada epitelyal over kanseri tanılı hastalarda ERCC1 C8092A polimorfizminin prognostik öneminin retrospektif olarak araştırılması planlanmıştır.

MATERYAL-METOD: Hastalar: Epitelyal over kanseri tanılı, operasyon sonrasında adjuvan kemoterapi uygulanmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, klinik izlem verileri tıbbi onkoloji poliklinik kayıtlarından elde edilmiştir. Operasyon sonrasında uygulanan kemoterapi bitiminden sonraki 12 ay içinde klinik ya da radyolojik hastalık progresyonu gelişen hastalar platin dirençli, oniki aydan uzun dönemde klinik ya da radyolojik hastalık progresyonu gelişen hastalar platin duyarlı olarak kabul edildi. Kemoterapi bitiminden sonra klinik ya da radyolojik progresyona kadar geçen süre progresyonsuz sağkalım (GSK), herhangibir nedenle ölüme kadar geçen süre genel sağkalım (GSK) olarak kabul edildi.

Polimorfizm analizi: Hastaların parafine gömülü blokları Patoloji Laboratuvarından temin edilmiştir. Parafine gömülü bloklardan elde edilen 5 mikron kesitlerden DNA ekstraksiyonu yapıldı. Pyrosquencing metodu ile polimorfizm değerlendirildi.

İstatistik Analiz: İstatistik analizlerde SPSS paket program kullanıldı. Medyan PSK ve medyan GSK hesaplanması için Kaplan Meier metodu kullanıldı. İki grup sağkalımları karşılaştırılması için log rank kullanıldı.

SONUÇLAR: Çalışmaya 17 epitelyal over kanseri tanılı hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 59 olarak hesaplandı. Bir hasta dışında 16 hasta hastalık progresyonu nedeniyle kaybedildi. Dokuz hasta platin dirençli, sekiz hasta platin duyarlı kabul edildi. ERCC1 C8092A polimorfizmi platin dirençli hastalarda %55.6, platin duyarlı hastalarda %25 oranında saptandı. ERCC1 C8092A polimorfizmi ve platin duyarlılığı arasında negatif korelasyon saptanmasına rağmen istatistiki anlamlı bulunmadı. mGSK grubun tamamında 28 (%95 CI 24-31) ay platin duyarlı grupta 32 (%95 CI 23-40) ay, platin dirençli grupta 21 (%95 CI 18-23) ay olarak hesaplandı. İki grup arasındaki sağkalım istatistiki olarak anlamlı farklı bulundu (p0,018). ERCC1 C8092A polimorfizmi saptanan hastaların mGSK süresi 28 ay saptanmayan hastaların 26 ay olarak hesaplandı. Sayısal fark olmasına rağmen istatistiki anlamlı bulunmadı (p0,235). mPSK grubun tamamında 15 (%95 CI 13-17) ay, platin duyarlı grupta 22 (%95 CI 19-24) ay, platin dirençli grupta 12 (%95 CI 10-13) ay olarak hesaplandı. İki grup arasındaki fark istatistiki anlamlı bulundu (p<0,001). ERCC1 C8092A polimorfizminin progresyon sağkalıma etkisi değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark saptanamadı.

TARTIŞMA: Çalışmamızda epitelyal over kanseri tanılı hastalarda ERCC1 C8092A polimorfizminin prognostik önemi ve platin direnci ile olan ilişkisi değerlendirildi. Platin dirençli grupta %55 platin duyarlı grupta %25 oranında polimorfizm saptandı. Hasta sayımızın az olması nedeniyle korelasyon analizinde negatiflik olmasına rağmen istatistiki anlamlı fark saptanamadı. mGSK polimorfizm saptanan ve wild tip olan gruplar arasındaki sayısal olarak farklı olmasına rağmen hasta sayısının az olması nedeniyle iki grup arasındaki farkın istatistiki anlama ulaşmadığı düşünülmektedir. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde ERCC1 C8092A polimorfizminin enzimin işleyişinde değişikliğe neden olabileceği hastalarda platin direnci ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Keywords: Epitelyal over kanseri, platin direnci. ERCC1 C8092A gen polimorfizmi

EK-9. Tez ile İlişkili Bildiri Özeti 4

yönde ve iyi derecede anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (Pearson r = 0.82; p<0.001). ROC analizinde MTV2.5 için AUC: 0.747 (%95 CI 0.661 – 0.831; p<0.001), TGA için AUC: 0.759 (%95 CI 0.674 – 0.843) olarak tespit edilmiştir. Tümör boyutu < 4 cm olanlarda tümör boyutu >4 cm olanlara göre MTV2.5 ve TGA anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (49.4±34.7 cc, 118.2±98.8 cc; p<0.001 ve 420.5±319.5, 1785±1131.4; p<0.001). Lenf nodu metastazı olan hastalarda MTV2.5 anlamlı olarak daha yüksek bulunurken (116.0±86.5, 82.5±73.5; p=0.04), TGA değerinde farklılık anlamlı olmaya yakın bulunmuştur (1697.2±708.9, 1138.8±1166.6; p=0.11). Tedavi sonu progresyon saptanan hastalarda MTV2.5 ve TGA değerleri anlamlı olarak yüksek olarak bulunmuştur (143.4±115.5 cc, 62.0±42.2 cc; p<0.001 ve 2290.3±1472.3, 682.6±619.5; p<0.001): Multivaryan analizde genel sağkalım (GS) için MTV2.5 [HR:1.01 (%95 CI:1.00-1.01); p=0.01] ve lenf nodu metastazı [HR:2.46 (%95 CI:1.40-4.30); p=0.002] anlamlı bulunurken, hastalıksız sağkalım (HS) için TGA [HR:1.00 (%95 CI:1.00-1.01); p=0.04] ve lenf nodu metastazı [HR:3.26 (%95 CI:1.85-5.72); p<0.001] anlamlı prognostik faktör olarak ölçülmüştür.

Sonuç: Seviks kanseri tanılı hastalarda, tümörün metabolik aktivitesini gösteren MTV2.5 ve TGA değerleri önemli parametreler olmak ile birlikte, MTV2.5 değerinin yüksekliği ve lenf nodu metastaz varlığı GS'ı etkileyen faktörler olurken, TGA ile lenf nodu metastazı HS için anlamlı bulunmuştur.

P 399

EPİTELYAL OVER KANSERLERİ: TEK MERKEZ 10 YILLIK SONUÇLARI

Yaşar Yıldız, Yüksel Küçükzeybek, İbrahim Yıldız, Ahmet Alacacıoğlu, Murat Akyol, Gökhan Kabadayı, Umut Varol, Tarık Salman, İbrahim Vedat Bayoğlu

[1]Ataturk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, K.ç.ü İç Hastalıkları İzmir

Amaç: Bu çalışmamızda kliniğimizde takibi yapılmış olan Epitelyal Over kanserli hastalarda demografik, epidemiyolojik, klinik özellikler ve nüksü etkileyen faktörler retrospektif olarak değerlendirildi.

Yöntemler: Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk E.A.H Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda ocak 2002- Ocak 2012 tarihleri arasında takip edilmiş 208 epitelyal over kanser tanılı hastanın tanımlayıcı analizleri yapıldı. Ayrıca nüksü öngördüren faktörleri belirlemede tek değişkenli ve çok değişkenli analizler yapıldı.

Bulgular: Epitelyal over kanseri tanısı alan 208 hasta çalışmamıza dahil edildi. Yaş ortalaması ortanca 56 (range 24-89) idi. Hastalık evresi hastaların %76'sında (n= 159)'unda evre 3-4 olarak bulundu. Analiz esnasında hastaların %45,7' i (n=95) sağ iken, %54,3' ü (n:113) kaybedilmişti. Hastaların %70,7'si (n=147) seröz histolojiye sahip iken hastaların %29,3'ü (n=61) non-seröz patolojiye sahipti. Grade 3 hastalık oranı %69,7 (n=145) idi.Hastaların %67,3 (n=140) hasta nüks görüldü.Hastaların %57,7'sine (n=120) optimal, %42,3'üne (n=88) ise suboptimal cerrahi yapıldı. Nükse kadar geçen median PFS 18,0 ay (%95 CI;15,7-20,2) idi. Nüks için yapılan çok değişkenli analizde (Cox Model Forward LR yöntemiyle) progresyonu predikte eden en önemli değişkenler evre (evre1-2 vs evre 3-4, P= <0.0001 ve operasyon statusu (optimal op vs supoptimal op, p=0,02)'dur.

Sonuç: Bulgularımıza göre ileri evre ve suboptimal cerrahi over kanserli hastalarda kötü prognozun en önemli belirleyicileridir.

P 400

SERVİKAL STROMAL İNVAZYONLU ENDOMETRİUM KANSERİ OLGULARINDA TEDAVİ SONUÇLARI

Şefika Arzu Ergen, Emine Sedef, Gülyüz Atkovar, İsmet Şahinler

[1]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Amaç: Yeni FİGO 2009 evreleme sistemine göre artık sadece servikal stromal tutulum evre II olarak kabul edilmektedir. Ancak bu evredeki olgu sayıları serilerde çok azdır. Çalışmamızda evre II endometrium kanseri tanılı hastalardaki tedavi sonuçları irdelenmiştir.

Materyal-Metod: Ocak 1990 - Aralık 2013 yılları arasında evre II endometroid adenokarsinom tanısı ile başvuran 32 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Öncelikle hastalar Figo 2009 evreleme sistemine göre yeniden evrelendirilmiştir. Olgularda medyan yaş 60'dır (48-82 yaş). Serimizde grade II hastalık çoğunluktadır. Myometrial invazyon 17 hastada %50'den daha fazladır. Hastaların tamamı postoperatif pelvik radyoterapi sonrasında brakiterapi de almıştır. Pelvik toplam doz 45 ile 54 Gy arasındadır, brakiterapi dozu 15-24 Gy arasında değişmektedir. Lokal kontrol ve sağkalım açısından yaş, invazyon derinliği ve grade olası prognostik faktörler olarak belirlenmiştir.

Bulgular: Takip süresi 12-142 ay arasında değişmektedir. Tüm olgularda 5 yıllık lokal-bölgesel kontrol, hastalıksız sağ kalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla %89, %75, %69 olarak tespit edilmiştir. Tek değişkenli analizde yaş, invazyon derinliği ve grade hastalık kontrolünü etkilemezken, genel sağkalım için grade ve invazyon derinliği anlamlı bulunmuştur.Tedavi başarısızlıkları irdelendiğinde lokal-bölgesel yineleme 3 hastada, uzak metastaz ise yine 3 hastada mevcuttur. Lokal-bölgesel yinelemeler 2 hastada vagen cuff'da 16 ve 28. aylarda, 1 hastada ise sadece pelvik lenf nodlarında 10. ayda saptanmıştır. Uzak metastaz ise 2 olguda karaciğerde 12 ve 42. aylarda, 1 olguda ise akciğerde 26. ayda saptanmıştır. Uzak metastaz bulunan olguların tümünde lokal hastalık kontrol altındadır. Pelvik ışınlama sırasında akut yan etki olarak 3 hastada grade II diare, 2 hastada grade II üriner sistem semptomları ve 2 hastada ise grade II cilt reaksiyonu gelişmiştir.

Sonuç: Evre II endometrium kanserinde postoperatif radyoterapi kolay tolere edilebilen bir tedavi yöntemidir. Adjuvan radyoterapinin etkinliği geniş serilerde araştırılmalıdır.

P 401

PLATİN DİRENÇLİ METASTATİK OVER KANSERİNDE ORAL ETOPOSİD TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ

Mutlu Doğan[1], Yakup Bozkaya[1], Gökha Tulunay[2], Efnan Algın[1], Zafer Arık[3], Umut Demırcı[4], Hikmet Uncu[3], Nurullah Zengin[1]

[1]Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği
[2]Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Cerrahi Kliniği
[3]Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[4]Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Amaç: Epitelyal over kanseri en sık görülen jinekolojik kanserler arasında yer almakta olup; son on yılda daha efektif kemoterapiler ve gelişmiş cerrahi yöntemler sayesinde 5 yıllık sağkalım %36'dan %45'lere çıkmıştır. Genel olarak kemoterapiye duyarlı bir kanser olmasına rağmen, platin dirençli hastaların tedavisinde çeşitli zorluklar vardır. Oral etoposid tedavisi hem uygulama kolaylığı hem de ekonomik açıdan cazip bir seçenek gibi görünmektedir. Bu çalışmada amacımız platin dirençli epitelyal over kanserli hastalarda oral etoposid tedavisinin etkinliğini değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem: 2000-2012 yılları arasında 4 farklı merkezde tedavi edilen, platin dirençli nüks veya metastatik epitelyal over karsinomlu hastalar arasından, oral etoposid tedavisi almış olan, toplam 44 hastanın dosya bilgileri retrospektif olarak kaydedildi.

EK-10. Tez ile İlişkili Bildiri Özeti 5



NÜKS OVER KANSERİNDE İKİNCİ BASAMAK PAKLİTAKSEL KARBOPLATİN VE LİPOSOMAL DOKSORUBİSİN KARBOPLATİN KOMBİNASYON KEMOTERAPİLERİNİN ETKİNLİĞİ

Yüksel Küçükzeybek, Yaşar Yıldız, Murat Akyol, İbrahim Yıldız, Tarık Salman, Umut Varol, Ahmet Alacacıoğlu, Mustafa Oktay Tarhan

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Giriş: Over kanseri tedavisindeki gelişmelere rağmen, ilk 3 yıllık dönemde nüks meydana gelebilmektedir. Over kanseri ilk basamak kemoterapisi sonrasında, adjuvan kemoterapisi sonrasında nüks geliştiğinde standart ikinci basamak kemoterapi bulunmamaktadır. Bu çalışmada platin duyarlı kabul edilerek ikinci basamak karboplatin paklitaksel kombinasyon kemoterapisi ve liposomal doksorubisin kemoterapisinin etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi planlanmıştır.

Materyal metod: Ocak 2001 ve ocak 2014 arasında tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran epitelyal over kanseri tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi. İlk basamak paklitaksel karboplatin içeren kemoterapi sonrasında nüks saptanarak platin içeren kombinasyon kemoterapisi uygulanan hastaların verileri analiz için kullanıldı. Karboplatin (5AUC/21gün), paklitaksel (175 mg/m2/21gün) kombinasyon kemoterapisi ve liposomal doksorubisin (30 mg/m2/28gün), karboplatin (5AUC/21 gün) kombinasyon kemoterapileri uygulandı. Kemoterapi başlangıç tarihi ile ölüm arasındaki süre genel sağkalım olarak kabul edildi. Farklı kombinasyon kemoterapileri alan iki grup arasındaki sağ kalımların karşılaştırılması için SPSS analiz programı kullanıldı. İki grup sağkalımları karşılaştırılması için log rank test kullanıldı.

Sonuçlar: İlk basamak kemoterapi sonrasında 6 aydan uzun sürede nüks-progresyon gelişen 72 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tamamına ilk basamakta karboplatin ve paklitaksel kombinasyon kemoterapisi operasyon sonrasında uygulanmıştı. Çalışmaya dahil edilen 7 hasta evre IC, 2 hasta evre IIA, 63 hasta evre III ve evre 4 olarak tanı konulan dönemde evrelendirilmişti. İkinci basamakta 44 hastaya ilk basamkata aldıkları kemoterapi olan karboplatin-paklitaksel kombinasyon kemoterapisi uygulanmıştı. Bu gruptaki hastalara ortalama 14 siklus kemoterapi uygulanmıştı. 28 hastaya liposomal doksorubisin-karboplatin kombinasyon kemoterapisi uygulanmıştı. Bu gruptaki hastalara ortalama 6 siklus kemoterapi uygulanmıştı. Tanısı sırasında IC ve IIA olarak evrelendirilmiş olan hastaların hepsine nüks-progresyon sonrasında paklitaksel-karboplatin içeren kemoterapi uygulanmıştı. Karboplatin-paklitaksel uygulanan grupta medyan genel sağkalım 32 ay, diğer grupta 20 ay olarak hesaplandı. İki grup arasındaki fark istatistiki anlamlı olarak değerlendirildi (p

Tartışma: bu çalışmada nüks-progresyon sonrasında ilk basamak kemoterapide uygulanmış olan paklitaksel karboplatin kemoterapisinin ikinci basamakta yeniden uygulanması ve ikinci basamakta liposomal doksorubisin karboplatin kemoterapisinin etkinliği değerlendirildi. İkinci basamak kemoterapinin standardı olmayan over kanseri tanılı hastalarda, karboplatin paklitaksel kombinasyon kemoterapisinin uygulanabileceği saptandı. İki grup arasındaki medyan genel sağkalımlar arasında istatistiki anlamlı fark elde edilmiş olmasına rağmen aradaki fark, ilk grup hastalarda birinci ve ikinci basamak kemoeterapi arasındaki platinsiz dönemin ikinci gruptaki hastalara göre daha uzun olması ile, ilk grup hastaların arasında prognozları daha iyi olan evere I ve evre II hastaların bulunması ile açıklanabilir.

Anahtar Sözcükler: nüks over kanseri

ÖZGEÇMİŞ



YÜKSEL KÜÇÜKZEYBEK

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi
Telefon
E-posta
İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

29 Ağustos 2014 - Şu Anda (9 yıl)
Doktora, Doktora, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, TEMEL ONKOLOJİ (DR)
Diploma Numarası: -
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.96 / 4.0

01 Kasım 2005 - 01 Kasım 2008 (3 yıl 1 ay)
Tıpta Uzmanlık, Yandal, EGE ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
TIP FAKÜLTESİ, DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ

01 Temmuz 1999 - 01 Ekim 2004 (5 yıl 4 ay)
Tıpta Uzmanlık, Anadal/Normal Öğretim, EGE ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
TIP FAKÜLTESİ, DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ

01 Eylül 1992 - 01 Haziran 1998 (5 yıl 10 ay)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, EGE ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
TIP FAKÜLTESİ, TIP PR.

Deneyim / İşyeri Bilgileri

01 Kasım 2014 - Şu Anda (8 yıl 10 ay) (Tam Zamanlı)
PROF. DR., PROF. DR., İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI
İdari Görev: BILIM DALI BAŞKANI

Ar-Ge Yetkinlik

Makaleler

U. VAROL, A. ALACACIOĞLU, Z. S. ALTUN, Y. KÜÇÜKZEYBEK, S. AKTAŞ, I. SOMALI & M. O. TARHAN, Brca Genes: Brca 1 And Brca 2., JOURNAL OF BUON, 2018, 1107-0625, 23, 4, 862-866.

H. TAŞKAYNATAN, Y. YILDIZ, A. ALACACIOĞLU, T. SALMAN, Y. KÜÇÜKZEYBEK, U. OFLAZOĞLU, U. VAROL, B. KÜÇÜKZEYBEK, K. ATAHAN & M. O. TARHAN, Is Adjuvant Chemotherapy Necessary For Luminal A-like Breast Cancer?, JOURNAL OF BUON, 2018, 1107-0625, 23, 4, 877-882.

H. TASKAYNATAN, U. VAROL, A. ALACACIOĞLU, Y. YİLDİZ, Y. KÜÇÜKZEYBEK, T. SALMAN, U. OFLAZOGLU & M. O. TARHAN, Is Monitoring Mean Platelet Volume Necessary In Breast Cancer Patients?, OPEN MEDICINE, 2018, 2391-5463, 13, 1, 450-455.

Y. YILDIZ, U. VAROL, A. ALACACIOĞLU, N. AŞIK, Y. KÜÇÜKZEYBEK, T. SALMAN, H. TAŞKAYNATAN, U. OFLAZOĞLU, M. AKYOL & M. O. TARHAN, Jinekolojik Kanserli Hastalarda Cinsel Doyum Ve Yaşam Kalitesinindeğerlendirilmesi, ACTA ONCOLOGICA TURCICA, 2018, 2148-7669, 51, 3, 370-376.

U. OFLAZOĞLU, B. B. KÜÇÜKZEYBEK, H. TAŞKAYNATAN, S. YİĞİT, Y. YILDIZ, A. A. SARI, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, M. K. ATAHAN, D. ETİT, U. VAROL & A. YAZICI, Meme Kanseri Tanılı Hastalarda I?mmunhistokimyasal Olarak P53ekspresyonunun Prognostik Önemi, ACTA ONCOLOGICA TURCICA, 2018, 2148-7669, 51, 2, 125-131.

U. OFLAZOĞLU, U. VAROL, N. AŞIK, A. ALACACIOĞLU, T. SALMAN, H. TAŞKAYNATAN, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Y. YILDIZ & M. O. TARHAN, Meme Kanserli Hastalarda Ve Eşlerinde Adjuvan Kemoterapinin Seksüeldoyum Ve Yaşama Kalitesi Üzerine Olan Etkileri-i?zmir Onkloji Grubu(i?zog) Çalışması, ACTA ONCOLOGICA TURCICA, 2018, 2148-7669, 51, 3, 357-362.

B. B. KÜÇÜKZEYBEK, E. TEKİN, S. YİĞİT, M. K. ATAHAN, A. A. SARI, A. ALACACIOĞLU, D. ETİT, Y. KÜÇÜKZEYBEK & G. BALLI, Mikroinvaziv Meme Karsinomu: Yirmi Yedi Vakalık Klinikopatolojik Değerlendirme, VAN TIP DERGİSİ, 2018, 1300-2694, 25, 3, 411-417.

E. M. KOÇ, H. CAN, A. ALACACIOĞLU, S. TURAN, Y. KÜÇÜKZEYBEK, B. BİLGİN, H. G. ÖZKAN, C. HARVEY & C. KARACA, Prevalence Of Malnutrition / Malnutrition Risk In Cancer Patients: Experince Of An Oncology Outpatient Clinic In Turkey, Aile Hekimliği ve Palyatif Bakım, 2018, 2458-8865, 38.

B. B. KUCUKZEYBEK, İ. V. BAYOĞLU, Y. YILDIZ, U. OFLAZOĞLU, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. KEMAL, H. TAŞKAYNATAN, S. YİĞİT & M. O. TARHAN, Prognostic Significance Of Androgen Receptor Expression In Her2-positive And Triple-negative Breast Cancer, POLISH JOURNAL OF PATHOLOGY, 2018, 1233-9687, 69, 2, 157-168.

H. TAŞKAYNATAN, A. İLDAN, Y. YILDIZ, U. OFLAZOĞLU, A. ALACACIOĞLU & Y. KÜÇÜKZEYBEK, Skuamöz Hücreli Baş Ve Boyun Tümörlerinde 1günlük Dosetaksel, Sisplatin Ve 5-fluorourasil Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi, EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ, 2018, 2148-8878, 56, 1, 17-22.

U. OFLAZOĞLU, H. TAŞKAYNATAN, Ü. O. ÜNAL, U. VAROL, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, T. SALMAN, Y. YILDIZ & M. O. TARHAN, The Effect Of Chemotherapy In Patients With Node-negative Pt1c Breast Cancer, Acta Oncologica Turcica, 2018, 0304-596X, 51, 2, 179-187.

I. YİLDİZ, H. TASKAYNATAN, V. UMUT, T. SALMAN, U. OFLAZOGLU, A. ALACACIOĞLU, Y. YİLDİZ, Y. KÜÇÜKZEYBEK & M. O. TARHAN, The Role Of Folfoxiri In Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer Patients, Journal of Oncological Sciences, 2018, 24523364, 4, 1, 60-61.

G. BALLI, B. B. KÜÇÜKZEYBEK, H. TAŞKAYNATAN, A. A. SARI, S. YİĞİT, A. ALACACIOĞLU, D. ETİT, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. YAZICI, M. K. ATAHAN & D. Ö. BÜYÜKTALANCI, Östrojen-progesteron Reseptörü Pozitif Ve Aksiller Lenfnodu Negatif Meme Kanseri Tanılı Hastalarda Ki-67proliferasyon I?ndeksi, KONURALP

TIP DERGİSİ, 2018, 1309-3878, 10, 3, 387-394.

H. TAŞKAYNATAN, Y. YILDIZ, İ. V. BAYOĞLU, U. VAROL, A. ALACACIOĞLU, M. O. TARHAN, M. AKYOL, U. OFLAZOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, G. KABADAYI, İ. YILDIZ & T. SALMAN, Prognostic Value Of Preoperative Neutrophil-to-lymphocyteratio And Platelet-to-lymphocyte Ratio In Patientswith Epithelial Ovarian Cancer, EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY, 2017, 0392-2936, 38, 3, 444-448.

L. DEMİR, Y. YILDIZ, H. TAŞKAYNATAN, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, U. VAROL, M. AKYOL, İ. YILDIZ, T. SALMAN, M. O. TARHAN & U. OFLAZOĞLU, Serum Levels Of Omentin-1 In Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer:the Izmir Oncology Group (izog) Study, ACTA MEDICA MEDITERRANEA, 2017, 0393-6384, 33, 4, 549-554.

Z. GÜMÜŞ, M. AKYOL, İ. V. BAYOĞLU, M. O. TARHAN, H. TAŞKAYNATAN, U. OFLAZOĞLU, L. DEMİR, A. ALACACIOĞLU, Y. YILDIZ, Y. KÜÇÜKZEYBEK, M. KARA, T. SALMAN & U. VAROL, The Alterations Of Serum Fgf-21 Levels, Metabolic And Body Composition In Early Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Endocrine Therapy, CANCER BIOMARKERS, 2017, 1574-0153, 18, 4, 441-449.

Z. GÜMÜŞ, M. AKYOL, H. TAŞKAYNATAN, U. OFLAZOĞLU, İ. V. BAYOĞLU, A. ALACACIOĞLU, Y. YILDIZ, Y. KÜÇÜKZEYBEK, M. KARA, L. DEMİR, T. SALMAN, U. VAROL & M. O. TARHAN, The Alterations Of Serum Fgf-21 Levels, Metabolic And Body Composition In Early Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Endocrine Therapy., CANCER BIOMARKERS, 2017, 1574-0153, 18, 4, 441-449.

M. KARA, M. AKYOL, İ. V. BAYOĞLU, L. DEMİR, H. TAŞKAYNATAN, U. OFLAZOĞLU, A. ALACACIOĞLU, H. ELLİDOKUZ, Z. GÜMÜŞ, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Y. YILDIZ, U. VAROL, İ. YILDIZ, M. O. TARHAN, T. SALMAN & B. B. KÜÇÜKZEYBEK, The Effects Of Adjuvant Chemotherapy On Serum Adma And Endothelin-1 Levels In Early Stage Breast Cancer Patients (izmir Oncology Group (izog) Study, ACTA MEDICA MEDITERRANEA, 2017, 0393-6384, 33, 4, 557-564.

B. KÜÇÜKZYBEK, İ. V. BAYOĞLU, A. ALACACIOĞLU, S. YİĞİT, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. SARI, M. AKYOL & M. O. TARHAN, The Prognostic Significance Of Cyclin D1 Expression In Patients With Triple-negative Breast Cancer., JOURNAL OF BUON, 2017, 1107-0625, 22, 4, 947-952.

A. ALACACIOĞLU, Y. VAROL, U. VAROL, M. DEĞİRMENCİ, G. PİŞKİN, N. AŞIK, U. OFLAZOĞLU, M. AKYOL, Y. KÜÇÜKZEYBEK, T. SALMAN & M. O. TARHAN, Evaluating Depression Anxiety Sexuality And Quality Of Life In Metastatic Lung Cancer Patients, Acta Oncologica Turcica, 2016, 0304-596X, 49, 3, 185-191.

H. CAN, E. M. KOÇ, G. PAMUK, H. İ. BİLYAY, Y. C. KAPLAN, A. ALACACIOĞLU & Y. KÜÇÜKZEYBEK, Palyatif Bakım Servisinde Yatan Akciğer Kanserli Hastalarınnarkotik Analjezik Kullanımı, Family Practice and Palliative Care, 2016, 0000-0000, 1, 3, 61-64.

T. SALMAN, U. VAROL, U. OFLAZOĞLU, İ. T. ÜNEK, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, E. ATAĞ, H. S. SEMİZ, H. CENGİZ, M. O. TARHAN & İ. ÖZTOP, Prognostic Value Of The Pretreatment Neutrophilto Lymphocyte Ratio And Platelet To Lymphocyteratio For Patients With Neuroendocrine Tumors An Izmir Oncology Group Study, CHEMOTHERAPY, 2016, 0009-3157, 16, 61, 281-286.

S. N. KAZAZ, T. SALMAN, U. VAROL, U. OFLAZOĞLU, İ. T. ÜNEK, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, H. CENGİZ, E. ATAĞ, İ. ÖZTOP, H. S. SEMİZ & M. O. TARHAN, Prognostic Value Of The Pretreatment Neutrophilto Lymphocyteratio And Platelet To Lymphocyteratio For Patients With Neuroendocrine Tumors An Izmir Oncology Group Study, CHEMOTHERAPY, 2016, 0009-3157, 61, 4, 281-286.

L. DEMİR, T. SALMAN, U. VAROL, M. AKYOL, U. OFLAZOĞLU, A. ALACACIOĞLU, Y. YILDIZ, M. O. TARHAN, Y. KÜÇÜKZEYBEK, G. GÜVENDİ, H. TAŞKAYNATAN & H. CENGİZ, Serum Apelin Levels And Body Composition Changes In Breastcancer Patients Treated With An Aromatase Inhibitor, JOURNAL OF BUON, 2016, 1107-0625, 21, 6, 1419-1424.

T. SALMAN, L. DEMİR, Ç. ARSLAN, M. KOLDAŞ, U. VAROL, U. OFLAZOĞLU, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK & A. U. YILMAZ, Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor Tafi Tissue Factor Pathway Inhibitor Tfpi And Prothrombin Fragment 1 2 Levels In Patients With Advanced Colorectal Cancer, Acta Oncologica Turcica, 2016, 0304-596X, 49, 1, 6-12.

A. DİRİCAN, O. ŞAHİN, F. TAŞLI, E. SÖĞÜT, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, M. GÜNEŞ, G. SAĞLAM, E. ÇOBAN & M. O. TARHAN, Thymoquinone Enhances Cisplatin Induced Neprotoxicity In High Dose, JOURNAL OF ONCOLOGICAL SCIENCES, 2016, 0000-0000, 1, 1, 17-24.

Y. YILDIZ, A. DİRİCAN, S YILDIRIM, M. AKYOL, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, U. VAROL, İ. V. BAYOĞLU, H. CAN, L. DEMİR, T. SALMAN, M. O. TARHAN & İ. YILDIZ, Adjuvant Chemotherapy And Prognostic Factors In Stage Ii Colon Cancer Izmir Oncology Group Study, ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2015, 1513-7368, 16, 6, 2413-2418.

U. VAROL, İ. V. BAYOĞLU, A. DİRİCAN, S. ÇOKMERT, Y. YILDIZ, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, M. AKYOL, L. DEMİR, İ. YILDIZ & M. O. TARHAN, Comparison Of First Line Bevacizumab In Combination With Mfolfox6 Vs Xelox In Metastatic Colorectal Cancer, JOURNAL OF BUON, 2015, 1107-0625, 16, 6, 2413-2418.

A. DİRİCAN, B. KÜÇÜKZEYBEK, B. KOYUNCU, A. ALACACIOĞLU, E. ÇOBAN, M. AKYOL, Ç. ERTEN, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Y. YILDIZ, U. VAROL, E. ÜLGER, I. SOMALI, L. DEMİR, İ. V. BAYOĞLU, F ÜNAY & M. O. TARHAN, Do The Derived Neutrophil To Lymphocyte Ratio And The Neutrophil To Lymphocyte Ratio Predict Prognosis In Breast Cancer, INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, 2015, 1341-9625, 20, 70-81.

S. EMREN, S TÜLÜCE, F LEVENT, T KALKAN, Y. YILDIZ, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, M. AKYOL & T. SALMAN, Evaluation Of Trastuzumab Induced Early Cardiac Dysfunction Using Two Dimensional Strain Echocardiography, Medical Ultrasonography Journal, 2015, 1844-4172, 17, 4, 496-502.

T. SALMAN, Ç ARSLAN, A BİLİCİ, U. VAROL, A. ALACACIOĞLU, M. AKYOL, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Y. YILDIZ, İ. YILDIZ & A. U. YILMAZ, Evalution Of C Kit Cd117 Expression As A Prognostic Factor In Testicular Germ Cell Tumors, JOURNAL OF BUON, 2015, 1107-0625, 20, 4, 1054-1060.

U. VAROL, M. AKYOL, A. DİRİCAN, S. ÇOKMERT, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, M. O. TARHAN, İ. V. BAYOĞLU, Y. YILDIZ, İ. YILDIZ, A. CAN & L. DEMİR, First Line Cisplatin Plus Bolus 5 Fluorouracil Combination In Patients With Locally Advanced And Metastatic Esophageal Cancer, Acta Oncologica Turcica, 2015, 0304-596X, 48, 1, 20-26.

A. DİRİCAN, M. AKYOL, İ. V. BAYOĞLU, A. ALACACIOĞLU, M. O. TARHAN, N. EKİNCİ, U. OFLAZOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. CAN, Ç. ERTEN, L. DEMİR & S. ÇOKMERT, Midede Adenokarsinom Ve Nöroendokrin Karsinom Birlikteliği Bir Olgu Sunumu Ve Literatürün Gözden Geçirilmesi, VAN TIP DERGİSİ, 2015, 1300-2694, 22, 2, 114-117.

T. SALMAN, U. VAROL, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK & İ. YILDIZ, Mikrobiyata Ve Kanser, Acta Oncologica Turcica, 2015, 0304-596X, 48, 2, 73-78.

B. KÜÇÜKZEYBEK, İ. V. BAYOĞLU, A. DİRİCAN, U. VAROL, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, M. AKYOL, L. DEMİR, İ. YILDIZ, M. O. TARHAN & Y. YILDIZ,

Prognostic Value Of Mesothelin Expression In Patients With Triple Negative And Her2 Positive Breast Cancers, BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY, 2015, 0753-3322, 70, 190-195.

A. DİRİCAN, M. AKYOL, E. ÜLGER, A. ALACACIOĞLU, İ. V. BAYOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Y. YILDIZ, U. VAROL, T. SALMAN, Z. GÜMÜŞ, L. DEMİR, İ. YILDIZ & M. O. TARHAN, Quality Life In Colorectal Cancer Patients, JOURNAL OF BUON, 2015, 1107-0625, 20, 4, 1015-1022.

İ. V. BAYOĞLU, E. ÜLGER, M. AKYOL, A. ALACACIOĞLU, Y. YILDIZ, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Z. GÜMÜŞ, İ. YILDIZ, T. SALMAN, U. VAROL, S. AYAKDAŞ, S. YALÇIN & M. O. TARHAN, Sexual Satisfaction Anxiety Depression And Quality Of Life Among Turkish Colorectal Cancer Patients Izmir Oncology Group Izog Study, JAPANESE JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, 2015, 0368-2811, 45, 7, 657-664.

L. DEMİR, M. AKYOL, U. VAROL, A. DİRİCAN, B. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, H. ELLİDOKUZ, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Y. YILDIZ, Z. GÜMÜŞ, İ. V. BAYOĞLU, R. SÜTÇÜ, M. O. TARHAN, İ. YILDIZ & T. SALMAN, The Effects Of Adjuvant Endocrine Treatment On The Serum Leptin Adiponectin And Body Composition In Patients With Breast Cancer, CHEMOTHERAPY, 2015, 0009-3157, 16, 61, 57-64.

D. UNCU, İ. V. BAYOĞLU, U. ARSLAN, M. KÜÇÜKÖNER, M. ARTAÇ, D. KOCA, Y. KÜÇÜKZEYBEK, D. UMUT, M DOĞAN, İ. TÜRKER & T GÜLER, Trastuzumab Based Retreatment After Lapatinib In Heavily Pretreated Her2 Positive Metastatic Breast Cancer An Anatolian Society Of Medical Oncology Study, ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2015, 1513-7368, 16, 9, 4127-4131.

İ. V. BAYOĞLU, A. DİRİCAN, U. VAROL, S. ÇOKMERT, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, M. AKYOL, L. DEMİR, İ. YILDIZ & M. O. TARHAN, Uracil Tegafur As A Possible Salvage Therapy In Chemo Refractory Colorectal Cancer Patients A Single Institutional Retrospective Study, WSPOLCZESNA ONKOLOGIA-CONTEMPORARY ONCOLOGY, 2015, 1428-2526, 19, 385-390.

S. YİĞİT, C. SADULLAHOĞLU, M. AKYOL, S. ÇOKMERT, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, L. DEMİR, F. ÇAKALAĞAOĞLU & M. O. TARHAN, Hormone Receptor, Her2/neu And Egfr Expression Inovarian Carcinoma - Is Here A Prognostic Phenotype?, ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2014, 0000-0000, 15, 22, 9739-9745.

Ç. ERTEN, A. DİRİCAN, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, M. AKYOL, I. SOMALI, A. CAN, L. DEMİR, İ. V. BAYOĞLU & M. O. TARHAN, Cisplatin Plus Gemcitabine For Treatment Of Breast Cancer Patients With Brain Metastases A Preferential Option For Triple Negative Patients, ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2013, 1513-7368, 14, 6, 3711-3717.

Ç. ERTEN, S. YİĞİT, A. DİRİCAN, H. ELLİDOKUZ, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, M. AKYOL, M. O. TARHAN, I. SOMALI, V. BAYOĞLU, A. CAN, A. A. SARI, L. DEMİR & S. ÇOKMERT, Predictive And Prognostic Factors In Locally Advanced Breast Cancer Effect Of Intratumoral Foxp3 Tregs, clinical & experimental metastasis, 2013, 0000-0000, 30, 8, 1047-1062.

K. B. PAYZIN, A. DİRİCAN, Ç. ERTEN, A. ALACACIOĞLU, Y. YILDIZ, Y. KÜÇÜKZEYBEK, I. SOMALI, A. CAN, L. DEMİR, M. O. TARHAN, V. BAYOĞLU, M. AKYOL & M. KÖSEOĞLU, Prognostic And Predictive Value Of Hematologic Parameters In Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Second Line Sunitinib Treatment Following Ifn Alpha, ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2013, 0000-0000, 14, 3, 2101-2105.

A. GÖNEL, A. DİRİCAN, Ç. ERTEN, S. ÇUHADAR, Y. KÜÇÜKZEYBEK, S. Ç. YİĞİT, A. AYŞENUR, I. SOMALI, L. DEMİR, M. O. TARHAN & M. KÖSEOĞLU, Prognostic Significance Of Circulating Tumor Cells And Serum Ca15 3 Levels In Metastatic Breast Cancer Single Center Experience Preliminary Results, ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2013, 0000-0000, 14, 3, 1725-1729.

İ. V. BAYOĞLU, A. DİRİCAN, E. ÇOBAN, U. VAROL, Y. YILDIZ, A. ALACACIOĞLU, Ç. ERTEN, Y. KÜÇÜKZEYBEK, I. SOMALI, K. BETÜL, A. CAN, L. DEMİR, M. O. TARHAN & M. AKYOL, Treatment Of Metastatic Colorectal Cancer With Or Without Bevacizumab Can The Neutrophil Lymphocyte Ratio Predict The Efficiency Of Bevacizumab, ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2013, 0000-0000, 15, 12, 4781-4786.

Ç. ERTEN, A. DİRİCAN, İ. V. BAYOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, I. SOMALI, A. CAN, L. DEMİR, A. A. ALTINBOĞA, M. ERMETE, M. O. TARHAN & R. M. ÖZTOP, Metastases Of Renal Cell Carcinoma To The Larynx And Thyroid Two Case Reports On Metastasis Developing Years After Nephrectomy, Canadian Urological Association Journal, 2012, 0000-0000, 6, 5, 209-212.

A. ALACACIOĞLU, A. DİRİCAN, Ç. ERTEN, Y. KÜÇÜKZEYBEK, I. SOMALI, A. CAN, M. O. TARHAN, K. B. PAYZIN, L. DEMİR, V. BAYOĞLU, M. KÖSEOĞLU & M. AKYOL, The Association Of Hematologic Parameters On The Prognosis Of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma, JOURNAL OF BUON, 2012, 0000-0000, 18, 2, 413-419.

A. DİRİCAN, N. EKİNCİ, A. AVCI, M. AKYOL, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, I. SOMALI, A. CAN, M. O. TARHAN, Ç. ERTEN, V. BAYOĞLU, B. KOYUNCU, L. DEMİR & E. ÜLGER, The Effects Of Hematological Parameters And Tumor Infiltrating Lymphocytes On Prognosis In Patients With Gastric Cancer, CANCER BIOMARKERS, 2012, 0000-0000.

E. HARMAN, A. DİRİCAN, E. ÇİĞDEM, H. ER & Y. KÜÇÜKZEYBEK, Use Of Oral Antidiabetic Drugs Metformin And Pioglitazone In Diabetic Patients With Breast Cancer How Does It Effect On Serum Hif 1 Alpha And 8ohdg Levels, ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2012, 0000-0000, 13, 10, 5143-5148.

U. A. ŞANLI, E. CENGİZ, G. GÖRÜMLÜ, M. K. GÜL, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Ç. ERTEN, Ş. B. KARACA, H. ATMACA İLHAN, S. UZUNOĞLU, B. KARABULUT & R. USLU, Overcoming Drug Resistance In Hormone And Drug Refractory Prostate Cancer Cell Line Pc 3 By Docetaxel And Gossypol Combination, MOLECULAR BIOLOGY REPORTS, 2010, 0301-4851, 3, 1269-1277.

U. A. ŞANLI, Ç. ERTEN, M. K. GÜL, Y. BARAN, C. ERCÜMENT, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Ş. B. KARACA, G. GÖRÜMLÜ, H. ATMACA, R. USLU, S. UZUNOĞLU & B. KARABULUT, Docetaxel Zoledronic Acid Combination Triggers Apoptosis Synergistically Through Downregulating Antiapoptotic Bcl 2 Protein Level In Hormone Refractory Prostate Cancer Cells, Cell Biology International, 2009, 0000-0000, 33, 2, 239-246.

G. GÖRÜMLÜ, U. A. ŞANLI, Ç. ERTEN, M. K. GÜL, E. CENGİZ, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Ş. B. KARACA, H. ATMACA İLHAN, S. UZUNOĞLU, B. KARABULUT & R. USLU, Targeting Apoptosis In The Hormone And Drug Resistant Prostate Cancer Cell Line Du 145 By Gossypol Zoledronic Acid Combination, CELL BIOLOGY INTERNATIONAL, 2009, 1065-6995.

M. K. GÜL, U. A. ŞANLI, E. CENGİZ, E. ÇİĞDEM, Y. KÜÇÜKZEYBEK, G. GÖRÜMLÜ, Ş. B. KARACA, H. ATMACA İLHAN, S. UZUNOĞLU, B. KARABULUT & R. USLU, Enhancement Of Docetaxel Induced Cytotoxicity And Apoptosis By All Trans Retinoic Acid Atra Through Downregulation Of Survivin Birc5 Mcl 1 And Ltbeta R In Hormone And Drug Resistant Prostate Cancer Cell Line Du 145, Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2008, 1756-9966, 27, 1, 37.

E. CENGİZ, U. A. ŞANLI, G. GÖRÜMLÜ, Ç. ERTEN, M. K. GÜL, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Ş. B. KARACA, H. ATMACA İLHAN, S. UZUNOĞLU, B. KARABULUT & R. USLU, Profiling Of Angiogenic Cytokines Produced By Hormone And Drug Refractory Prostate Cancer Cell Lines Pc 3 And Du 145 Before And After Treatment With Gossypol, EUROPEAN CYTOKINE NETWORK, 2008, 1148-5493, 19, 4, 176-184.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0