



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

SERÖZ OVER KARSİNOMLARINDA KEMOREZİSTANS
VE PATOGENEZ İLE İLİŞKİLİ YB-1, P-GLİKOPROTEİN,
P53 VE KI-67 BELİRLEYİCİLERİNİN
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL İNCELENMESİ VE
SONUÇLARIN HASTALARIN KLİNİĞİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. EMEL DİLEKÇİ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. SAFFET DİLEK

MERSİN - 2012



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

SERÖZ OVER KARSİNOMLARINDA KEMOREZİSTANS VE
PATOGENEZ İLE İLİŞKİLİ YB-1, P-GLİKOPROTEİN, P53 VE KI-67
BELİRLEYİCİLERİNİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL İNCELENMESİ
VE SONUÇLARIN HASTALARIN KLİNİĞİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. EMEL DİLEKÇİ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. SAFFET DİLEK

Bu tez, BAP-TF CTB (ED) 2012-2 TU kodlu proje olarak
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir

MERSİN - 2012

TEŞEKKÜR

Öncelikle Hipokrat yemininin ve ünvanının gerektirdiği tüm vasıfları fazlasıyla yerine getiren, aralarında fark gözetmeksizin tüm hastalarına aynı ilgi ve özeni gösteren, yaşam ve ölüm çizgisi arasında kalmış sayısız insanın kurtuluşuna gösterdiği özveriler ve deneyimi sayesinde vesile olan, yine sahip olduğu engin bilgi, beceri ve ahlaki değerleri kişisel fark gözetmeksizin tüm asistanlarına eşit şekilde sunan, asistanı olmaktan onur duyduğum her yönü ile örnek alınması gereken değerli hocam sayın Prof. Dr. Saffet Dilek' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Gürkan Yazıcı' ya, tezimin her aşamasında bana büyük desteği olan, bilgi, beceri ve sağlam karakteri ile bizlere örnek olan ağabeyim Yard. Doç. Dr. Hüseyin Durukan'a, yine tezimi hazırlarken yardımlarını benden esirgemeyen Doç. Dr. Umut Dilek'e ve eğitimimde emeği olan hocalarıma teşekkür ederim.

Ayrıca 5 yıllık meşakkatli bu yolda her zaman yanımda olan, içinde kötülüğe dair hiçbir iz olmayan, her zaman iyiyi düşünen, her türlü zorluğu birlikte aştığım, en büyük desteğim, eş kıdemlim ve kardeşim Dr. V. Ali Mercan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca aynı çalışma ortamında çalıştığım yardım ve dostluklarını benden esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personellerimize de teşekkür ederim.

En önemlisi üzerimde büyük emekleri olan, tüm zorluklarımda bana kol kanat geren, yanımda olamasalar da varlıklarını her zaman hissettiğim, bana her zaman değerli olduğumu hissettiren, sırtımı dayandığım en büyük güvencem ve hazinem sevgili annem, babam ve kardeşlerime sonsuz şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Overlerin Anatomisi	8
2.2. Overlerin Histolojisi	9
2.3. Overlerin Embriyolojisi	9
2.4. İnsidans ve Epidemiyoloji	10
2.5. Risk Faktörleri	10
2.6. Etiyoloji ve Patogenez	
2.6.1. Fathalla'nın sürekli ovulasyon teorisi	12
2.6.2. Pelvik kontaminasyon teorisi	12
2.6.3. Gonadotropin teorisi	13
2.7. Semptom ve Bulgular	13
2.8. Tarama	14
2.9. Patoloji	
2.9.1. Seröz kistadenokarsinom	15
2.9.2. Müsinöz epitelyal over kanseri	15
2.9.3. Endometrioid epitelyal over kanseri	16
2.9.4. Berrak hücreli (clear cell, mezonefroid) over kanseri	16
2.9.5. Transisyonel hücreli (brenner) over kanseri	16
2.9.6. İndiferansiye over tümörleri	17
2.9.7. Mikst tümörler	17
2.9.8. Az diferansiye tümörler	17

2.10. Yayılım Yolları	17
2.11. Epitelial Over Kanserinde Tedavi	18
2.11.1. Evreleme cerrahisi	19
2.11.2. Sitoredüktif cerrahi	20
2.11.2.1. Primer sitoredüktif cerrahi	20
2.11.2.2. İnterval sitoredüktif cerrahi ve neoadjuvan kemoterapi	22
2.11.2.3. Sekonder sitoredüktif cerrahi	22
2.11.3. Sekond look laparotomi (SLL)	23
2.11.4. Kemoterapi	23
2.12. Prognoz	25
2.12.1. Patolojik prognostik faktörler	25
2.12.2. Klinik prognostik faktörler	27
2.12.3. Biyolojik prognostik faktörler	27
2.13. Kemorezistans	27
2.13.1. İlaç transportundaki değişimler	28
2.13.1. p-gp	30
2.13.1. YB1	33
2.13.2. İlaç inaktivasyonu	35
2.13.3. İlaç hedeflerinin değişmesi	36
2.13.4. DNA tamir bozukluğu	37
2.13.5. Büyümenin uyarılması	37
2.13.6. Hücre siklusunda kontrol noktalarında fonksiyon kaybı	38
2.13. Ki-6	39
2.13.7. Apoptozisi indükleyen kemoterapötik etkinin inhibisyonu	40
2.13.7. P53	41

3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	75
7. KAYNAKLAR	76
8. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	94
9. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	96
10. TABLOLAR DİZİNİ	98

ÖZET

Jinekolojik kanserler içerisinde en ölümcül olan over kanserinde kemorezistans prognozunu en önemli belirleyicisidir. Bu nedenle over kanserli hastalarda prognozu düzeltmenin en etkin yolu, kemoterapi etkinliğini arttıracak yöntemlerin geliştirilmesi olacaktır.

Bu çalışmada opere edilmiş olan seröz over kanserli hastalarda evre, rezidüel tümör boyutu, asit varlığı ve lenf nodu metastazı varlığı belirlendi. Hastaların parafin bloklarından elde edilen örnekleri anti-YB1, anti-p-gp, primer Ki-67 antikoru ve primer p53 antikoru ile immünohistokimyasal olarak boyandı. Tüm bu parametrelerin hastaların kemoterapi yanıtlarıyla ilişkisi incelendi.

Rezidüel tümör boyutu ve asit varlığı tek yönlü varyans analizinde kemoterapi direnci ile ilişkili bulundu ($p=0,007$ ve $p=0,001$). YB1 ve p53 pozitifliği de tek yönlü varyans analizinde kemoterapi direnci ile ilişkili bulundu ($P=0,025$ ve $p=0,023$). Buna ek olarak rezidüel tümör boyutu tek yönlü varyans analizinde intrinsik rezistans ile ilişkili bulundu ($p=0,009$). YB1 pozitifliği ve p53 pozitifliği tek yönlü varyans analizinde intrinsik ve edinilmiş rezistansı göstermede istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,049$ ve $p=0,033$). Çok yönlü varyans analizinde ise kullandığımız evre, rezidüel tümör boyutu, asit mevcudiyeti, lenf nodu metastazı, YB1, p-gp, Ki-67 ve p53 belirteçleri kemorezistans ile ilişkili bulunmadı. YB1 ile p-gp ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,047$).

Sonuç olarak YB1 ve p53, primer kemoterapiye başlamadan önce hastada platin grubu ilaçlara intrinsik direnç mevcut olduğunu ve bu hastalarda platin grubu ilaçlar verileceği zaman primer kemoterapiye edinilmiş direnç gelişeceğini gösterdi. Ayrıca YB1'in p-gp düzeylerini artırarak paklitaksel direncine de katkı sağladığı saptandı. Tüm bu bilgiler ışığında, bu parametreler kullanılarak henüz primer kemoterapiye başlamadan önce daha etkin bireyselleştirilmiş kemoterapi seçenekleri ile prognoza katkı sağlanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kemorezistans, Ki-67, p53, p-glikoprotein, YB1

SUMMARY

Chemo-resistance is the most important determinant of prognosis in ovarian cancer which is the most lethal one among gynecological cancer types. So, the most effective way of improving prognosis in patients with ovarian cancer will be development of techniques which will increase the effectiveness of chemotherapy.

In this study; stage, residual tumor mass, presence of ascites and presence of lymph node metastasis was determined in operated patients with serous ovarian cancer. Tissue samples were stained immunohistochemically with anti-YB1, anti-p-gp, primary Ki-67, and primary p53 antibodies. Relationship between these parameters and chemotherapy responses of the patients were examined.

Residual tumor mass and presence of ascites were found to be related to resistance to chemotherapy in ANOVA ($p=0,007$ ve $p=0,001$). YB1 and p53 positivity were found to be related to resistance to chemotherapy in ANOVA ($p=0,025$ ve $p=0,023$). In addition to this, residual tumor mass was found to be related to intrinsic resistance in ANOVA ($p=0,009$). YB1 positivity and p53 positivity were found to be statistically significant in demonstration of intrinsic and acquired resistance ($p=0,049$ and $p=0,033$ respectively). However, stage, residual tumor mass, presence of ascites, lymph node metastasis, YB1, p-gp, Ki-67, and p53 markers were not found to be related to chemo-resistance in multivariate analysis of variance. Also, there was significant relation between YB1 and p-gp expression ($p=0,047$).

As a result, YB1 and p53 positivity predicted the presence of intrinsic resistance, and eventual development of acquired resistance to platin based chemotherapy in those patients prior to chemotherapy administration. Additionally, YB1 was found to have contribution to resistance to paclitaxel via increasing p-gp levels. In light of all these information, utilizing these parameters before the administration of primary chemotherapy may enhance prognosis via providing more effectively individualized chemotherapy options.

Key words: Chemo-resistance, Ki-67, p53, p-glycoprotein, YB1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Jinekolojik malign tümörlerin % 27' sini oluşturan malign epitelyal over tümörleri, bu malignitelere bağlı ölümlerin % 53' ünden sorumludur. Overlerin malign epitelyal karsinomlarının büyük çoğunluğu (%50-75) seröz kanserlerdir.

Over karsinomlarının prognozu; tüm tıbbi bilgi birikimine ve tıp teknolojisindeki ilerlemelere rağmen son otuz yılda çok az iyileştirilebilmiştir. Bunun en önemli nedenlerinden birisi, hastalığın doğası gereği ve lokalizasyonuna bağlı olarak ancak ileri evrelerde tanı konulabilmesidir. Hastalık % 75 oranında ileri evrede teşhis edilmektedir. Overlerde lokalize ve erken evre gibi gözükken olguların bile % 20' sinde over dışı yayılım ve okkült metastazlar vardır. Bu bilgilerin ışığında hastaların çoğunluğunun, evreleme cerrahisi veya maksimal sitoredüktif cerrahi sonrası platin bazlı adjuvan kemoterapiye ihtiyacı olduğu açıktır.

Primer cerrahi tedavi sonrası olguların primer standart platin bazlı kemoterapiye yanıtları oldukça yüksek (%70) olmasına rağmen, % 80' inde zaman içerisinde rekürrens oluşmaktadır. Bazı hastalarda tümör kemoterapiye yanıt vermemekte, bazılarında ise yanıt verdiği halde sonradan direnç geliştirmektedir. Sonuç olarak, bu hastalarda hastalığın progrese olması veya erken rekürrens gelişmesi toplam sağkalım (overall survey, OS) ve hastalıksız sağkalım (progression free survey, PFS) sürelerini kısaltmaktadır. Bu nedenle, over kanseri tedavisinde kemoterapiye yanıtızsızlık ve zamanla gelişen rezistans prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biri gibi gözükmektedir.

Günümüzde over kanserli hastaların kemoterapi yanıtlarını önceden belirleyebilecek bir yöntem henüz tanımlanmamakla beraber bu konuda çalışmalar devam etmektedir. Bizim çalışmamızın amacı, seröz over kanserlerinde kemorezistans ile ilişkili YB1, p-glikoprotein, P53 ve Ki-67 gibi belirleyicilerin immünohistokimyasal sonuçları ile hastaların klinik kemoterapi yanıtlarını karşılaştırmak ve kemorezistans olasılığını öngörmeye tek başlarına veya panel olarak bu belirleyicilerin yerini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Overlerin Anatomisi

Over, dişi üreme hücresini (ovum) ve steroid yapısında dişi üreme sistemini düzenleyen hormonları oluşturan badem şeklinde bir çift üreme organıdır. Over; grimsi pembe renkte, 2,5-5 cm uzunluğunda, 1,5-3 cm kalınlığında, 0,7-1,5 cm boyutlarındadır. Boyutları aktivite durumlarında ve oral kontraseptif kullanımı gibi supresyon durumlarında değişebilir. Over; pelvis minörün dış duvarında, önde oblitere olmuş arteria umbilicalis, arkada üreter ve A. İliaca interna ile sınırlanmış olan, fossa ovarii denilen çukurun içinde yerleşmiştir. Her iki over medialden uterusu uteroovarian ligament ile bağlıdır. Lateralde ise, içerisinden ovarian ven ve arter geçen infundibulopelvik ligament ile pelvik yan duvara bağlıdır. Aortun bir dalı olan ovaryan arter, infundibulopelvik ligament üzerinden overin mezoovaryal sınırında uterin arterin ovaryan dalı ile anastomoz yapar ve buradan çıkan yaklaşık 10 arteryal dal ile over hilusundan medullaya girer¹. Overin venleri arterleri takip ederek hilusta bir araya gelip pleksus oluşturarak ovaryan venlere drene olurlar. Sağ ovaryan ven inferior kaval vene, sol ovaryan ven renal vene drene olur^{1,2}. Overlerin lenfatikleri damarlardan bağımsız olarak stromada ilerleyip hilusta pleksus yaparak kan damarlarına yakın seyrederek. Mezoovaryuma 4-8 efferent girer ve burada tuba ve uterustan gelen dallarla subovaryan pleksusu oluştururlar. Buradan çıkan dallar böbreğin alt polü hizasında üst paraaortik lenf nodlarına drene olurlar. Aksesuar lenfatikler subovaryan pleksusu bypass ederek broad ligamanı üzerinden internal iliak, eksternal iliak ve interaortik lenf nodlarına ya da round ligamanı üzerinden iliak ve inguinal lenf nodlarına drene olurlar^{1,2,3}. Overlerin yüzeyi genelde serbesttir. Ancak mezoovarium vasıtasıyla ligamentum latum ile bağlantısı mevcuttur. Overler erişkinlerde periton ile örtülü olmadığı için yüzeyleri parlak değildir. Dıştan tunika albuginea ile sarılmıştır. Yaş ilerledikçe zar kalınlaşır.

2.2. Overlerin Histolojisi

Overler, ite medulla ve dışta korteks bölgelerini içerirler. Medulla daha açık renk ile boyanan dar bir bölgedir. Zengin kan ve lenf damarları, sınırları, az miktarda elastik lifler ve düz kas hücrelerini içeren gevşek bağ dokusu yapısındadır. Korteks, medullayı dıştan sarar. İnce kollogen liflerden ve iė biçimi fibroblast benzeri hücrelerden zengin sıkı bağ dokusudur. Over foliküllerini içerir. Follikül etrafında düz kas hücreleri bulunur. Medulla ile korteks arasında belirgin bir sınır yoktur. Hilusta korteks kesintiye uğrar ve mesoover medullaya doğru devam eder. Küçük düzensiz kanal kalıntıları olan rete overiler bu bölgede bulunabilirler. Diğer büyük epiteloid hücre türü hilus hücreleridir. Over hilusunda ve mezooverde küçük gruplar halinde bulunurlar. Kolesterol esterlerinden zengin çok sayıda lipid damlaları ve lipofuksin pigmenti ierirler^{1,4}. Overin yüzeyi tek katlı kübik ya da yassı germinal epitle örtülüdür. Epitel, overi döşeyen mesotelyum ile devam eder. Eskiden germinal epitelin ilkel cinsiyet hücrelerinin kaynağı olduğu sanılıyordu. Bugün artık ilkel cinsiyet hücrelerinin gonad dışı bölgeden vitellus kesesinden köken alıp, gonadlara g ettikleri belirlenmiştir. Sıkı bağ dokusu yapısındaki ince tunika albuginea, germinal epitel altında yer alır^{4,5}.

2.3. Overin Embriyolojisi

Embriyonal hayatta overler karın arka duvarında böbreklerin yanında bulunurlar. Sonra da yavaş yavaş pelvise inerler. Embriyonik hayatın 7. haftasına kadar dişi ve erkek embriyodaki gonadlar morfolojik olarak aynıdır. Primordiyal germ hücreleri 4. haftada yolk sak duvarında belirir ve 5-6. haftalarda ürogenital kıvrıma g ederler. rogenital kıvrımın mezodermal (lomik) epiteli gonadın epitelini ve stromasını oluşturmak üzere proliferer olur ve bölünen endodermal kökenli germ hücreleri bu proliferer epitel hücreleri içine overi oluşturmak üzere inkorpore olurlar⁴. Yedinci haftadan sonra primordiyal germ hücrelerinde mayoz bölünmeler gerekleşişir ve etraflarını lomik epitelyal hücreler ile mezonefrik hücre artıkları sarar.

2.4. İnsidans ve Epidemiyoloji

Over kanseri kadınlarda görülen kanserler arasında altıncı en sık kanser tipi olup endometrium kanserinden sonra görülün en sık jinekolojik kanserdir. Kadınlarda görülen kanserler arasında beşinci en sık ölüm nedenidir ⁶. Epitelyal over kanseri en ölümcül jinekolojik kanserdir. Kadınlarda görülen kanserlerin %4' ünü, kadın genital kanserlerinin ise % 27' sini oluşturur^{7,8}. Bir kadının over kanserine yaşamının herhangi bir zamanında yakalanma ihtimali doğduğunda % 1 ile % 1,5 arasındadır, over kanserinden ölme ihtimali ise yaklaşık % 0,5' tir. Epitelial over kanserlerinin %1' i 20 yaş altında, % 85' i 50 yaş üzerinde görülmektedir. 40-44 yaş arasında 15,7/ 100,000 sıklıkla görülürken, yaşla beraber insidans dramatik olarak artar. 50 yaşından sonra 2' ye katlanarak 35/ 100,000 olur. En yüksek insidansa 65-85 yaşları arasında rastlanır, 54/ 100,000 olgu ile pik 75-79 yaşlarında gözlenir. 30 yaş altında epitelyal over kanseri riski çok azdır^{7,8}.

2.5. Risk Faktörleri

Over kanseri gelişimi çok sayıda üreme organı, çevre ve genetik risk faktörleri ile ilişkilidir (Tablo 1). Epitelyal over kanseri gelişimi için en önemli risk faktörü aile öyküsünde meme ve/veya over kanseri varlığıdır. Genel popülasyonda yaşam boyu over kanseri ortaya çıkma riski % 1-2 iken aile bireylerinden birinde over kanseri olan kadınlarda bu risk % 4-5' e yükselmektedir. Aile bireylerinden ikisinin etkilenmesi durumunda, bu risk % 7' ye çıkmaktadır^{9,10}. Over kanserlerinin yaklaşık % 5-10' u; aile öyküsünde meme kanseri, over kanseri veya diğer adenokarsinomlar olan hastalarda görülmektedir¹¹⁻¹⁴ ve bu ailelerin çoğunda kanser riski otozomal dominant olarak geçmektedir¹⁵. Bazı ailelerde otozomal dominant kalıtıma uyacak şekilde birden fazla meme ve/veya over malignitesi izlenmektedir. Bu durum, iki hastalığın temelinde ortak genetik mekanizmaların etkili olduğu düşüncesini de birlikte getirmektedir. Daha sonra yürütülen çalışmalarda ailesel kanser yatkınlığından sorumlu, yüksek penetrasyon gösteren birkaç mutant gen tespit edilmiştir. Genel toplumda bu mutant genlerin sıklığı fazla değildir ve tüm meme ve over kanserlerinin % 5-10' undan sorumludur¹⁶. Aile kanser sendromlarıyla direk

genetik bağlantısı olan kadınlarda hayatları boyunca over kanseri gelişme riski % 50' ye ulaşır¹⁷.

Tablo1: Over kanserleri için risk faktörleri⁹.

Riski arttıran durumlar	Riski azaltan durumlar
Aile hikayesi BRCA 1 mutasyonu BRCA 2 mutasyonu Lynch II/HNPCC İnfertilite Nulliparite Erken menarş Geç menopoz Sigara kullanımı Artmış CA-125 düzeyi	Multiparite Oral kontraseptif kullanımı Histerektomi ve tüp ligasyonu Laktasyon

Hem maternal hem de paternal bağlantılı olarak otozomal dominant geçiş gösteren üç adet ailesel over kanseri sendromu tanımlanmıştır¹⁸.

1) Kalıtsal meme- over kanser sendromu; en sık görülen ailesel sendrom olup genellikle birinci ve ikinci derece akrabalarında kanser hikayesi olan ailelerde görülür. Bu sendrom daha genç hastalarda görülür. BRCA1 ve/veya BRCA2 mutasyonu taşımayan hastalardan ortalama 10 yıl daha genç hastalarda görülür¹⁹. Bu sendrom, tüm kalıtsal sendromların % 65-75' ini oluşturur¹⁸. Genellikle kromozom 17' de yer alan BRCA1 ve kromozom 13' te yeralan BRCA2'deki germ line mutasyonları ile ilişkilidir²⁰.

2) Site spesifik over kanserleri; kalıtsal over kanserlerinin % 10-15' ini oluşturur²¹ ve sadece erken başlangıçlı over kanserlerinde artış olarak tanımlanır. Bu tümöre sahip kadınlar daha genç yaşlarda olup seröz histoloji oranı sporadik olarak izlenen over kanserlerinden fazladır.

3) Herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu (HNKKS, Lynch sendromu tip II); aşikar kolonik polipozis yokluğunda proksimal yerleşimli ve erken yaşta başlayan kolorektal kanserlerle karakterizedir. Kolonik tümörlere ek olarak endometrium, over, mide, ince barsak, hepatobilier traktus, üreter ve mesane tümörleri yer alır. Kalıtsal over kanserleri içerisinde % 10-15 oranında görülür²¹. DNA mismatch tamir genlerinde mutasyon (hMSH-2, hMLH1,

hPMS1, hPMS2) ile ilişkilidir²⁰. Vakaların % 90' ında MSH2 ve MLH1 mutasyonları görülür. Ailesi bu sendromdan etkilenmiş olan kadınlarda yaşam boyu over kanseri gelişme riski ortalama % 12' dir²².

2.6. Etiyoloji ve Patogenez

2.6.1. Fathalla'nın sürekli ovulasyon teorisi

Fathalla, 1971 yılında ovulasyon sırasında over yüzey epitelinin etkilenmesi ve over tümörü gelişimi arasında ilişki olabileceğini ileri sürmüştür. İnsanlardan farklı olarak diğer memelilerde over kanseri çok nadirdir ve bu memelilerde ovulasyon sadece döllenme döneminde görülür. Sık yumurta üretimi olan evcil kümes hayvanlarında overin adenokarsinomu tüm vücutta görülen en sık epitelial tümördür. Ovulasyon, over yüzey epitelinde sürekli travmalara yol açar. Sonuç olarak memelilerde over yüzey epiteli proliferasyona uğrayarak kripler ve papillalar oluşturur, bu değişikliklerin en belirgin olduğu dönem ovulasyondan hemen sonradır. Ovulasyon yokluğu olan, puberte öncesinde ve gonadal disgenezli hastalarda epitelial over neoplazileri çok nadir olarak görülür²³. Her ovulasyonla meydana gelen repetitif travma over kanseri ile sonuçlanabilecek spontan mutasyonlara yol açabilir. Fathalla'nın ovulasyon teorisini destekleyen faktörler arasında düşük parite, geç menopoza, erken menarşe ile over kanseri riskinin artması; gebelik, laktasyon ve oral kontraseptif kullanımı ile riskin azalması yer alır²⁴. Ovulasyonu suprese eden faktörler over kanseri riskini azaltır, fakat sürekli devam eden ovulasyon riski artırır. Over yüzey epitelinin over içinde kalmasının kistadenomların ve kistadenokarsinomların gelişiminde bir mekanizma olduğu öne sürülmüştür. Yüzeyden ayrı inklüzyon kistlerinin oluşması sonrasında proliferasyon, differansiasyon ve metaplazi gibi olaylar sonucunda malign dönüşüm meydana gelebilir^{25,26}.

2.6.2. Pelvik kontaminasyon teorisi

Epidemiyolojik çalışmalara göre asbest ve talk (en çok çalışılmış olanlar) gibi over kanseri ile ilişkili birçok risk faktörü bulunmuştur. Bu çevresel faktörler overlere asendan yolla ulaşırlar (vajen-serviks-uterus-fallop tüpleri). Asbest varlığı kadın asbest işçilerinde ve erkek işçilerin eşlerinde gösterilmiştir²⁷.

Bunlar over yüzey epitelinde ve diğer mezotelde histopatolojik değişikliklere yol açabilir. Asbest ve talk maruziyeti sonucu over kanseri riskinin artması, tüp ligasyonu ve histerektomi ile riskin azalması bu hipotezi destekler.

2.6.3. Gonadotropin teorisi

Fathalla'nın sürekli ovulasyon teorisi hipo-ovulasyon veya anovulasyon görülen infertilite hastalarındaki over kanseri riski artışını açıklayamaz. Gonadotropin teorisine göre aşırı artmış gonadotropin seviyeleri intraovarian hormon seviyelerinde artışa yol açar, sonrasında proliferasyon ve malign dönüşüm meydana gelir. Feedback inhibisyonun bozulduğu ve gonadotropin seviyelerinin arttığı durumlarda over stroması uyarılır ve sonucunda epitel üzerinde etki yaratan steroid üretimi meydana gelir. Normal over yüzey epiteli FSH ve LH reseptörlerini eksprese eder ve bunlar epitelin proliferasyonu ve büyümesini regüle edebilir; bu reseptörlerin uyarılması epitelyal over kanseri gelişmesinde ve progresyonunda rol alabilir²⁸.

2.7. Semptom ve Bulgular

Epitelial over kanserli çoğu hastada uzun dönem hiçbir semptom görülmez^{29,30,31}. Eğer pelvik kitle mesane ve rektuma bası yapmakta ise sık idrar veya kabızlık şikayeti olabilir^{30,31}. Bazen de hasta, alt batin distansiyonu, baskı, disparanüa gibi ağrı semptomları tanımlayabilir. Rüptür veya torsiyona sekonder ağrı gibi akut semptomlar nadirdir. İleri evre hastalıklarda şikayetler genellikle asit varlığına, omental metastaza veya barsak metastazına bağlıdır. Semptomlar batin distansiyonu, kabızlık, bulantı, iştahsızlık veya erken doyumluk olabilir. Düzensiz veya ağır menstrüasyon kanamaları premenapozal kadınlardaki yakınma olabilmekle birlikte, vajinal kanama postmenapozal kadınlarda da görülebilir.

Epitelial over kanserinin en önemli bulgusu fizik muayenede saptanabilecek pelvik kitledir. Solid, düzensiz, fikse pelvik kitle saptanması over kanserini yüksek ihtimalle düşündürmelidir. Buna ek olarak üst batında kitle veya asit saptanması over kanseri tanısını hemen hemen kesinleştirir. Hastalar

genellikle batin Őikayetlerinden yakındıkları için pelvik muayene yapılmaz ise tümör gözden kaçabilir. Menopoz sonrası en az 1 yıl geçmiŐ hastalarda overler atrofik hale gelmelidir ve palpe edilememelidir. Bu hastalarda herhangi bir palpe edilebilir pelvik kitlenin varlığı postmenopozal palpable over sendromu olarak adlandırıldı ve potansiyel olarak malign olarak kabul edilirdi³². Yeni görüŐe göre, postmenopozal kadınlarda 5 cm' den küçük palpe edilebilir kitlelerin ancak % 3'  malign olarak belirtilmiŐtir ve bu düŐünce deđiŐmiŐtir³³.

2.8. Tarama

Over kanserindeki sağkalım tanı esnasındaki evreye bağlıdır. 5 yıllık sağkalım lokalize hastalıkta % 89, rejyonel metastazda % 36 ve uzak metastazda % 17 düzeyindedir. Tüm evreler göz önüne alındığında ortalama 5 yıllık sağkalım % 37 civarındadır³⁴. İleri evre hastalıkta morbidite ve mortalitenin yüksek olması, erken evre hastalıkta prognozun daha iyi olması nedeni ile over kanserini erken evrede saptayabilecek daha sensitif ve spesifik testlerin bulunması ilgi çekici bir konudur. Bu nedenle son yıllarda, erken tanıya yönelik tarama programlarına ilgi giderek artmaktadır. Ancak taramanın sağkalımı iyileŐtirebilirliđi belirsizdir. Çoğunlukla, fizik muayene, renkli Doppler inceleme ile birleŐtirilmiŐ ya da birleŐtirilmemiŐ ultrasonografi ve biyolojik markerler ve bunların değişik kombinasyonları denenmektedir. Kullanılan testlerin ve tarama yapılan popülasyonun niteliklerine göre tarama programlarının belirleyici değerleri ile ilgili çok değişik sonuçların bildirildiğini görmekteyiz. Pelvik muayene ile asemptomatik 10,000 kadıندان ancak birinde over kanseri tanısı konulabilmektedir ancak yine de pratik bir yöntem olduğundan ve değerli bilgiler verdiğinden rutin olarak uygulanmalıdır. Şu anda mevcut olan üç tarama yöntemi (pelvik muayene, serum CA-125 llmesi ve transvajinal ultrasonografi) over kanserinin teŐhisini koymamakta ancak varlığını düŐündürmektedir. Kesin tanı laparotomi ile elde edilen materyallerin histopatolojik incelenmesi ile konur. Ailesel over kanseri sendromları olan kadınlara yıllık rektovajinal pelvik muayene, CA-125 lm ve ve transvajinal ultrasonografi incelemesi yapılmalıdır. Tarama için soygeçmiŐinde over kanseri hikayesi olmayan sağlıklı kadınlarda detaylı aile anamnezi alınması ve yıllık rektovajinal muayene önerilmektedir. Ancak konuya iliŐkin randomize kontrollü

çalışmaların yetersizliği nedeniyle kesin bir yargıya varmak olası görünmemektedir.

2.9. Patoloji

Epitelyal tümörlerin over yüzeyindeki mezotelyal hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Tümörler hücre tiplerine göre; seröz, müsinöz, endometrioid, berrak hücreli, transizyonel hücreli ve indiferansiye epitelyal kanser ve davranışlarına göre; bening, atipik proliferatif veya malign olarak sınıflandırılmıştır. Atipik proliferatif tümörlerde rekürrens riski düşüktür, invazif implantları olabilir ve sağkalımı düşürebilirler. Malign tümörler rekürrens gösterir, invazyon yapar ve sağkalımı düşürürler³⁵.

2.9.1. Seröz kistadenokarsinom

En sık görülen histolojik tiptir. Tüm over tümörlerinin 1/3' ü, tüm over kanserlerinin % 50' sinden fazlası seröz tiptedir. En sık 45-65 yaş arası görülürler. % 40-60 vakada bilateraldirler ve % 85' i tanı anında ekstraovarian yayılım ile ilişkilidir. Seröz tümörlerin % 50'den fazlası 15 cm çapa ulaşır. Kist boşluğuna doğru uzanımlar gösteren papiller yapılar mevcuttur. Histolojik olarak endosalpingeal epitele benzemektedir. Seröz tümörlerde psammoma cisimcikleri adı verilen irregüler lamellar kalsifikasyonlar olguların % 80' inde bulunur ve iyi prognozla ilişkili olup primer tümör odağında bulunurken metastaz odağında bulunmazlar.

2.9.2. Müsinöz epitelyal over kanseri

Tüm epitelyal over kanserlerinin % 10 'unu oluştururlar. Seröz tümörlerin aksine %10'dan azı bilateraldir. Ortalama çapları 18-20 cm'dir ancak çok büyük boyutlara ulaşabilirler. Tipik olarak koyu akışkan müsinöz salgı içeren multiloküler kistlerdir. Histolojik olarak endoservikal epitele benzemektedir. Çoğu overial müsinöz karsinom intestinal tip hücreler içerdiğinden sadece temel histolojiye dayanılarak gastrointestinal sistemin metastatik karsinomlarından ayrılamayabilir. Primer overial neoplazmlar genellikle serozaya yayılır, nadiren

barsak mukozasına metastaz yaparlar, buna rağmen gastrointestinal lezyonlar sıklıkla lenfatik vasküler yolla direk yayılımla overleri istila ederler.

2.9.3. Endometrioid epitelyal over kanseri

Over kanserlerinde seröz tümörlerden sonra ikinci sıradadır (%15-25). Tümör % 30-50 çift taraflıdır. Histolojik olarak endometriyal adenokarsinoma benzer ve olguların % 20-30' unda primer endometriyal kanser eşlik etmektedir. Bu birliktelik tanısız açıdan metastatik veya eşzamanlı hastalığın ayırımında büyük zorluklar yaratır ancak eşzamanlı primer endometriyal adenokanser olasılığı metastatik hastalık olasılığından fazladır. Ayrıcı tanı prognoz açısından önemlidir. Eş zamanlı over-uterus endometrioid kanserlerinde 5 yıllık sağkalım % 80 iken, ovaryen endometrioid, berrak hücreli, müsinöz, seröz ve transisyonel hücreli kanserlerin endometriyum metastastazı söz konusu olduğunda 5 yıllık sağ kalım % 40 düzeylerinde olur³⁶. Seyrek olarak endometrioid kanser endometriozis zemininde gelişmektedir (%10) ve bu kanserlerde benign-malign geçisi izlenebilir³⁷.

2.9.4. Berrak hücreli (clear cell, mezonefroid) over kanseri

Tüm over kanserlerinin % 10' unu oluşturur, % 40 oranında çift taraflıdır. Tanı sırasında ortalama yaş 57' dir. Berrak hücreli adenokarsinomlarda birçok temel histolojik tip vardır (tübülökistik, papiller, solid vs)³⁸. Tümör berrak hücrelerden ve çekirdeği sitoplâzma üst sınırına yakın olan kabara çivisi hücrelerinden oluşur. Bazı fokal alanlarda endometriozis ve endometrioid karsinom saptanır. Overde görülen berrak hücreli karsinom, histolojik olarak uterustakine veya in utero dietilstilbestrole (DES) maruz kalan genç hastaların vajenindekine benzer. Hiperkalsemi ve endometriyozis ile en sık birliktelik gösteren tümörlerdir³⁹.

2.9.5. Transisyonel hücreli (brenner) over kanseri

Tüm over tümörlerinin % 2' sini oluşturur. Mesanenin low-grade transisyonel kanserine benzeyen hücrelerden oluşmaktadır. Hastalık overlerde sınırlı ise prognoz iyidir ancak genelde ileri dönemde tespit edilmektedir. Bu tümörler en sık müsinöz tümörlerle olmak üzere diğer epitelyal tümörlerle

birliktelik gösterir ve eğer epitelyal over kanserine eşlik ediyorsa prognoz kötüdür. Saf formlarında, benign Brenner elemanları izlenmez, daha invaziv ve agresif olmalarına karşın kemoterapiye yanıtı en iyi olan indiferansiye over kanseridir ³⁹.

2.9.6. İndiferansiye over tümörleri

Epitelyal neoplazmların % 10' undan azını teşkil ederler. Diğer histolojik gruplardan herhangi biri altında sınıflandırılmasını sağlayacak ayırteci bir mikroskobik özelliği olmayan neoplasmlardır.

2.9.7. Mikst tümörler

Birden fazla histolojik tipi barındırırlar. Seröz epitelyal komponentin bulunması prognoz açısından daha kötüdür.

2.9.8. Az diferansiye tümörler

Over kanserlerinin % 14' unu oluşturur ve genelde tanı anında ekstraovaryen yayılım gösterir. Prognozları kötüdür.

2.10. Yayılım Yolları

Over kanseri overlerin dışına yayıldığında bunu genellikle malign hücrelerin peritoneal kaviteye eksfoliasyonu veya lenfatik yayılım ile gerçekleştirir. Over kanseri yayılım yolları arasında lenfatik yayılım, direk invazyon, hematogen yayılım, eksfoliasyon yer alır. Retroperitoneal lenf nodu tutulumu aşikâr peritoneal tutulum olmadan gerçekleşebilir. Olguların evresi arttıkça lenf nodu tutulum oranı da artmaktadır⁴⁰ (Tablo 2). Overlerin majör lenfatik drenajı sefalik yönde aortik nodlara infindibulopelvik ligamentler aracılığı ile olur. Bu yol aracılığı ile nadir olarak supraklaviküler lenf nodu tutulumu da meydana gelebilir. Virchow nodu denir ve bu sol taraftadır, bunun nedeni ise torasik duktusun sol jügüler venöz açığa dökülmesidir. Diğer bir lenfatik drenaj yönü ise ligamentum latum aracılığı ile iliak lenf nodlarına olur. Uterin cornu ve tubal lenfatikler ise round ligament aracılığı ile inguinal lenf nodlarına ulaşır.

Over kapsülü içinde bilinmeyen bir büyüme evresinden sonra, tümör kapsülü aşar ve direk yayılım veya eksfoliasyonla komşu organ tutulumları meydana gelmeye başlar. Eksfoliye olan malign hücreler peritoneal kavite

içinde peritoneal sıvı dolaşımına uygun olarak yayılırlar. Parietal ve visseral peritona implante olan tümör hücreleri nodüller halinde büyümeye başlar. Eksfoliasyon sonucu sık tutulan bölgeler arasında intestinal seroza, omentum, parakolik boşluklar, genellikle sağda olmak üzere subdiyafragmatik bölge yer alır. Eksfoliasyon sonucu milier karsinomatoz meydana gelebilir, bu ileri evre hastalığın karakteristik özelliğidir. Parankimal organlara ve kemiğe ileri evre hastalıkta nadir olarak metastaz görülür⁴¹.

Tablo 2: Evrelere göre lenf nodu tutulumu⁴⁰.

Evre	Lenf nodu (%)
Evre I	24
Evre II	50
Evre III	74
Evre IV	73

2.11. Epitelial Over Kanserinde Tedavi

Hastanın tedavisini yönlendiren çeşitli faktörler mevcuttur. Yaş, performans durumu, tümör yaygınlığı, fertilitte arzusu, histolojik subtip ve grade tedaviyi yönlendiren en önemli faktörlerdir. Epitelial over kanserinde yeri kesinleşmiş standart tedavi şekli cerrahi ve adjuvan kemoterapidir. Bunun yanında terminal dönemde ve performans durumu iyi olmayan hastalarda destekleyici tedavi de unutulmamalıdır. Over kanseri şüphesi olan bir hastada cerrahinin sağladığı çeşitli faydalar mevcuttur. Bunlar; over kanseri tanısının doğrulanması, cerrahi evreleme ile hastalığın yayılımının belirlenmesi, ilerlemiş evrede maksimum sitoredüktif cerrahinin uygulanmasıdır. Cerrahi tedavinin temel amacı geride makroskopik hastalık bırakılmamasıdır. Standart prosedür erken evre hastalıkta; total abdominal histerektomi, bilateral salpingoofarektomi, infrakolik omentektomi, appendektomi, bilateral pelvik-paraaortik lenfadenektomi yapılmasıdır (evreleme cerrahisi). İleri evre hastalıkta ise yapılması gereken tümöral debulking'dir^{42,43} (evreleme cerrahisine ek olarak). Primer cerrahi tedavi sonrası Evre Ia-Ib G1-2 hastalar dışında paklitaksel veya dosetaksel ile sisplatin veya karboplatini içeren ikili kombinasyon tedavisi günümüz için standart primer kemoterapi şekli olarak kabul edilmektedir.

2.11.1. Evreleme cerrahisi

Evreleme cerrahisi sırasında vertikal median insizyon kullanılır. Asit-peritoneal yıkama mayisinden sitoloji için örnek alınarak gönderilmelidir. Omentum sık yayılım yeri olduğu için tutulum olmasa dahi çıkarılmalıdır. Yayılım olmadığında infrakolik omentektomi yapılabilirse de şüpheli tutulum olduğunda mutlaka total omentektomi yapılmalıdır. Over kanserinde uygulanan FIGO evrelemesi Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3: Over kanseri FIGO evrelemesi.

<p>EVRE I: Tümör overlere sınırlı IA: Tümör tek overe sınırlı; kapsül intakt; over yüzeyinde tümör yok; asit sıvısında veya periton yıkama sıvısında malign hücre yok. IB: Tümör her iki overde sınırlı, kapsül intakt, asit sıvısı veya periton yıkama sıvısında malign hücre yok. IC: Tümör Evre IA veya IB ve bir veya her iki overin yüzeyinde tümör var veya kapsül rüptüre veya asit sıvısı veya periton yıkama sıvısında malign hücre mevcut.</p>
<p>EVRE II: Tümör bir veya her iki overi tutmuş ve pelvis içine uzanım var. IIA: Uterus ve/veya tüpler üzerinde implantlar veya tümör uzanımı mevcut, asit sıvısı veya periton yıkama sıvısında malign hücre yok. IIB: Uterus ve tüpler dışındaki pelvik dokulara uzanım var, asit sıvısı veya periton yıkama sıvısında malign hücre yok. IIC: Tümör Evre IIA veya IIB ve tümör bir veya iki over yüzeyinde veya kapsül rüptüre veya asit sıvısı veya periton yıkama sıvısında malign hücre mevcut.</p>
<p>EVRE III: Tümör tek veya her iki overi tutmuş ek olarak pelvis dışındaki abdominal peritonda patolojik olarak ispatlanmış tümör veya lenf nodu metastazı var. IIIA: Pelvis dışında peritonda mikroskobik peritoneal metastazlar var. IIIB: Pelvis dışında peritonda en büyük çapı 2cm ve altında makroskobik metastazlar var. IIIC: Pelvis dışında peritonda en büyük çapı 2cm’den büyük makroskobik metastazlar var.</p>
<p>EVRE IV: Uzak metastaz var (peritoneal metastazlar dışında) (Not: Karaciğer kapsül metastazı Evre III, karaciğer parankim metastazı Evre IV ve sitolojisinde malign hücre görülmüş plevral efüzyon ise Evre IV olarak sınıflandırılır.)</p>

Palpasyon-inspeksiyonla şüpheli bölge saptanmayan hastalarda rastgele biyopsiler alınmalıdır; bunlar mesanenin peritoneal yansımasından, posterior cul-de sac’tan, sağ ve sol parakolik boşluklardan, subdiyafragmatik yüzeylerden

ve pelvik yan duvarlardan alınmalıdır. Evre I olan hastalarda fertilité arzusu var ise fertilité koruyucu cerrahi yapılabilir. Bu durumda uterus ve kontralateral over korunur. Hasta ailesini tamamladıktan sonra cerrahi tamamlanır.

2.11.2. Sitoredüktif cerrahi

Metastatik over kanseri olan hastalarda cerrahi tedavinin amacı tümör miktarını mümkün olan en küçük boyuta indirmektir. Optimal sitoredüksiyon durumunda rezidüel hastalığın boyutu 1,5-2 cm' nin altındadır, suboptimal sitoredüksiyon durumunda ise rezidüel hastalık 2 cm' nin üzerindedir (bu sınır güncel literatürde 0,5-1 cm' ye çekilmiş durumdadır)⁴⁴. Over kanserinde en önemli prognostik faktör postoperatif rezidüel hastalığın boyutudur. Rezidüel hastalığın boyutunun postoperatif tedaviye yanıtta da belirleyici bir rolü vardır. Seçilmiş olgularda sitoredüksiyon; primer sitoredüksiyon, interval debulking veya sekonder sitoredüksiyon şeklinde yapılabilir.

2.11.2.1. Primer sitoredüktif cerrahi

Sitoredüktif cerrahi veya debulking cerrahi tanımıyla metastatik over kanseri hastasında mümkün olduğunca en fazla tümör yükünü azaltan cerrahi tanımlanmaktadır. Erken çalışmalar cerrahinin tam olarak yapılması veya rezidüel tümör oranı ile sağkalım arasında ilişki ortaya koymuşlardır. Dönüm noktası olan bir yayında Griffiths ve ark. rezidüel tümör çapı ile sağkalım arasındaki ters ilişkiyi gösterdi. 1,5 cm çapından daha az rezidüel dokusu olan hastaların, 1,5 cm çapından büyük rezidüel dokusu olanlara kıyasla belirgin olarak daha iyi sağkalıma sahip olduklarını saptamıştır⁴⁵. Daha sonraki çalışmalar da bu bulguları doğrulamıştır. Bir çok çalışma yüksek bir hasta yüzdesinde optimal sitoredüktif cerrahinin başarısını göstermektedir. Sitoredüktif cerrahi ile ilişkili morbidite ve mortalite analiz edilmiştir. Bu çalışmalar genellikle % 2' nin altında mortalite oranını yansıtmaktadır. Çalışmalar göstermektedir ki; optimal sitoredüktif cerrahi, evre IV overyan kanserli olgularda dahi sağkalımda avantaj sağlamaktadır. Sitoredüktif tedavi tabii ki vakum olarak düşünülmemeli ve rezidüel tümörün postoperatif tedavilere

cevabını da içermelidir. Sitoredüktif cerrahinin birçok yararlı etkileri mevcuttur (Tablo 4).

Tablo 4: Sitoredüktif cerrahinin yararlı etkileri⁴⁶.

- Kemoterapi etkinliğini artırır (büyüme fraksiyonu arttığı için).
- Kemorezistan tümör hücrelerinin gelişimini azaltır.
- Hastalığın olağan seyrini durdurur.
- Gastrointestinal fonksiyonları yeniden sağlar.
- Kemoterapötik ilaçlar tarafından ulaşılamayan nekrotik bölgelerin çıkarılmasını sağlar.
- Nütrisyonel durumun ve performans statusunun düzelmesini sağlar.
- Kemorezistans geliştirmiş olan hücrelerin çıkarılmasını sağlar.
- Büyük tümör kitlesi çıkarıldığı için hastanın immünokompetansı artar.

Hem radyoterapi hem de kemoterapi çalışmaları minimal rezidüel hastalığı olan hastalarda yüksek cevap oranı olduğunu göstermiştir.

Büyük tümör kitlelerinin zayıf perfüze olduğu, sitotoksik ajanların da ulaşamadığı anoksik alanlar içerdiği temel çalışmalarla desteklenmişlerdir. Buna ek olarak büyük tümörler daha fazla oranda dinlenme fazında hücre içermektedirler. Bu çoğalmayan hücreler sitotoksik ajanlara daha az duyarlı olabilirler. Skipper ve ark. kemoterapötik ajanların kanseri eradike etme yeteneğinin hem ilacın dozuna hem de mevcut hücrelerin sayısına bağlı olduğunu vurgulayarak fraksiyonel hücre öldürme hipotezini desteklemiştir⁴⁷. Verilen ilaç dozu her uygulamada sabit hücre fraksiyonunu öldürmektedir. Yine de hücre onarım mekanizması, tümör heterojenitesi, G0 fazındaki hücre fraksiyonu ve ilaç rezistansının gelişmesi gibi belli faktörler bu olayı etkisiz kılmaktadır. Goldie ve Coldman, tümörlerin intrinsek spontan mutasyon oranlarını ve uzun süre tedavi edilmeyen büyük tümörlerin teorik olarak antikanser ilaçlara rezistan hücre ihtiva etme olasılığının daha fazla olduğunu göstermişlerdir⁴⁸. Öyleyse ilerlemiş overyan kanserli hastalara bile optimal debulking uygulanabilir, küçük rezidüel tümör kitleleri nihayi tedaviyi başarısız kılan ilaç direçli hücreler içerebilir.

2.11.2.2. İnterval sitoredüktif cerrahi ve neoadjuvan kemoterapi

Geçen son iki dekatta neoadjuvan kemoterapiyi takip eden interval debulking (birkaç siklus kemoterapi sonrası uygulanan primer sitoredüktif cerrahi) kavramı gelişmiştir. Bu yaklaşım 1970 'lerin sonlarına doğru belli hasta alt gruplarında bildirilmeye başlanmıştır. Cerrahi ve cerrahi olmayan biyopsi uygulamasından sonra onkoloğa refere edilen hastalar, ilk bakışında beraberinde morbiditeyi arttıran hastalığı olanlar veya masif effüzyona bağlı genel durumu iyi olmayıp cerrahi için kötü aday olanlar bu gruptadır. Bununla beraber bu yaklaşım tüm ileri evre epitelyal over kanserli hastalar veya suboptimal rezeke edilebileceği düşünülen belli alt gruplar için potansiyel alternatif tedavi olarak seçilebilir. Bu çeşit bir yaklaşımın potansiyel faydası nutrisyonel olarak daha iyi durumda olan, daha küçük tümörü olan hastaların sağlanması ile azalmış perioperatif risktir.

2.11.2.3. Sekonder sitoredüktif cerrahi

Sekonder sitoredüksiyon rekürrens durumunda, standard tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, pozitif sekond look laparotomi (SLL) sonucu olanlarda ve ilk cerrahi sırasında optimal redüksiyon yapılamayanlarda uygulanabilir. Sekonder sitoredüksiyon yapılan hastalarda kötü prognozu gösteren çeşitli faktörler mevcuttur (Tablo5).

Tablo 5: Sekonder sitoredüksiyon yapılan hastalarda kötü prognozu gösteren faktörler⁴⁹.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">-Primer cerrahi sonrasındaki rezidüel hastalığın boyutu-Hastalısız yaşamın bir yıldan kısa olması-Rekürrens sırasındaki tümör boyutu-Asit varlığı-Sekonder sitoredüksiyon sonrasındaki rezidüel hastalık-Mezenterik hastalığın varlığı-Performans statusunun kötü olması |
|--|

2.11.3. Sekond look laparotomi (SLL)

Sekond look laparotomi klinik olarak remisyonda olan hastalarda peritoneal kaviteyi eksplore etmek için yapılır. SLL, bilinen tanı yöntemleriyle hastalık gösterilemeyen, hastalık semptomu olmayan ve primer cerrahiyle beraber adjuvan kemoterapisini almış olan hastalara yapılır⁵⁰. Geçmişte gizli hastalığı gösterecek uygun yöntemler olmadığı için SLL çok daha sık kullanılırdı. PET (positron emission tomography) gibi görüntüleme yöntemleri klinik kullanıma girmesine rağmen günümüz için tersi tamamen doğru değildir. SLL hem tanı hem de tedaviyi yönlendirmek için kullanılabilir. Bu prosedürün yeri tartışma konusu olmaya devam etmektedir. SLL sağkalıma katkıda bulunmadığı halde prognozu değerlendirme ve eksperimental araştırmalar için çok değerlidir ve tedavinin başarısını değerlendirmede altın standarttır⁵¹.

2.11.4. Kemoterapi

Kemoterapi, özellikle çoğalan hücrelere karşı seçici öldürücü etkileri olan, doğal veya sentetik kimyasal, biyolojik ajanlar ve hormonlarla yapılan tedavi şeklidir. Kemoterapi prensiplerini ve nasıl etki ettiklerini anlamak için öncelikle normal yaşam döngüsünün (hücre siklusu) bilinmesi çok önemlidir. Yaşam döngüsünün başlıca 5 önemli fazı vardır. Bunlardan G0 fazı, mitoz sonrası hücrelerin dinlendikleri ve hücre bölünmesine aktif olarak katılmadıkları devredir. Bu fazda kemoterapötik ajanların etkisi yok denecek kadar azdır. G1 fazı, uyarılma sonucunda başlar. Hücre üremesi için gerekli olan RNA, enzimler ve diğer proteinler sentez edilir. Hücre bu dönemde kemoterapiye hassastır. S fazında yeni DNA sentez edilir, hücre bölünmeye hazırlanır. Hücre bu fazı etkileyen ilaçlara hassastır. G2 fazı, mitoz için gerekli protein ve RNA sentez hızının arttığı fazdır. M fazı ise mitoz fazıdır. Dört safhada iki yeni hücre oluşur. Bu iki yeni hücre ya yaşam döngüsüne girer (G1) ya da kemoterapiye dirençli olarak G0 fazında istirahate çekilirler.

Aslında kanser hücreleri ve normal hücreler benzer hücre sikluslarına sahiptirler. Kanser hücresiyle normal hücre arasındaki en önemli fark, kanser hücrelerinde proliferasyonu frenleyen mekanizmanın bulunmaması ve organizmayı ölüme götüren duraksız bir proliferasyon içinde olmasıdır.

Kemoterapötik ajanlar en fazla hücreler proliferatif dönemde iken etkilidirler. Bu bilgi ilaçların geliştirilmesi sırasında önem taşımaktadır. Çünkü yaşam döngüsünün bir fazına spesifik etki eden ilaçlar (faz spesifik ilaçlar) yada bütün fazlara etkili (faz spesifik olmayan) ilaçlar geliştirilebilir. Yaşam döngüsünde faz spesifik olmayan kemoterapötik ilaçlar, özellikle alkilleyici ilaçlar ve platinum deriveleridir ki, G0 fazındaki hücrelere karşı da etkilidirler ve sadece aktif olarak bölünen hücrelere değil yavaş büyüyen tümörlere de kısmen etkili bulunmuşlardır. Kemoterapötik ilaçlar; hücre siklusuna etkilerine, orjin ve etki mekanizmalarına göre değişik şekillerde sınıflandırılmaktadır. Kemoterapötik ilaçları hücre siklusuna etkilerine göre iki grupta inceleyebiliriz:

1- Hücre siklusuna bağımlı ilaçlar;

-S fazına dönük ilaçlar (Antimetabolitler) : Hücre metabolizmasını ve DNA sentezini bozarak etki ederler. Methotrexate, 5-Flourouracil, Cytarabine, Procarbazine, 6-Tyoguanin, 6-Mercaptopurine gibi.

-M fazına dönük ilaçlar (Bitki alkaloidleri) : Ana hücreden iki yavru hücre oluşmasını engellerler. Vincristine, Vinblastine bu gruptandır.

-G2 fazına dönük ilaçlar (Antitümör antibiyotikler) : RNA, DNA ve protein sentezini etkilerler. Bleomisin, Acyctinomycin-D, Daunorubisin gibi.

2- Hücre siklusundan bağımsız ilaçlar;

-Alkilleyici ajanlar: Hücre çekirdeğini, DNA ve RNA sentezini etkilerler. Hızlı çoğalan hücrelerin ölümüne yol açarlar. Nitrojen mustard, Cyclophosphamide, Procarbazine gibi

-Hormonlar: Tümör ortamını değiştirerek büyüme ve çoğalmayı engellerler, protein sentezini bloke ederler. Estrojenler, Kortikosteroidler gibi.

-Antibiyotikler: DNA replikasyonunu bozarlar. Adriamisin gibi.

Ayrıca orijin ve etki mekanizmalarına göre de sınıflandırılırlar; antimetabolitler, alkilleyici ajanlar, antitümör antibiyotikler, mitotik ağ inhibitörleri (bitki alkaloidleri), sınıflandırılmayan ajanlar gibi.

Bu grupların dışında hormonal ajanlar, biyolojik cevabı modifiye eden ajanlar (BRM), monoklonal antikorlar ve gen tedavileri de kanser tedavisinde kullanılmaktadır.

2.12. Prognoz

Diğer tüm kanserlerde olduğu gibi over kanserinde de bazı prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bu prognostik faktörler; patolojik faktörler, biyolojik faktörler ve klinik faktörlerdir.

2.12.1. Patolojik prognostik faktörler

Tümörün evresi, grade ve histolojisi, asit varlığı, postoperatif rezüel hastalığın boyutu, lenf nodu metastazı bu grup içerisinde. Tümör histolojisi genellikle prognostik olarak önemli değildir. Fakat yine de histolojisi şeffaf hücreli veya küçük hücreli tümör ise kötü prognozla birlikte. Ayrıca diğer sık görülen histolojik tiplerle karşılaştırıldığında seröz tümör histolojisi olan hasalarda mortalite 1,7 kat daha fazladır²⁴. Hücresel anaplazinin derecesi, hücresel özelleşmenin yapısı ve özelleşmiş hücre oranı ile tanımlanan grade prognostik olarak önemlidir (Tablo 6). Tümörler çok heterojen olduğu ve gözlemciler arası çok çelişki olduğu için histolojik derecenin bağımsız bir prognostik değeri tam olarak kanıtlanamamıştır.

Tablo 6: Grade'in 5-yıllık sağkalıma etkisi²⁴.

Evre	Grade I	Grade II	Grade III
Erken evre (I-II)	% 87	% 70	% 64
İleri evre (III-IV)	% 38	% 25	% 19

FIGO evresi 5-yıllık sağkalım ile ters orantılıdır⁵² (Tablo 7). Tüm evreler göz önüne alındığında ortalama 5-yıllık sağkalım % 37 civarındadır³⁴.

Evre I hastalarda en önemli prognostik faktör tümörün grade' dir. Sonrasında sırasıyla yoğun adheyonların varlığı ve asit varlığı gelir. Grade I olup, asit ve yoğun adhezyon yoksa 5-yıllık hastaliksız sağkalım % 98 civarındadır. Erken evre hastalarda şeffaf hücreli tümör histolojisi de kötü prognozu gösterir⁵³. Erken evre hastalarda lenf nodu metastazı oranı % 4-25 arasındadır. Bu verilere göre erken evre over kanseri diğer jinekolojik tümörlerden daha sık olarak lenf nodu metastazı yapmaktadır. Erken evre hastaların 2/3' ünde lenf nodu metastazı hem pelvik hem de para-aortik olarak meydana gelir. Tek taraflı hastalığı olanlarda metastazların % 73,3' ü ipsilateral

olarak görülür. Fakat unutulmaması gereken hastaların % 15,5' inde kontralateral izole lenf nodu metastazı olabileceğidir. Erken evre tümörlerde lenf nodu metastazı en yüksek olan histolojik tip seröz adenokarsinomdur (% 28,2), fakat şeffaf hücreli tipde de lenf nodu metastazı orranı yüksektir (% 14,5)⁵⁴.

Tablo 7: FIGO evrelerine göre 5-yıllık yaşam süreleri⁵².

Evre	Median Yaşam Süresi (ay)	5-yıllık sağkalım
1A	96	92,1 ± 0,9
1B	96	84,9 ± 3,4
1C	96	82,4 ± 2,0
2A	85	67,0 ± 4,3
2B	92,3	56,4 ± 3,6
2C	86,1	51,4 ± 4,5
3A	41,4	39,3 ± 2,8
3B	26,4	25,5 ± 2,6
3C	20,7	17,1 ± 1,4
4	14,7	11,6 ± 0,9

İleri evre hastalarda ise en önemli prognostik faktör rezidüel hastalığın miktarıdır⁵⁵. Rezidüel tümör boyutunun sağkalımı anlamlı bir şekilde azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir (Tablo 8). İleri evre hastalıkta lenf nodu metastazı % 55-75 arasında değişir. İleri evre hastalarda grade ile metastaz arasında ilişki yoktur. Cerrahi sonrası rezidü tümör 2 cm ve üzerinde ise hastaların % 70' inde lenf nodu metastazı saptanır, rezidüel hastalığı olmayanlarda ise % 30 oranında lenf nodu metastazı saptanır. Bu açıdan bakıldığında peritoneal kavite içindeki hastalığın yaygınlığı lenf nodu metastazı oranını belirler gözükmektedir⁵⁴.

Tablo 8: Rezidüel tümör hacmi ve sağkalım.

	Rezidü Tümör	Optimal Cerrahi	Suboptimal Cerrahi
Nejit ⁵⁶	1 cm	40 ay	21 ay
Piver ⁵⁷	1 cm	48 ay	21 ay
Hacker ⁵⁸	1,5 cm	18 ay	6 ay
Vogl ⁵⁹	2 cm	40 ay	16 ay
Delgado ⁶⁰	2 cm	45 ay	16 ay
Conte ⁶¹	2 cm	40 ay	16 ay
Ortalama		39 ay	17 ay

2.12.2. Klinik prognostik faktörler

Hasta özellikleri de prognostik olarak önemlidir. GOG' un çalışması yaş ve performans statusunun önemli olduğunu göstermiştir. Karnofsky indeksi 70'in altındaki hastalarda sağkalım daha uzundur. Bütün evreler göz önüne alındığında 45 yaş altındaki hastalarda 5-yıllık sağkalım belirgin olarak uzundur²⁴. Fakat bu durumun başka bir açıklaması daha vardır; genç hastalarda iyi differansiye tümörlerin daha sık görülmesidir⁶². 45 yaş altında Evre I % 54 oranında görülürken, 55 yaş üzerinde % 24 oranında görülür⁶³.

2.12.3. Biyolojik prognostik faktörler

Günümüzde üzerinde en çok durulan ve çalışmaların hala devam ettiği birçok biyolojik belirteç vardır. Bu prognostik belirteçlerden üzerinde en çok çalışılanlar; her-2 neu (c-erb-B2), p53, ras ve PTEN' dir. Biyolojik belirteçler prognozu belirlemenin yanısıra kemoterapi direncini öngörmek amacıyla da kullanılmaktadır. Bu konuda literatürde yapılan ve devam etmekte olan birçok çalışma vardır. Kemoterapi direnci günümüzde over kanseri tedavisindeki başarısızlığın en önemli nedeni gibi gözükmektedir. Bu nedenle bu direnci öngörmeye bize yardımcı olabilecek belirteçleri saptamak, hastaların sağkalımına katkıda bulunacaktır.

2.13. Kemorezistans

Kanser hücrelerine karşı gelişen çoklu ilaç direnci, kanser hastalarında başarılı kemoterapinin en büyük engellerinden biri olmaya devam etmektedir. İn vitro çalışmalar, hücrelerin bir antikanser ilaca karşı direnç göstermesinin bu ilaçla yapısal benzerliği olmayan antrasiklinler, epipodofilotoksinler, vinca alkaloidler, takanlar gibi diğer ilaçlara karşı çapraz direnç geliştirebileceğini göstermiştir. Bu durum çoklu ilaç direnci (multidrug resistance, MDR) olarak tanımlanmaktadır⁶⁴. Kalıtsal ya da edinilmiş çoklu ilaç direnci, antikanser ilaçların terapötik etkilerini bozar ve buna ek olarak kanser hücrelerini nükse yatkın hale getirir⁶⁵⁻⁶⁷. Özellikle solid kanserlerde olmak üzere hemen her tip

kanserde, MDR kemoterapi başarısını ciddi derecede sınırlandırmaktadır^{66,67}. MDR; hücre içi ilaç birikiminde azalma (ilacın hücre içine girişinde azalma veya hücre dışına atılım işleminde artış), detoksifikasyon işleminde artış, ilaç-hedef ilişkisinde azalma, proliferasyonun artması, apoptozisin engellenmesi ve mikro-çevre ile etkileşim gibi birçok hücrenel süreçlerin sonucunda meydana gelir. İlaç rezistansı kötü prognozu gösteren önemli faktörlerden birisidir. Kanser oluşumunun ve kemorezistansın moleküler mekanizmalarının aydınlatılmaya başlaması ile kanser tedavisinde yeni gelişmeler elde edilmiştir. Kanser hücrelerinin kemoterapötik ajanlara karşı geliştirdikleri direnç birçok farklı yolla gerçekleşir (Tablo 9).

Tablo 9: Kemorezistans mekanizmaları⁶⁸.

- 1) İlaç transportundaki değişimler
- 2) İlaç inaktivasyonu
- 3) İlaç hedeflerinin değişmesi
- 4) DNA tamiri
- 5) Büyümenin uyarılması
- 6) Hücre siklusunda kontrol noktalarında defekt olması
- 7) Apoptozisi indükleyen kemoterapötik etkinin inhibisyonu

2.13.1. İlaç transportundaki değişimler

İlaç rezistansının altta yatan mekanizmaları arasında, ilaç alım ve atım mekanizmalarını içeren hücrenel transport özelliklerinin değişmesi, kanser hücrelerinin kemoterapi toksinlerini elimine etmesi için en önemli basamaklardan birisidir. Nerdeyse bütün kanser hastalarındaki artmış ilaç direncinde, ATP-bağlayan taşıyıcıların (ABC transporter, Adenosine 5'-triphosphate binding cassette) fazla salınımı nedeniyle ilaçların atılımının arttığı gösterilmiştir. Bu ABC transporter'lar plazma membranında yerleşmiştir ve sitotoksik ilaçlar gibi ksenobiyotik (dokuya yabancı) maddeleri dışarı atmaya görevlidirler. Şu ana kadar ABC üst familyasının 30 farklı ATP bağımlı proteini tanımlanmış ve dört alt büyük ve dört alt küçük grubu belirlenmiştir.

Klinik ilaç rezistansında rolü olan ABC transporterları olarak bilinen esas taşıyıcılar; MDR1 protein (MDR1, ABCB1 ya da p-glikoprotein olarak bilinir),

MDR-ilişkili protein 1 (MRP1, ABCC1) ve meme kanser proteini (BCRP, ABCG2) (Tablo 10)⁶⁹. MDR1 geni, p-glikoproteini kodlar. Bu taşıyıcının fazla salgılanması, hücrelerden antikanser ilaçların atılımına neden olur. MDR1 fazla salınımı, çoklu ilaç direncinin en sık rastlanan mekanizmasıdır^{69,74}. MDR1, MRP1 ve BCRP, substrat 'polispesifitesini' etkileyerek, yapısal olarak farklı olan binlerce ajana karşı hücrel dirence neden olur.

Tablo 10: Kemorezistansta rol alan ABC taşıyıcılar⁷⁰⁻⁷³.

Yaygın Adı	Diğer Adı	Sistemik Adı	Kemoterapi Substratları
P-gp	MDR1	ABCB1	Actinomycin-D Bisantrene Daunorubicin Docetaxel Doxorubicin Etoposide Homoharringtonine Mitoxantrone53 Paclitaxel Teniposide Topotecan Vinblastine Vincristine Vinorelbine
MRP1	-	ABCC1	Doxorubicin Epirubicin Etoposide Methotrexate Vincristine Vinorelbine
BCRP	MXR, ABC-P	ABCG2	Daunorubicin Doxorubicin Mitoxantrone SN-38 Topotecan

P-glikoprotein

İlk olarak 1976 yılında tanımlanan p-glikoprotein (permeability glycoprotein, P-gp); hücre membranında bulunan glikoprotein yapısında ve ATP' ye bağımlı bir taşıyıcıdır. P-gp çoğunlukla MDR1 veya ABCB1 veya CD243 (cluster of differentiation 243) olarak da bilinir⁷⁵. 1280 aminoasidin birleşmesinden oluşur ve molekül ağırlığı 170 kilodaltondur. P-gp yedinci kromozomdaki (7q21) MDR1 geni tarafından kodlanmaktadır. Aminoasit zincirindeki ATP' nin hidrolizi aktif ilaç taşınması için enerji sağlar. P-gp iki ayrı bölümden membrana bağlıdır ve her bölümde 6' şar tane transmembran segment bulunur^{76,77}. P-gp' nin hücre içi ilaç birikimini azalttığı saptanmış ve p-gp artışından yedinci kromozom üzerinde bulunan MDR1 geninin fazla ekspresyonu sorumlu tutulmuştur.

P-gp enerjiye bağımlı olarak çalışır ve hücre içine giren ilacın dışarı pompalanmasını sağlayarak, hücre içi ilaç konsantrasyonunu azaltmaya çalışır. P-gp artışı ile hidrofobik olan doksorubisin, daunorubisin, etoposid, taxol, vincristin, vinblastin gibi birçok kemoterapötik ilaca karşı direnç gelişebilmektedir⁷⁷. Tümör hücrelerinde eksprese olmasının ve çoklu ilaç rezistansında rol oynamasının yanı sıra normal dokularda da (karaciğer, böbrek, ince bağırsak, kolon, beyin, kalp, periferel sinirler, plasenta, adrenal bezler ve testis gibi) bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca kan-beyin ve kan-testis bariyeri gibi kan-doku bariyerlerinde de bulunmaktadır. Özellikle ince bağırsak, santral sinir sistemi, karaciğer ve böbrek gibi ilaç emilimi, dağılımı ve atılımında rol oynayan dokularda yüksek oranda eksprese edilmesi P-gp' e substratı olan ilaçların farmakokinetiğinde-toksikokinetiğinde kritik bir rol oynayabilme özelliği kazandırmaktadır. P-gp Tablo 11' de gösterildiği gibi çeşitli substratları hücre membranından taşır.

Kanser dokularında p-gp ekspresyonu genellikle daha fazladır ve bu; kemoterapi başlamadan önce bazı sitotoksik ajanlara karşı kemorezistans için potansiyel oluşturur. Diğer bazı tümörlerde tanı anında p-gp ekspresyonu düşük olabilir fakat kemoterapötik ajanlara maruz kaldıktan sonra artar ve böylelikle bu hücrelerde MDR gelişmiş olur⁷⁸. Gerçekten tümör hücrelerinin kemoterapiye maruziyetinden sonra hızlı bir şekilde MDR1 RNA aktive olur⁷⁹. MDR' nin

üstesinden gelmenin bir yolu olarak p-gp inhibisyonu yaklaşık 2 dekaddır çalışılmaktadır. P-gp fonksiyonunu düzenleyen birçok ajan tanımlanmıştır; kalsiyum kanal blokörleri, kalmodulin antagonistleri, steroidal ajanlar, protein kinaz-C inhibitörleri, immünsüpresif ajanlar, antibiyotikler ve surfaktanlar gibi⁸⁰.

Tablo 11: P-gp'nin hücre membranından taşıdığı substratlar.

-Kolşisin, takrolimus ve quinidine
-Antrasiklin (doksorubisin, daunorubisin), taksanlar, vinca alkaloidleri (vinkristin,vinblastine) gibi kemoterapötik ilaçlar
-Lipidler
-Steroidler
-Ksenobiotikler
-Peptitler
-Bilirubin
-Digoxin gibi kardiyak glikozidler
-İmmünsüpresif ajanlar
-Dexametazon gibi glukokortikoidler
-HIV-tip 1 antiretroviral terapötik ajanlar (proteaz inhibitörleri ve nonnucleoside reverse transcriptase inhibitör'leri)

Artmış atılım ve azalmış hücre içi birikiminde MDR1 aşırı salınımı gereklidir. Hücre taşıyıcılığındaki değişikliklerin neden olduğu kanser direncini belirlemek klinik çalışmalar gerektirmektedir⁸¹⁻⁸³. RT-PCR, microarray ve immünohistokimyasal değerlendirmeler, sensitif bir şekilde MDR1 düzeylerini belirler⁸⁴⁻⁸⁸. Buna rağmen p-gp' de sık rastlanan polimorfizm, N-glikolizasyon ve fosforilasyon neden ile bu taşıyıcının salınım düzeyi ile ilacın hücre dışına atılımı tutarlı değildir⁸⁹⁻⁹². Çalışmalarda p-gp hücre düzeyi % 7-62 gibi geniş bir aralıkta saptanmıştır. Bu geniş aralık p-gp saptanmasında farklı metodların kullanılmasından (RT-PCR, microarray, immünohistokimya), farklı antikorların ve farklı patoloji örneklerinin (frozen veya parafin bloklar), farklı vizüalizasyon yöntemlerin kullanılmasından ve ABCB1 gen polimorfizminden kaynaklanmaktadır. Ayrıca ABCB1 polimorfizmi p-gp' nin substrat spesifitesini ve ilacın farmakokinetiğini, etkisini ve toksisitesini etkiler. ABCB1 1236 C>T, 2677 G>T/A ve 3435 C>T polimorfizmi en sık rastlanan ve önemli olan üç tipidir⁹³. Bunlar ABCB1 genomunda 12, 21 ve 26. exonda bulunur Bu polimorfizm p-gp' nin stoplazmik yüzeyindeki bir aminoasidin değişmesine bu da

p-gp' nin substrat spesifitesinin değişmesine neden olur. 26. exon'da yer alan homozigot CC, TT genotipine göre 2 kat daha fazla p-gp salgılar. Bu nedenle CC genotipi daha az doku konsantrasyonuna neden olan 2 kat daha fazla ilaç atılımı sağlar. Bu durum (ABCB1 polimorfizmi) ilaç tedavisinde kişisel farklılıkların oluşmasına neden olur⁹⁴. ABCB1 2677 GG homozigot olanlarda 2677 T/A genotipine sahip olanlardan daha kötü progresyonsuz sağkalım olduğu saptanmıştır. Bu da p-gp' nin stoplazmik yüzeyinde bulunan alanin aminoasidinin serin veya treonin aminoasidine değişmesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca ABCB1 polimorfizmi ırklar arasında da farklılıklar göstermekte olup bu gruplar arasında kemoterapi yanıtı ve sağkalım açısından da farklılıklar bulunmaktadır (Tablo 12,13).

Tablo 12: Taksan alan hastalarda ABCB1 genotipinin klinik yansıması⁹⁵.

Hasta sayısı (n)	İlaç	Polimorfizm	Klinik Önemi
Over kanseri (309)	Paklitaksel Karboplatin	2677G>T/A 3435C>T 1236C>T	G2677 T/A'da daha az nüks
Over kanseri (53)	Paklitaksel Karboplatin	G2677T/A C3435T	G2677 T/A'da daha iyi kemoterapi yanıtı
Over kanseri (1077)	Dosetaksel karboplatin veya paklitaksel karboplatin	ABCB1 1236C>T, 2677G>T/A,3435C>T	Etki yok
Meme kanseri (108)	Paklitaksel	2677G>T/A 3435C>T	3435 CT'de CC'den kötü kemoterapi yanıtı ve azalmış sağkalım
Prostat kanseri (73)	Dosetaksel veya Dosetaksel+Talidomid	ABCB1 1236C>T,2677G>T/A,3435C>T	1236 CC ve 2677 GG'de daha iyi sağkalım

Tablo 13: Farklı popülasyonlarda ABCB1 gen polimorfizmi⁹⁵.

Etnik köken	C1236T Rs:1128503 CC/CT/TT	G2677T/A Rs:2032582 GG/GT or GA/TT/AA	C3435T Rs: 1045642 CC/CT/TT
Asya	13%/46%/41%	21%/60%/18%/1%	31%/51%/18%
Avrupa (beyaz)	14%/48%/38%	31%/50%/19%/0%	22%/50%/28%
Afrika,Amerika	76%/22%/2%	72%/22%/2%/0%	62%/34%/4%
Koyu esmer	28%/50%/22%	31%/53%/16%/0%	30%/49%/21%

Y-box binding protein 1

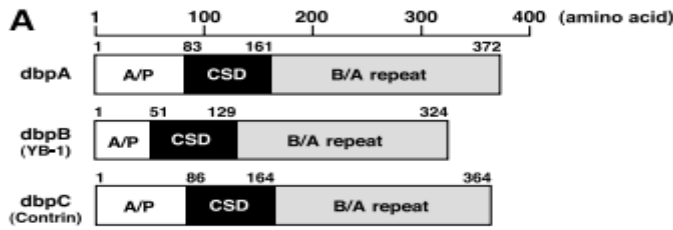
Çoklu ilaç direnç 1 gen ekspresyonu birçok faktör tarafından arttırılmaktadır. Bu genin transkripsiyonunun düzenlenmesinde birçok faktör rol almaktadır ve bu da sterss direncinden sorumludur⁹⁶ (Tablo 14).

Tablo 14: MDR1 geninin insan hücrelerinde transkripsiyonel regülasyonu.

Transkripsiyon faktörü	Uyarıcısı
NF-Y	None Sodyum butilat Trichostatin
Sp1	None
YB-1	UV ışınlar Antikanser ajanlar
Nuclear factor-interleukin-6	Phorbol ester
EGR1	Phorbol ester
HSF1	Heat shock
20-kDa protein	Serum stravation
Transkripsiyon faktör 4/B-catenin	None
Human T-hücre lenfotropik virüs-1 Tax	Viral enfeksiyon
SXR	Digoksin
MDR1 promoter-enhancing factor1/RNA helikaz A	None
Nükleer faktör-Kb	Daunomycin
P53	None

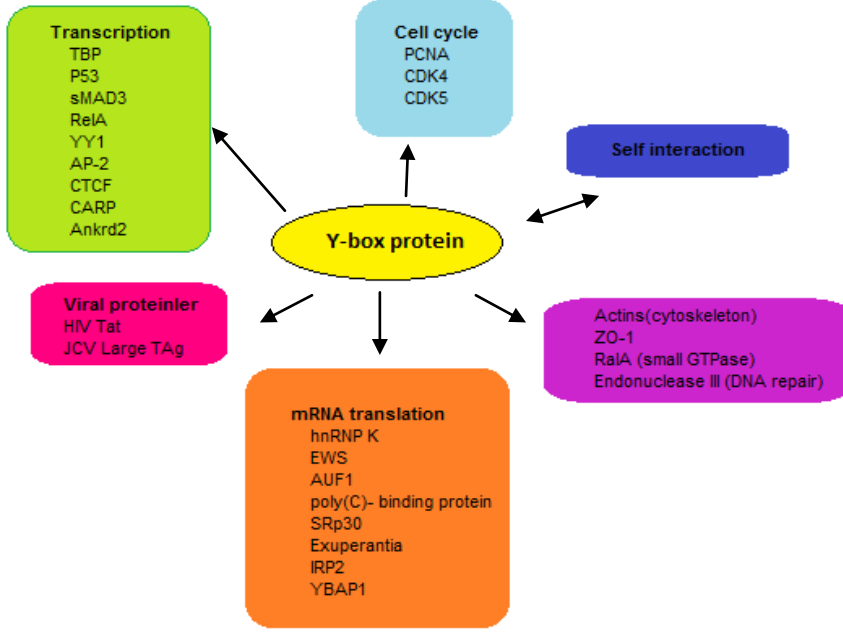
Çoklu ilaç direnç 1 geni promoter sekansında Sp1' in bağlandığı CpG box, Y-box binding protein 1 (y-box1,YB1) ve NF-Y' nin bağlandığı CCAA (ATTGG) box bölgesi bulunur. Bu iki bölge MDR1 gen ekspresyonunun düzenlenmesinde anahtar görevi görmektedir⁹⁷. YB1 memeli hücrelerinin sitoplazması ve nükleusunda bulunan CSD (cold shock domain) familyasının bir üyesidir. CCAAT-binding transcription factor I subunit A (CBF-A), DNA-binding protein B (dpbB), p53 and Enhancer factor I subunit A (EF1A) gibi farklı isimleri vardır. Transkripsiyon, translasyon, DNA tamiri, ilaç direnci ve hücrenin çevresel uyarılara karşı direnci gibi birçok fonksiyonu vardır^{98,99}. CSD familyasının üç üyesi vardır; hdbpA, hdbpB (YB1) ve hdbpC (Contrin) (Şekil 1). YB1, 1p34 kromozom lokusu üzerinde bulunur ve 3 yapısal

parçadan oluşmaktadır. Değişken NH2-terminal parça (Alanin/Prolin parçası), CSD parçası (nükleik asid bağlanma parçası) ve COOH-terminal (Baz/Asit tekrarları içerir) parçasından oluşur (Şekil 1). YB1'in N-terminal parçası transkripsiyonun düzenlenmesinde rol alırken, COOH-terminal parçası sitoplâzmadan nükleusa geçişte rol alır. YB1 normalde hücre sitoplâzmasında yer alır, hücreler antikanser ajanlar, UV ışınlar ve hipertermiye maruz kaldığı zaman sitoplâzmadan nükleusa geçer ve hücrenin kemoterapi ilaçlarına karşı direnç geliştirmesine neden olur. YB1'in bu direnci ekspresyon düzeyini arttırarak değil de hücre sitoplâzmasından nükleusa geçerek oluşturduğu gösterilmiştir¹⁰⁰.



Şekil 1: CSD familyasının üyeleri ve protein yapısı.

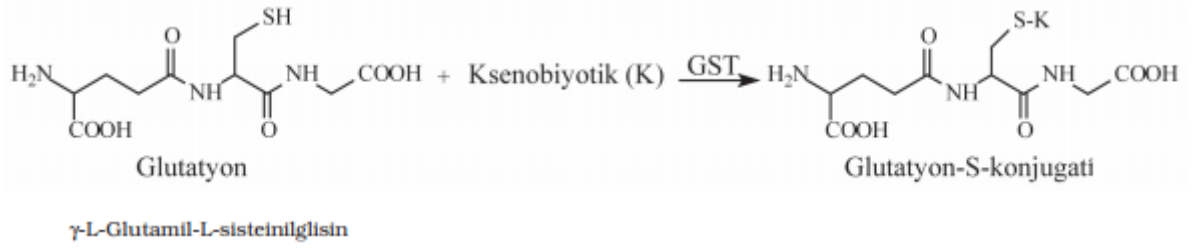
Bu protein birçok antikanser ilaçlara karşı (sisplatin, paclitaxel, doxorubicin, mitomycin C) direnç genlerinin transkripsiyonunu arttırırken, duyarlılık genlerinin transkripsiyonunu azaltır (Şekil 2). Nükleer YB1 ekspresyonu sisplatin duyarlı over kanserleri ile karşılaştırıldığı zaman sisplatin dirençli over kanserlerinde daha fazladır¹⁰⁰. YB1 protein aracılı direnç mekaizmasını, hem p-gp ekspresyonuna neden olan MDR1 genini aktive ederek hem de hücre içi birçok yapı ve yolak ile etkileşime girerek geliştirmektedir^{101,102}. YB1' in meme kanserinde¹⁰³, over kanserinde¹⁰⁴, akciğer kanserinde¹⁰⁵ ve sinovyal sarkomda¹⁰⁶ prognostik marker olduğu gösterilmiştir.



Şekil 2: YB-1'in hücre içinde etkilediği yapılar¹⁰¹.

2.13.2. İlaç inaktivasyonu

Birçok ilaç detoksifikasyon sistemi hücre içi ilaç etkisini azaltır. Hücre içi detoksifikasyon olan glutasyon sistemi birçok sitotoksik ajanın (platin grubu antineoplastik ilaçlar, etoposid, Mitomisin-C) metabolizmasında yer alır¹⁰⁷⁻¹¹⁰. Hücrede bol miktarda bulunan glutasyon (GSH), tiyol içeren bir tripeptittir. Vücutta, 30 μ M'dan (plazmada) 3,0 mM'lara kadar (böbrek proksimal tübüllerinde) değişen konsantrasyonlarda bulunur. Bu miktarların çeşitli organların tümörlerinde 10 mM'a kadar eriştiği bildirilmiştir. Glutasyon transferazlar (GST), tanımlandığından beri kullanılan ismiyle glutasyon S-transferazlar, endojen ve ekzojen kaynaklı, elektrofilik ve hidrofobik bileşiklerin glutasyon ile konjugasyonunu sağlar. Genellikle daha kolay atılabilen ve daha az toksik metabolitlere dönüşümünü katalizleyen Faz-II detoksifikasyon enzim ailesidir (Şekil 3) (Tablo15).



Şekil 3: GSH' nın ksenobiyotiklere GST katalizli reaksiyonu.

Tablo 15: GST'ların substratları.

<p>Endojen Substratlar</p> <p>Kateşolaminler ve dopaminin O-kinonları (μGST)</p> <p>Prostaglandinler (mikrozomal GSTs, αGSTs, μGSTs)</p> <p>Reaktif oksijen türleri tarafından oluşturulan lipid peroksidasyon ürünleri (αGSTs, μGSTs)</p> <p>Eksojen Substratlar</p> <p>Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (μGSTs)</p> <p>α,β-Doymamış aldehitler (πGSTs)</p> <p>Epoksit içeren bileşikler (θGSTs)</p> <p>Kemoterapötik bileşikler (πGSTs, αGSTs)</p>
--

2.13.3. İlaç hedeflerinin değişmesi

Bir genin ya da ürününün azalmış ekspresyonu hücrenin bazı sitotoksik ajanların etkisinden kurtulmasını sağlayabilir. En iyi çalışılmış iki örnek beta-tübülin ve DNA topoizomerazlardır. Polimerize mikrotübüllere bağlanan paklitaksel, mikrotübülleri geri dönüşümsüz stabilize ederek hücrelerin G2/M fazında kalabilmesine, apoptozisin aktivasyonu dolayısıyla da hücre ölümüne neden olur. Bu nedenle beta-tübülin düzeylerindeki değişiklikler paklitakselin etkisini göstermesini engelleyebilir¹¹¹. Birçok sitotoksik ilacın hedef enzimi mevcuttur (Tablo 16).

Tablo 16: Bazı sitotoksik ilaçların hedef enzimleri.

Hedef enzimler	Sitotoksik ilaçlar
Dihidrofolat redüktaz	Metotreksat
Timidilat sentaz	5-FU
Ribonükleotid redüktaz	Hidroksiüre
Topoizomeraz I	Kamptotekin
Topoizomeraz II	Doksorubisin, etoposid
Tubulin	Vinca alkaloidleri, Taksol

2.13.4. DNA tamir bozukluğu

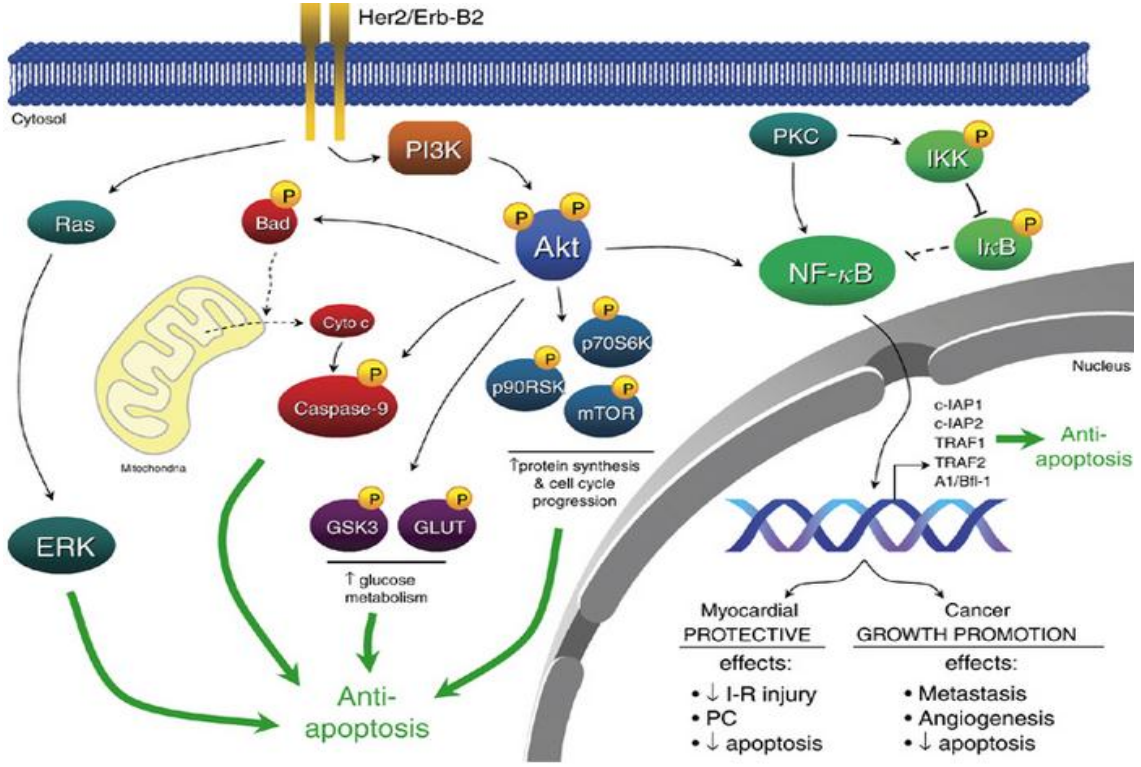
İnsan tümör hücrelerinde ilaç rezistansını sağlayan nükleotid eksizyon tamiri, ökaryotlarda multienzim DNA tamir yoludur¹¹². Reed ve ark. epitelyal over kanserinde nükleotid eksizyon tamir yoluna ait iki anahtar genin mRNA salınım düzeylerini saptamıştır; ERCC1 (excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 1) ve XPB (xeroderma pigmentosum group B)¹¹³.

DNA replikasyonu sırasında görülen hataları düzelteren DNA uyuşmazlık tamir sistemi ise (MMR, DNA mismatch repair system), DNA' ya hasar veren ajanlara karşı sensivitede kritik rol oynar. Yapılan deneylerde MMR' de defekt olan hücreler metilasyona uğramış ilaçlar olan streptozosin ve temozolomide karşı daha duyarlı olup, sisplatin ve doksorubisin' e karşı dirençlidir¹¹⁴. MMR kaybı ya iki majör MMR genindeki (hMLH1,hMSH2) germline mutasyonlarla ya da somatik MMR gen inaktivasyonu (hMLH1 promoter'in metilasyonla inaktivasyonu) ile olur.

2.13.5.Büyümenin uyarılması

Epidermal growth factör reseptör ve v-erb-b2 (erythroblastic leucemia viral oncogene homolog 2; ERBB2; HER2) tirozin kinaz aktivitesi olan hücre yüzey reseptörüdür. Bunlar hem MAP kinaz yolunu (mitogen-activated protein kinaz) hem de PI3K (phosphatidylinositol 3'kinaz)-Akt sinyal yolunu aktive eder¹¹⁵ (Şekil 4). Bu yolların aktive olması BAD (Bcl-2 antagonist of cell death)' ın fosforilasyonuna ve böylelikle kemoterapi aracılı apoptozisin

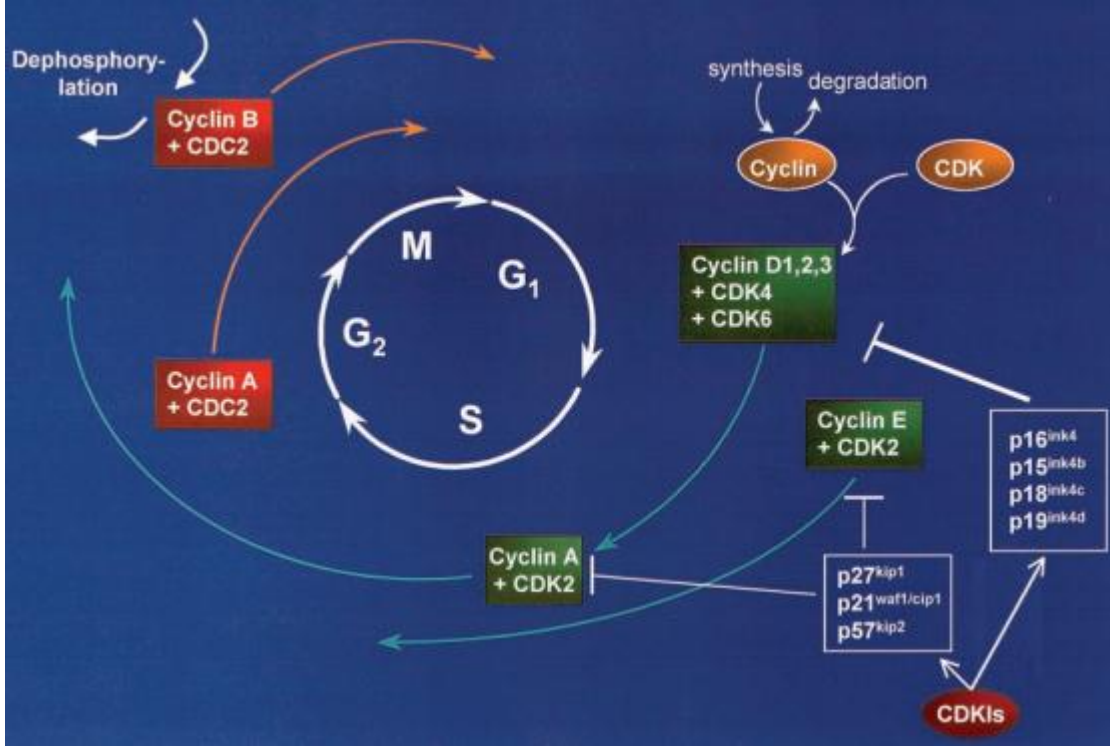
inhibisyonuna neden olur ¹¹⁶. EGFR' nin aşırı ekspresyonu over kanserinde kemoterapi direnci ve kötü prognoz ile ilişkilidir.



Şekil 4: Büyümenin uyarılmasında hücre içi sinyal yolları.

2.13.6. Hücre siklusunda kontrol noktalarında fonksiyon kaybı

Hücre proliferasyonu hücrenin dikkatli bir şekilde sırasıyla her bir hücre siklus fazlarını (G1, S, G2 ve M) aşmasıyla gerçekleşir. Bu fazların her birinden geçiş siklin bağımlı kinazlar (CDKs) tarafından sağlanır. Bu CDKs 'lar da siklin bağlanması, fosforilasyon ve CDK inhibitörleri tarafından kontrol edilirler. İki grup CDK inhibitör ailesi mevcuttur. Bu iki gruptan biri Ink4 diğeri CIP/KIP ailesidir. p15, p16, p18 ve p19 Ink4 grubuna dâhil edilir. p21, p27 ve p57 ise CIP/KIP ailesine aittir ¹¹⁷. Ink4 grubuna ait üyeler spesifik olarak cyclin D-Cdk4-6 kompleksini inhibe ederler. CIP/KIP ailesinin üyeleri ise cyclin E-Cdk2, cyclin E-Cdk4-6 ve diğer siklinleri inhibe ederler (Şekil 5). Bu inhibitörlerin fonksiyonlarında meydana gelen herhangi bir aksaklık hücrenin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasına neden olur.



Şekil 5: Hücre siklusu regülasyonu.

Ki-67

Ki-67 antijeni; 345 ve 397 kDa ağırlığında, “non-histon” bimoleküler komplekstir. 10. kromozom üzerinde yer alır. Ki-67, proliferasyonla ilişkili bir çekirdek antijenidir ve G₀ fazı dışında, hücre döngüsü boyunca izlenir; büyüme ve sentez fazlarında (G₁, S, G₂, mitoz) eksprese olur. İmmunohistokimya ile Ki-67 için pozitif nükleer boyanma gösteren hücre yüzdesi, proliferasyon indeksini gösterir. İmmünohistokimyasal çalışmalar Ki-67 proliferasyon indeksinin mitoz sayısı ile korele olduğunu göstermiştir^{118,119}. Yine karsinomlarda benign tümörlerden daha yüksek oranda Ki-67 ekspresyonu mevcudiyeti gösterilmiştir¹¹⁹⁻¹²¹. Birçok sistem tümörlerinde yüksek Ki-67 oranı, kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir (meme, akciğer, özofagus, böbrek ve prostat kanseri, malign melanom, nonhodgkin lenfoma, glial tümörler vs.)¹²². Kemoterapi ilaçları en çok hücre proliferasyon evresinde iken etki gösterdikleri için yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi artmış kemoterapi yanıtıyla ilişkilidir. Ayrıca Ki-67 proliferasyon indeksinin over kanserinde kemoterapi yanıtını etkilemenin yanısıra diğer prognostik faktörler olan evre, grade, rezidüel tümör

boyutu ile ilişkili olabileceğini çalışmalar göstermiştir^{120,123-127}. Tüm bu prognostik faktörler olguların sağkalımını etkileyebileceği için yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi ile kemoterapi yanıtını ilişkiendiren çalışmaların sonuçları farklılık gösterebilmektedir. Bazı çalışmalarda yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi iyi kemoterapi yanıtı sağladığı için sağkalım avantajı ile ilişkili bulunmuştur, bazılarında ise diğer prognostik faktörler ile ilişkili olması nedeni ile kötü sağkalım ve buna bağlı kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.

2.13.7. Apoptozisi indükleyen kemoterapötik etkinin inhibisyonu

Programlanmış hücre ölümü olarak ta bilinen apoptozisi indükleyen bazı ilaçlar (arsenik trioksit, imexon gibi) mitokondrial membran potansiyel kaybı oluşturarak, glutatyon peroksidaz oluşumunu baskılayarak, serbest oksijen radikallerinin hücre içinde oluşumunu artırarak, sitozolde sitokrom-C' nin serbestleşmesine neden olarak apoptozisi indüklemekte ve bu amaçla tedavide kullanılmaktadır. Bcl-2 ailesinde özellikle Bcl-2, Bcl-XL olmak üzere anti-apoptotik proteinlerin aşırı ekspresyonu sonucunda bu ilaçlara karşı direnç gelişmektedir. 18.kromozom (18q21) tarafından kodlanan Bcl-2'nin lösemi/lenfomada (ALL, B-lenfoblastik lösemi/lenfoma ve diffüz büyük B hücreli lenfoma) ekspresyonu artarken, 20.kromozom (20q11) tarafından kodlanan Bcl-XL'nin ise bazı solid tümörlerde ekspresyonu artmaktadır. Bcl-2 ailesi anti-apoptotik veya pro-apoptotik rolleri olan bir protein ailesi olup, insanlarda 20 homologu tanımlanmış ve üç gruba ayrılmıştır.

1. grup: Bu gruba Bcl-2 benzeri yaşam faktörleri de denir ve membran bağımlı pro-apoptotik proteinlerin yakalayıcılarıdır. Bu grupta Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, A1/Bfl-1, Boo/Diva/Bcl-B ve Mcl-1 bulunmaktadır.

2. grup: Bax benzeri proteinleri içerir. Proapoptotik rolleri vardır. Bu gruptaki Bax ve Bak proteinleri Bcl-2 ve Bcl-xL proteinlerinin antiapoptotik etkilerini inhibe ederler.

3. grup: Bcl-2 ailesinin sadece BH3 bölgesini içeren pro-apoptotik proteinlerdir. Bu gruptaki Bid ve Bim proteinleri de Bcl-2 ve Bcl-XL proteinlerinin antiapoptotik etkilerini inhibe ederler.

P53

P53 diğer tümör suresor genler gibi apopitoza yol açar ve onkogenik transformasyonu engeller, hücre siklusunda arreste neden olur ve transkripsiyonu düzenler (Tabo 17,18).

Tablo 17: P53'ün kontrol ettiği genler¹²⁸.

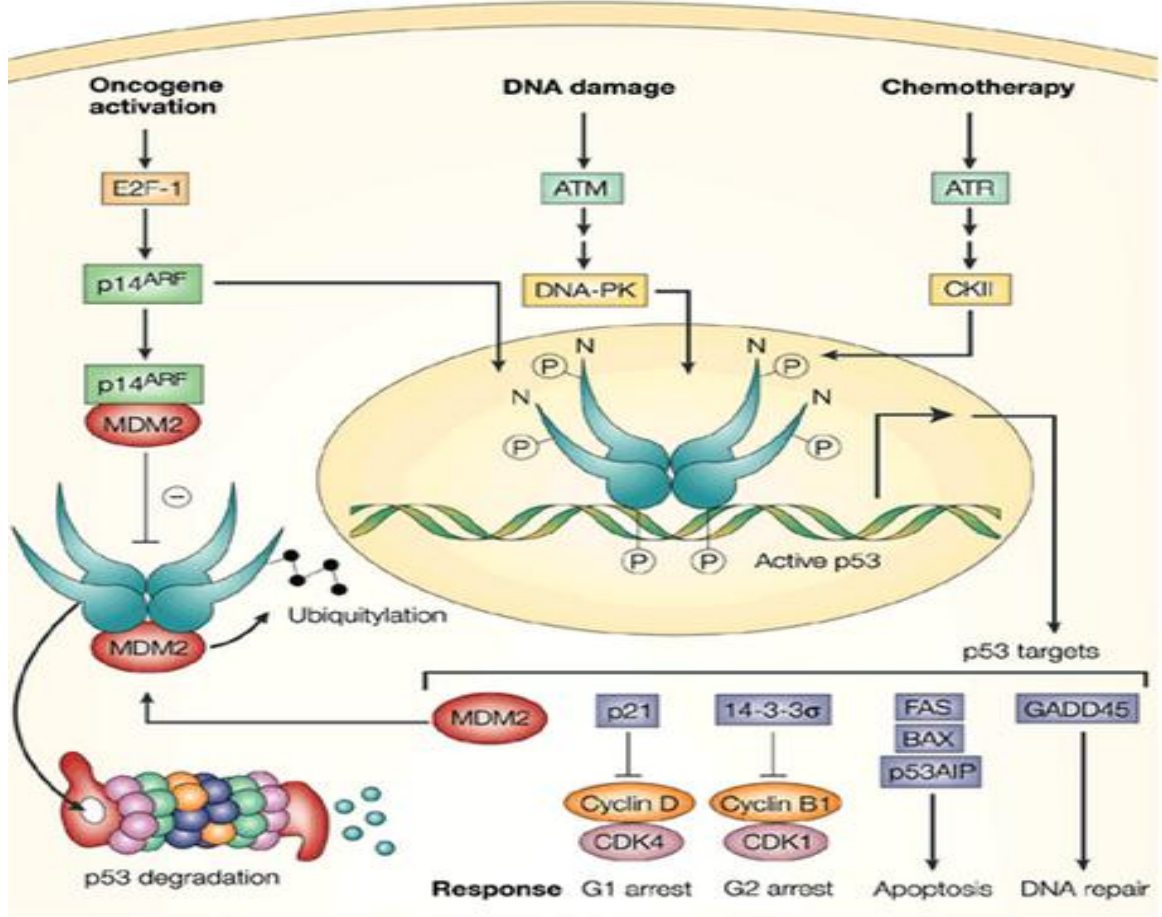
Transaktive ettikleri	Represe ettikleri
-P21 (WAF-1) ve 14-3-3 sigma (hücre siklusu regülasyonunda rol alırlar) -Bax, bak, novaproaptotik Bcl-2 ailesi genleri -Fas, DR5/KILLER, TRID tümör nekrozis faktör reseptör ailesine ait genler (ölüm reseptörleriyle indüklenen apopitoz) -IGF-BP3, PTGF-beta PERP sinyal iletiminde görev alan genler -P53 indüklenebilir genler (reaktif oksijen radikalleriyle etki gösterirler)	-Bcl 2 -c-fos -cyclin-A -map-4 -IL-6

Tablo18: P53'ün fonksiyonları^{128,130,131}.

Hücre siklusu kontrol noktaları	-G1'de arrest (p21 aktivasyonu ile G1/S geçişinde cyclin/CDK kompleksi inhibe olur) -G2'de arrest ile mitozla geçiş engellenir. -Mitotik kontrol noktası -Sentrozom duplikasyonunun kontrolü (p53 sentrozomlarda lokalize olur.)
Apoptoz	
Replikasyon, transkripsiyon ve tamir	
Diferansiasyon ve gelişme	
Yaşlanma	
Genomik stabilitenin korunması	

P53 regülasyonu protein stabilitesi düzeyinde gerçekleşir. DNA hasarı (X veya gama ışınları, UV ışınları, okside edici ajanlar, sitotoksik ilaçlar, karsinojen kimyasallar), hipoksi ve onkogen aktivasyonu gibi olaylar proteinin yarı ömrünü uzatır ve birikmesine neden olur. P53 stabilitesinin en önemli regülatörü ise bir onkogen ürünü olan Mdm2' dir. Mdm2 p53 proteinin transaktivasyon bölgesine

bağlanır ve proteinin ubiquitin bağımlı degradasyonuna neden olur. Yani Mdm2 p53 proteinin inhibitörüdür¹²⁹. Posttranslasyonel olarak p53 proteinin aşırı fosforilasyonu ise stabilite artışı ve sonuç olarak p53 aktivasyonu ile sonuçlanır. Fosforilasyon Mdm2' nin bağlanmasını engeller ve degradasyon azalmış olur (Şekil 6). Bu fosforilasyonda görev alan birçok protein tanımlanmıştır.



Şekil 6: Hücre içi p53 regülasyonu.

İnsan tümörlerinde p53'ün en sık görülen inaktivasyon mekanizması p53 gen mutasyonudur. Normal fonksiyon gören wild tip p53' ün yarı ömrünün çok kısa olması ve kısa sürede hücre içi düzeylerinin azalması nedeni ile normal bir hücrede immünohistokimyasal analiz ile ölçülemez¹⁶⁷. Ölçülmesi genetik mutasyon sonucu oluşan, fonksiyonel olmayan ve yarı ömrü daha uzun olan mutant p53 mevcudiyeti nedeniyledir. Mutant p53 hücrenin apoptozis

yeteneğinin kaybına bunun sonucu olarak da hem cisplatin direncine hem de daha agresif bir over kanser tipinin oluşumuna neden olur¹²⁸.

P53 insan kanserlerinde en sık etkilenen (mutasyon veya delesyon şeklinde) tümör supresor genidir. P53 mutasyonları ileri evre over kanserlerinin yaklaşık olarak % 50' sinde görülür. P53 aşırı ekspresyonu seröz over tümörlerinde % 63, müsinöz over tümörlerinde % 22 oranında ve diğer alt tiplerden daha sık olarak görülür¹³². Malign hücrelerde p53 düzeyi yüksektir. Aynı şekilde adenomlarda p53 ekspresyonu normal over hücrelerine göre yüksektir (ayrıca bcl-2 ve p53 ekspresyonu arasında ters orantı vardır)¹³³. Over kanserlerinde p53 mutasyonu tek başına prognostik faktördür ve bu hastalarda sağkalım belirgin olarak kısalmıştır¹³⁴. Ayrıca p53 mutasyon tipi de tümörün kemosesitivitesinde önemlidir. En kötü prognoz missense mutasyonda izlenir. P53 mutasyonları platin tabanlı kemoterapiye yanıt vermeyen hastalarda daha sık olarak görülür (yanıt vermeyenlerde % 83 iken, yanıt verenlerde % 16' dır)¹³⁵. Literatürde P53 pozitifliğinin kemoterapi yanıtına ve sağkalıma etkisini gösteren çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda p53 pozitifliği ile kemoterapi yanıtı arasında ilişki bulunamamıştır^{136,137}. Bazılarında ise p53 pozitif olgularda mutant p53 mevcudiyeti ve bu mutant p53' ün normal apoptozis fonksiyonunu yerine getirememesi nedeni ile kemoterapi yanıtı ve sağkalımın kötü olduğu saptanmıştır¹³⁸⁻¹⁴⁰. Bazı çalışmalarda ise p53 mutasyonu iyi kemoterapi yanıtı ve sağkalım avantajı ile ilişkilendirilmiştir^{141,142}. Bu grup, p53 mutasyonu olan olgularda paklitaksel etkinliğinin artış gösterebileceğini ileri sürmüştür. Paklitakselin mikrotübüllerde stabilizasyon yaparak G2-M fazında arreste neden olduğunu ve p53 aracılı olmayan apoptozisi aktive ettiğini ve p53 mutasyonu olan hastalarda p53 aracılı olmayan apoptozis aktivasyonunun arttığını ileri sürmüşlerdir. Böylece p53 mutasyonu olan hastalarda hem kemoterapi yanıtının daha iyi olabileceğini hem de sağkalım avantajı olabileceğini ileri sürmüşlerdir^{141,142}.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' nun 19 Nisan 2012 tarih ve 2012-184 sayılı kararı ile çalışma için onay alındı. Ocak 2002-Ağustos 2011 yılları arasında Mersin Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde over kanseri nedeni ile opere edilen toplam 129 hastanın klinik dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan over kanseri ön tanısı ile primer cerrahisi hastahanemizde yapıp, parafin blokları hastahanemiz patoloji bölümünce arşivlenen, nihayi patoloji sonucu seröz tipte olan, postoperatif primer adjuvan kemoterapi alan ve primer adjuvan kemoterapi sonrası en az 6 ay düzenli takip kayıtları (CA-125, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi gibi) bulunan toplam 48 hasta çalışmaya dâhil edildi. Bu şartlara uymayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Önce çalışmaya dâhil edilen bu 48 hastanın primer cerrahisinin yapıldığı ameliyat notları ayrıntılı olarak incelendi. Operasyon tarihleri kaydedildi. Çalışmaya dâhil edilen bu 48 hastanın primer cerrahisinden elde edilen patoloji preparatları tek bir patoloji uzmanı tarafından önceki patoloji sonucu bilinmeksizin tekrar değerlendirildi. Cerrahi evreleme FİGO evreleme sistemine göre yapıldı. Hastalarda primer cerrahi sırasında bırakılan rezidüel dokunun boyutu (2 cm altı, 2 cm üstü), asit varlığı, lenf nodu metastazı varlığı, grade'i (yüksek grade, düşük grade) kaydedildi. Daha sonra hastaların klinik kayıtları incelendi. Primer adjuvan kemoterapi tipi ve tarihi kaydedildi. Primer adjuvan kemoterapi sonrası yapılan takiplerinde kullanılan CA-125 değerleri, yapılan görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi gibi) ayrıntılı olarak incelendi. CA-125 sınır değeri 35 U/ml olarak alındı. CA-125 değerinin 35 U/ml' nin üzerinde olması, ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemlerinde izlenen yeni tümör odakları nüks olarak kabul edildi. İlk nüksü primer tedavi (cerrahi + adjuvan kemoterapi) tamamlandıktan sonra 6 aydan kısa sürede gelişenler dirençli grup, 6 aydan uzun sürede gelişenler duyarlı grup olarak kabul edildi. Ayrıca dirençli grupta olan hastalar klinik kayıtları ayrıntılı olarak incelenerek kemoterapi yanıtları açısından; tam yanıt verenler, stabil hastalığı olanlar ve progresif hastalığı

olanlar olarak gruplandırıldı. Stabil hastalığı olan ve progresif hastalığı olan olgular yanıtız olgular grubuna (refraktör olgular) dâhil edildi.

Daha sonra hastaların toplam sağkalım (overall survival: OS) ve progresyonsuz sağkalım (Progression free survival: PFS) süreleri hesaplandı. PFS; operasyon tarihinden ilk nüks tarihine kadar geçen süre veya operasyon tarihinden progresyonun görölmediği son kayıt tarihine kadar geçen süre kullanılarak hesaplandı. OS ise operasyon tarihinden hastanın ölümüne kadar geçen süre veya operasyon tarihinden hastanın mevcut olan son kayıt tarihine kadar geçen süre kullanılarak hesaplandı.

Daha sonra bu olgulara ait arşivdeki hematoksilen-eozin boyalı preperatlar yeniden değerlendirildi ve seröz tip over kanseri tanısı doğrulandı. Lezyonu en iyi temsil eden, nekrozun olmadığı ya da en az olduğu, tespit-takip artefaktı ve kalsifiye odaklar içermeyen bloklar immünohistokimyasal çalışma için belirlendi. Çalışma için primer anti-YB1 antikoru olarak tavşandan elde edilen EP2708Y monoklonu 1/200 dilüsyon oranında kullanıldı. Primer anti-p-gp antikoru olarak fareden elde edilen JSB-1 monoklonu 1/40 dilüsyon oranında (EDTA buffer'da) kullanıldı. Primer p53 antikoru olarak DO-7 monoklonu (Novocastra Liquid Mouse Monoclonal Antibody) 1/80 dilüsyon oranında (EDTA buffer'da) kullanıldı. Primer Ki-67 antikoru olarak MM1 monoklonu (Novocastra Liquid Mouse Monoclonal Antibody) 1/100 dilüsyon oranında (EDTA+sitrat buffer'da) kullanıldı. İmmünohistokimyasal çalışma için % 10' luk formalin ile tespit edilmiş, seçilen parafin bloklardan 4µ kalınlığında kesitler, poly-L-Lizinle kaplı lamlar üzerine alındı. Daha sonra kesitler 60 C derecelik etüvde 1 gece bekletildi (deparafinizasyon). 10' ar dakika 3 ayrı ksilolde, 10' ar dakika 3 ayrı alkolde (% 96' lık) sırasıyla bekletildi (deparafinizasyon ve hidrasyon). Distile suda 2 dakika yıkanıp, takiben PBS' de 1 dakika çalkalandı. Lamlar mikrodalga fırında antikora göre sitrat veya EDTA buffer' da 5 dakika en yüksek ısı ile başlayıp (700 watt), 5 dakika orta ısı, 5 dakika düşük ısı (300 watt) olmak üzere toplam 15 dakika kaynatıldı (antijen geri kazanım aşaması). Distile suda 2 dakika yıkandı. PBS' de 1 dakika çalkalandı. Endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak amacıyla 10 dakika peroksidaz blok solüsyonu (% 15' lik hidrojen peroksit) ile muamele edildi. İki ayrı PBS' de 1' er dakika çalkalandı. Normal hücrelerde boyanma olmaması için 5 dakika protein blok solüsyonu ile

muamele edildi. PBS' de 1 dakika çalkalandı. Anti-YB1, Anti-p-gp, Ki67, p53 primer antikoru damlatılıp, 1 saat 15 dakika bekletildi. PBS' de 1 dakika çalkalandı. Sekonder antikor (anti-polyvalent biotinylated goat) damlatılıp 30 dakika bekletildi. İki ayrı PBS' de 1' er dakika çalkalandı. Streptavidin peroksidaz solüsyonunda (polimer solüsyon) 30 dakika bekletildi. İki ayrı PBS' de 1' er dakika çalkalandı. DAB solüsyonu (kromojen) damlatılıp, 5 dakika bekletildi (kahverengileşinceye kadar). Distile su ile 5 dakika yıkandı. Hematoksilende 40 saniye zıt boyama yapıldı. Akan suda 5 dakika yıkandı. Sırasıyla % 96' lık alkol 2 dakika, % 96' lık alkol 3 dakika bekletilip ksilolden geçirildi ve "ultramount labvision" ile kapatıldı.

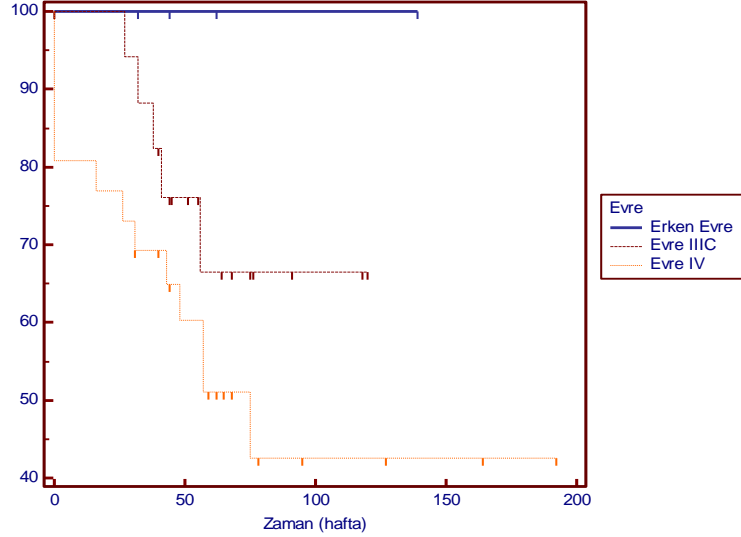
İmmünoaktiviteyi değerlendirme ışık mikroskobu ile yapıldı (Olympus Bx51, Japan). Anti-YB1, p53, Ki67 için nükleer, anti-p-gp için sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. İmmünohistokimyasal çalışma esnasında pozitif dış kontrol olarak Anti-YB1 için korteks ve medullayı içeren böbrek dokusu, anti-p-gp için kolon mukozası, p53 için ise meme tümörü (invaziv duktal karsinom) alındı. Anti-YB1' de nükleer boyanma var/yok olarak değerlendirildi. Anti-YB1 nükleer pozitif tümör, anti-YB1 nükleer negatif tümör olarak tanımlandı. Boyanan hücre sayısı ve yoğunluğu derecelendirilmedi. Anti-p-gp' de boyanmanın yaygınlığı (boyanan hücre sayısı) +2 üzerinden aşağıdaki gibi semikantitatif derecelendirildi: 0: < %10, +1: %10-50, +2: ≥ %51. Ayrıca boyanma lokalizasyonu sitoplazmik ve membranöz olarak belirlendi. Boyanma yoğunluğu ise dikkate alınmadı. P53 ve Ki67 ile boyanmanın en yoğun olduğu alanlarda 100 hücre sayıldı ve boyanan hücrelerin yüzdesi hesaplandı. P53 için > %90 hücre sayımı pozitif, %90 ve < %90 hücre sayımı negatif olarak belirlendi. Ki-67 için > %20 hücre sayımı pozitif, %20 ve < %20 hücre sayımı negatif olarak belirlendi. Kategorik değişkenlerin birbirleriyle ilişkilerinin araştırılmasında Chi-Square veya Likelihood Ratio testlerinden yararlanıldı. Anlamlı ilişki bulunan değişkenler için Logistic Regression analiziyle odds oranları hesaplandı. Yaşam sürelerinin değerlendirilmesinde ise Kaplan-Meier ve Log rank testleri kullanıldı. İstatistik analizler SPSS v.11.5 ve MedCalc v.12.3.0 paket programları ile yapıldı. İstatistik analizlerde p<0,05 ise sonuçlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 48 olgunun tamamı seröz tip over kanseriydi. Hastaların yaş ortalaması 57 olarak saptandı. Bir hasta düşük grade, kalan 47 hasta yüksek grade over kanseriydi. 32 hasta (% 66,7) 6 aydan daha uzun sürede nüks geliştirdiği için duyarlı gruba dâhil edilirken, 16 hasta (%53,3) 6 aydan daha kısa sürede nüks geliştirdiği için dirençli gruba dâhil edildi. Dirençli gruptaki hastaların biri progresif hastalığa sahipken, 5' i stabil hastalığa sahipti. Progresif hastalığa ve stabil hastalığa sahip olan olgular yanıtız (refraktör olgular) olarak kabul edildi. Bu gruptaki olgular intrinsek rezistansı temsil etmekteydi. Yine dirençli grupta olan hastaların 10' u kemoterapiye tam yanıt verdi. Bu olgular ise başlangıçta kemoterapiye tam yanıt verip 6 aydan kısa sürede nüks geliştirdiği için edinilmiş direnci temsil etmekteydi.

Hastaların 1' i Evre IB, 1' i Evre IC, 2' si Evre IIC olmak üzere toplam 4' ü (%8,3) erken evre olarak saptandı. Evre IIIC' de 18 (%37,5), Evre IV' de 26 (%54,2) hasta olmak üzere toplam 44 hasta (%91,7) geç evre olarak saptandı. Erken evre olguların % 25 'i (1) dirençli % 75' i (3) duyarlı, Evre IIIC olguların % 27,8' i (5) dirençli % 72,2' si (13) duyarlı, Evre IV olguların ise % 38,5' i (10) dirençli % 61,5' i (16) duyarlı olarak saptandı. Hastaların evresi artıkça dirençli olguların yüzdesinin arttığı ve duyarlı olguların yüzdesinin azaldığı izlendi. Bu fark tek yönlü varyans analizinde ve çok yönlü varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,708$ ve $p=0,984$). Ayrıca dirençli grup içerisinde olan olguların kemoterapi yanıtları incelendiği zaman dirençli grupta olup kemoterapiye tam yanıt veren olguların % 10' u (1/10) erken evre, % 40' ı (4/10) Evre IIIC, % 50' si (5/10) Evre IV olarak saptandı. Yine dirençli grupta olup kemoterapiye yanıt vermeyen refraktör olguların içerisinde erken evre hasta bulunmayıp, % 16,7' si (1/6) Evre IIIC, % 83,3' ü (5/6) Evre IV olarak saptandı. Bu fark tek yönlü varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,559$). Çok yönlü varyans analizinde ise olgu sayısının az olması nedeni ile p değeri hesaplanamadı. Olgu sayısının yetersizliği nedeni ile ortalama PFS ve OS hesaplanamadı. En uzun PFS 192 hafta olarak

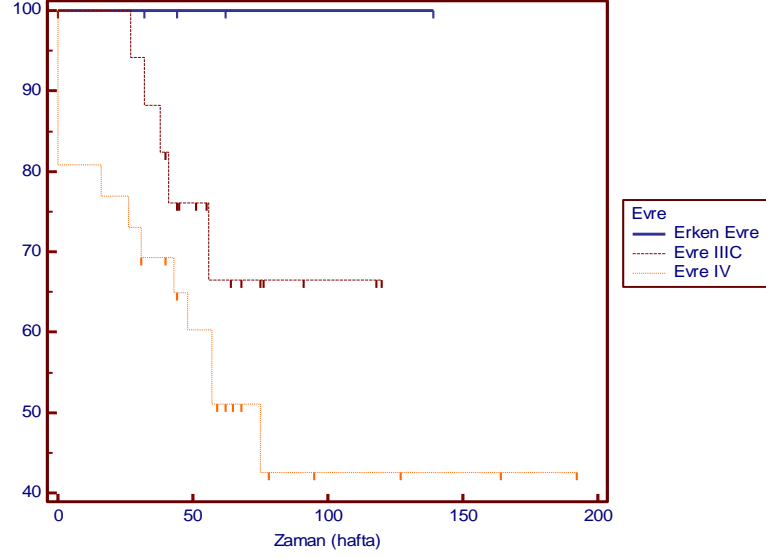
hesaplandı. 192. haftada erken evre olgularda hiç nüks izlenmezken, Evre IIIC olguların % 66,5' inde, Evre IV olguların ise % 42,5' inde nüks izlenmedi (Şekil 7) .



Şekil 7: Evre ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi.

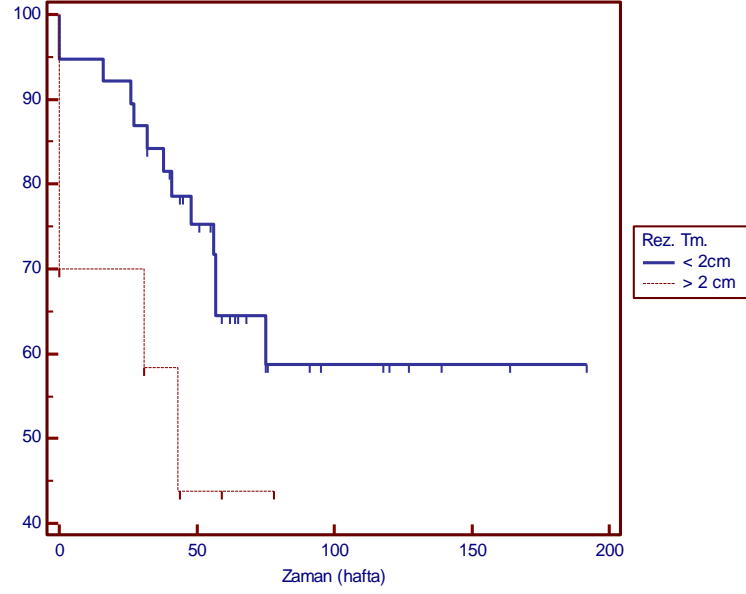
Evre IIIC olgularda ilk nüks primer cerrahi sonrası 27. haftada, primer tedavi tamamlandıktan sonra 11. haftada izlendi. Evre IV olguların ise primer cerrahi sonrası % 20' sinde progresif hastalık mevcuttu. En uzun OS ise 396 hafta olarak hesaplandı. Hastaların 396 haftalık izleminde toplam 18 hasta ölmüştür. 396. haftada erken evre olguların hepsi, Evre IIIC olguların % 67,3' ü, Evre IV olguların ise % 29' u hayattaydı (Şekil 8).

Rezidüel tümör büyüklüğü 2 cm ve altında olan 38 hasta (% 79,2), 2 cm' nin üzerinde olan 10 hasta (%20,8) saptandı. Rezidüel tümör büyüklüğü 2 cm ve altında olan hastaların % 23,7' si (9) dirençliyen % 76,3' ü (29) duyarlı olarak saptandı. Rezidüel tümör büyüklüğü 2 cm' nin üzerinde olan hastaların % 70' i (7) dirençliyen % 25' i (3) duyarlı olarak saptandı. Rezidüel tümör büyüklüğü 2 cm' nin üzerinde olan hastalarda olan yüksek dirençlilik oranı tek yönlü varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,007$). Çok yönlü varyans analizinde ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,23$).



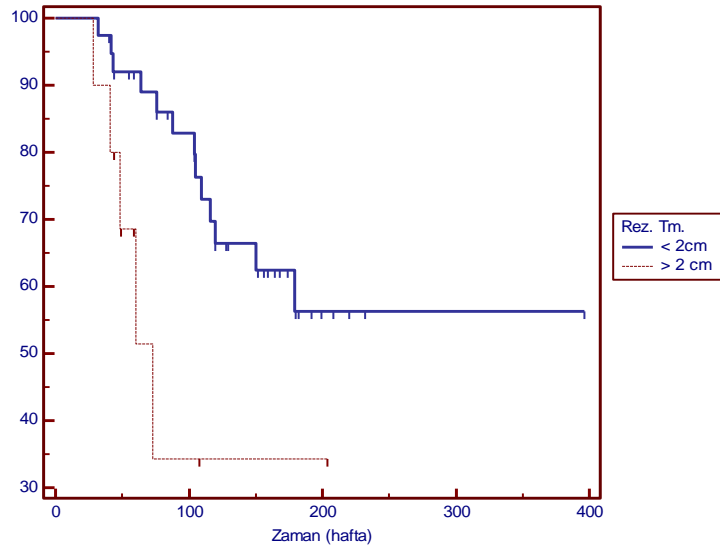
Şekil 8: Evre ile toplam sağkalım ilişkisi.

Dirençli grup içerisinde olan olguların kemoterapi yanıtları incelendiği zaman dirençli grupta olup kemoterapiye tam yanıt veren olguların % 70' i (7/10) 2 cm ve altında rezidüel tümöre sahipken % 30' u (3/10) 2 cm' nin üzerinde rezidüel tümöre sahipti. Refraktör olguların ise % 33,3' ü (2/6) 2 cm ve altında rezidüel tümöre sahipken % 66,7' si (4/6) 2 cm' nin üzerinde rezidüel tümöre sahipti. İki grup arasındaki fark tek yönlü varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,009$). Çok yönlü varyans analizinde ise vaka sayısının az olması nedeni ile p değeri hesaplanamadı. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak; refraktör olguların çoğunluğundaki rezidüel tümör boyutunun 2 cm' nin üzerinde oluşu bize, rezidüel tümör boyutunun kemoterapiye bağlı edinilmiş rezistans gelişmeden önce hastanın sahip olduğu intrinsek rezistansı belirleyen önemli bir etken olabileceğini gösterdi. Rezidüel tümör büyüklüğü 2 cm ve altında olan hastalarda ilk nüks postoperatif 32. haftada izlenirken, rezidüel tümör büyüklüğü 2 cm' nin üzerinde olan hastalarda ilk nüks 28. haftada izlendi. 192. haftada rezidüel tümör büyüklüğü 2 cm ve altında olan hastaların % 58,7' sinde hiç nüks izlenmezken, rezidüel tümör büyüklüğü 2 cm' nin üzerinde olan hastaların % 43,7' sinde hiç nüks izlenmedi (Şekil 9).



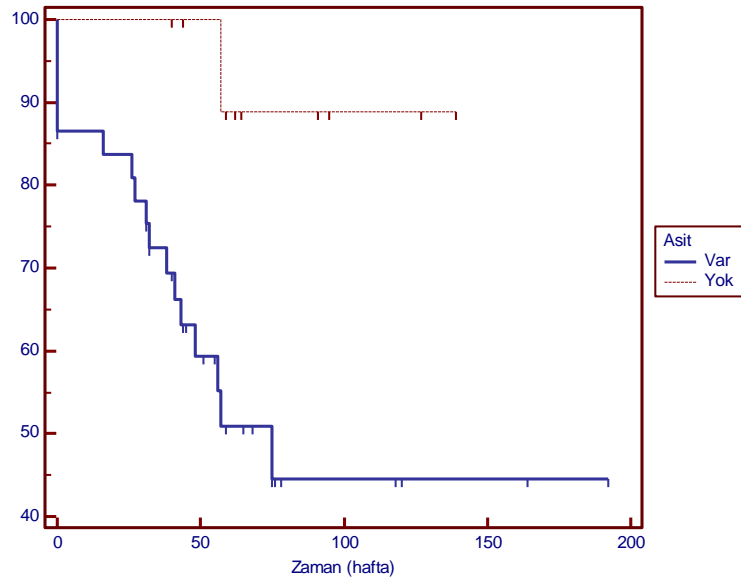
Şekil 9: Rezidüel tümör boyutu ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi.

Rezidüel tümör büyüklüğü 2 cm ve altında olan hastaların % 5,3' ünde primer cerrahi sonrası progresif hastalık mevcutken, rezidüel tümör büyüklüğü 2 cm' in üzerinde olan hastaların % 30' unda primer cerrahi sonrası progresif hastalık mevcuttu. 396. haftada rezidüel tümör büyüklüğü 2 cm ve altında olan hastaların % 56,2' si hayattayken, rezidüel tümör büyüklüğü 2 cm' nin üzerinde olan hastaların % 34,3' ü hayattaydı (Şekil 10).



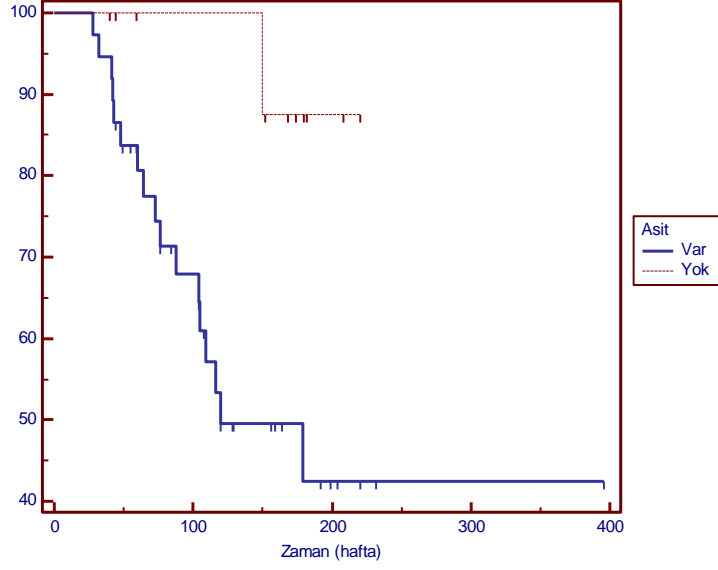
Şekil 10: Rezidüel tümör boyutu ile toplam sağkalım ilişkisi.

Asit mevcudiyeti olan 37 hasta (% 77,1) asit mevcudiyeti olmayan 11 hasta (% 22,9) saptandı. Asit mevcudiyeti olan hastaların % 43,2' si (16) dirençliken % 56,8' i (21) duyarlı olarak saptandı. Asit mevcudiyeti olmayan hastaların % 100' ü (11) duyarlı olarak saptandı. Asit mevcudiyeti olan hastalarda izlenen yüksek dirençlilik oranı tek yönlü varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Çok yönlü varyans analizinde ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,998$). 192. haftada asit mevcudiyeti olan hastaların % 44,5' inde hiç nüks izlenmezken, asit mevcudiyeti olmayan hastaların % 88,9' sinde hiç nüks izlenmedi (Şekil 11).



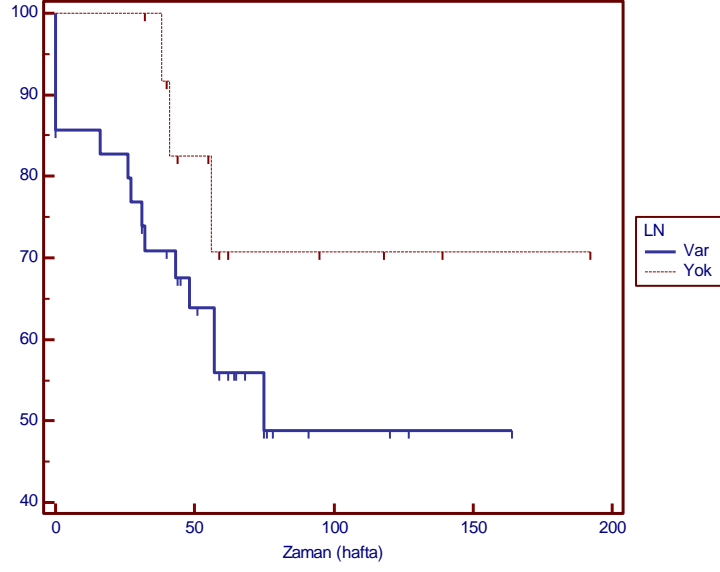
Şekil 11: Asit mevcudiyeti ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi

Asit mevcudiyeti olmayan hastalarda ilk nüks postoperatif 57. haftada, primer tedavi tamamlandıktan sonra 45. haftada izlenirken, asit mevcudiyeti olan hastaların %14'ünde primer cerrahi sonrasında progresif hastalık mevcuttu. 396 haftada asit mevcudiyeti olan hastaların %42,4'u hayattayken, asit mevcudiyeti olmayan hastaların %87,5'ü hayattaydı (Şekil 12).

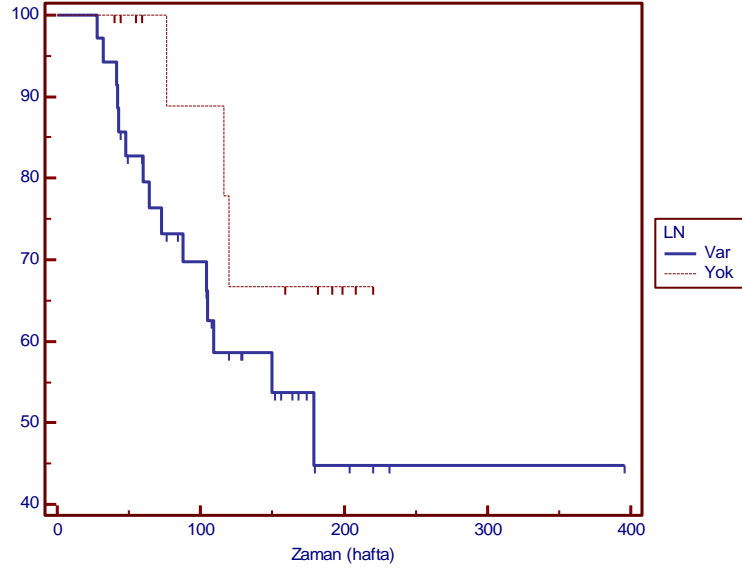


Şekil 12: Asit mevcudiyeti ile toplam sağkalım ilişkisi.

Lenf nodu metastazı olan 35 hasta (% 72,9), lenf nodu metastazı olmayan 13 hasta (% 22,9) saptandı. Lenf nodu metastazı olan hastaların % 37,1' i (13) dirençliyenken % 62,9' u (22) duyarlı olarak saptandı. Lenf nodu metastazı olmayan hastaların % 23,1' i (3) dirençliyenken % 76,9' u (10) duyarlı olarak saptandı. Lenf nodu metastazı olan hastalarda izlenen yüksek dirençlilik oranı tek yönlü varyans analizinde ve çok yönlü varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,348$ ve $p=0,348$). 192. haftada lenf nodu metastazı olan hastaların % 48,9' unda hiç nüks izlenmezken, lenf nodu metastazı olmayan hastaların % 70,7' sinde hiç nüks izlenmedi (Şekil 13). Lenf nodu metastazı olmayan hastalarda ilk nüks postoperatif 38. haftada, primer tedavi tamamlandıktan sonra 22. haftada izlenirken, lenf nodu metastazı olan hastaların % 15' inde primer cerrahi sonrasında progresif hastalık mevcuttu. 396. haftada lenf nodu metastazı olan hastaların % 44,8' i hayattayken, lenf nodu metastazı olmayan hastaların % 66,7' si hayattaydı (Şekil14).



Şekil 13: Lenf nodu metastazı ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi.



Şekil 14: Lenf nodu metastazı ile toplam sağkalım ilişkisi.

Evre, rezidüel tümör boyutu, asit ve lenf nodu metastazı gibi patolojik prognostik faktörlerin kemoterapi yanıtı ile olan ilişkisi Tablo 19' da özetlenmiştir.

Tablo 19: Patolojik prognostik faktörler ve kemoterapi yanıtı.

Prognostik faktör	Dirençli (n-%)	Duyarlı (n-%)	P ^a	P ^b
Evre				
Erken evre	1 (%25)	3 (%75)	0,708	0,984
Evre III	5 (%27,8)	13 (72,2)		
Evre IV	10 (%38,5)	16 (%61,5)		
Rezidü Tümör				
<2cm	9 (%23,7)	29 (%76,3)	0,007	0,23
>2cm	7 (%70)	3 (%30)		
Asit				
Negatif	0 (%0)	11 (%100)	0,001	0,998
Pozitif	16 (%43,2)	21 (%56,8)		
Lenf nodu tutulumu				
Negatif	3 (%23,1)	10 (%76,9)	0,348	0,729
Pozitif	13 (%37,1)	22 (%62,9)		

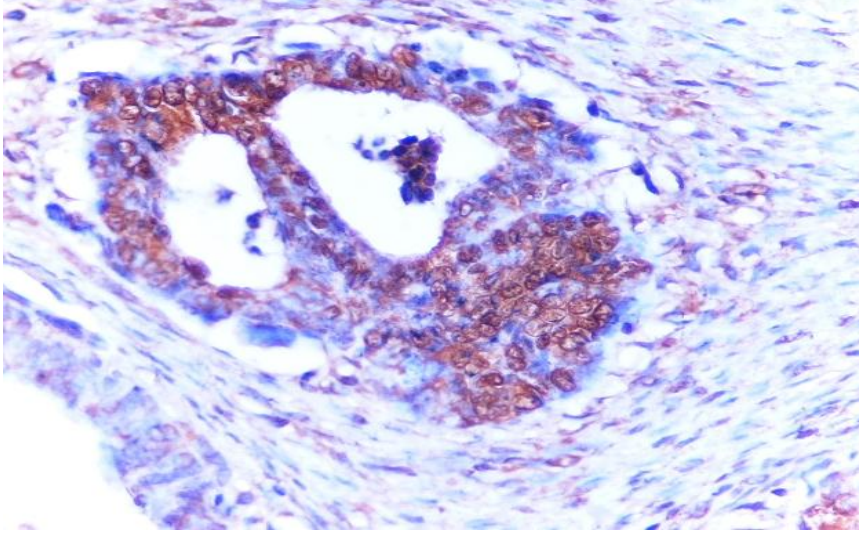
P^a: Tek yönlü varyans analizinde p değeri

P^b: Çok yönlü varyans analizinde p değeri

YB1 pozitifliği olan 7 hasta (% 14,6), YB 1 negatifliği olan 41 hasta (%85,4) saptandı. YB1 pozitifliği olan hastaların % 71,4' ü (5) dirençliken % 28,6' sı (2) duyarlı olarak saptandı. YB1 negatifliği olan hastaların % 26,8' i (11) dirençliken % 73,2' si (30) duyarlı olarak saptandı. YB 1 pozitifliği olan hastalarda olan yüksek dirençlilik oranı tek yönlü varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,025). Çok yönlü varyans analizinde ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,064). İmmunohistokimyasal olarak YB1 ile pozitif boyanma Resim 1' de gösterilmiştir.

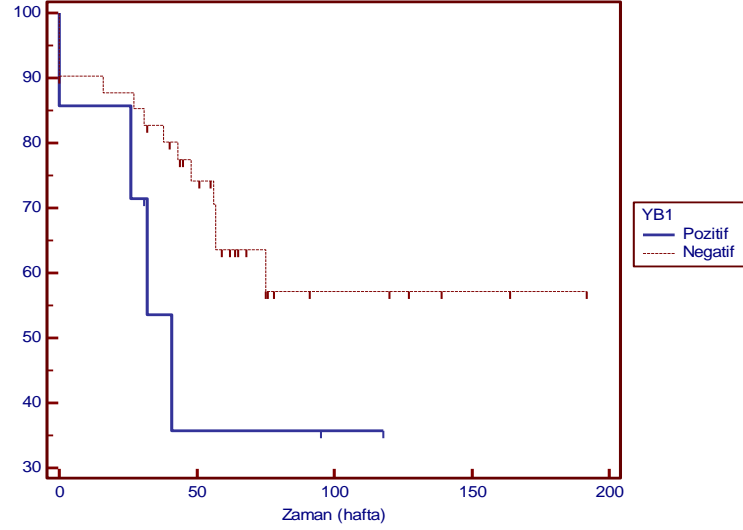
Çalışmamızda olguların kemoterapi yanıtları ayrıntılı bir şekilde incelendiği zaman; duyarlı olguların % 6,3' ü (2/32), refraktör olguların % 16,7' si (1/6), dirençli olup kemoterapiye tam yanıt veren olguların % 40' ı (4/10) YB1 pozitif saptandı. Yine duyarlı olguların %93,8'i (30/32), refraktör olguların % 83,3' ü (5/6), dirençli olup kemoterapiye tam yanıt veren olguların % 60' ı (6/10) YB1 negatif saptandı. Gruplar arasındaki fark tek yönlü varyans

analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,049$). Çok yönlü varyans analizinde ise vaka sayısının az olması nedeni ile p değeri hesaplanamadı.



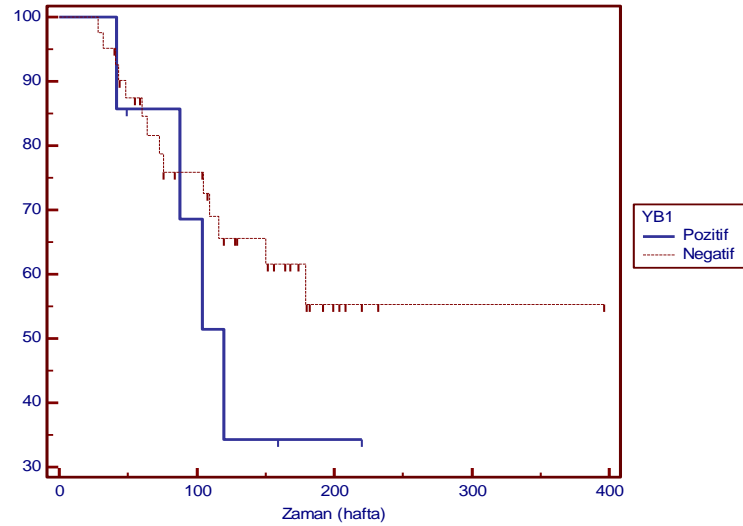
Resim 1: İmmunohistokimyasal olarak YB1 ile pozitif boyanma.

Burada diğer çalışmalardan farklı olarak; refraktör olguların YB1 pozitiflik oranının duyarlı gruptan fazla olması YB1'in intrinsik rezistansın anlamlı bir belirteci olabileceğini gösterdi. Yine dirençli grupta olup kemoterapiye tam yanıt veren olguların YB1 pozitiflik oranının refraktör olgulardan yüksek saptanması YB1 'in edinilmiş direnci saptamada anlamlılığını gösterdi. 192. haftada YB1 pozitifliği olan hastaların % 35,7' sinde hiç nüks izlenmezken, YB 1 negatifliği olan hastaların % 57,2' sinde hiç nüks izlenmedi (Şekil 15).



Şekil 15: YB1 pozitifliği ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi.

YB1 pozitifliği olan hastaların % 15' inde primer cerrahi sonrasında progresif hastalık mevcutken YB1 negatifliği olan hastaların % 10' unda primer cerrahi sonrasında progresif hastalık mevcuttu. 396. haftada YB 1 pozitifliği olan hastaların % 34,3' ü hayattayken, YB 1 negatifliği olan hastaların % 57,2' si hayattaydı (Şekil 16).

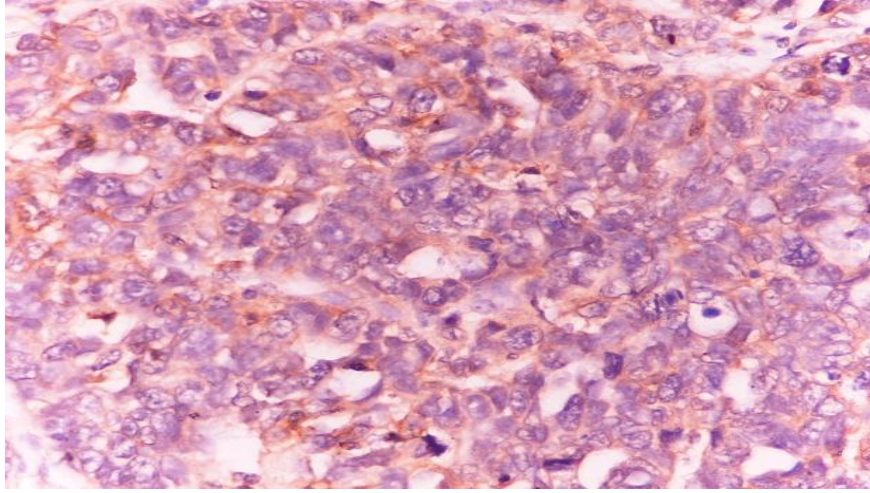


Şekil 16: YB1 pozitifliği ile toplam sağkalım ilişkisi.

P-gp pozitifliği olan 2 hasta (%4,2), p-gp negatifliği olan 46 hasta (%95,8) saptandı. Dirençli hastaların % 6,8' inde (1/16), duyarlı hastaların % 3,1'inde (1/32) p-gp pozitif saptandı. İmmunohistokimyasal olarak p-gp ile pozitif boyanma Resim 2' de gösterilmiştir. Gruplar arasındaki fark tek yönlü varyans

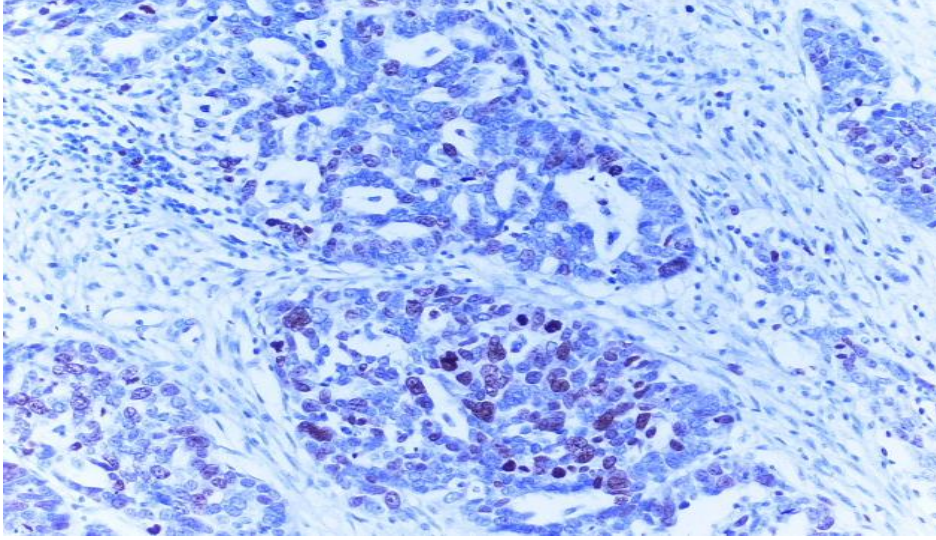
analizinde ve çok yönlü varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,62$ ve $p=0,467$). P-gp pozitif olgu sayısı azlığı nedeni ile p-gp, PFS ve OS ile ilişkilendirilemedi.

YB1 pozitifliğinin p-gp pozitifliği ile ilişkisi değerlendirildiği zaman YB1 pozitif hastaların % 14,3' ünde (1/7) p-gp pozitif saptanırken, YB1 negatif olguların % 2,4' ünde (1/41) p-gp pozitif olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,047$). Bu sonuç bize YB1 pozitif olgularda YB1'in p-gp ekspresyonunu ve böylece p-gp aracılı kemorezistansa katkı sağladığını gösterdi.



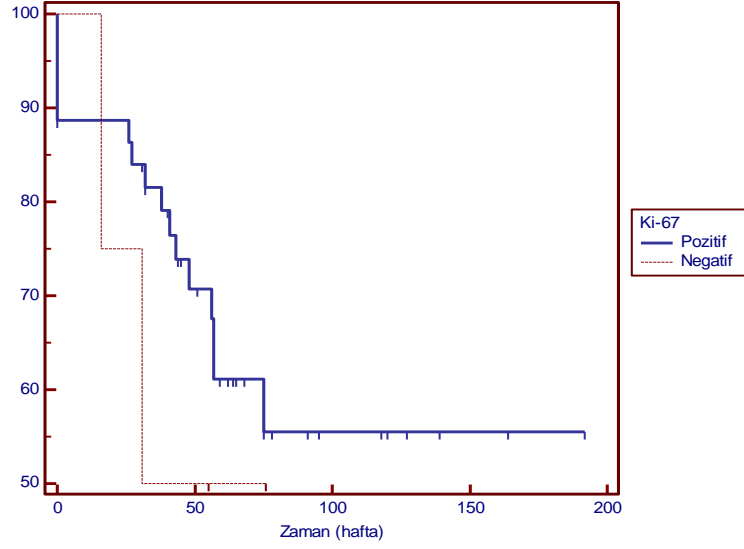
Resim 2: İmmunohistokimyasal olarak p-gp ile pozitif boyanma.

Ki-67 pozitifliği olan 44 hasta (% 91,7), Ki-67 negatifliği olan 4 hasta (%8,3) saptandı. Ki-67 pozitifliği olan hastaların % 31,8' i (14) dirençliyen, % 68,2' si (30) duyarlı olarak saptandı. Ki-67 negatifliği olan hastaların % 50' si (2) dirençliyen, % 50' si (2) duyarlı olarak saptandı. Ki-67 pozitifliği olan hastalarda olan yüksek duyarlılık oranı tek yönlü varyans analizinde ve çok yönlü varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,472$ ve $p=0,521$). İmmunohistokimyasal olarak Ki-67 ile pozitif boyanma Resim 3' de gösterilmiştir.



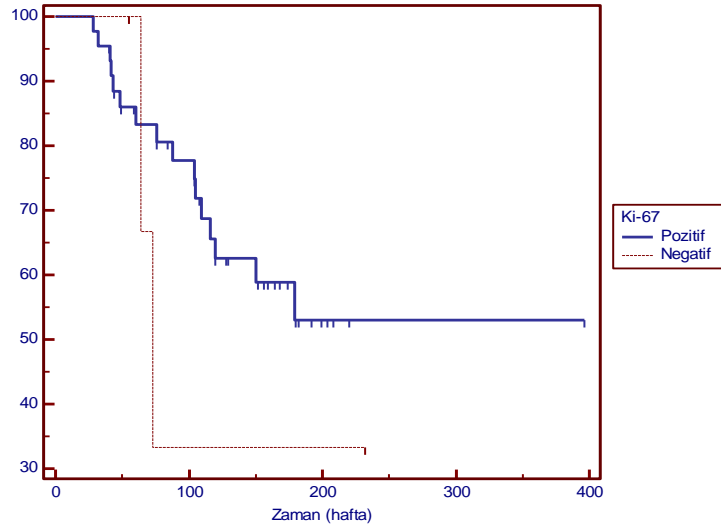
Resim 3: İmmunohistokimyasal olarak K-67 ile pozitif boyanma.

Olguların kemoterapi yanıtları incelendiği zaman Ki-67 pozitif saptanan olguların % 13,6' sı (6/44) refraktör olgular, % 18,2' si (8/44) kemoterapiye tam yanıt verip dirençli gruba dahil olan olgular, % 68,2' si (30/44) ise kemoterapiye duyarlı olgular grubuna dahildi. Olguların kemoterapiye yanıt oranı arttıkça Ki-67 pozitiflik oranının artış gösterdiği izlendi. Fakat bu fark tek yönlü varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,277$). Çok yönlü varyans analizinde ise olgu sayısının az olması nedeni ile p değeri hesaplanmadı. 192. haftada Ki-67 pozitifliği olan hastaların % 55,5' inde hiç nüks izlenmezken, Ki-67 negatifliği olan hastaların % 50' sinde hiç nüks izlenmedi (Şekil 17).



Şekil 17: Ki-67 pozitifliği ile progresyosuz sağkalım ilişkisi.

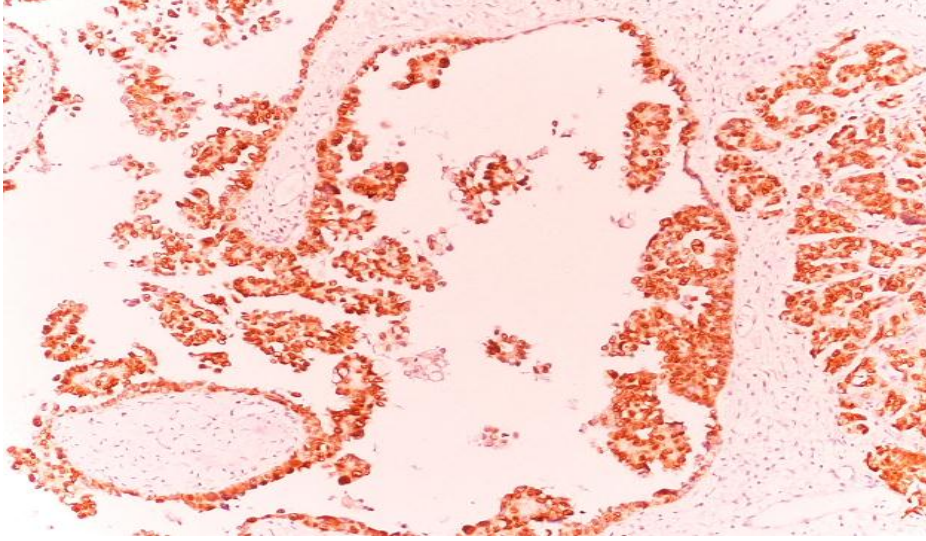
Ki-67 negatifliği olan hastalarda ilk nüks primer cerrahi sonrası 12. haftada, primer tedavi tamamlandıktan sonra 16. hafta izlendi. Ki-67 pozitifliği olan hastaların ise % 11,4' ünde primer cerrahi sonrasında progresif hastalık mevcuttu. 396. haftada Ki-67 pozitifliği olan hastaların % 52,9' u hayattayken, Ki-67 negatifliği olan hastaların % 33,3' ü hayattaydı (Şekil 18).



Şekil 18: Ki-67 pozitifliği ile toplam sağkalım ilişkisi.

P53 pozitifliği olan 28 hasta (% 58,3), P53 negatifliği olan 20 hasta (%41,7) saptandı. P53 pozitifliği olan hastaların % 46,4' ü (13) dirençliyen

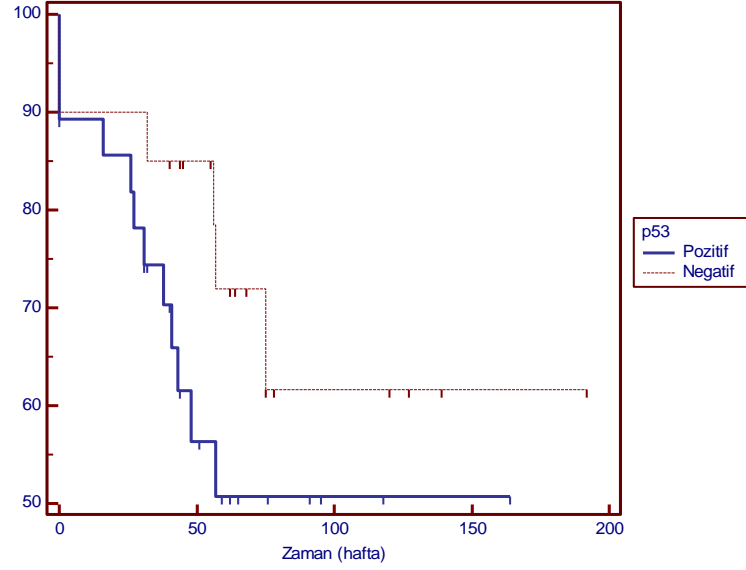
%53,6' sı (15) duyarlı olarak saptandı. P53 negatifliği olan hastaların % 15' i (3) dirençliyken % 85 'i (17) duyarlı olarak saptandı. P53 pozitifliği olan hastalarda olan yüksek dirençlilik oranı tek yönlü varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,023$). Çok yönlü varyans analizinde ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,105$). İmmunohistokimyasal olarak p53 ile pozitif boyanma Resim 4' de gösterilmiştir.



Resim 4: İmmunohistokimyasal olarak p53 ile pozitif boyanma.

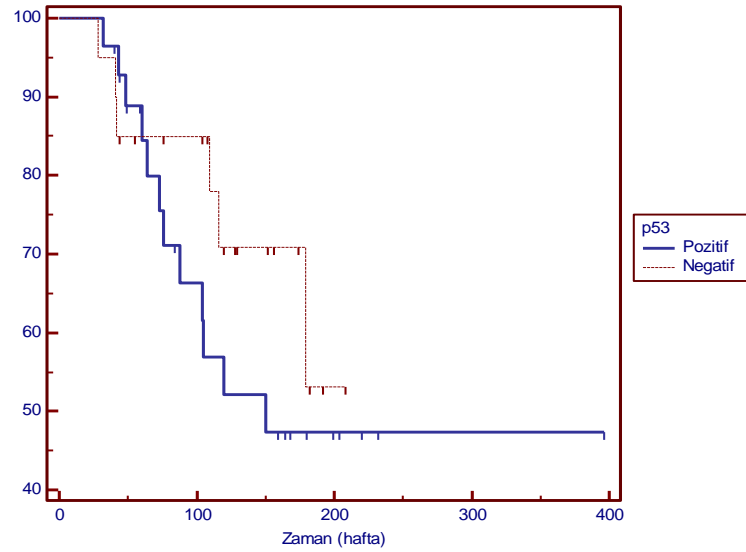
Çalışmamızda olguların kemoterapi yanıtları ayrıntılı bir şekilde incelendiği zaman; duyarlı olguların % 46,9' u (15/32), refraktör olguların %66,7' si (4/6), dirençli olup kemoterapiye tam yanıt veren olguların % 90' ı (9/10) P53 pozitif saptandı. Yine duyarlı olguların % 53,1' i (17/32), refraktör olguların % 33,3' ü (2/6), dirençli olup kemoterapiye tam yanıt veren olguların % 10' u (1/10) P53 negatif saptandı. Gruplar arasındaki fark tek yönlü varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,033$). Çok yönlü varyans analizinde ise vaka sayısının az olması nedeni ile p değeri hesaplanamadı. Burada diğer çalışmalardan farklı olarak; refraktör olguların P53 pozitiflik oranının duyarlı gruptan fazla olması P53'ün intrinsik rezistansın anlamlı bir belirteci olabileceğini gösterdi. Yine dirençli grupta olup kemoterapiye tam yanıt veren olguların P53 pozitiflik oranının refraktör olgulardan yüksek saptanması P53'ün edinilmiş direnci saptamada anlamlılığını gösterdi. 192. haftada P53

pozitifliği olan hastaların % 50' sinde hiç nüks izlenmezken, P53 negatifliği olan hastaların % 61,6' sında hiç nüks izlenmedi (Şekil 19).



Şekil 19: P53 pozitifliğinin PFS ile ilişkisi.

P53 pozitifliği olan hastaların % 11' inde primer cerrahi sonrasında progresif hastalık mevcutken, P53 negatifliği olan hastaların % 10' unda primer cerrahi sonrasında progresif hastalık mevcuttu. 396. haftada P53 pozitifliği olan hastaların % 47,4' ü hayattayken, P53 negatifliği olan hastaların % 53,1' i hayattaydı (Şekil 20).



Şekil 20: P53 pozitifliğinin OS ile ilişkisi.

YB1, p-gp, Ki-67 ve p53 gibi biyolojik prognostik faktörlerin kemoterapi yanıtı ile olan ilişkisi Tablo 20' de özetlenmiştir.

Tablo 20: Biyolojik prognostik faktörler ve kemoterapi yanıtı.

Prognostik faktör	Dirençli (n-%)	Duyarlı (n-%)	P^a	P^b
YB1				
Negatif	11 (%26,8)	30 (%73,2)	0,025	0,064
Pozitif	5 (%71,4)	2 (%28,6)		
p-gp				
Negatif	15 (%32,6)	31 (%67,4)	0,620	0,467
Pozitif	1 (%50)	1 (%50)		
K-67				
Negatif	2 (%50)	2 (%50)	0,472	0,521
Pozitif	14 (%31,8)	30 (%68,2)		
P53				
Negatif	3 (%15)	17 (%85)	0,023	0,105
Pozitif	13 (%46,4)	15 (%53,6)		

P^a: Tek yönlü varyans analizinde p değeri

P^b: Çok yönlü varyans analizinde p değeri

5. TARTIŞMA

Over kanseri endometrium kanserinden sonra görülün en sık jinekolojik kanser olup, jinekolojik kanserler içerisinde en ölümcül olanıdır. Over kanserini jinekolojik kanserler içerisinde önemli kılan, spesifik bir semptomunun olmaması nedeni ile % 75 oranında ileri evrede teşhis edilmesi, overlerde lokalize ve erken evre gibi gözükken olgularda dahi % 20 oranında over dışı yayılım ve okkült metastazların varlığıdır. Bu bilgilerin ışığında hastaların çoğunluğunun, evreleme cerrahisi veya maksimal sitoredüktif cerrahi sonrası adjuvan kemoterapiye ihtiyacı olduğu açıktır. Primer cerrahi tedavi sonrası olguların primer standart platin bazlı kemoterapiye yanıtları oldukça yüksek (% 70) olmasına rağmen olguların % 80' inde zaman içerisinde rekürrens oluşmaktadır. Bu rekürrensin en önemli nedeni hastada mevcut olan kemoterapi direncidir. Kemoterapi direnci bugüne kadar tanımlanmış olan prognostik faktörler içerisinde belki de en önemli olanıdır. Çünkü hastalarda primer cerrahi sonrası verilen primer kemoterapi, duyarlı olgularda sağkalımı anlamlı bir şekilde arttırmaktadır. Kemoterapi ile sağlanan bu sağkalım avantajı günümüz onkolojisinin ilgi odağı olan ve üzerinde çalışmalar devam eden kemoterapi direnci ile kırılmaktadır. Bu kemoterapi direncinin hücre içi mekanizmalarının bilinmesi, daha etkili tedavi programlarının gelişmesine yardımcı olacaktır.

İnvitro çalışmalar hücrelerin bir kanser ilacına karşı direnç geliştirmesinin, bu ilaçla yapısal benzerliği olmayan başka bir ilaca da çapraz direnç geliştirebileceğini göstermiştir. Bu durum çoklu ilaç direnci olarak tanımlanmaktadır⁶⁴. Çoklu ilaç direnci özellikle solid kanserlerde olmak üzere hemen her tip kanserde kemoterapi başarısını ciddi derecede sınırlandırmaktadır⁶⁶⁻⁶⁷. Hastalarda mevcut olan çoklu ilaç direnci intrinsik direnç ya da edinilmiş direnç şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Over kanserli hastaların % 20' inde henüz primer kemoterapiye başlamadan önce intrinsik direnç mevcutken¹⁴³, % 50-70' inde ise primer kemoterapi verilirken edinilmiş direnç gelişmektedir¹⁴⁴. Hastada mevcut olan bu intrinsik ve edinilmiş direnç nedeni ile hastalık ya progresyon göstermekte ya da erken nüks etmektedir. Over

kanserinde edinilmiş direnç intrinsik dirençten daha önemli bir problemdir. Çünkü over kanserlerinin çoğu başlangıçta platine iyi yanıt vermelerine rağmen sonradan platine kolaylıkla direnç geliştirebilmektedir¹⁴⁵. Bu durum erken rekürrense neden olmaktadır. Çoklu ilaç direnci; hücre içi ilaç birikiminde azalmaya neden olan hücresel transport özelliklerinin değişmesi, detoksifikasyon işleminde artış, ilaç-hedef ilişkisinde azalma, proliferasyonun artması, apoptozisin engellenmesi ve mikro-çevre ile etkileşim gibi birçok hücresel süreçlerin sonucunda meydana gelir. Bunlar arasında, ilaç alım ve atım mekanizmalarını içeren hücresel transport özelliklerinin değişmesi, kanser hücrelerinin kemoterapi toksinlerini elimine etmesi için en önemli basamaklardan birisidir. Nerdeyse bütün kanser hastalarındaki artmış ilaç direncinde, ATP-bağlayan taşıyıcıların fazla salınımı nedeniyle ilaçların atılımının arttığı gösterilmiştir. Bu enerji bağımlı taşıyıcılar plazma membranında yerleşmiştir ve sitotoksik ilaçlar gibi ksenobiyotik (dokuya yabancı) maddeleri dışarı atmakla görevlidirler. Bu taşıyıcılardan birisi olan p-gp, MDR1 geni tarafından kodlanmaktadır ve fazla salınımı çoklu ilaç direncinin en sık rastlanan mekanizmasıdır^{69,74}. P-gp artışı ile hidrofobik olan doksorubisin, daunorubisin, etoposid, taxol, vincristin, vinblastin gibi birçok kemoterapötik ilaca karşı direnç gelişebilmektedir⁷⁷. Kanser dokularında p-gp ekspresyonu genellikle daha fazladır ve bu; kemoterapi başlamadan önce bazı sitotoksik ajanlara karşı kemorezistans için potansiyel oluşturur. Diğer bazı tümörlerde tanı anında p-gp ekspresyonu düşük olabilir fakat kemoterapötik ajanlara maruz kaldıktan sonra artar ve böylelikle bu hücrelerde çoklu ilaç direnci gelişmiş olur. İn vitro çalışmalar çok düşük p-gp düzeylerinin dahi paklitakseli efektif bir şekilde hücre dışına atabildiğini göstermektedir¹⁴⁶. Gauri ve ark. duyarlı ve dirençli iki ayrı over kanserli hücre kültürünü kullandıkları çalışmada paklitakselin p-gp ile hücre dışına atılımını dirençli grupta duyarlı gruptan daha fazla saptamıştır¹⁴⁷. Buna rağmen, sık rastlanan ve p-gp' yi kodlayan MDR1 gen polimorfizmi neden ile bu taşıyıcının salınım düzeyi ile ilacın hücre dışına atılımı tutarlı değildir⁸⁹⁻⁹². MDR1 gen polimorfizmi p-gp' nin substrat spesifitesini ve ilacın farmakokinetiğini, etkisini ve toksisitesini etkiler. ABCB1 1236C>T, 2677G>T/A ve 3435C>T polimorfizmi en sık rastlanan ve önemli olan üç tipidir⁹³. Johnatty ve ark. yaptıkları çalışmada 2677 G>T/A grubunda olan T/A allel taşıyıcılarını GG

homozigot allel taşıyıcıları ile karşılaştırmış olup, T/A allel taşıyıcılarında p-gp etkinliğinin azaldığını, paklitaxelin hücre içi miktarının arttığını ve kemoterapi etkinliğinin arttığını göstermişlerdir. Yine bu çalışmada T/A allel taşıyıcılarında daha yüksek PFS bulunmuş olup ($p=0,001$) OS için başarısız olmuştur¹⁴⁸. Benzer sonuçları Hamidovic ve ark. da çalışmalarında belirtmiştir⁹⁵.

Yapılan çalışmalarda over kanserlerinde p-gp immünohistokimyasal boyanması % 7-62 gibi geniş bir aralıkta saptanmış olup¹⁴⁹⁻¹⁵³ bizim çalışmamızda % 4,2 olarak saptanmıştır. Bu geniş aralık p-gp saptanmasında farklı metodların kullanılmasından (RT-PCR, microarrey, immünohistokimya), farklı antikörlerin, farklı patoloji örneklerinin (frozen veya parafin bloklar), farklı vizüalizasyon yöntemlerin kullanılmasından, olgu sayısı farklılığından ya da MDR1 gen polimorfizminden kaynaklanmaktadır. Tüm bu etkenlerden dolayı literatürde yer alan çalışmalardan bazılarında p-gp ekspresyonu ile kemoterapi direnci arasındaki ilişki gösterilmiş olup bazı çalışmalar ise bu konuda yetersiz kalmıştır. Çalışmamızda duyarlı grupta p-gp pozitifliği % 3,1 olarak saptanırken dirençli grupta p-gp pozitifliği % 6,3 olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca çalışmamızda p-gp pozitif toplam iki hasta saptandığı için p-gp ile PFS ve OS arasındaki ilişkiyi tanımlayacak bir p değeri hesaplanamamıştır. Shinji ve ark. yaptıkları RT-PCR ve immünohistokimyasal çalışmada p-gp ekspresyonu ile kemoterapi yanıtı ve toplam sağkalım arasında bir ilişki bulamamıştır¹⁵⁴. Yine Henriette ve ark. yaptıkları immünohistokimyasal çalışmalarında p-gp pozitifliği ile kemoterapi yanıtı, PFS ve OS arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Bu çalışmada tek varyans analizinde evre, rezidüel tümör ve grade progresyonsuz ve toplam sağkalım ile ilişkili saptanırken, çok varyans analizinde ise sadece evre ve rezidüel tümör boyutu progresyonsuz ve toplam sağkalım ile ilişkili saptanmıştır¹⁵⁵. Yokayoma ve ark. yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada p-gp ekspresyonu ile kemoterapi yanıtı ve OS arasında bir ilişki bulamamıştır. Fakat bu çalışmada > 2 cm rezidüel tümörü olan olgularda kötü kemoterapi yanıtı izlenmiştir¹⁵⁶. Materna ve ark. yaptıkları RT-PCR çalışmada p-gp ekspresyonu ile kemoterapi yanıtı arasında bir ilişki bulamamıştır. Fakat p-gp ekspresyonu yüksek olan olgularda PFS ve OS'nin azaldığını bulmuşlardır¹⁵⁷.

Penon ve ark. yüksek p-gp ekspresyonu olan olgularda hem kemoterapi yanıtının kötü olduğunu hem de OS'nin anlamlı bir şekilde azaldığını saptamış olup, paklitaksel yanıtının OS'nin önemli bir belirleyicisi olduğunu belirtmişlerdir¹⁵⁸. Yakirevich ve ark. yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada yüksek p-gp ekspresyon düzeyini kötü kemoterapi yanıtı ile ilişkilendirmiş olup, tek varyans analizinde p-gp ekspresyon düzeyi, evre, rezidüel tümör boyutu ve grade' in OS' yi anlamlı bir şekilde etkilediğini saptamışlardır. Fakat çok varyans analizinde sadece p-gp ekspresyon düzeyi ve evrenin OS' yi etkilediğini saptamışlardır¹⁵⁹.

P-gp ekspresyonunu sağlayan MDR1 gen ekspresyonu birçok faktör tarafından arttırılmaktadır ve bu da sterss direncinden sorumludur⁹⁶. Çoklu ilaç direncinin hücredeki bir başka şekli olan YB-1 protein aracılı direnç mekanizması hem p-gp ekspresyonuna neden olan MDR1 genini aktive ederek hem de hücre içi birçok yapı ve yolak ile etkileşime girerek kanser hücrelerinde kemoterapi ilaçlarına karşı direnç geliştirmektedir^{101,102}. Bu protein değişken NH2-terminal parça, CSD parçası (nükleik asid bağlanma parçası) ve COOH-terminal parçasından oluşur. N-terminal parçası transkripsiyonun düzenlenmesinde rol alırken, COOH-terminal parçası sitoplâzmadan nükleusa geçişte rol alır. YB-1 normalde hücre sitoplâzmasında yer alır, hücreler antikanser ajanlar, UV ışınlar ve hipertermiye maruz kaldığı zaman sitoplâzmadan nükleusa geçer. Koike ve ark. hücrenin UV ışınları gibi çevresel streslere maruz kalması durumunda YB1'in sitoplâzmadan nükleusa geçtiğini göstermiştir¹⁶⁰. Sutherland ve ark. YB1'in nükleusa geçmesi için Akt aracılı fosforilasyonun gerekli olduğunu göstermiştir¹⁶¹. Akt apoptozisin inhibisyonuna, angiogenezisin uyarılmasına, birçok kanser tipinin formasyonuna katkıda bulunan sinyal iletili proteindir¹⁶². YB1 birçok antikanser ilaçlara karşı (sisplatin, paclitaxel, doxorubicin, mitomycin-C) direnç genlerinin transkripsiyonunu arttırırken, duyarlılık genlerinin transkripsiyonunu azaltır. Ohga ve ark. yaptıkları invitro çalışmada immünfloresan mikroskopi yöntemi ile sisplatin dirençli hücre kültüründe YB1'in hücre içi dağılımını incelemişlerdir ve çoğunlukla nükleusta yerleştiğini saptamışlardır. Yine bu çalışmada YB1'in etkisizleştirildiği hücre kültüründe; sisplatin, mitomycin-C ve UV ışınları gibi DNA hasarı yapan ajanlara

duyarlılığın arttığını izlemişlerdir¹⁶³. Yahata ve ark. yaptıkları immünohistokimyasal ve Western Blot çalışmada overin seröz kistadenokarsinomlarından elde edilen duyarlı ve dirençli iki ayrı hücre kültürünü incelemişlerdir. Dirençli grupta YB1' in anlamlı bir şekilde nukleusta yerleştiğini saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada hücrede mevcut olan toplam YB1 miktarında dirençli ve duyarlı grup arasında fark saptanmamıştır. Böylelikle YB1' in, ekspresyon düzeyini arttırarak değil de hücre sitoplâzmasından nukleusa geçerek direnç oluşturduğunu göstermişlerdir. Yine bu çalışmada toplam 35 olgunun primer kemoterapi almadan önce elde edilen kanser dokuları ve primer kemoterapi aldıktan sonra ilk nüks gelişen kanser dokuları immünohistokimya ile incelenmiştir. YB1'in ilk doku elde edilen grupta negatif iken nüks grupta anlamlı bir şekilde pozitifleştiği, ayrıca ilk elde edilen dokuda pozitif iken nüks grupta bu pozitiflik oranının anlamlı bir şekilde arttığı saptanmıştır. Bu da YB1' in hem intrinsik direnci hem de edinilmiş direnci belirlemede önemli bir belirteç olduğunu göstermiştir¹⁰⁰. Bizim çalışmamızda ise olgular primer tedaviyi tamamladıktan sonra retrospektif olarak kemoterapi yanıtı açısından incelenmiştir. Bizim çalışmamızda olguların kemoterapi yanıtları ayrıntılı bir şekilde incelendiği zaman; duyarlı olguların % 6,3' ü, refraktör olguların % 16,7' si, dirençli olup kemoterapiye tam yanıt veren olguların % 40' ı YB1 pozitif saptandı. Yine duyarlı olguların % 93,8' i, refraktör olguların % 83,3' ü, dirençli olup kemoterapiye tam yanıt veren olguların % 60' ı YB1 negatif saptandı. Gruplar arasındaki fark tek yönlü varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup çok yönlü varyans analizinde ise vaka sayısının az olması nedeni ile p değeri hesaplanamadı. Burada diğer çalışmalardan farklı olarak; refraktör olguların YB1 pozitiflik oranının duyarlı gruptan fazla olması YB1' in intrinsik rezistansın anlamlı bir belirteci olabileceğini, yine dirençli grupta olup kemoterapiye tam yanıt veren olguların YB1 pozitiflik oranının refraktör olgulardan yüksek saptanması YB1' in edinilmiş direnci saptamada anlamlı bir belirteci olabileceğini gösterdi. 192. haftada YB1 pozitifliği olan hastaların % 35,7' sinde hiç nüks izlenmezken, YB 1 negatifliği olan hastaların % 57,2' sinde hiç nüks izlenmedi. 396. haftada YB 1 pozitifliği olan hastaların % 34,3' ü hayattayken, YB 1 negatifliği olan hastaların % 57,2' si hayattaydı. YB1 pozitif olgularda nüks oranı daha yüksek, sağkalım daha kötü

olarak saptandı. Fakat olgu sayısının yetersiz olması nedeni ile çalışmamızda YB1 ile PFS ve OS'yi ilişkilendirebilecek bir p değeri hesaplanamadı.

YB1' in MDR1 genini aktive ederek p-gp ekspresyonu arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir. YB1 ve p-gp etkileşimi meme kanseri ve osteosarkomda net olarak gösterilmiştir^{103,106}. Fakat over kanseri ve AC kanserinde net olarak gösterilememiştir^{104,105}. Bu konu ile ilgili literatürde çalışmalar devam etmektedir. Bizim çalışmamızda YB1 pozitif olguların % 14' ü p-gp pozitif saptanırken, YB1 negatif olguların % 2,4'ü p-gp pozitif saptandı. YB1 pozitifliği ile p-gp ekspresyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonuç bize YB1' in p-gp ekspresyonunu artırarak da hücrede direnç mekanizmasını gerçekleştirdiğini gösterdi. Kamura ve ark. YB1 pozitif olgularda p-gp ekspresyonunun anlamlı bir şekilde arttığını ve PFS'nin anlamlı bir şekilde azaldığını saptamıştır. Ayrıca bu çalışmada YB1 pozitif ve negatif olan iki grup arasında diğer prognostik faktörler açısından fark bulunmadığından azalmış olan bu PFS, kemoterapi direnci ile ilişkilendirilmiştir¹⁶⁴. Oda ve ark. yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada YB1 pozitif olgularda p-gp ekspresyonunun anlamlı bir şekilde arttığını göstermişlerdir. Yine bu çalışmada hem tek varyans analizinde hem de çok varyans analizinde OS' nin YB1 pozitif olgularda anlamlı bir şekilde azaldığı, PFS' nin ise evre ilerledikçe azaldığı saptanmıştır. Fakat p-gp ve diğer prognostik faktörlerden evre, grade ve rezidüel tümör boyutu ile PFS ve OS arasında bir ilişki bulunamamıştır¹⁶⁵. Huang ve ark. yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada YB1 pozitifliği ile p-gp ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Fakat bu çalışmada tek varyans analizinde YB1 ve p-gp birlikte kullanımının, evre ve rezidüel tümör boyutunun OS' yi anlamlı bir şekilde azalttığı, YB1 ve p-gp tek başına kullanımının OS' yi etkilemediği saptanmıştır. Çok varyans analizinde ise YB1 ve p-gp birlikte kullanımının ve evre' nin OS' yi anlamlı bir şekilde azalttığı, YB1 ve p-gp tek başına kullanımının, rezidüel tümör boyutunun OS' yi etkilemediği saptanmıştır. Bu sonuçlar ışığında evre ve YB1 ile p-gp birlikte kullanımının prognostik bir faktör olabileceğini ileri sürmüşlerdir¹⁶⁶.

Kanser hücrelerinde mevcut olan çoklu ilaç direnci, hücre içi ilaç birikiminde azalmaya neden olan hücresel transport özelliklerinin değişmesinin yanısıra

hücre proliferasyonu ile de ilişkilidir. Kanser hücresiyle normal hücre arasındaki en önemli fark, kanser hücrelerinde proliferasyonu frenleyen mekanizmanın bulunmaması ve organizmayı ölüme götüren duraksız bir proliferasyon içinde olmasıdır. Kemoterapide amaç bu proliferasyonu durdurmak ve kanserin agresif bir şekilde ilerleyişini engellemektir. Bu nedenle kemoterapötik ajanlar en fazla hücreler proliferatif dönemde iken etkilidirler. Hücre proliferasyonunu gösteren birçok belirteç tanımlanmıştır ve Ki-67 bu belirteçler arasında en sık kullanılanıdır. Çalışmalar Ki-67 ekspresyonunun mitoz sayısı ile korele olduğunu göstermiştir^{118,119}. Yine karsinomlarda benign tümörlerden daha yüksek oranda Ki-67 ekspresyonu mevcudiyeti gösterilmiştir^{119,121}. Birçok sistem tümörlerinde (meme, akciğer, prostat kanseri vs.) yüksek Ki-67 oranı, kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir. Literatürde over kanserinde yüksek Ki-67 proliferasyon indeksini kemoterapi yanıtı ve prognoz ile ilişkilendiren bir çok çalışma mevcuttur.

Bizim çalışmamızda duyarlı olguların % 93,8' i, dirençli olguların % 87,5' i Ki-67 pozitif saptandı. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ayrıca olguların kemoterapi yanıtları incelendiği zaman, Ki-67 pozitif saptanan olguların % 13,6' sı refraktör olgular, % 18,2' si kemoterapiye tam yanıt verip dirençli gruba dahil olan olgular, % 68,2' si ise kemoterapiye duyarlı olgular grubuna dahildi. Olguların kemoterapiye yanıt oranı arttıkça Ki-67 pozitiflik oranının artış gösterdiği izlendi. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ki-67 ile PFS ve OS arasındaki ilişkiye bakıldığı zaman, olguların 192 haftalık takiplerinde Ki-67 pozitifliği olan hastaların % 55,5' inde hiç nüks izlenmezken, Ki-67 negatifliği olan hastaların % 50' sinde hiç nüks izlenmedi. Ki-67 pozitif olgularda nüks oranı daha düşük saptandı. Yine 396 haftalık takipte Ki-67 pozitifliği olan hastaların % 52,9' u hayattayken, Ki-67 negatifliği olan hastaların % 33,3' ü hayattaydı. Bu da bize Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek olan olgularda kemoterapi yanıtının iyi olması nedeni ile nüks oranının düşük olabileceğini hem de sağkalım avantajının olabileceğini düşündürdü. Fakat olgu sayısının yetersiz olması nedeni ile çalışmamızda Ki-67 ile PFS ve OS'yi ilişkilendirebilecek bir p değeri hesaplanamadı. Kim ve ark. yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada Ki-67 proliferasyon indeks artışını artmış PFS

ile ilişkili bulunmuş olup OS' yi açıklamada başarısız olmuştur. Burada PFS avantajı, yüksek proliferasyon indeksli olgulardaki kemoterapi yanıtının daha iyi olmasına bağlanmıştır. Yine bu çalışmada < 1 cm olan olgularda progresyonsuz sağkalımın > 1 cm olan olgulardan daha yüksek saptanmıştır¹²². Guro ve ark. yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek olan olgularda kemoterapi yanıtının ve OS' nin daha iyi olduğunu saptamıştır. Yine bu çalışmada tek varyans analizinde; yaş, evre, rezidüel tümör boyutu ve histopatolojik tip OS' yi etkileyen diğer prognostik parametreler olarak saptanmış olup, çoklu varyans analizinde ise sadece yaş ve evre OS' yi etkilemiştir¹¹⁹. Bernard ve ark. yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada azalmış Ki-67 proliferasyon indeksi olan olgularda kemoterapi yanıtının kötü olduğunu, artmış Ki-67 proliferasyon indeksi olan olgularda primer kemoterapi sonrası progresyon oranının düşük olduğunu saptamışlardır. Bu çalışma Ki-67' yi PFS ile ilişkilendirmede başarısız olmuştur¹²⁴. Khouja ve ark. yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada Ki-67 proliferasyon indeksi ile kemoterapi yanıtı arasında bir ilişki bulamamıştır. Bu çalışmada tek varyans analizinde Ki-67 proliferasyon indeksi, yaş, grade, evre, asit varlığı ve rezidüel tümör boyutunun OS' yi etkileyen parametreler olduğu, çok varyans analizinde ise yine Ki-67 proliferasyon indeksi, grade ve rezidüel tümör boyutunun OS' yi etkileyen parametreler olduğu saptanmıştır¹²⁵. Farklı olarak Krittaya ve ark. yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada Ki-67 proliferasyon indeksi ile kemoterapi yanıtı arasında bir ilişki bulamamıştır. Fakat bu çalışmada tek varyans analizinde yüksek Ki-67 proliferasyon indeksinin OS' yi azalttığı saptanmıştır¹²⁶. Shunji ve ark. yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi olan olgularda azalmış PFS saptamışlardır ve yüksek Ki-67 proliferasyon indeksinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir¹¹⁸. Tüm bu çalışmalar ışığında yüksek Ki-67 proliferasyon indeksinin artmış mitoz ile orantılı olduğu ve kemoterapi yanıtının mitoz oranı arttıkça arttığı söylenebilir. Yine kemoterapi yanıtı artmış mitoz sayısı ile artmaktadır. Ayrıca Ki-67 proliferasyon indeksinin over kanserinde kemoterapi yanıtını etkilemenin yanısıra diğer prognostik faktörler olan evre, grade, rezidüel tümör boyutu ile ilişkili olabileceğini çalışmalar göstermiştir^{120,123-127}. Tüm bu prognostik faktörler olguların sağkalımını etkileyebileceği için Ki-67 proliferasyon indeksi ile

sağkalım arasındaki bu tutarsız sonuçlar Ki-67' nin diğer prognostik faktörlerle olan ilişkisi ile açıklanabilmektedir.

Over kanserinde primer tedavinin vazgeçilmez bir parçası olan cisplatin hücrede DNA hasarı oluşturmakta ve hücreyi apoptozise zorlamaktadır. DNA hasarına yanıtta normal fonksiyon gören wild tip p53 hücre içerisinde artar. Bu da G1-S fazında arreste neden olup, hücreyi kontrolden geçirip apoptozise neden olur. Wild tip p53' ün yarı ömrünün çok kısa olması ve kısa sürede hücre içi düzeylerinin azalması nedeni ile normal bir hücrede immünohistokimyasal analiz ile ölçülemez¹⁶⁷. Ölçülmesi genetik mutasyon sonucu oluşan ve fonksiyonel olmayan p53 mevcudiyeti nedeniyledir. Mutant p53' ün yarı ömrü daha uzundur. Mutant p53 hücrenin apoptozis yeteneğinin kaybına bunun sonucu olarak da hem cisplatin direncine hem de daha agresif bir over kanser tipinin oluşumuna neden olur¹²⁸. P53 bağımlı apoptozis ile ilişkili olan cisplatin direncinin aksine, paklitaksel mikrotübüllerde stabilizasyon yaparak G2-M fazında hücre siklus arrestine neden olur. Bu da paklitakselin p53 bağımlı olmayan yoldan apoptozisi başlattığını ve p53 ekspresyonunun paklitaksel tedavisinin etkinliğini gösteremeyeceğini kanıtlamaktadır^{141,168}. Literatürde p53'ün hem kemoterapi yanıtı hem de prognoz ile ilişkisini gösteren bir çok çalışma vardır.

Bizim çalışmamızda p53 pozitifliği olan olgularda dirençli hasta yüzdesi duyarlı hasta yüzdesinden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı. Çalışmamızda olguların kemoterapi yanıtları ayrıntılı olarak incelendiği zaman; duyarlı olguların % 46,9' u, refraktör olguların % 66,6' sı, dirençli grupta olup kemoterapiye tam yanıt veren olguların % 90'ı p53 pozitif saptandı. Gruplar arasındaki bu fark tek varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı iken, çok varyans analizinde anlamlı saptanmadı. Burada diğer çalışmalardan farklı olarak; refraktör olguların P53 pozitiflik oranının duyarlı gruptan fazla olması P53' ün intrinsik rezistansın anlamlı bir belirteci olabileceğini, yine dirençli grupta olup kemoterapiye tam yanıt veren olguların P53 pozitiflik oranının refraktör olgulardan yüksek saptanması P53' ün edinilmiş direncin anlamlı bir belirteci olabileceğini gösterdi. Bu sonuç literatürde ilk olarak

çalışmamızda tespit edilmiştir. 192. haftada P53 pozitifliği olan hastaların % 50' sinde hiç nüks izlenmezken, p53 negatifliği olan hastaların % 61,6' sında hiç nüks izlenmedi. 396. haftada P53 pozitifliği olan hastaların % 47,4' ü hayattayken, P53 negatifliği olan hastaların % 53,1' i hayattaydı. Bu da bize p53 pozitif olgularda kemoterapi yanıtının kötü olması nedeni ile nüks oranının yüksek olabileceğini ve sağkalım dezavantajına neden olabileceğini düşündürdü. Fakat olgu sayısının yetersiz olması nedeni ile çalışmamızda p53 ile PFS ve OS'yi ilişkilendirebilecek bir p değeri hesaplanamadı. Literatürde P53 pozitifliğinin kemoterapi yanıtına ve sağkalıma etkisini gösteren çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda p53 pozitifliği ile kemoterapi yanıtı arasında ilişki bulunamamıştır. Bu konu ile ilgili olarak Renninson ve ark. , Laframboise ve ark. yaptıkları iki ayrı immünohistokimyasal çalışmada p53 ile kemoterapi yanıtı arasında bir ilişki bulamamıştır^{36,137}. P53 ile ilgili yapılan çalışmaların bazılarında ise p53 pozitif olgularda kemoterapi yanıtının kötü olduğu saptanmıştır. Bununla ilgili olarak Sabina ve ark. çalışmalarında p53 mutasyonu olan olgularda kemoterapi yanıtının kötü olduğunu saptamışlardır¹⁶⁹. Buttitta ve ark. yaptıkları çalışmada p53 pozitifliği olan olgularda kemoterapi yanıtının kötü olduğunu ve PFS'nin azaldığını saptamışlardır¹⁷⁰. Ferrandina ve ark. çalışmalarında evre ve p53 pozitifliğini kötü kemoterapi yanıtı ile ilişkili saptarken, p53 ile PFS ve OS arasında bir ilişki bulamamıştır¹³⁸. Angela ve ark. çalışmalarında p53 pozitifliği olan olgularda kemoterapi yanıtının kötü olduğunu saptamışlardır. Yine bu çalışmada tek varyans analizinde p53, evre, grade, rezidüel tümör boyutu, yaş ve lenf nodu metastazı hem PFS hem de OS ile ilişkili saptanmıştır. Çok varyans analizinde ise yaş ve rezidüel tümör boyut PFS ile ilişkili saptanırken; yaş, grade, evre, rezidüel tümör boyutu OS ile ilişkili saptanmıştır¹³⁹. Angiola ve ark. çalışmalarında p53 pozitifliğini kötü kemoterapi yanıtı ile ilişkili saptarken, p53 ile PFS ve OS arasında bir ilişki bulamamıştır¹⁴⁰. Bazı çalışmalarda ise p53 mutasyonu iyi kemoterapi yanıtı ile ilişkilendirilmiştir. Lavarino ve ark. çalışmalarında p53 mutasyonu olan olgularda kemoterapi yanıtının iyi olduğunu ayrıca p53 mutasyonu olan olgularda hem PFS hem de OS' nin arttığını saptamışlardır¹⁴¹. Yine benzer şekilde Mitsi ve ark. çalışmalarında p53 mutasyonu olan olgularda OS' nin arttığını saptamışlardır¹⁴². Bu iki çalışma bu tezat sonucu belli bir neden ile ilişkilendirmiştir. Platin grubu

kemoterapi ilaçları DNA hasarı oluşturmakta, bunun sonucu olarak normal fonksiyon gören p53 aracılığı ile G1-S fazında arrest oluşmakta ve hücre p53 aracılı apoptoza gitmektedir. Fakat paklitaksel ise mikrotübüllerde stabilizasyon yaparak G2-M fazında arreste neden olan p53 aracılı olmayan apoptoza neden olmaktadır. Bu iki çalışma p53 mutasyonu olan olgularda p53 aracılı olmayan apoptozis yolağının aktivitesinin arttığını ve paklitaksel etkinliğinin artmasına bağlı olarak kemoterapi yanıtı ve sağkalımın arttığını ileri sürmüşlerdir^{141,142}.

İncelemiş olduğumuz biyolojik prognostik faktörlerin yanı sıra patolojik prognostik faktörler de hem kemoterapi yanıtını hem de sağkalımı etkileyebilmektedir. Erken evre hastalarda en önemli prognostik faktör tümörün grade' dir. Sonrasında sırasıyla yoğun adhezyonların varlığı ve asit varlığı gelir. Ayrıca erken evre hastalarda diğer jinekolojik tümörlerden daha sık olarak lenf nodu metastazı izlenir. İleri evre hastalarda ise en önemli prognostik faktör rezidüel hastalığın miktarıdır⁵⁵. Rezidüel tümör boyutunun sağkalımı anlamlı bir şekilde azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir. İleri evre hastalıkta lenf nodu metastazı % 55-75 arasında değişir. Çalışmamızda olguların evresi arttıkça kemoterapi yanıtlarının azaldığı saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Rezidüel tümör boyutu 2 cm' nin üzerindeki olgular, tek varyans analizinde kemoterapi direnci ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda farklı olarak, rezidüel tümör boyutu 2 cm' nin üzerindeki olgu sayısının refraktör olgularda, dirençli olup kemoterapiye tam yanıt veren olgulardan daha yüksek olması, rezidüel tümör boyutunun kemoterapiye bağlı edinilmiş rezistans gelişmeden önce hastanın sahip olduğu intrinsek rezistansı belirleyen önemli bir etken olabileceğini gösterdi. Asit olmayan olgularda tek varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı kemoterapi duyarlılığı izlendi. Lenf nodu metastazı olan hastalarda dirençli olgu yüzdesi, lenf nodu metastazı olmayan hastalardan daha yüksek saptandı. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ayrıca olguların evresi arttıkça, rezidüel tümör boyutu arttıkça, asit ve lenf nodu metastazı mevcudiyeti ile nüks oranının arttığı, sağkalım oranlarının ise azaldığı saptanmıştır. Fakat olgu sayısının yetersiz olması nedeni ile çalışmamızda

kullandığımız bu pronostik faktörleri PFS ve OS ile ilişkilendirebilecek bir p değeri hesaplanamamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tüm bu bilgiler ışığında, kanser tanısı konulduğu anda hastada hangi direnç mekanizmasının var olduğunu belirlemek kemoterapi etkinliğini öngörmeye en kritik noktadır. Bu öngörü sayesinde, primer kemoterapi verilmeden önce hastanın dirençli olduğu kemoterapi ajanını kullanmak yerine daha rasyonel tedavi rejimlerinin kullanılması planlanmış olacaktır. Böylece hem etkin olmayacak bir kemoterapi ajanının gereksiz ve uzun süreli kullanımına bağlı gelişebilecek yan etkiler azaltılmış olur, hem de etkin olmayan bu tedavi kullanımının neden olacağı zaman kaybı olmadan, başlangıçta daha etkili bir tedavi rejimi kullanılarak hastanın sağkalımına katkı sağlanmış olacaktır.

YB1, p-gp, Ki-67 ve p53 bu öngörüleri sağlayabilen belirteçlerdir. Bu konuda YB1 daha kemoterapiye başlamadan önce hastada hem paklitaksel hem de platin grubu ilaçlara intrinsik direnç mevcut olduğunu, yine bu hastalarda kemoterapi verileceği zaman hem paklitaksel hem de platin grubu ilaçlara edinilmiş direnç gelişeceğini haber verecektir. P53 de daha kemoterapiye başlamadan önce hastada platin grubu ilaçlara intrinsik direnç mevcut olduğunu, yine bu hastalarda kemoterapi verileceği zaman platin grubu ilaçlara edinilmiş direnç gelişeceğini haber verecektir. Yine Ki-67 tümörde mevcut olan proliferasyon oranını göstererek verilecek kemoterapi ajanının etkin olup olmayacağını gösterecektir. P-gp ise over kanserinde standart tedavi rejimi olan paklitaksel ve platin kombine kemoterapisindeki paklitaksel direnç geliştireceğini haber vererek bizim paklitaksel yerine başka bir ajan kullanmamız gerektiğini işaret edecektir. Tüm bu öngörüler ile tedavi bireyselleştirilerek kemoterapi etkinliğinin artması sağlanacaktır. Böylece elde edilen bu avantajlar sayesinde over kanserinin prognozuna önemli katkılar sağlanmış olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Clement PB: Anatomy and Histology of the Ovary. In Kurman R (ed): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 2002, pp 649-650.
2. Reeves G: Specific stroma in the cortex and medulla of the ovary. Cell types and vascular supply in relation to follicular apparatus and ovulation. *Obstet Gynecol* 1971; 37: 832-844. 2. Moore K. Clinically Oriented Anatomy, 2nd Ed, Baltimore: Williams and Wilkins, 1985.
3. Clement PB: Histology of the Ovary. In Sternberg S S (ed): Histology for pathologists, 2nd ed Lippincott-Raven, New York, 1997, pp 929-959.
4. Robboy S J, et. al. Emryology of the female genital tract. In Kurman R (ed): Bleustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th ed New York, Springer Verlag, 2002, pp 3-31.
5. Cormack D H Ham's Histology. Philadelphia: J B Lippincott Company, 1987: 620-644.
6. Neeraj L, Srinivasa R. P, Raghunandan V, et. al. : Histologic, Molecular and Cytogenetic Features of Ovarian Cancers: Implications for Diagnosis and Treatmet. *RadyoGraphics* 2011; 31: 625-646.
7. Houlstan R S, Collins A, Slack J, et. al. Genetic epidemiology of ovarian cancer: Segregation analysis *Ann Hum Genet* 1991;55: 291-299.
8. Piver M S, Baker T R, Piedmonte M, Sandecki A: Epidemiology and molecular aspects of ovarian cancer: *Semin Oncol* 1991; 18: 177.
9. Kerlikowske K, Brown J S, Grady D G. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? *Obstet Gynecol* 1992; 80: 700-7.

10. Casagrande J T, Louie E W, Pike M C, et. al. Incessant ovulation and ovarian cancer. *Lancet* 1979; 2: 170-3.
11. Schildkraut J M, Risch N, Thompson W D. Evaluating genetic association among ovarian, breast, and endometrial cancer: evidence for a breast/ovarian cancer relationship. *Am J Hum Genet* 1989; 45: 521-9.
12. Bewtra C, Watson P, Conway T, et. al. Hereditary ovarian cancer: a clinicopathological study. *Int J Gynecol Pathol* 1992; 11: 180–7.
13. Narod S A, Madlensky L, Bradley L, et. al. Hereditary and familial ovarian cancer in southern Ontario. *Cancer* 1994; 74: 2341–6.
14. Lynch H T, Lynch J F, Conway T A. Hereditary ovarian cancer. In: Rubin S C, Sutton G P, eds. *Ovarian Cancer*. New York: McGraw-Hill, 1993: 189–217.
15. Piver M S, Baker T R, Jishi M F, et. al. Familial ovarian cancer: a report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981–1991. *Cancer* 1993; 71: 582–8.
16. Phipps R F, Perry P M: Familial breast cancer. *Postgrad Med J* 64 (757): 847-9, 1988.
17. Nguyen H N, Acerette H E, and Janicek M. Ovarian carcinoma. A review of the significance of familial risk factors and the role of prophylactic oophorectomy in cancer prevention. *Cancer* 74: 545-555, 1994.
18. Bandera CA. Advances in the understanding of risk factors for ovarian cancer. *J Reprod Med*. 2005 Jun;50(6):399-406.
19. Abraham, Jame; Allegra, Carmen J *Ovarian Cancer*. Bethesda Handbook of Clinical Oncology. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.191.
20. Ben David Y, Chetrit A, Hirsh-Yechezkei G, et. al. Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors. *J Clinic Oncol* 2002; 20: 463-466.

21. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Epitelyal Over Kanserleri. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Güneş Kitabevi; 2004. pp. 932-944.
22. DeCherney A H, Nathan L, Goodwin T M, Laufer N. Premalign & Malignant Disorders of the Ovaries & Oviducts. Current Diagnosis and Treatment, 10th Edition. The McGraw-Hill Companies 2007. P.871-884.
23. Fathalla M F. Incessant ovulation- a factor in ovarian neoplasia? Lancet 2: 163, 1971.
24. Holschneider C H, and Berek J S. Ovarian cancer: epidemiology, biology and prognostic factors. Semin Surg Oncol 19: 3-10, 2000.
25. Cramer D W and Welch W R. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. J Natl Cancer Inst 71: 717-721, 1983.
26. Cramer D W, Hutchison G B, Welch W R, Scully R E and Ryan K J. Determinants of ovarian cancer risk. I. Reproductive experiences and family history. J Natl Cancer Inst 71: 717-716, 1983.
27. Heler D S, Gordon R E, Westhoff C and Gerber S. Asbestos exposure and ovarian fiber burden. Am J Ind Med 29: 435-439, 1996.
28. Parrott J A, Doraiswamy V, Kim G, Mosher R and Skinner M K. Expression and actions of both follicle stimulating hormone receptor and the luteinizing hormone receptor in normal ovarian surface epithelium and ovarian cancer. Mol Cell Endocrinol 172: 213-222, 2001.
29. Berek J S, Hacker N F. Practical gynecologic oncology, 4th ed Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 443-541.
30. Smith E M, Anderson B. The effects of symptoms and delay in seeking diagnosis on stage at disease at diagnosis among women with cancers of the ovary. Cancer 1985; 56: 2727-2732.
31. Olson S H, Mignone L, Nakraseive C, et. al. Symptoms of ovarian cancer. Obstet Gynecol 2001; 98: 212-217.

32. Barber H K, Grober E A. The PMPO syndrome (postmenopausal palpable ovary syndrome). *Obstet Gynecol* 1971; 138: 921-923.
33. Bourne T H, Campbell S, Reynolds K M, et. al. Screening for early familial ovarian cancer wiyh transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *BMJ* 1993; 306: 1025-1029.
34. Bjorge T, England A, Sundfor K, and Trope C G. Prognosis of 2,800 patients withepithelial ovarian cancer diagnosed during 1975-94 and treated at the Norwegian Radium Hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand* 77: 777-781, 1998.
35. Bankowski B J, Hearne A E, Lambrou N C, Fox H E, Wallach E E (eds). *Ovarian Cancer. The John Hopkins Manual of Gynecology*, 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins;2002. pp.481-499.
36. Castro I M, Conell P P, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ. Synchronous ovarian and endometrial malignancies. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 521-5.
37. Dorigo O, Baker V V. Premalignant and Malignant Disorders of the Ovaries and Oviducts, In: DeCherney AH, Nathan L (eds). *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*, 9th Ed. Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies, Inc, 2003; 49.
38. Novak-Jinekoloji, Nobel Yayinevi (2004) (Tercüme: Novak's *Gynecology-13th edition*. Berek J S, Adashi E Y, Hillard P A).
39. Ayhan A, Basaran M. Epitelyal over kanserleri. In: Guner H (ed), *Jinekolojik Onkoloji*, 3.Baskı. Ankara: Çağdas Medikal Kitabevi, 2002; 14: 201-43.
40. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, and Stettner H. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 103 – 6.
41. Daublat J, Hacker N F, Neiberg R K, et. al. Distant metastasis in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1987; 60: 1561-1566.

42. Benedet J L, Bender H, Jones Hr, Ngan H Y, and Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancer. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecal Obstet* 70: 209-262, 2000.
43. Gershenson D M. Primary cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 21: 121-140, 1994.
44. Hacker N F, Berek J S, Lagasse L D, Nieberg R K, and Elashoff R M. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 61: 413-420, 1983.
45. Griffiths C T. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42: 101-104.
46. Daublat J, Le Bouedec G, Pomel C, and Scherer C. Cytoreductive surgery for advanced stages of ovarian cancer. *Semin Surg Oncol* 19: 42-48, 2000.
47. Skipper H E. Stepwise progress in the treatment of disseminated cancer. *Cancer* 1983; 5: 1773-1776.
48. Goldie J H, Goldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1727-1733.
49. Chen L M and Karlh B Y. Recurrent ovarian carcinoma: is there a place for surgery? *Semin Surg Oncol* 19: 62-68, 2000.
50. Muderspach L, Muggia F M, and Conti P S. Second-look laparotomy for stage III epithelial ovarian cancer: rationale and current issues. *Cancer Treat Rev* 21: 499-511, 1996.
51. Copeland L J, Vaccarello L, and Lewandowski G S. Second-look laparotomy in epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 21: 155-166, 1994.

52. Annual Report on the Results of Treatment in Gynecologic Cancer, Volume 25, International Federation of Gynecology and Obstetrics, 2003.
53. O'Brien M E, Schofield J B, Tan S, et. al. Clear cell epithelial ovarian cancer (mesonephroid) : bad prognosis only in early stages. *Gynecol Oncol* 49: 250-254, 1993.
54. Di Re F, and Baiocchi G. Value of lymph node assessment in ovarian cancer: Status of the art at the end of the second millennium. *Int J Gynecol Cancer* 10: 435-442, 2000.
55. Shimizu T, Hasumi K. An overview of new prognostic factors for ovarian cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 19: 40-47, 1992.
56. Neijt J P, ten Bokkel Huinink, van der Burg M E. Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1157-68.
57. Piver M S, Lele S B, Marchetti D L. The impact of aggressive debulking and cisplatin based chemotherapy on progression free survival in stage III and IV ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1988; 6: 983-89.
58. Hacker N F, Berek J S, Lagasse L D, et. al: Primary Cytoreductive Surgery for Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 41.
59. Vogl S E, Pasano M, Kaplan B H. Cisplatin Based combination chemotherapy for advanced ovarian cancer: High overall response rate with curative potential only in small tumor burdens. *Cancer* 1983; 51: 2024-30.
60. Delgado G, Oram D H, Petrilli E S: Stage III Epithelial Ovarian Cancer. The role maximal surgical reduction. *Gynecol Oncol* 1984; 187: 293.
61. Conte P F, Bruzzone M, Chiara S. A randomized trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin, doxorubicine and cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 965-71.

62. Rakar S, Kovacic J, Cavic M, Lukanovic A, and Mozina A. Prognostic factors in ovarian cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 11: 171-173, 1990.
63. Thigpen T, Brady M F, Omura GA, et. al. Age as prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* 71: 606-614, 1993.
64. Johnson S W, Ozals R F, and Hamilton T C. Mechanisms of drug resistance in ovarian cancer. *Cancer (Phila)*, 71: 644-649, 1993.
65. Hait W N, Yang J M. Clinical management of recurrent breast cancer: development of multidrug resistance (MDR) and strategies to circumvent it. *Semin Oncol* 2005; 32: S 16–21.
66. Perez-Tomas R. Multidrug resistance: retrospect and prospects in anti-cancer drug treatment. *Curr Med Chem* 2006; 13: 1859–76.
67. Gonzalez-Angulo A M, Morales-Vasquez F, Hortobagyi G N. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol* 2007; 608: 1–22.
68. Itamochi H, Kigawa J, Terakawa N. Mechanisms of chemoresistance and poor prognosis in ovarian clear cell carcinoma. *Cancer Sci* 2008; 99: 653-658.
69. Gottesman M M, Fojo T, Bates S E. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 48–58.
70. Piet B, Raymond E, Marcel K and Jan W. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *Journal of National Cancer Institute*, V: 91, N: 16, 2000.
71. Ambudkar S V, Dey S, Hrycyna C A, et. al. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1999; 39: 361-398.

72. Shepard R L, Cao J, Starling J J, et. al. Modulation of P-glycoprotein but not MRP-1 or BCRP-mediated drug resistance by LY335979. *Int J Cancer* 2003; 103: 121-125.
73. Dantzig A H, Tabas L B, Law K L et. al. In vitro characterization of selective and highly potent tricyclic isoxazole inhibitors of the multidrug resistant protein MRP1. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res.* 2002; 43: 951.
74. Szakacs G, Paterson J K, Ludwig J A, Booth-Genthe C, Gottesman M M. Targeting multidrug resistance in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 219–34.
75. Ueda K, Clark D P, Chen C J, et. al (January 1987). "The human multidrug resistance (mdr1) gene. cDNA cloning and transcription initiation". *J Biol Chem* 262(2): 505–8.
76. Richaud-Patin Y, Soto-Vega E, Jakez-Ocampo J, Llorente L. P-glycoprotein in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2004; 3: 188-92.
77. Okyar A. P-glikoprotein ve P-glikoprotein ilaç farmakokinetiğindeki rolü. *Türk Farmakoloji Derneği Bülteni.* 2005; 83: 16-9.
78. Fardel O, Lecreur V, Guillouzo A. The P-glycoprotein multidrug transporter. *Gen Pharmacol* 1996; 27: 1283-1291.
79. Abolhoda A, Wilson A E, Ross H, et. al. Rapid activation of MDR1 gene expression in human metastatic sarcoma after in vivo exposure to doxorubicin. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 3352-3356.
80. Ferry D R, Traunecker H, Kerr D J. Clinical trials of P-glycoprotein reversal in solid tumours. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1070-1081.
81. Mohan H K, Miles K A. Cost-effectiveness of ^{99m}Tc-sestamibi in predicting response to chemotherapy in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med* 2009; 50: 376-81.

82. Karam A K, Karlan B Y. Extreme drug resistance assay does not influence survival in women with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 246-52.
83. Arceci R J. Clinical significance of P-glycoprotein in multidrug resistance malignancies, *Blood* 1993; 8: 2215- 2222.
84. Olesen L H, Norgaard J M, Pallisgaard N, Bukh A, Hokland P. Validation and clinical implication of a quantitative real-time PCR determination of MDR1 gene expression: comparison with semi-quantitative PCR in 101 patients with acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 2003; 70: 296-303.
85. Punyammalee B, Manoromana S, Purisa W, Chariyalertsak S, Rerkamnuaychok B. Association of *mdr1* gene expression with other prognostic factors and clinical outcome in human breast cancer. *J Med Assoc Thai*, 1997; 80 Suppl 1: S162-73.
86. Orina J N, Calcagno A M, Wu C P, et. al. Evaluation of current methods used to analyze the expression profiles of ATP-binding cassette transporters yields an improved drug-discovery database. *Mol Cancer Therapy* 2009; 8: 2057-66.
87. Fujimaki S, Funato T, Harigae H, et. al. Quantitative analysis of a MDR1 transcript for prediction of drug resistance in acute leukemia. *Clin Chem* 2002; 48: 811-7.
88. Zhang J T. Use of arrays to investigate the contribution of ATP-binding cassette transporters to drug resistance in cancer chemotherapy and prediction of chemosensitivity. *Cell Res*. 2007; 17: 311–23.
89. Van der Holt B, Van den Heuvel-Eibrink M M, Van Schaik RH, et. al. ABCB1 gene polymorphisms are not associated with treatment outcome in elderly acute myeloid leukemia patients. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 427-39.

90. Zhang J T, Ling V. Study of membrane orientation and glycosylated extracellular loops of mouse P-glycoprotein by in vitro translation. *J Biol Chem* 1991; 266: 18224-32.
91. Kramer R, Weber T K, Arceci R, et. al. Inhibition of N-linked glycosylation of P-glycoprotein by tunicamycin results in a reduced multidrug resistance phenotype. *Br J Cancer*, 1995; 71: 670-5.
92. Yang J M, Chin K V, Hait W N. Interaction of P-glycoprotein with protein kinase C in human multidrug resistant carcinoma cells. *Cancer Research*, 1996; 56: 3490-4.
93. Schinkel AH, Jonker J W. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv Drug Deliv Rev*, 2003; 55: 3-29.
94. Cascorbi I, Gerloff T, Johne A, et. al. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 169-174.
95. Alma H, Kristine H, Jill K. Clinical significance of ABCB1 genotyping in oncology. *J Oncol Pharm Pract* 2012; 16: 39-44.
96. Kohno K, Sato S, Takano H, Matsuo K, Kuwano M. The direct activation of human multidrug resistance gene (MDR1) by anticancer agents. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 165: 1415-21.
97. Labialle S, Gayet L, Marthinet E, Rigal D, Baggetto LG. Transcriptional regulators of the human multidrug resistance 1 gene: recent views. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 943-8.
98. Izumi H, Imamura T, Nagatani G, et. al. Y box-binding protein-1 binds preferentially to single-stranded nucleic acids and exhibits 3'→5' exonuclease activity. *Nucleic Acids Res* 2001; 29: 1200-7.
99. Kohno K, Izumi H, Uchiumi T, Ashizuka M, Kuwano M. The pleiotropic functions of the Y-box-binding protein, YB-1. *Bioessays* 2003; 25: 691-8.

100. Yahata H, Kobayashi H, Kamura T et. al. Increased nuclear localization of transcription factor YB-1 in acquired cisplatin-resistant ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 621-626.
101. Ken M, Boon-Huat B. Significance of the Y-box proteins in human cancers. *Journal of Molecular and Genetic Medicine* 2005; 1: 11-17.
102. Michihiko K, Yoshinao O, Hiroto I, et. al. The role of nuclear Y-box binding protein 1 as a global marker in drug resistance. *Mol Cancer Ther* 2004; 11: 1485-92.
103. Bargou R C, Jurchott K, Wagener C et. al. Nuclear localization and increased levels of transcription factor YB-1 in primary human breast cancers are associated with intrinsic MDR1 gene expression. *Nat Med* 1997; 3: 447–50.
104. Kamura T, Yahata H, Amada S et. al. Is nuclear expression of Y box-binding protein-1 a new prognostic factor in ovarian serous adenocarcinoma? *Cancer* 1999; 85: 2450–4.
105. Shibahara K, Sugio K, Osaki T et. al. Nuclear expression of the Y-box binding protein as a novel marker of disease progression in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3151–5.
106. Oda Y, Ohishi Y, Saito T et. al. Nuclear expression of Y box-binding protein-1 correlates with P-glycoprotein and topoisomerase II- α expression, and poor prognosis in synovial sarcoma. *J Pathol* 2003; 199: 251-8.
107. Godwin A K, Meister A, O'Dwyer PJ et. al. High resistance to cisplatin in human ovarian cancer cell lines is associated with marked increase of glutathione synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992; 89: 3070-4.
108. Fujiwara Y, Sugimoto Y, Kasahara K et. al. Determinants of drug response in a cisplatin-resistant human lung cancer cell line. *Japan J Cancer Res* 1990; 81: 527–35.

109. Kigawa J, Minagawa Y, Cheng X, Terakawa N. Gamma-glutamyl cysteine synthetase up-regulates glutathione and multidrug resistance-associated protein in patients with chemoresistant epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res*, 1998; 4: 1737-41.
110. Sharma M, He Q Y, Tomasz M. Effects of glutathione on alkylation and cross-linking of DNA by mitomycin C. Isolation of a ternary glutathione-mitomycin-DNA adduct. *Chem Res Toxicol*, 1994; 7: 401-7.
111. Giannakakou P, Sackett D L, Kang Y K, et. al. Paclitaxel-resistant human ovarian cancer cells have mutant beta-tubulins that exhibit impaired paclitaxel-driven polymerization. *J Biol Chem*. 1997; 4; 272: 17118–25.
112. Xu Z, Chen Z P, Malapetsa A et. al. DNA repair protein levels vis-a-vis anticancer drug resistance in the human tumor cell lines of the National Cancer Institute drug screening program. *Anticancer Drugs* 2002; 13: 511–9.
113. Reed E, Yu J J, Davies A, Gannon J, Armentrout SL. Clear cell tumors have higher mRNA levels of ERCC1 and XPB than other histological types of epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5299–305.
114. Claij N, Te Riele H. Microsatellite instability in human cancer: a prognostic marker for chemotherapy? *Exp Cell Res*, 1999; 246: 1–10.
115. Agus DB, Bunn PA Jr, Franklin W, Garcia M, Ozols RF. HER-2/neu as a therapeutic target in non-small cell lung cancer, prostate cancer, and ovarian cancer. *Semin Oncol* 2000; 27: 53–63; discussion 92–100.
116. Johnstone R W, Ruefli A A, Lowe S W. Apoptosis a link between cancer genetics and chemotherapy. *Cell* 2002; 108: 153–64.
117. Shin J Y, Kim H S, Lee K S et. al, Mutation and ekspression of the p27KIP1 and p57 KIP2 genes in human gastric cancer. *Experimental and Molekular Medicine* 200; 32(2): 79-83.

118. Shunji M, Akihito N, Shotaro M and Toshiyuki T. Prognostic significans of Ki-67 antigen immunostaining (MIB-1 Monoclonal Antibody) in ovarian cancer. *J Nippon Med Sch* 2004; 71: 384-391.
119. Guro A, Astrid K S, Solveig T, et. al. The proliferation markers Ki-67/MIB-1, phosphohistone H3, and survivin may contribute in the identification of aggressive ovarian carcinomas. *Int J Clin Exp Pathol* 2011; 4: 444-453.
120. Özkara S K, Filinte D. Overin yüzey epitelyal-stromal tümörlerinde P53 ekspresyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksinin histopatolojik prognostik parametrelerle ilişkisi. *Balkan Med J* 2011; 28: 394-408.
121. Dahmoun M, Boman K, Cajander S, Westin P, Backstrom T. Apoptosis, proliferation, and sex hormone receptors in superficial parts of human endometrium at the end of the secretory phase. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1737-43.
122. Kim H, Kim K, No JH et. al. Prognostic value of biomarkers related to drug resistance in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 2012; 32: 589-94.
123. Kalogeraki A, Karvela- Kalogeraki I, Petraki P E et. al. Apoptosis and cell proliferation correlated with tumor grade in peritoneal fluids of patients with serous ovarian cancer. *Cytopathology* 2011; 22: 383-386.
124. Bernard T, Ion P, Isabella B et. al. Immunohistochemical analysis of possible chemoresistance markers identified by micro-arrays on serous ovarian carsinomas. *Modern Pathology* 2008; 21: 1002-1010.
125. Khouja M H, Baekland M, Nesland J M, Holm R. The clinical importance of Ki-67, p16, p14 and p57 expression in patients with advanced ovarian carcinoma. *International Journal og Gynecological Pathology* 2007; 26: 418-425.
126. Krittaya K, Jitti H, Verapol C, Chawaboon D and Alan G. Survival analysis in advanced epithelial ovarian carcinoma in relation to

proliferative index of MIB-1 immunostaining. *J Obstet Gynecol Res* V 31, N 3: 268-276, 2005.

127. Viale G, Maisonneuve P, Bonoldi E et. al. The combined evaluation of p53 accumulation and of Ki-67 (MIB-1) labelling index provides independent information on overall survival of ovarian cancer patients. *Annals of Oncology* 1997; 8: 469-476.
128. Shen Y and White E. p53-dependent apoptosis pathways. *Adv Cancer Res* 2001; 82: 55-84
129. Balint E E, and Vousden K H. Activation and activities of the p53 tumour suppressor protein. *Br J Cancer* 85: 1813-1823, 2001.
130. Bargonetti J, and Manfredi J J. Multiple roles of the tumor suppressor p53. *Curr Opin Oncol* 14: 86-91, 2002.
131. Taylor W R, and Stark G R. Regulation of the G2/M transition by p53. *Oncogene* 2001; 20: 1803-1815.
132. Morita K, Ono Y, Fukui H et. al. Incidence of p53 and K-ras alterations in ovarian mucinous and serous tumors. *Pathol Int* 50: 219-223, 2000.
133. Chan WY, Cheung KK, Schorge JO et. al. Bcl-2 and p53 protein expression, apoptosis, and p53 mutation in human epithelial ovarian cancers. *Am J Pathol* 156: 409-417, 2000.
134. Reles A, Wen WH, Schmider A et. al. Correlation of p53 mutations with resistance to platinum-based chemotherapy and shortened survival in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2984-2997.
135. Kigawa J, Sato S, Shimada M, Kanamori Y, Itamochi H, and Terakawa N. Effect of p53 gene transfer and cisplatin in a peritonitis carcinomatosa model with p53-deficient ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 210-215.
136. Renninson J, Baker B W, McGown A T et al. Immunohistochemical detection of mutant p53 protein in epithelial ovarian cancer using

polyclonal antibody CMI: correlation with histopathology and clinical features. *Br J Cncer* 1994; 69: 609-612.

137. Laframboise S, Chapman W, McLaughlin J, Andrulis L. P53 mutations in epithelial ovarian cancer: possible role in predicting chemoresistance. *Cancer J* 2000; 6: 302-8.
138. Ferrandina G, Fagotti A, Salerno MG et. al. P53 overexpression is associated with cytoreduction and response to chemotherapy in ovarian cancer. *British Journal of Cancer* 1999; 81: 733-740.
139. Angela R, Wen H W, Annette S et. al. Correlation of p53 mutations with resistance to platinum-based chemotherapy and shortened survival in ovarian cancer. *Clinical Cancer Resarch* 2001; 7: 2984-2997.
140. Angiola G, Claudio D C, Michele Z 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 Research* 2006; 26: 687-694.
141. Lavarino C, Pilotti S, Oggionni M et al. P53 gene status and response to platinum /paclitaxel-based chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, V 18, N 23,2000: pp 3936-3945.
142. Malamou-Mitsi V, Crikoni O, Timotheadou E et. al. Prognostic significance of HER-2, p53 and Bcl-2 in patients with epithelial ovarian cancer. *Anticancer Research* 2007; 27: 1157-1166.
143. Markman M, Bookman M A. Second-line treatment of ovarian cancer. *Oncologist* 2005; 5: 26-35.
144. Gottesman M M. Mechanisms of cancer drug resistance. *Annu Rev Med* 2002; 53: 615-27.
145. Young R C. Mechanisms to improve chemotherapy effectiveness. *Cancer* 1990; 65: 815-822.

146. Kavvallis M, Leary J A, Barrett J A et. al. MDR and multidrug resistance-associated protein (MRP) gene expression in epithelial ovarian tumors. *Cancer Lett.* 102: 7-16, 1996.
147. Guari P, Vineet G, Juowen H, Xin H and Yong-Yu L. Direct assessment of p-glycoprotein efflux to determine tumor response to chemotherapy. *BBiochemical Pharmacology* 2010; 80: 72-79.
148. Johnatty S E, Jonathan B, Paul J et. al. ABCB1 (MDR1) polymorphisms and progression-free survival among women with ovarian cancer following paclitaxel/carboplatin chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2008; 14(17): 5594.
149. Izquierdo M A, van der Zee A G J, Vermorken J B, et. al. Drug resistance-associated marker LRP for prediction of response to chemotherapy and prognosis in advanced ovarian carcinoma. *J. Natl Cancer Inst*, 87: 1230-1237, 1995.
150. Van der Zee A G J, Hollema H H, Suurmeijer A J, et. al. Value of P glycoprotein, glutathione S-transferase, c-erbB-2, and p53 as prognostic factors in ovarian carcinomas. *J Clin Oncol*, 13: 70-78, 1995.
151. Alberts D S, Taetle R, Frutiger E, Heddens D, et. al. Multidrug resistance expression as an independent risk factor for poor survival in optimal stage III ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 17: 347 1998.
152. Rubin S C, Finstad C L, Hoskins W J, et. al. Expression of P-glycoprotein in epithelial ovarian cancer: evaluation as a marker of multidrug resistance. *Am J Obstet Gynecol*, 163: 69-73, 1990.
153. Van der Zee A G, Hollema H, de Jong S, et. al. P-glycoprotein expression and DNA topoisomerase I and II activity in benign tumors of the ovary and in malignant tumors of the ovary, before and after platinum/cyclophosphamide chemotherapy. *Cancer Res*, 51: 5915-5920, 1991.

154. Shinji A, Hirofumi S, Masaki M et. al. Expression of multidrug resistance gene and localization of p-glikoprotein in human primary ovarian cancer. *Cancer Resarch* 54:1355-1359, 1994.
155. Henriette J G Arts, Dionyssios K, Elisabeth G E de Vries, Marco M, et. al. Drug resistance-associated markers p-glycoprotein, multidrug resistance-associated protein 1, multidrug resistance-associated protein 2, and lung resistance protein as prognostic factors in ovarian carcinoma. *Clinical Cancer Resarch* 5: 2798-2805, 1999.
156. Yokoyama Y, Sato S, Fukushi Y et. al. Significans of multidrug-resistant proteins is predicting chemotherapy response and prognosis in epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynecol Res V* 25, N 6: 387-394, 1999.
157. Materna V, Pleger J, Hoffmann U, Lage H. RNA expression of MDR1/P glycoprotein, DNA-topoisomerase I, transand MRP2 in ovarian carcinoma patients: correlation with chemotherapeutic response. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 152–160.
158. Penson RT, Oliva E, Skates SJ, Glyptis T, Fuller AF, Jr, Goodman A, Seiden MV. Expression of multidrug resistance-1 protein inversely correlates with paclitaxel response and survival in ovarian cancer patients: a study in serial samples. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 98–106.
159. Yakirevich E, Sabo E, Naroditsky I et. al. Multidrug resistance-related phenotype and apoptosis-related protein expression in ovarian serous carcinomas. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 152-159.
160. Kohno K, Sato S, Uchiumi T et. al. Tissue-specific enhancer of the human multidrug-resistance (MDR1) gene. *J Biol Chem*, 1990; 265: 19690-6.
161. Sutherland B W, Kucab J, Wu J et. al. Akt phosphorylates the y-box binding protein 1 at Ser 102 lecated in the cold shock domain and affects the anchorage-independent growth of breast cancer cells. *Oncogene* 2005; 24: 4281-92.

162. Nicholson K M, Anderson N G. The protein kinase-B/ Akt signaling pathway in human malignancy. *Cell Signal*, 2002; 14: 381–95.
163. Ohga T, Koike K, Ono M et. al. Role of the human γ box-1 in cellular sensitivity to the DNA-damaging agents; cisplatin, mitomycin-c and ultraviolet light. *Cancer Research* 56: 4224-4228, 1996.
164. Kamura T, Yahata H, Amada S et. al. Is nuclear expression of γ box-binding protein-1 a new prognostic factor in ovarian serous adenocarcinoma?. *Cancer* 1999; 85 (11): 2450-4.
165. Oda Y, Ohishi Y, Basaki Y et. al. Prognostic implications of the nuclear localization of γ -box-binding protein-1 and CXCR4 expression in ovarian cancer: their correlation with activated akt, LRP/MVP and p-glycoprotein expression. *Cancer Sci* V 98, N 7: 1020-1026, 2007.
166. Huang X, Ushijimi K, Komai K et. al. Co-expression of γ box-binding protein-1 and p-glycoprotein as a prognostic marker for survival in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 287-291.
167. Martens U, Stenius U. Immunohistochemical detection of induced expression of wild-type p53 tumor suppressor protein in the livers of rats treated with diethylnitrosamine. *Histochem J* 1999; 31: 71-79.
168. Debernardis D, Sire E G, DeFeudis P et. al. P53 status does not effect sensitivity of human ovarian cancer cell lines to paclitaxel. *Cancer Res*, 1997; 57: 870-4.
169. Sabina C R, Gabriella D T, Silvana P et. al. A comparative study of p53 gene mutations, protein accumulation, and response to cisplatin- based chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *Cancer Res* 56: 689-693, 1996.
170. Buttitta F, Marchetti A and Gadducci A et. al. P53 alterations are predictive of chemoresistance and aggressiveness in ovarian carcinomas: a molecular and immunohistochemical study. *British Journal of Cancer* 1997; 75(2): 230-235.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABC transporter	: Adenosine 5'-triphosphate binding cassette
BAD	: Bcl-2 antagonist of cell death
BRCA	: Breast cancer (meme kanseri)
BCRP	: Breast cancer related protein (meme kanseri ilişkili protein)
CDK	: Cycline dependent kinase, (siklin bağımlı kinaz)
CDKı	: Cycline dependent kinase inhibitory (siklin bağımlı kinaz inhibitörü)
CSD	: Cold shock domain
DNA	: Deoksiribonükleik asit
dbp	: DNA binding protein (DNA bağlayıcı protein)
EGFR	: Epidermal growth factör reseptör
ERCC1	: Excision repair cross-complementing rodent repair deficiency complomentation group 1
FIGO	: The İnternational Federation of Gynecology and Obstetric (Uluslar arası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu)
FSH	: Follicle stimulating hormone (follikül stimüle edici hormon)
GSH	: Glutasyon
GST	: Glutasyon transferaz

HNKKS	: Herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu
LH	: Luteinizing hormone (luteinize edici hormon)
MAP	: Mitogen-activated protein kinaz
MDR	: Multiple drug resistance (çoklu ilaç direnci)
Mdm2	: Murine double minute 2
MRP	: Multidrug resistance related protein (çoklu ilaç direnci ilişkili protein)
MMR	: Mismatch repair system
NF-Y	: Nuclear Factor-Y
OS	: Overall survival (toplam sağkalım)
PFS	: Progression free survival (progresyonsuz sağkalım)
PI3K	: Phosphatidylinositol 3'kinaz
P-gp	: Permeability glycoprotein
SLL	: Sekond look laparatomisi
RNA	: Ribonükleik asit
RT-PCR	: Reverse-Transcription-Polimeraze Chain Reaction
XPB	: Xeroderma pigmentosum group B
V-erb-b2	: Erythroblastic leucemia viral oncogene homolog 2
YB1	: Y box-binding protein 1

ŞEKİLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (CSD familyasının üyeleri ve protein yapısı)	34
Şekil 2 (YB1' in hücre içerisinde etkilediği yapılar)	35
Şekil 3 (GSH'nın ksenobiyotiklere GST katalizli reaksiyonu)	36
Şekil 4 (Büyümenin uyarılmasında hücre içi sinyal yolları)	38
Şekil 5 (Hücre siklusu regülasyonu)	39
Şekil 6 (Hücre içi p53 regülasyonu)	42
Şekil 7 (Evre ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi)	48
Şekil 8 (Evre ile toplam sağkalım ilişkisi)	49
Şekil 9 (Rezidüel tümör boyutu ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi)	50
Şekil 10 (Rezidüel tümör boyutu ile toplam sağkalım ilişkisi)	50
Şekil 11 (Asit mevcudiyeti ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi)	51
Şekil 12 (Asit mevcudiyeti ile toplam sağkalım ilişkisi)	52
Şekil 13 (Lenf nodu metastazı ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi)	53
Şekil 14 (Lenf nodu metastazı ile toplam sağkalım ilişkisi)	53
Şekil 15 (YB1 pozitifliği ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi)	56
Şekil 16 (YB1 pozitifliği ile toplam sağkalım ilişkisi)	56

Şekil 17 (Ki-67 pozitifliği ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi)	59
Şekil 18 (Ki-67 pozitifliği ile toplam sağkalım ilişkisi)	59
Şekil 19 (p53 pozitifliği ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi)	61
Şekil 20 (p53 pozitifliği ile toplam sağkalım ilişkisi)	61

Resimler	Sayfa No
Resim 1 (İmmunohistokimyasal olarak YB1 ile pozitif boyanma)	55
Resim 2 (İmmunohistokimyasal olarak p-gp ile pozitif boyanma)	57
Resim 3 (İmmunohistokimyasal olarak Ki-67 ile pozitif boyanma)	58
Resim 4 (İmmunohistokimyasal olarak p53 ile pozitif boyanma)	60

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (Over kanserleri için risk faktörleri)	11
Tablo 2 (Evrelere göre lenf nodu tutulumu)	18
Tablo 3 (Over kanseri FIGO evrelemesi)	19
Tablo 4 (Sitoredüktif cerrahinin yararlı etkileri)	21
Tablo 5 (Sekonder sitoredüksiyon yapılan hastalarda kötü Prognostik faktörler)	22
Tablo 6 (Grade'in 5-yıllık sağkalıma etkisi)	25
Tablo 7 (FIGO evrelerine göre 5-yıllık yaşam süresi)	26
Tablo 8 (Rezidüel tümör hacmi ve sağkalım)	26
Tablo 9 (Kemorezistans mekanizmaları)	28
Tablo 10 (Kemorezistansta rol alan ABC taşıyıcıları)	29
Tablo 11 (P-gp'nin hücre membranından taşıdığı substratlar)	31
Tablo 12 (Farklı populasyonlarda ABCB1 gen polimorfizmi)	32
Tablo 13 (Taksan alan hastalarda ABCB1 genotipinin klinik yansıması)	32
Tablo 14 (MDR1 geninin insan hücrelerinde transkripsiyonel	33

regülasyonu)

Tablo 15 (GST'lerin substratları)	36
Tablo 16 (Bazı sitotoksik ilaçların hedef enzimleri)	37
Tablo 17 (P53'ün kontrol ettiği genler)	41
Tablo 18 (P53'ün fonksiyonları)	41
Tablo 19 (Klinik prognostik faktörler ve kemoterapi yanıtı)	54
Tablo 20 (Biyolojik prognostik faktörler ve kemoterapi yanıtı)	62