

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM ve  
ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**EPİTELYAL SERÖZ OVER KANSERLERİNDE LİM KİNAZ 1 VE  
MEZOTELİN İMMUNHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONUNUN  
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Dr. Gökhan Kabadayı**

**Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK**

**İZMİR  
2016**

## ÖNSÖZ

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde eğitim sürecim boyunca beraber çalışmış olduğum bütün arkadaşlarıma, üzerimizde emeği geçen sayın hocalarım Prof. Dr. Servet AKAR, Uzm. Dr. Mehmet SONBAHAR, Doç. Dr. Dilek Ersil SOYSAL'a, tez sürecindeki özverili katkılarından dolayı Sn. Doç. Dr. Seyran Çeri YİĞİT'e, tez sürecinin her aşamasındaki ilgisi ve yardımları için tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK'e, bütün bu süreçteki manevi desteklerinden dolayı eşim ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Gökhan Kabadayı

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Kabul ve Onay.....	i
Önsöz.....	ii
İçindekiler.....	iii
Kısaltmalar.....	iv
Tablolar Dizini.....	v
Resimler Dizini.....	vi
Grafikler Dizini.....	vii
<b>1 GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2 GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>4</b>
<b>3 HASTALAR VE YÖNTEM.....</b>	<b>39</b>
<b>4 BULGULAR.....</b>	<b>42</b>
<b>5 TARTIŞMA.....</b>	<b>51</b>
<b>6 SONUÇLAR.....</b>	<b>55</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>56</b>
<b>ÖZET(TÜRKÇE).....</b>	<b>67</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>68</b>

## KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri  
**ADF:** Aktin depolimerizasyon faktör  
**EOK:** Epitelyal over kanseri  
**EPLIN:** Epithelial Protein Lost in Neoplasm  
**FIGO:** International Federation of Gynecology and Obstetrics  
**FSH:** Follikül Stimüle edici Hormon  
**GOG:** Gynecologic Oncology Group  
**GPI:** Glikozilfosfatidilinozitol  
**GSK:** Genel sağkalım  
**HNKKS:** Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser Sendromu  
**IL:** İnterlökin  
**LH:** Luteinize edici Hormon  
**LIMK1:** LIM Kinaz 1  
**MMP:** Matriks metalloproteinaz  
**MPF:** Megakaryosit potansiyelize faktör  
**MUC16:** Müsin16  
**OD:** Otozomal dominant  
**OKS:** Oral kontraseptif  
**PSK:** Progresyonsuz sağkalım  
**TNF-alfa:** Tumour necrosis factor-alfa  
**TVUSG:** Transvajinal Ultrasonografi

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1 Risk Fakörleri</b>	<b>8</b>
<b>Tablo 2 Başvuru Semptomları</b>	<b>12</b>
<b>Tablo 3 Over Kanseri FIGO Evrelemesi</b>	<b>18</b>
<b>Tablo 4 Hastaların Genel Özellikleri</b>	<b>45</b>
<b>Tablo 5 Hastaların Grade Dağılımı</b>	<b>45</b>
<b>Tablo 6 LIMK1 Yüzey Skoru ve Sağkalım İlişkisi</b>	<b>46</b>
<b>Tablo 7 LIMK1 Yüzey Skoru ve Sağkalım İlişkisi ile ilgili Log Rank Analizi</b>	<b>46</b>
<b>Tablo 8 LIMK1 H Skoru Açısından Sağkalım</b>	<b>46</b>
<b>Tablo 9 Mezotelin Yüzey Skoru ve Sağkalım İlişkisi</b>	<b>46</b>
<b>Tablo 10 Mezotelin Yüzey Skoru ve Sağkalım İlişkisi ile ilgili Log Rank Analizi</b>	<b>47</b>

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1</b>	<b>Mezotelin Geni Ekzon Haritası</b>	<b>28</b>
<b>Resim 2</b>	<b>Mezotelin İlişkili Karsinogenez</b>	<b>32</b>
<b>Resim 3</b>	<b>LIM Domainin Topoloji ve Korunmuş Sekansı, (a. Sekiz adet çinko bağlayan rezidünün tanımı, b. Çinko koordinasyonunun topolojisi)</b>	<b>35</b>
<b>Resim 4</b>	<b>LIMK Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometrik Görünüm</b>	<b>35</b>
<b>Resim 5</b>	<b>Kofilin Aktivitesinin Düzenlenmesi</b>	<b>37</b>
<b>Resim 6</b>	<b>Mezotelin Pozitif Kontrol</b>	<b>40</b>
<b>Resim 7</b>	<b>LIMK1 Pozitif Kontrol</b>	<b>40</b>
<b>Resim 8</b>	<b>Örnek Mezotelin Ekspresyonu</b>	<b>44</b>
<b>Resim 9</b>	<b>Örnek LIMK1 Ekspresyonu</b>	<b>44</b>

## GRAFİKLER DİZİNİ

<b>Grafik 1 Epitelyal Over Kanserinde Histopatolojik Tipin Dağılımı (84)</b>	<b>14</b>
<b>Grafik 2 Over Kanserinde Evrelere Göre Sağkalım Eğrisi</b>	<b>20</b>
<b>Grafik 3 Genel Sağkalım Eğrisi</b>	<b>47</b>
<b>Grafik 4 LIMK1 Yüzey Skoruna Göre Sağkalım Eğrisi</b>	<b>48</b>
<b>Grafik 5 Mezotelin Yüzey Skoruna Göre Sağkalım</b>	<b>48</b>
<b>Grafik 6 Progresyonsuz Sağkalım</b>	<b>49</b>
<b>Grafik 7 Mezotelin Yüzey Skoru ve Progresyonsuz Sağkalım İlişkisi</b>	<b>49</b>
<b>Grafik 8 LIMK1 Yüzey Skoru ve Progresyonsuz Sağkalım İlişkisi</b>	<b>50</b>

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Over kanseri, kadınlarda görülen tüm kanserlerin %6'sını, genital kanserlerin ise %30'unu oluşturur (1). İsveçli kadınlar yaşamları boyunca %1.7 oranında over kanseri gelişme riski taşıırken; Brezilya, Hindistan, Cezayir ve Gambiya'da kadınlar yüzbinde beşten az oranda over kanseri gelişme riski taşırlar (2). TC Sağlık Bakanlığı'nın 2013'te yayınladığı Sağlık İstatikleri'ne göre, over kanseri jinekolojik maligniteler içerisinde ikinci en sık görülen kanserdir. (3). Dünyada, ölüme neden olan jinekolojik kanserler arasında ise over kanseri ilk sırada yer almaktadır.

Over kanserlerinde prognozu belirlemede en çok histolojik grade, evre, lenf nodu metastazı gibi parametreler kullanılmaktadır. Bazı biyolojik faktörlerin (protoonkogen, onkogen, düzenleyici faktörler, tümör supresör genler) prognozu belirlemede rollerinin olup olmadığı araştırılmaktadır.

Mezotelin, hücre yüzeyinde eksprese edilen ve etkisi tamamıyla bilinmeyen, yakın zamanda tanımlanmış bir proteindir. İlk olarak mezotel hücrelerinde tanımlanmıştır ve sonrasında mezotelinin periton, perikard ve plevra mezotel hücrelerinin olağan yapısında bulunduğu görülmüştür. Malign hastalıklar içerisinde ise ilk olarak mezotelyomada normalden fazla eksprese edildiği ortaya konmuştur. Over ve pankreas kanserinde artmış ekspresyon varlığının saptanması diğer kanser türleri için de araştırılmak üzere ilgi çekici bir protein olmasını sağlamıştır (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10).

Mezotelinin hücre adezyonunda önemli bir etkisinin olduğu varsayılmaktadır. Bu varsayımın temel nedeni, in vitro olarak mezotelin eksprese eden vektörlerle transfekte edilen hücrelerin, transfekte edilmeyen hücrelere kıyasla kültür kaplarından daha zor ayrıldıklarının ortaya konmasıdır (11).

Bera ve ark., farelerde mezotelin genini inaktive etmişler ve mezotelin proteini ve mezotelin mRNA' sının kaybolmasını sağlamışlar. Mezotelinden yoksun farelerde ve bunların homozigot yavrularında fenotipik açıdan bir fark saptamamışlar. Bu bilgidan hareketle, mezotelinin normal büyüme ve üreme için gerekli olmadığını öne sürmüşlerdir (12).



Yapılmış çalışmalarda mezotelinin, kanser patogenezi üzerine etkisi ve prognostik önemi araştırılmıştır. Over kanserinde yüksek eksprese edilen ve müsin-16(MUC16)' ya bağlanan mezotelinin, tümöral hücrelerin peritoneal yayılımında önemli bir faktör olduğu ortaya konmuştur. Buradan hareketle, MUC16-mezotelin ilişkisinin baskılanmasının yayılımın engellenmesi açısından faydalı olabileceği bildirilmiştir (13). Mezotelin bazı çalışmalarda, kemorezistans ve tümör progresyonu ile ilişkili bulunmuştur (14) (15) (16) (17). Mezotelinin pankreas kanserinde proliferatif etkisi ortaya konmuş olup in vitro olarak mezotelin eksprese eden kanser hücrelerinde, hücre migrasyonunun %300 ve hücre proliferasyonunun %90 arttığı görülmüştür (14). Ayrıca mezotelin, TNF- $\alpha$ 'ya bağlı apoptozu baskılamaktadır (17). Başka bir mekanizma da PI3K/Akt yolağına etki ederek, kanser hücrelerinde ilaç ile uyarılan apoptozu direnç ortaya çıkmasına neden olmasıdır (17) (18).

Mezotelinin over ve pankreas kanserinde, yüksek oranda eksprese edildiği bilinmektedir. Bazı yeni çalışmalar ile kolanjiyokarsinom, akciğer kanseri ve uterin sarkomlarda da yüksek ekspresyon varlığı ortaya konmuştur (19) (20) (21) (22).

LIM kinaz ailesi, LIMK1 ve LIMK2 olmak üzere iki protein kinazdan oluşur. Bunlar hem serin/treonin hem de tirozin kinaz aktivitesi üzerinden olmak üzere dual etkilidirler (23) (24) (25). LIMK1, aktin depolimerizasyon faktör(ADF) olarak da bilinen kofilini fosforile edip inaktive ederek aktin polimerizasyonunu regüle eder (26) (27). Kofilin aktin filamanlarını aktin monomerlerine parçalar (28). LIMK1 tarafından serin3 bölgesinden fosforillenince, kofilin aktine bağlanamaz ve aktin polimerlerinin akümüasyonu meydana gelir (29) (30). LIMK1 aktivitesi ise Rho-GTPaz ailesi üyeleri olan Rho, Rac ve Cdc42 tarafından düzenlenir; fakat bunun için Rho-GTPaz ailesinin efektör serin/treonin kinazları olan; Rho kinaz(ROCK), p21 aktive kinaz(PAK), PAK1 ve PAK4'ün aktiflenmesi gerekir (26) (31) (32). Bu kinazlar LIMK1'i Thr 508 bölgesinden fosforilleyerek aktiflerler.

McConnell ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, meme kanserinde artmış LIMK1 ekspresyonunun artmış hücreyel invazyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır (33). Daville ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise prostat kanserinde, LIMK1'in, benign prostat hiperplazisine kıyasla daha fazla eksprese edildiği gösterilmiştir (34). W Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, benign, borderline ve malign over tümörleri immunhistokimyasal olarak

değerlendirilmiş ve malign tümörlerde LIMK1 ekspresyonunun anlamlı şekilde daha fazla olduğu ortaya konmuştur (35).

Bu çalışmada amacımız, epitelyal seröz over kanserlerinde mezotelin ve LIM Kinaz 1'in prognostik önemini, benign ve malign seröz over tümörleri arasında LIM Kinaz 1 immunohistokimyasal ekspresyonu açısından fark olup olmadığını araştırmaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### Anatomi

Overler, uterusun her iki tarafında bulunan ve lateral pelvik duvarı kapatan organlardır. Rektumun önünde ve broad ligamentin arkasında bulunurlar. Over peritonla sarılı değildir fakat direkt olarak peritoneal boşluğa uzanım gösterir. Yaklaşık olarak 2.5-5 cm uzunluk, 0.7-1.5 cm kalınlık ve 1,5-3 cm genişliktedirler. Yaklaşık ağırlığı 4-8 gramdır. Ön kenarına mezoovaryum tutunur. Damarlar, sinirler ve lenfatikler organa hilus denilen bu bölgeden girerler. Arka kenarı “excavatio rectouterina” ya bakar, üst ucuna “ligamentum suspensorium ovarii” tutunur. Bu ligamentin içinden “arteria” ve “vena ovarica” ile “plexus ovaricus” geçer. Alt ucuna “ligamentum ovarii proprium” tutunur. Overin arterleri aortanın dallarıdır ve uterin arterin ovaryan kısımları ile anastomozlaşır. Yaklaşık olarak 10 adet arteryel dal over hilusuna penetre olur ve intraovaryan venler de arterlere eşlik ederler.

Over içindeki venler, hilustaki ağa direne olur ve sonra mezoovaryumu çaprazlar ve infundibulopelvik ligament boyunca devam eder ve uterin venlerin kolları ile anastomozlaşırlar. Sol ovaryan ven sol renal vene, sağ ovaryan ven ise vena cava inferiora direne olur. Overin baskın lenfatik drenajı paraaortik nodlardır. Ayrıca aksesuar kanallar subovaryan pleksusu atlayıp, broad ligamentini geçerek internal iliak, eksternal iliak ve interaortik lenf nodlarına veya bazı kadınlarda round ligament yolu ile iliak ve inguinal lenf nodlarına direne olabilir (36).

### Histoloji

Over, gevsek bağ doku içerisinde damardan zengin bir yapısı olan meduller bölge ile oosit içeren ovaryum folliküllerinin yoğun miktarda bulunduğu bir kortikal bölgeden meydana gelmiştir. Ovaryumun yüzeyi, germinal epitel ismini alan tek katlı yassı veya kübik epitel ile örtülüdür (37). Overin yüzey epitelinde mitoz yoktur (38). Yüzey epiteli alttaki stromadan ince bir bazal membran ile ayrılmıştır. Histokimyasal

çalımlar yüzey epitel hücrelerinin glikojen, asit ve nötral mukopolisakkarit içerdiğini ve immunohistokimyasal olarak sitokeratin, Ber-EP4, desmoplakin, vimentin, TGF-alfa(transforming growth factor-alfa), östrojen ve progesteron reseptörü, EGF(epidermal growth factor) eksprese ettiğini göstermektedir. Yüzey epitelinin korteks içine invajinasyonu ile inklüzyon gland ve kistleri oluşur (39). Bunlarda displastik değişiklikler olabilir ve birçok otör yüzey epitel tümörlerinin çoğunun bu invajinasyondan kaynaklandığını savunmaktadır (40).

Germinal epitel altında stroma, tunika albuginea denen ve sınırları belirsiz olan bir bağ doku tabakası oluşturmaktadır. Tunika albuginea, ovaryumun açık renkte görünmesine neden olur (37). Medulla ile korteks arasında kesin bir sınır görülmemektedir. Korteks bölgesinin stroması, karakteristik iğsi şekilli fibroblastlardan meydana gelir. Bu fibroblastlar, hormonal uyarılara karşı diğer organlardaki fibroblastlardan farklı bir yanıt oluşturmaktadır (37). Kortikal ve medüller stroma dar sitoplazmalı, iğsi şekilli stromal hücrelerden oluşur. Tipik olarak whorl ya da storiform yapılar meydana getirirler. Bunlar vimentin, desmin ve aktinle sitoplazmik pozitiflik gösterirler. Stromada fibroblastlardan geliştiği düşünülen luteinize stromal hücreler, enzimatik aktif stromal hücreler, desidual hücreler, düz kas hücreleri endometrial stromal hücreler, matür adipositler, stromal leydig hücreleri ve nöroendokrin hücreler mevcuttur (39) (41).

Over korteksinde, doğumda yaklaşık 400. 000 primordial follikül mevcut olup 400 'ü ovulasyonla matürasyona uğrarken, % 99,9'u ise atreziye gider. Ortalama olarak 28 gün süren bir menstrüel siklusta, ovaryumlar tarafından çoğunlukla yalnızca bir ovum serbest bırakılmaktadır. Follikülogenezis, folliküler matürasyonun başında luteal faz olarak, devamında ise folliküler faz olarak sürer. Folliküle, follikül hücreleri tek tabakalı kübik hücreler haline geldiğinde, unilaminer primer follikül denir. Follikül hücreleri mitozla çoğalırlar ve çok katlı follikül epiteli veya granüloza tabakasını oluşturarak multilaminer primer follikülü oluştururlar.

Oosit en az üç farklı glikoproteinden oluşan, zona pellusida adı verilen kalın bir örtü ile çevrelenmiştir. Follikül çevresindeki stroma farklılaşma göstererek hormon sekrete eden hücrelerden oluşan teka interna ve esasen bağ dokusu içerikli teka eksterna tabakalarını oluşturur (42). Hücreler arası boşluklarda, follikül gelişimi sırasında, follikül sıvısı toplanmaya başlar ve bu boşluklar birleşerek antrumu

olusturur. Bu aşamaya sekonder follikül ismi verilir. Granüloza tabakası hücreleri follikül duvarında bir alanda yoğunlaşır ve oositi de içeren kümulus ooforus adı verilen bir tepecik oluşturur. Bu yapı follikül antrumuna doğru uzanır ve oosit büyümesi sona erer. Ovulasyondan önceki son aşama olan Graff follikülü yaklaşık 2,5 cm çapındadır. Overin dış yüzünden görülebilen ve dışarı doğru şişkinlik yapan saydam bir vezikül şeklindedir. Granüloza ve teka hücrelerinde, ovulasyon sonrasında, luteinizasyon artar ve korpus luteum oluşur. Siklus sonunda şayet fertilizasyon gerçekleşmemişse, çevre bağ doku regresyona uğrar, korpus luteumu sarar ve zaman içerisinde skar dokusu olan korpus albikansa dönüşür. Morfolojik olarak, overin hilus hücreleri testiküler leydig hücrelerine benzerdir. Fetal yaşamda vardır fakat çocukluk döneminde yoktur. Pubertede tekrar ortaya çıkar ve tüm postmenopozal kadınlarda görülebilir. Sayısı ve lokalizasyonu oldukça değişkendir. Menopozdan sonra ve gebelik sırasında sayısı artar (39) (43) (44). Walthard adaları, mezoovaryumda, mezosalpinkste ve ovaryan hilusta görülebilen, ürotelial görünümde, muhtemelen mezotel kökenli hücrelerden oluşan solid veya kistik adalardır. Hilus hücre kümeleri değişken şekil ve boyutlardadır ve çoğunlukla ovarian hilus ve mezoovaryum komşuluğunda görülmektedir. Rete ovarii, rete testisin overdeki analogudur. Tüm overlerin hiluslarında mevcuttur. Düzensiz yarıklar, kistler, tübüller ve intraluminal papillalardan oluşur. Epiteli değişken olup basık, küboidal ya da kolumnar olabilmektedir. Hücreler sitokeratin, vimentin ve desmoplakin ile sitoplazmik immunreaktivite verir (39) (43) (44).

## **Over Kanseri**

### **1.İnsidans ve Mortalite**

Over kanseri, jinekolojik malignansiler içerisinde yüksek mortaliteye sahiptir. Epitelyal over kanseri (EOK) jinekolojik maligniteler arasında mortalite oranı en yüksek olan kanser türüdür (45). Yıllık insidansı 100.000’de 57 olarak bildirilmektedir. Bir kadının yaşamı süresince over kanserine yakalanma riski %1.48 olarak hesaplanmaktadır (46). ABD’de 2007 senesinde 22.430 yeni EOK

vakası ve yaklaşık 15.280 ölüm tespit edilmiştir (47). Hastalar çoğunlukla, yüksek oranda etkin olan küratif tedavinin yapılamadığı ileri evre hastalık ile başvurmaktadır. Genellikle over dışına yayılım olmadan tespit edilemesi zor olan EOK olgularında, 5 yıllık sağkalım oranı ABD için % 45 olarak bulunmuştur (48). İnsidans yaşla birlikte artar ve hayatın 8. dekadında en yüksek prevalansa erişir. Ortalama tanı yaşı 63'tür. %70 den fazla olguda tanı sırasında pelvis dışında tümör bulunduğu ve 5 yıllık sağkalımın %15 dolaylarında olduğu bildirilmiştir. Over kanseri sıklığı en fazla İskandinav ülkelerinde (14.9/100000) ve ABD de (13.3/100000) iken en düşük Japonya'dadır (2.7/100000). ABD'de over kanseri oranları en yüksek beyaz ırka mensup kadınlarda olup (15/100000), Afrika kökenli ABD'li kadınlarda (10.2/100000) orta ve kızılderili kökenli ABD'li kadınlarda en düşük düzeydedir (49).

EOK için ortalama yaş 60-65 arasındadır. Vakaların %1'den daha azı 30 yaş altı bayanlarda görülmektedir. İnsidans yaşla birlikte artmakta olup yedinci dekadın sonuna doğru pik seviyelere ulaşır. (50). BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyon taşıyıcılarında ömür boyu risk normalden daha yüksek olup %16 ile %60 arasında bildirilmektedir (51) (52). Prognozu belirleyen temel faktör tanı anındaki hastalığı yaygınlık derecesidir (46).

## **2.Etyoloji ve Risk Faktörleri**

Over kanseri riskini arttıran faktörler yaş, parite ve aile hikayesinin olmasıdır (53). Over kanseri vakalarının büyük bir kısmı sporadiktir. Over kanseri için risk faktörleri Tablo 1'de belirtilmiştir (51) (52) (53) (54) (55).

**Tablo 1 Risk Faktörleri**

<b>Over Kanseri İçin Risk Faktörleri</b>	<b>Relatif Risk</b>
Birinci veya ikinci dereceden akrabada over kanseri olması	5-7
BRCA1 ya da BRCA2 mutasyonu taşıyıcılığı olması	5-35
Lynch 2/HNPCC	6-7
Nulliparite	1,5-2
İnfertilite ve/veya fertilite ilacı kullanımı	1,5-2
Kuzey Avrupa/ Kuzey Amerika ırkı	1,5
Beyaz ırk	1,5
Postmenopozal hormon replasman tedavisi kullanımı	1,15
Geç menopoz	1,5-2
Erken menarş	1-1,5
Artmış CA-125 seviyesi	1,5
Sigara kullanımı	1,5

Parite genetik olmayan en önemli risk faktörüdür. Whittimore ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, her term gebeliğin over kanseri açısından belirgin risk azalmasına neden olduğu ortaya konmuştur (Odds ratio 0.47). Her bir gebeliğin over kanseri gelişme olasılığını %10 azalttığı tahmin edilmektedir (56). Benzer olarak oral kontraseptif (OKS) kullanımının da over kanseri riskini düşürdüğü gösterilmiştir. Over kanseri riski, OKS kullanımı ile sene başına ortalama %11 düşerken, 5 senelik kullanım sonucunda maksimum %46 oranında düşer. Bu gözlemler sonrasında over kanseri etyolojisinde aralıksız ovulasyon teorisi gündeme gelmiştir (57). Bu teoriye göre epitelyal over kanserlerinde risk doğrudan kesintisiz ovulatuvar siklusların sayısı ile ilişkilidir. Ovulasyonla birlikte epitel yüzeyi rüptüre olur ve sonrasında epitelyum yüzeyi hızlı proliferasyon ve onarıma gider. Ovulasyon sırasında yüzey epitelyumu, altındaki stromaya invajine olup inklüzyon kisti oluşturur. Bu inklüzyon kistini çeviren epitel, onkojenik faktörlerin etkisi altında neoplastik transformasyona uğrar. Çalışmalar, menarşın erken dönemlerinde ve geç menapozda over kanseri riskinin artmış olduğunu göstermiş olup sebep olarak da her ikisinde de artan ovulatuvar sikluslar gösterilmiştir (49).

Over kanseri gelişimi konusunda bir başka teori de retrograd menstruasyon teorisi. Retrograd menstruasyon teorisine göre, menstruasyon sırasında fallopian tüpleri aracılığı ile uterus ve alt genital trakttan overlere karsinojenler taşınır. OKS'lerin koruyucu etkisi bu hipotez ile tutarlıdır. Çünkü OKS kullanımı ile menstrual kan kaybı ve dolayısıyla retrograd menstruasyon azalır. Bunun aksine hormon replasman tedavisi ile over kanseri riskinde izlenen artışın da pek çok hormonal rejimlerde meydana gelen anormal uterin kanama periyodlarına bağlı olması muhtemeldir. Potansiyel onkojenik faktörlerin alt genital bölgeden overe çıkışının engellemesi nedeniyle, tubal ligasyon ve histerektomi uygulanan hastalarda over kanseri gelişme riskinin azalması da ayrıca bu teoriyi destekler (49).

Over kanseri oluşumunu açıklamaya çalışan sonuncu hipotez ise over epitelinin neoplastik transformasyona sebep olan sürekli yüksek seviyede pitüiter gonadotropinlere maruz kalmasıdır. İn vitro ortamda, folikül stimüle edici hormonun (FSH) epitelyal over kanser hücrelerinde büyümeyi arttırdığı ve bu etkinin lüteinizan hormon (LH) tarafından bloke edildiği ortaya konmuştur. Gebelik ve OKS kullanımının over kanseri riskini düşürmesinin muhtemel nedeni hipofizer gonadotropin salınımının bu süreçlerde azalmasıdır. Fertilite ilaçları alan hastalarda over kanseri riskinin yükselmesi de ayrıca bu teoriyi desteklemektedir. Bu ilaçlar, özellikle folliküler fazda FSH düzeyini yükselterek ovulasyonu sağlamaktadırlar (49).

Norveç'te 1 milyondan fazla kadınla yapılmış olan bir çalışmada, vücut kitle indeksi artışı ile endometrioid tip daha belirgin olmak üzere over kanserinin görülme riskinin korele olduğu görülmüştür (58). Trichopoulos ve ark.'ın yapmış oldukları vaka-kontrol çalışmasında, over kanseri olan hastaların kontrol grubundan daha fazla kahve tükettiklerini belirtilmiştir (59). Diğer yazarlar (60) (61) kahve ile over kanseri gelişimi arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır. Diğer diyet faktörlerinin etkileri tartışmalıdır. Byers ve ark. düşük A vitamini ve lif içeren diyetle beslenen hastalarda yüksek risk tespit etmişlerdir (60). Over kanseri gelişiminde radyasyon etkisi müphemdir. Diğer araştırmacılar belirgin fark izlemezken (62), Annegers ve ark. radyasyona maruz kalmış bireylerde 1.8 oranında rölatif risk rapor etmişlerdir (63).



Virüsler de over kanseri etyolojisi açısından değerlendirilmişlerdir. Genellikle rubella ve influenza enfeksiyonunun etkisi bildirilmişse de tartışmaların büyük bir çoğunluğu kabakulak enfeksiyonu üzerinedir. Bazı araştırmacılar kabakulağın koruyucu etkisi olabileceğini belirtmişlerdir (64) fakat bu durumun reproduktif faktörler ile ilişkili olması muhtemeldir. Bu durum kabakulağa maruz kalmış kadınların genellikle çok çocuklu ailelerden gelmiş olması ve kendilerinin de çok çocuk yapması ile açıklanabilir (65) (66). Bu araştırmanın karşıtı olarak Cramer ve ark. ile Menczer ve ark. kabakulak enfeksiyonunun over kanseri riskini arttırabileceğini bildirmişlerdir (67) (68). Bu araştırmacılar mevcut durumu olası bir sublinik kabakulak enfeksiyonu sonucu gelişen erken over yetmezliği ve bunun sonucunda ortaya çıkan gonadotropin artışına ikincil overin uyarılması ile açıklamışlardır.

### **3.Ailesel Sendromlar**

Genel popülasyonda yaşamboyu over kanseri ortaya çıkma riski % 1-2 iken aile bireylerinden birinde over kanseri mevcut olan kadınlarda risk %4-5'e yükselmektedir. Aile bireylerinin ikisinde öykünün pozitif olması halinde risk %7'ye çıkmaktadır (69) (70). Over kanserlerinin yaklaşık olarak %5-10'u aile öyküsünde over kanseri, meme kanseri veya diğer adenokarsinomlar olan hastalarda görülmektedir (71) (72) (73) (74) (75). Çoğunlukla kanser riski bu ailelerde OD(otozomal dominant) olarak kalıtılmaktadır (66). Pozitif aile öyküsü olanlarda meme ve over kanserinin daha sık görülmesi, bazı ailelerde otozomal dominant kalıtıma uyacak şekilde birden fazla meme ve/veya over malignitesi izlenmesi, bu iki hastalığın temelinde ortak genetik mekanizmaların etkili olduğu düşüncesini doğurmaktadır. 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'dan sorumludur (76).

Şu ana kadar üç adet ailesel over kanseri sendromu ortaya konmuştur. Bunlar; kalıtsal meme-over kanseri sendromu, kalıtsal site spesifik over kanseri sendromu

ve Lynch II sendromudur. Kalıtsal meme- over kanseri sendromu en sık görülendir. Genellikle birinci ve ikinci derece akrabalarda kanser hikayesi olan kişilerde görülür. Bu sendrom daha genç hastalarda görülmekle beraber BRCA1 ve/veya BRCA2 mutasyonu taşımayan hastalara kıyasla ortalama 10 yaş daha genç kişilerde görülür (51). Bu sendrom tüm kalıtsal sendromların % 65-75'ini oluşturur (55). Genellikle kromozom 17'de yer alan BRCA1 ve kromozom 13'te yer alan BRCA2'deki germ line mutasyonları ile ilişkilidir.

Site spesifik over kanserleri ise kalıtsal over kanserlerinin %10-15' ni oluşturur 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 (55).

Herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu (HNKKS) veya Lynch sendromu tip II erken başlangıçlı proksimal kolon kanseri ağırlıkta olup beraberinde endometriyum, meme, mide, pankreas, hepatobiliyer sistem, mesane ve over kanserinin de görülmesiyle karakterizedir. HNKKS'nun kalıtsal over kanserleri içinde %10-15 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir (55). DNA mismatch tamir enzim mutasyonları (hMSH-2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 ve GTBP) ile ilişkilidir (50). Ailesi bu sendromdan etkilenmiş olan kadınlarda yaşamboyu over kanseri ortaya çıkma riski yaklaşık %12'dir (58).

BRCA1 ve BRCA 2 genlerinde germ serisi mutasyonları birçok over kanserinde mevcuttur. BRCA1, 1994'te tanımlanmış olup 17.kromozomun kısa kolunda lokalizedir (77). BRCA2 1995'te tanımlanmış olup, 13. kromozomun kısa kolunda lokalizedir (78). BRCA1 ve BRCA2 mutasyonunun bulunması kesinlikle kanser gelişeceği anlamına gelmez. Penetrans değişkendir ve yaş ile spesifik mutasyon kalıtımından etkilenebilir. Meme Kanseri Bağlantı Konsorsiyumu'nun (Breast Cancer Linkage Consortium) raporuna göre genel popülasyonda over kanseri gelişme riski %1,4 iken BRCA1 mutasyonuna sahip kişilerde 70 yaşında over kanseri gelişmesi riski %44-63'tür. BRCA2 mutasyonuna sahip kişilerde ise 70 yaşında over kanseri gelişme riski % 27 olarak hesaplanmıştır (79). Penetrans bireyden bireye değişse de yaşamboyu over kanseri gelişme riski, BRCA1 mutasyonuna sahip kişilerde yaklaşık %30'dur. BRCA2 mutasyonuna sahip kişilerde risk bundan bir miktar daha azdır (80).

#### 4.Semptom ve Bulgular

Over kanseri sinsi başlangıçlıdır ve semptomları nonspesifiktir. Bu nedenle vakaların çoğunluğu tanı anında ileri evredir. Persistan (>2 hafta) abdominal veya pelvik kitle, şişkinlik, barsak alışkanlığında değişiklik, üriner ve konstitüsyonel semptomlar ileri evre için peritoneal tutulumun tipik göstergesidir. Erken evre, cerrahi rezektabl over kanseri ise sıklıkla asemptomatiktir (81). Over kanserli hastaların başvuru semptomları Tablo 2’de özetlenmiştir.

**Tablo 2 Başvuru Semptomları**

Semptom	Erken Evre(%)	Geç Evre(%)
Karın şişliği	26.8	24.3
Abdominal ağrı	16.9	10.6
Gastrointestinal şikayetler	14.5	24.2
Vajinal kanama	12.2	11.6
Dizüri	9.9	4.7
Yorgunluk/Ateş	4.1	14.6
Dispne/Bel ağrısı	1.8	7.9
Asemptomatik	10.2	2.1

#### 5.Tarama

Over kanserinde sağkalım direkt olarak tanı sırasındaki evreye bağlıdır (82). 5 yıllık sağkalım lokalize hastalıkta %89, rejyonel metastazda %36 ve uzak metastazda %17 dolaylarındadır. Toplam 5 yıllık sağkalım %44 dür (83). Hastalar genellikle ileri evrelerde tanı aldığından ve erken evre hastalığın tedaviye yanıtı daha olumlu olduğundan over kanseri için tarama ilgi çekici bir konudur. Fakat taramanın sağkalımı artırıp arttırmadığı müphemdir. CA-125 düzeyleri Evre I hastaların %50’sinde artarken Evre II-IV over kanserlerinin %90’ında arttığı bilinmektedir. CA-125’in % 20-58 sensitivitesi ve %97-99 spesifitesi vardır.

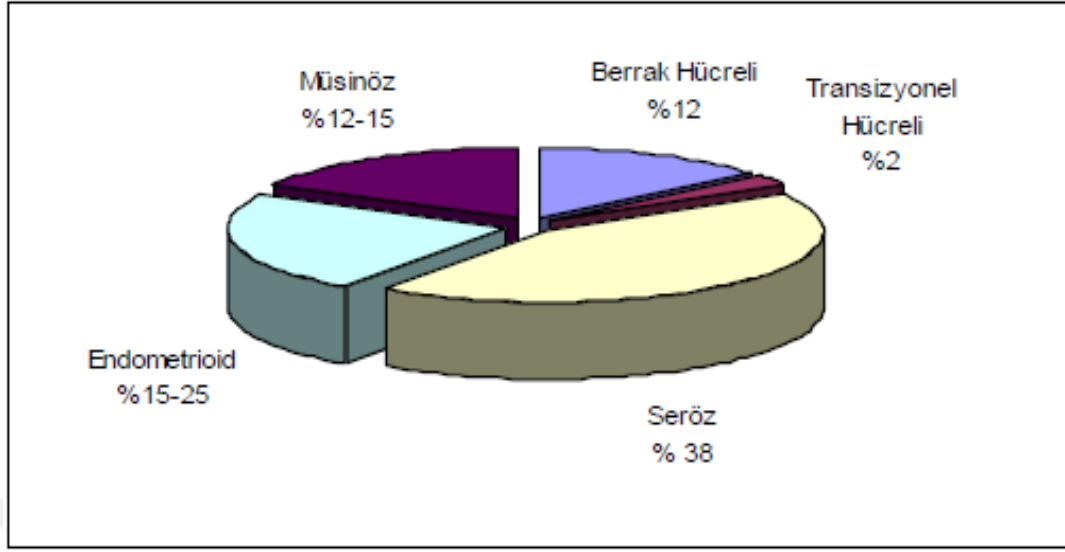
Yetmişte bir ömürboyu risk gözönüne alınırsa, postmenapozal kadında 1/2000 over kanseri izlenmektedir ve sonuç olarak laparotominin morbiditesine de bakılınca CA-125 için yanlış pozitiflik oranı ( %1-3) kabul edilemez ölçüde yüksektir (81).

Günümüzde tarama için soygeçmişinde over kanseri hikayesi olmayan kadınlarda detaylı aile anamnezi alınması ve yıllık rektovajinal muayene yapılması önerilmektedir. İki veya daha fazla birinci derece akrabasında over kanseri olanlarda % 3 oranında ailesel over kanseri sendromlarından birinin olma riski mevcuttur. Bu durumda kişi ömürboyu % 40 over kanseri riski taşımaktadır. Bu yüzden bu hastalar onkologlar ve jinekologlar tarafından takip edilmelidirler. Ülkemizde over kanserine yönelik sağlıklı kadın toplumunda tarama yapılmamaktadır.

## **6.Epitelyal Over Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması**

Epitelyal tümörlerin over yüzeyindeki mezotelyal hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Tümörler hücre tiplerine göre; seröz, müsinöz, endometrioid, berrak hücreli, tranzisyonel hücreli ve indiferansiye epitelyal kanser olarak sınıflandırılır. Davranışlarına göre ise; bening, atipik proliferatif veya malign olarak sınıflandırılmıştır.

**Grafik 1 Epitelyal Over Kanserinde Histopatolojik Tipin Dağılımı (84)**



### **6.1.Seröz Epitelyal Kistadenokarsinom**

En sık görülen histolojik tiptir. Sıklıkla 45-65 yaş arasında görülürler. Bütün over tümörlerinin 1/3'ü ve bütün over kanserlerinin %50'sinden fazlası seröz tiptedir. Seröz tümörlerin %50'den fazlası 15 cm çapa ulaşmaktadır. %40- 60 vakada bilateraldir ve %85'i tanı sırasında over dışı yayılım göstermektedir. Tümör dokusunda solid alanlar, nekroz, hemoraji alanları, kist duvarına ve çevre dokuya adezyon izlenmektedir. Histolojik olarak endosalpingeal epitele benzerler. Nukleusta hafif polarite kaybı, strifikasyon, anizonükleozis ve hiperkromazi görülür. Seröz tümörlerde olguların %80'inde psammoma cisimcikleri adı verilen irregüler lamellar kalsifikasyonlar bulunmaktadır. İyi prognozla ilişkilidir ve primer odakta bulunurken metastaz bölgesinde bulunmazlar.

### **6.2.Müsinöz Epitelyal Over Kanseri**

Tüm epitelyal over kanserlerinin %10'unu oluştururlar. Müsinöz over tümörlerinin %75'i benign, %10'u borderline ve %15'i malign olur. Ortalama

çapları 18-20 cm'dir ancak daha büyük ebatlara ulaşabilirler. %10'dan daha azı bilateraldir. Koyu akışkan müsinöz salgı içeren multiloküler kistlerdir. Bu tümörler çok sayıda mitotik figürü olan atipik hücreler içerirler. Histolojik olarak endoservikal epitele benzerler. İnvaziv müsinöz over kanseri tümör içerisinde belirgin histolojik variabilite gösterir ve yaygın örnekleme gerektirir. Çoğu over müsinöz karsinomu intestinal tip hücreler içerdiğinden, histolojiye dayanılarak gastrointestinal sistemin metastatik karsinomlarından ayırım yapılamayabilir. Primer over neoplazmaları sıklıkla serozaya yayılmakta olup nadiren barsak mukozasına metastaz yaparlar. Fakat gastrointestinal sistem kaynaklı tümörler genellikle lenfatik vasküler yolla overleri istila eder.

### **6.3.Endometrioid Epitelyal Over Kanseri**

Histolojik olarak endometriyal adenokarsinoma benzemektedir. Olguların %20-30'unda primer endometriyal kanser eşlik eder. Eşzamanlı primer endometriyal adenokanser olasılığı metastatik hastalık olasılığından fazladır. Prognoz açısından metastatik tümör ayırımının yapılması önemli olduğundan bu ayırım kesinlikle yapılmalıdır. Sıklık açısından seröz tümörlerden sonra ikinci sıradadır (%15-25). %30-50 bilateraldir.

Eş zamanlı over-uterus endometrioid kanserlerinde 5 yıllık sağkalım %80, ovaryen endometrioid, berrak hücreli, müsinöz, seröz ve transisyonel hücreli kanserlerin endometriyum metastastazı mevcut ise 5 yıllık sağkalım %40 dolaylarında olur (85). Endometrioid epitelyal over kanseri nadir de olsa endometrioid kanser, endometriozis zemininde gelişebilir(%10) ve bu durumlarda benign-malign geçişi izlenebilir (86).

### **6.4.Berrak Hücreli Over Kanseri**

Berrak hücreli over kanseri bütün over kanserlerinin %10'unu teşkil eder ve %40 bilateraldir. Berrak hücreli adenokarsinomlarda birçok temel histolojik tip

vardır (tübülökistik, papiller, solid vs). Tümör, berrak hücreler ve çekirdeği sitoplazma üst sınırına yakın olan kabara çivisi hücrelerinden oluşmaktadır. Berrak hücreler, bol berrak veya vakuollü sitoplazma, hiperkromatik irregüler nükleus ve değişik ölçülerde nükleoluslara sahiptir. Bazı fokal alanlarda endometriozis ve endometrioid karsinom saptanabilir. Overde görülen berrak hücreli karsinom, histolojik olarak uterustakine veya in utero dietilstilbestrol (DES) maruz kalan genç hastaların vagenindekine benzer. Hiperkalsemi ve endometriyozis ile en sık birliktelik gösteren tümörlerdendir (84).

### **6.5.Transizyonel Hücreli Over Kanseri**

Tüm over tümörlerinin %2'sini oluşturur. Mesanenin 'low-grade' transizyonel kanserine benzeyen hücrelerden oluşmaktadır. Bu tümörler en sık müsinöz tümörler olmak üzere diğer epitelyal tümörlerle birliktelik gösterebilir. Hastalık overle sınırlı ise prognoz iyidir. Ancak genelde hastalık ileri evrelerde tanı almaktadır. Daha agresif olmalarına rağmen kemoterapi yanıtı en iyi olan indiferansiye over kanseridir (84).

Borderline transizyonel hücreli over tümörüne proliferatif Brenner tümörü de denir. Genellikle tek taraflı multiloküle kistik tümörlerdir. Stromal invazyon göstermezler.

### **6.6.İndiferansiye Over Tümörleri**

Diğer histolojik gruplardan herhangi biri altında sınıflandırılmasını sağlayacak ayırteci mikroskobik özelliği olmayan neoplazilerdir. Epitelyal neoplazilerin %10'undan daha azını teşkil ederler.

## **6.7.Mikst Tümörler**

Mikst tümörler birden fazla histolojik tipi barındırırlar ve seröz epitelyal komponentin bulunması kötü prognostiktir.

## **6.8.Az Diferansiye Tümörler**

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

## **7.Evrelleme**

Over kanseri için evrelleme laparotomi ile cerrahi olarak yapılır. Cerrahi sitoredüksiyon ile primer tedavi olanağı sağlamaktadır. Tablo 3'te FIGO (Federation of Gynecology and Obstetrics) evrelleme şeması gösterilmiştir. Uygun bir cerrahi evrelleme laparotomi sonrası abdominal ve pelvik yıkama sıvısı alınması, abdominal ve pelvik yüzeyleerin inspeksiyon ve palpasyonu, peritoneal adezyonlardan biyopsiler alınması, gelişigüzel peritoneal biyopsiler alınması, ilgili overin rezeksiyonu, uygun hastada kalan over-uterus ve tüplerin çıkarılması, total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi, omentektomi, apendektomi, pelvik ve para-aortik lenf nodu örnekleme ile tamamlanır. Hastalık pelvise sınırlı ise kitleyi çıkarırken tümörün rüptüre olarak yayılmasını önlemek açısından dikkatli olmak gerekmektedir. Evrelemenin doğru yapılması prognozun değerlendirilmesi açısından çok önemlidir. Bazı çalışmalar, over ile sınırlı olduğu izlenen (Evre I) over kanserli hastaların %30'unda okkült nodal metastaz (Evre IIIC) olduğunu ortaya koymuştur (87). Erken evre over kanseri tanısı alan hastaların değerlendirildiği bir çalışma, peritoneal biyopsilerin %7-10'unda okkült metastaz olduğunu göstermiştir (88). Over kanserinde 5-yıllık genel sağkalım ortalama %50'dir. Bu oran, Evre I hastalıkta %79'dan Evre IV'te %14'tür.



**Tablo 3 Over Kanseri FIGO Evrelemesi**

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

## 8.Epityyal Over Kanseri için Prognostik Faktörler

Prognostik değeri olan klinikopatolojik bulgular; FIGO evresi, sitoredüktif cerrahi sonrası kalan rezidüel hastalık hacmi, histolojik subtip, histolojik grade, yaş ve malign asittir (89). Hastalığın evresi en önemli prognostik faktördür. Evre I ve evre II hastalık erken evre olarak adlandırılır. Hastaların yaklaşık %30'u erken evredir. Evre IA hastalıkta, kapsül bütünlüğü bozulmamış, ovaryan yüzey tutulmamıştır. Malign assit veya rüptür beklenmez. Evre IA ve grade 1 veya grade 2 olan hastaların yalnızca cerrahi sonrası 5 yıllık sağ-kalımı %90'ın üzerindedir. Bazı araştırmacılar evre IB hastaları da bu iyi prognostik grupta ele almaktadırlar (90). Evre IC hastalığın postoperatif adjuvan tedavi yokluğunda relaps oranları %30-40 dolaylarında görülmektedir. (90). Bazı araştırmacılar evre IC hastalık için sadece rüptür bulunmasının tek başına kötü prognostik olmadığını öne sürmektedirler (91).

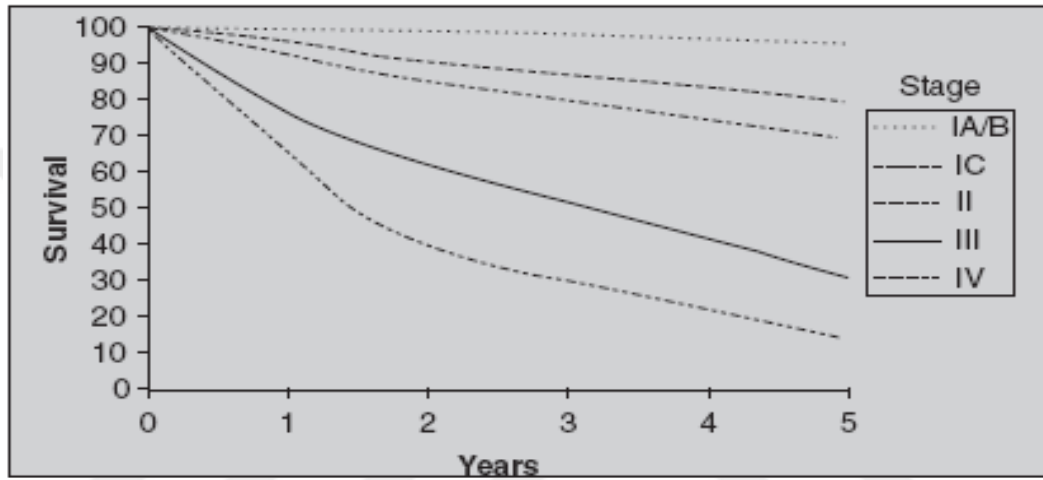
Epityyal over kanser tanısı alan hastaların çoğuna ileri evrede tanı konmaktadır. Evre III ve evde IV ileri evre olarak adlandırılan evrelerdir. Evre III hastalıkta postoperatif tedavi ile beraber beklenen 5 yıllık sağ-kalım %20-30 dolaylarındadır. Bu oran suboptimal debulke edilmiş evre III hastalık ve evre VI tümörlerde %10'un altındadır (92) (93). Omentum biyopsisi ile tanı konan mikroskopik üst abdomen tutulumu olan evre IIIA hastalarda sağkalım %50 dolaylarındadır (94). Histolojik tipine bağlı rölatif kemorezistansa bağlı olarak ileri evre müsinöz veya berrak hücreli kanserlerin de prognozu kötüdür.

Preoperatif CA125 seviyeleri çoğunlukla hastalığın volümünü yansıtmaktadır. Sağkalım üzerinde bağımsız bir etkisi yoktur. Fakat postoperatif CA125 seviyelerinin prognostik önemi vardır (95) (96). Bazı araştırmacılar üç siklus kemoterapi sonrası CA125 seviyelerinin normalleşmesinin sağkalımı uzattığını, ve hatta tedavi ile CA125 seviyelerinin 10 U/mL ve altına düşürülmesinin tedavinin tamamlanması hakkında fikir verebileceğini ileri sürmüşlerdir (95) (96).

DNA dizilimi ve S-faz fraksiyonunun prognostik önemi araştırılmıştır. Bazı araştırmacılar erken evre hastalıkta anöploidi olmasını yüksek risk olarak ele almış ve bu hastaları adjuvan tedaviler için uygun olarak değerlendirilmişlerdir (97).

Over kanserinde bazı moleküler prognostik faktörler mevcuttur. Bu prognostik faktörler; proliferasyon ya da ilaç direnci markırları, serum sitokin seviyeleri, büyüme hormonu reseptör seviyeleri, metastaz ilişkili genlerin ekspresyonudur (98). Bu açıdan ilgili gen ekspresyonunun daha sağlık analiz edilmesini sağlayacak yöntemler ile beraber hastaların kendilerine özel tedavilerin gündeme gelmesi düşünülebilir. Evrelere göre sağkalım Grafik 2’de belirtilmiştir.

**Grafik 2 Over Kanserinde Evrelere Göre Sağkalım Eğrisi**



## 9.Tedavi

### 9.1.Kemoterapi

Kemoterapinin ileri evre over kanseri tedavisinde önemli bir rolü vardır. 30 yıldan uzun bir sürede tümör cevap oranları (tümörün %50’den fazla küçülmesi)1970’lerde kullanılan tekli ajan melfalan ile %20’lerden günümüzde platin ile birlikte kullanılan taksanlar ile %75’lere ulaşmıştır. 1991’den önce yapılmış olan randomize çalışmaların metaanalizlerinde sisplatin rejiminin sisplatin olmayan rejimlerden, sisplatin kombinasyonlarının tek başına sisplatin uygulanmasından üstün olduğu ve sisplatin ve karboplatinin eşit etkisinin olduğu ortaya konmuştur (81).

Paklitakselin ileri evre over kanseri için uygulanan tedavi rejimlerine eklenmesi fark yaratmıştır. Paklitaksel, mikrotübül depolimerizasyonunu inhibe etmektedir. Paklitakselin platine dirençli over kanseri hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir.

GOG (Gynecologic Oncology Group) verilerinden (Protokol 111) bahsedecek olursak, McGuire ve ark. herbiri 6 siklus uygulandığında, sisplatin ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) ve paklitaksel ( $135 \text{ mg/m}^2$ ) kombinasyonunun sisplatin ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) ve siklofosfamid ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) kombinasyonundan daha üstün olduğunu göstermişlerdir. Suboptimal olarak rezeke edilen hastalarda paklitaksel içeren grupta mortalitede % 36 azalma izlenmiştir. Optimal ve suboptimal hastalığın tedavi edildiği EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer-Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu), NOCOVA (the Nordic Ovarian Cancer Study Group-İskandinav Over Kanseri Çalışma Grubu) ve NCIC (the National Cancer Institute of Canada-Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü) tarafından oluşturulan bir toplantıda bu veriler doğrulanmıştır (99). Bu çalışmanın paklitaksel içeren kolunda, optimal ve suboptimal grupta hem progresyonsuz dönem sağkalım ve hem de genel sağkalımda belirgin gelişme izlenmiştir.

İkinci jenerasyon platin analogu olan karboplatin sisplatininden daha az toksisiteye sahiptir. Önceki çalışmalarda karboplatinin genel toksisitesinin daha az olduğu gösterilmiştir (100). Karboplatin kullanımında bulantı-kusma, nefrotoksisite, nörotoksisite ve ototoksisite sisplatininden daha nadirdir. Fakat karboplatin ile myelosupresyon daha sık görülür. Doz hesaplaması Calvert formülüne göre, AUC (area under the curve-eğrinin altındaki alan) ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) kullanılarak yapılır. Over kanseri olan tedavi edilmemiş hastalarda hedef AUC 5 veya 6'dır. Buna alternatif olarak normal serum kreatinin değeri olan ve toksisiteye uyum sağlamış hastalarda karboplatin için  $350-450 \text{ mg/m}^2$ , başlangıç dozu olarak kullanılabilir (100).

Randomize, prospektif iki çalışmada paklitaksel-karboplatin kombinasyonu paklitaksel-sisplatin kombinasyonu ile kıyaslanmıştır (92) (101). Her iki çalışmada etkinlik ve sağkalım benzer ancak toksisite karboplatin içeren rejimde daha kabul edilebilir düzeyde izlenmiştir. İlk çalışmada, GOG protokol 158' de, karşılaştırma

3 saatte karboplatin AUC 7.5 ve paklitaksel  $175 \text{ mg/m}^2$  ile 24 saatte sisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$  ve paklitaksel  $135 \text{ mg/m}^2$  arasında yapılmıştır. Progresyonsuz sağkalım, karboplatin içeren grupta 22 ay olup kontrol grubunda 21,7 ay olarak saptanmıştır (92). Karboplatin grubunda gastrointestinal ve nörotoksik yan etkiler sisplatin grubuna göre daha az görülmüştür. Mevcut veriler dahilinde ileri evre hastalıkta tercih edilen paklitaksel ile karboplatin kombinasyonudur (102).

### **9.1.1.İleri Evre Over Kanserinde Kemoterapötik Tavsiyeler (103)**

İntravenöz karboplatin ve paklitaksel veya intraperitoneal sisplatin ve paklitaksel kombinasyonu ileri evre hastalık için bir tedavi seçeneğidir. İntravenöz tedavi için tavsiye edilen doz, 3 haftada bir karboplatin (başlangıç dozu AUC = 5-6) ve paklitaksel ( $175 \text{ mg/m}^2$ ), 6- 8 siklus uygulanmasıdır.

Kombine kemoterapiyi tolere edemeyen hastalarda tekli ajan intravenöz karboplatin (AUC=5-6) veya paklitaksel  $175 \text{ mg/m}^2$  verilebilir.

Paklitaksel veya karboplatine hipersensitivitesi olan hastalarda ya desensitizasyon yapılabilir ya da alternatif aktif bir ilaç (dosetaksel, lipozomal doksorubisin, topotekan, etoposid) ile değişim yapılabilir. Etoposid oral olarak verilebilir.

Bütün ileri evre hastalarda tedavi hastanın genel durumuna, rezidüel hastalığın tedavinin başlangıcındaki yaygınlığına göre modifiye edilir.

### **9.2.Sitoredüksiyon**

Kansere küratif cerrahi yaklaşımda onkolojik açıdan ideal olan, tümörün etrafındaki normal dokudan da geniş miktarda alınmasıyla beraber, tümörün blok olarak çıkarılmasıdır. Tümörün bu şekilde çıkarılması tanı sırasında vital yapılara olan diffüz metastaz nedeniyle çoğu hastada mümkün olmamaktadır. Böyle

durumlarda hedef tümör dokusunu mümkün olduğunca çıkarmak olmalıdır. Bu yaklaşım ile cerrahi kür hedefinden ziyade tümörün rezeksiyonu sonrası uygulanacak olan kemoterapötik rejimin etkinliğinin arttırılmasıdır. Bu cerrahi yaklaşıma sitoredüktif cerrahi ya da ‘debulking’ denir.

### **9.2.1.Sitoredüktif Cerrahinin Biyolojik Avantajları**

#### **9.2.1.1.Kemoterapi öncesinde tümör kitlesinde azalma**

Skipper’in fraksiyonel hücre öldürme hipotezi (104) (her kemoterapide yokedilen tümör hücresinin oranı sabittir) baz alındığında, büyüme oranı ve fenotip aynı ve hücreler kemoterapiye dirençli değil ise kanser hücrelerinin sayısı azalırsa kanseri eradike etmek için gereken kemoterapi siklus sayısı da azalacaktır. Başlangıç tümör yükü ne kadar fazla olur ise kemoterapötik ajanlara maruz kalma süresi uzayacaktır ve kanser hücrelerinin ilaç rezistansı kazanma riski de artacaktır. Bir malignensinin spontan mutasyon oranı, genetik olarak unstabil tümör hücrelerinin kalıtsal bir özelliğidir ve bu oran tümör boyutu arttıkça artar. Tümör boyutu arttıkça kemoterapötik ajana maruz kalmadan önce fenotipik ilaç rezistansının gelişmiş olması olasılığı da artacaktır. Sitoredüktif cerrahinin amacı ilaç rezistansı gelişmesi olasılığını minimize ederken hücre sayısını optimal, çoklu-ajan kemoterapi tedavisi ile kür sağlanabilecek seviyeye düşürmektir. Özellikle gros makroskobik hastalığın tamamı elimine edilebilirse sitoredüktif cerrahi esnasında fenotipik olarak kemoterapiye dirençli hücre klonları da çıkarılmış olabilir.

#### **9.2.1.2.Tümör Perfüzyonunun İyileştirilmesi**

Solid tümörler için, kemoterapinin efektif sitotoksiste oluşturabilmesi için tüm alanlara yeterli ilaç diffüzyonunun olması önemlidir. Büyük kitleli tümörlerin santral alanlarının perfüzyonu düşük olup kemoterapötik ajanlara suboptimal oranda

maruz kalabilir ve bu tümörler kemoterapiye rölatif direnç gösterebilirler (105). Vaskülarizasyonu az olan tümörün rezeke edilmesi adjuvan tedaviye yanıtı arttırabilir.

### **9.2.1.3.Büyüme Oranının Artması**

Büyük tümörlerin büyüme hızı düşüktür. Büyük tümörler yüksek oranda bölünmeyen ya da  $G_0$  fazındaki hücrelerden oluşur. Bu hücreler, kemoterapiye dirençlidirler (106) (107) (108). Sitoredüktif cerrahi, daha yüksek büyüme oranı olan daha küçük rezidüel tümör kitlesi bırakarak kemoterapiye yanıtı arttırabilir.

### **9.2.1.4.Rezidüel Hastalık Terminolojisi**

Teorik olarak sağkalım başlangıçtaki tümör kitlesi, primer cerrahi sonrasında kalan total tümör kitlesi ve debulking sonrasında kalan her bir tümör nodülünün çapı ile ilişkili olmalıdır. Prognostik olarak sağkalım için geride kalan tümör miktarı çıkarılmış olan tümör miktarından daha önemlidir (109).

Griffiths ve ark., tümör ve metastatik nodüllerin çapının  $\leq 1.5$  cm.'ye düşürülmesi gerektiğini ve bu hastalarda sağkalımın daha iyi olduğunu göstermişlerdir(110). Bunu takiben Lindert ve ark. (111) sitoredüktif cerrahi sonrasında en büyük rezidüel lezyonu  $\leq 5$ mm olan hastalarda sağkalımın daha iyi olduğunu göstermişlerdir.  $< 5$ mm rezidüel hastalıkta ortalama sağkalım 40 ay iken 5-15mm rezidüel hastalıkta bu süre 18 ay,  $> 15$ mm rezidüel hastalıkta 6 ay olarak bulunmuştur. Prensipite çoğu çalışma 1 veya 2cm. çapı geçmeyen rezidüel hastalığı optimal debulking, 1 veya 2cm. çapı geçen hastalığı suboptimal debulking olarak ifade etmektedir (112). Bütün klinik çalışmalardan sonra GOG, optimal sitoredüksiyon kriteri olarak rezidüel hastalığın  $\leq 1$ cm. olmasını kabul etmiştir.

### **9.2.1.5.Kemoterapiye Yanıt**

Kemoterapiye yanıt oranı, optimal sitoredüksiyon sonrası artmaktadır.

### **9.2.1.6.Sağkalım**

Maksimal sitoredüktif cerrahinin sağkalıma etkisi Bristow ve ark. (112) tarafından 6885 hastadan oluşan 53 çalışmanın metaanalizi ile değerlendirilmiştir. Araştırmacılar uygulanan platin bileşiğinin doz yoğunluğunu, Evre IV hastaların oranını, ortalama yaşı ve yayınlanma zamanını inceledikten sonra maksimal sitoredüksiyon oranı ile genel sağkalım arasında belirgin bir ilişki bulmuşlardır. Maksimal sitoredüksiyondaki her %10'luk artış genel sağkalım süresinde %5.5'lik artış ile ilişkili saptanmıştır. Yüksek oranda (>%75) maksimal sitoredüksiyon olan çalışma kohortlarının sağkalımının, <%25 maksimal sitoredüksiyon olan çalışma kohortlarından daha iyi olduğu izlenmiştir. Maksimal sitoredüksiyonun evre III ve evre IV over kanserinde sağkalımı etkileyen önemli faktörlerden biri olduğu görülmüştür.

### **9.3.İnterval Sitoredüktif Cerrahi**

Birkaç siklus kemoterapi sonrasında primer sitoredüktif cerrahi yapılmasına interval sitoredüktif cerrahi denir. İleri evre epitelyal over kanserinde interval sitoredüktif cerrahi tümör rezeksiyonu için cerrahi yapıp optimal sitoredüksiyon sağlanamamış hasta grubu ile genel durumunun kötü olması, medikal ko-morbidite veya hastalığın yaygınlığı ve lokalizasyonu nedeniyle primer sitoredüktif cerrahi için uygun olmayan hastalara uygulanır.



#### **9.4.‘Second-Look’ Laparotomi**

‘Second-look’ laparotomi terimi, optimal bir evrelemeyi içeren primer cerrahi girişim sonrası, genellikle 6 ay süren belirli bir kemoterapi protokolünü tamamlamış, muayene ve laboratuvar bulguları ile hala tümör negatif olduğu düşünülen vakaların değerlendirilmesi için kullanılır. Primer kemoterapi tamamlandıktan sonra hastalığın durumunu belirlemede en kesin yöntem olmasına rağmen bu seçeneğin sağkalımı iyileştirdiğini gösteren herhangi bir çalışma mevcut değildir.

#### **9.5.Sekonder Sitoredüktif Cerrahi**

Sekonder sitoredüktif cerrahi dört ana klinik durumda uygulanabilir:

- 1.Progresif hastalık:** ‘Front-line’ kemoterapi alırken klinik olarak hastalığın progrese olduğunu gösteren kanıtları olan hastalar.
- 2.İnterval debulking:** İlk cerrahide büyük kitleli, rezeke edilemeyen tümör bulunan sonrasında tekrarlayan ve sitoredüktif cerrahi öncesinde kısa süreli kemoterapi alan hastalar.
- 3.‘Second-look’ cerrahi:** Primer cerrahi ve ‘front-line’ kemoterapi sonrasında radyolojik ve klinik açıdan hastalığı kalmamış, ‘second-look’ cerrahide makroskopik hastalık tespit edilmiş hastalar.
- 4.Reküren hastalık.** Primer tedavi sonrasında klinik açıdan hastaliksız dönemi (6-12 aydan uzun) olan ve sonrasında rekürren hastalık gelişen hastalar.

#### **9.6.İmmunoterapi ve Hormonoterapi**

Interferon-alfa, interferon-gama ve interlökin-2’nin aktiviteleri tartışılmaktadır. Yeni bir çalışmada interferon-gama ile sisplatinin birlikte kullanılmasının tekli kemoterapi ile kıyaslanmasında interferon kullanan hastalarda progresyonsuz sağkalımın daha uzun olduğu görülmüştür (113). ‘First-line’ karboplatin ve

paklitaksel ile interferon-gama'nın kullanıldığı ve kullanılmadığı randomize, çokmerkezli bir çalışmada interferon-gama alan hastalarda sağkalım yönünden bir avantaj izlenmemiştir (103).

Hormonal tedavinin ileri evre over kanserinin tedavisi için tek başına uygun bir primer tedavi olduğuna yönelik kanıt yoktur. Reküren iyi diferansiye endometrioid karsinomların tedavisinde progestasyonel ajanların kullanılması günümüzdeki verilerle desteklenmektedir. Bir çalışmada değerlendirilebilen reküren epitelyal kanseri olan 30 hasta tedavi edilmiş ve 17'sinde (%57) objektif yanıt, 3'ünde (%10) komplet yanıt izlenmiştir (114). Yanıt veren hastaların tamamı iyi diferansiye ve östrojen reseptörü pozitif bulunmuştur.

'Second-line' hormonal tedavide tamoksifenin iyi diferansiye over kanserinde %15-20 yanıt oranı ile ilişkili olduğu izlenmiş (115) (116) (117) (118) (119). Bir çalışmada gonadotropin agonisti olan löprolid asetatın ise %10 yanıt oluşturduğu görülmüştür (120).

'Second-line' immunoterapide, meme kanserinde yaygın olarak kullanılan HER-2/neu onkojeni fazla eksprese olduğunda, üretilen ekstrasellüler proteine karşı olan herseptin antikorunun seçilmiş hastalarda kemoterapiye yanıt oranını iyileştirdiği gösterilmiştir. ErbB overekspresyonu olan over kanserli hastalarda bu antikorun kullanımı ile ilgili çalışmalarda tümörlerin sadece %11'inde overekspresyon olduğu ve yanıt oranının %4 olduğu izlenmiştir (121).

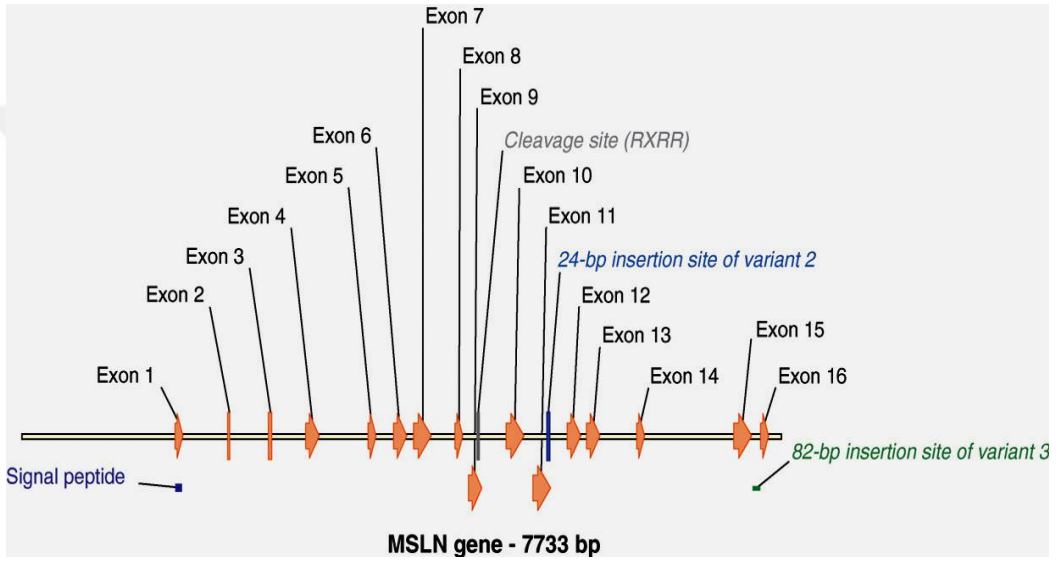
## **Mezotelin**

Mezotelin 40 kDa ağırlığında olan bir glikoproteindir (122). İlk olarak mezotel hücrelerinde gösterildiği için K. Chang and I. Pastan tarafından mezotelin olarak isimlendirilmiştir (123). Kanser spesifik bir glikoprotein olmayıp CD20 ye benzer şekilde normal hücrelerde de sentezlenebilen bir diferansiyasyon proteini olduğu düşünülmektedir. Birçok kanser türünde yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir.

## 1.Tanım ve yapı

Urwin ve ark. 2000 yılında mezotelinin gen promotor bölgesini saptadıklarını bildirdiler (124). Bu mezotelin geninin 16p21 kromozomunda bulunduğunu, 17 exon, 622 amino asit içerdiğini ve ~71kDa luk bir prekürsör proteini kodladığı saptandı (125) .

**Resim 1 Mezotelin Geni Ekzon Haritası**



İlk sentezlenen bu protein, mezotelin öncüsü olan ~71 kDa luk bir proteindir (5). N-terminal ucundaki sinyal peptidleri (1–33 rezidüleri) ve C-terminal glikofosfatidil inozitol (GPI) ek sinyal bölgeleri kesilip çıkarılır. Sonra buraya GPI tutunma bölgesi eklenir.

N ve C terminal bölgelerin ayrılması sonrası, kalan mezotelin prekürsör proteini Arg295 bölgesinden ikiye ayrılır ve sonuçta iki yeni protein oluşur. Bunlar; ~31kDa ağırlığında matür megakaryosit potansiyalize faktör (MPF) ve ~40kDa luk membran bağımlı matür mezotelin (5) (9) (10) (126). C-terminali kanser hücrelerinin yüzeyinde, GPI bağlanma bölgesi ile membrana bağlanır. MPF çözünürlüğü olan bir proteindir.

Tanımlanmış 3 farklı mezotelin proteini vardır. İlki en sık saptanan membran bağımlı mezotelin, ikinci daha az oranda saptanan ve membran bağımlı mezoteline 8

amino asid eklenmiş olan formu ve üçüncüsü C terminal bölgede karboksil (COOH) grubu olup GPI bağlanma bölgesi olmayan böylelikle solubl saptanabilen mezotelin proteindir.

Son yayınlanan bir çalışma ile hem mezotelin prekürsör proteininin hem de matür mezotelinin iki ve üç boyutlu yapısı hakkında ciddi mesafeler kat edilmiştir. Mezotelin ve prekürsör proteinin temel olarak helikal yapıda olduğu ama arada kısa helikal olmayan segmentler içerdiği tahmin edilmektedir (127).

## 2. Biyolojik Fonksiyonu

Son zamanlarda hücresel düzeyde yapılan çalışmalar mezotelinin biyolojik aktivitesinin tanınmasında ve bu etkinin ayrıntılarına inilmesinde büyük oranda gelişme sağlamıştır. İlginç olarak mezotelinin yoksun bırakılan farelerde fenotipik ve üreme sonrası yavrularında herhangi bir bozukluk saptanmamıştır (12).

Mezotelinin özellikle hücre adezyonunda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Çünkü mezotelin eksprese eden vektörlerle transfekte edilen hücrelerin, transfekte edilmeyenlere göre kültür kaplarından daha zor ayrıldıkları saptanmış olup bundan dolayı adezyonda önemli rolü olduğu varsayılmaktadır (5).

MUC16 (aynı zamanda CA125 olarak bilinir) yüksek düzeyde glikolize olan ve böylelikle heterotropik hücre adezyonuna yardımcı olan bir proteindir. Mezotelin, MUC16'ya bağlanmaktadır ve bu bağlantıdan dolayı tümör adezyonu ve metastaz ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (11) Örnek olarak yüksek oranda MUC16 eksprese eden over kanseri hücreleri mezotelin pozitif olan LO hücrelerine özellikle bağlanabilmekte ve bu bağlantı anti-mezotelin otoantikörlerle engellenebilmektedir (11) MUC16 üzerinde bulunan N-terminal glikanlar mezotelin-MUC16 bağlantısına aracılık etmektedir (128). Mezotelin, MUC16 eksprese etmeyen hücrelere bağlanmamaktadır. Peptid-N-glikosidaz (PNGase) mezotelin ile MUC16 arasındaki bağı parçalar (13) Matriks metalloproteinazlar (MMP), dokuların yeniden yapılandırılmasında önemli bir rol oynarlar ve birçok kanserde tümör ilerlemesi ve metastazında rol oynadıkları gösterilmiştir (129).

Pankreas kanserinde MUC16-mezotelin bağlantısının matriks metalloproteinaz-7 (MMP-7) indüksiyonuna neden olduğu ortaya konmuştur. Mezotelinin MUC16 ya bağlanması p38 ve MAPK bağımlı yolağı aktive eder. Bu da MMP-7 sentezini upregule eder. MUC-16 yokluğunda ise mezotelin alternatif olarak ERK yolağı üzerinden MMP-7 üretimini upregule edebilir (130)

Mezotelinin meme kanseri hücrelerinde BİM indüksiyonu yaparak, ERK sinyal yolağı üzerinden, hücre büyümesini uyardığı gösterilmiştir (131). ERK hücre proliferasyonunda kritik bir öneme sahiptir ve over kanser hücrelerinde mezotelinin ERK sinyal yolağını aktive ederek hücre migrasyonu ve invazyon kapasitesini artırdığı bildirilmiştir (132) (133).

Yeni sunulan çalışmaların sonucunda HN125 olarak adlandırılan MUC16 ilişkili yeni bir immünoadezin tanımlanmıştır (134). HN125 immünoadezini, IgG1'in Fc ve mezotelinin MUC16 ya bağlanma bölgesi olan IAB kısmının füzyonu ile oluşturulmuştur. HN125 spesifik olarak over kanseri hücrelerine bağlanabilmektedir (134). HN125 kanser hücrelerindeki mezotelin-MUC16 bağımlı etkisini inhibe etmektedir. Örnek olarak 100µg/ml HN125 uygulanması mezotelin pozitif hücrelerinin, MUC16 pozitif hücrelere yapışmasını %80 oranında azaltmaktadır (134). Ayrıca HN125 uygulaması anlamlı olarak antikor bağımlı hücrel sitotoksiteyi artırarak, over kanseri hücrelerinin %35 ini öldürmüştür. Bu HN125' in anti-tümöral etkisinin olduğunu göstermiştir fakat bu etkinlik MUC16 negatif hücrelerde gösterilememiştir (134). Buradaki sitotoksik etkide mezotelin ekspresyonunun ve MUC-16 ile bağının önemli olduğu düşünülmektedir.

Mezotelin ayrıca tümör progresyonu ve kemoterapi tedavisine direnç ile ilişkili bulunmuştur (14) (15) (16) (17) (131) (135). Mezotelinin proliferatif etkisi pankreas kanserinde tanımlanmıştır (14) (15) (16) (17). İn vitro olarak mezotelin eksprese eden pankreas kanseri hücrelerinde, hücre proliferasyonunun %90 ve hücre migrasyonunun %300 arttığı gösterilmiştir (14). Bu mezotelin eksprese eden pankreas kanseri hücreleri farelere inoküle edildiğinde büyük tümörler oluşturmuşlardır (14). Ayrıca mezotelin eksprese eden pankreas kanseri hücrelerinde in vitro mezotelin bloke edildiğinde, hücre proliferasyonunun azaldığı ve S fazına girişin uzayarak hücre döngüsünün yavaşladığı saptanmıştır (14) (15).

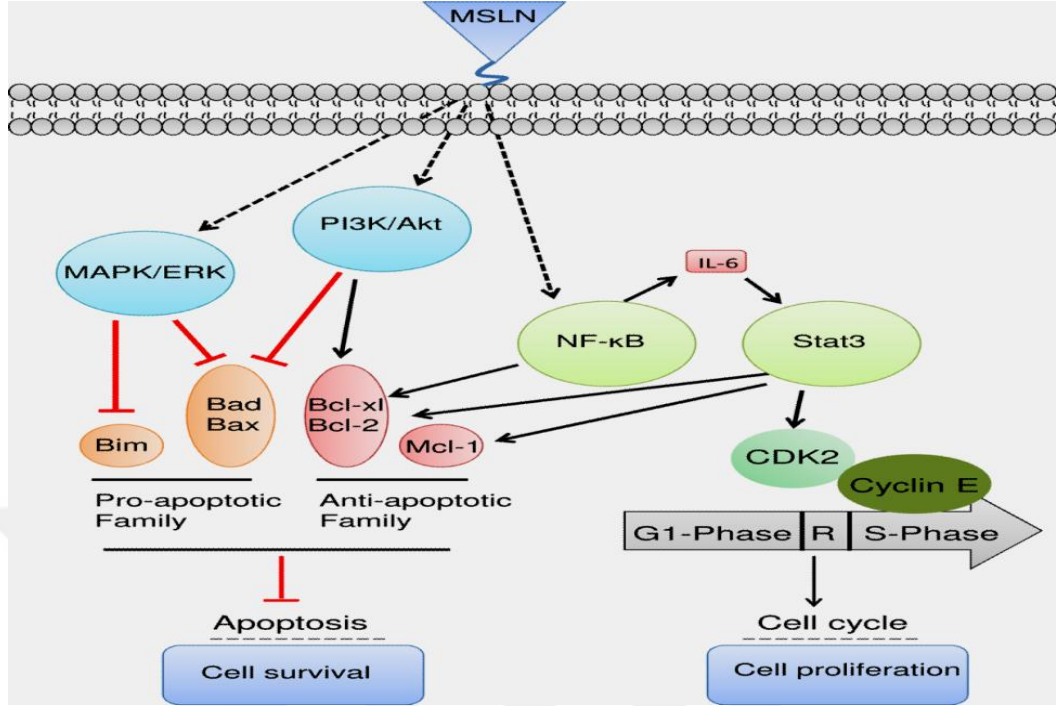
IL-6 kanser hücrelerinin sağ kalımı/proliferasyonu ve tümör progresyonu ile ilişkilidir. Pankreas kanseri hücrelerinde mezotelin aşırı ekspresyonu yapısal olarak NF- $\kappa$ B aktivasyonu yaparak daha yüksek oranda IL-6 üretimine neden olmaktadır. Mezotelin ve fonksiyonlarının bloke edilmesi sonucu IL-6 salınımının azaldığı gösterilmiştir. Yüksek düzeyde mezotelin ekspresyonu olan pankreas kanser hücrelerinde, yüksek IL-6 düzeyi olduğu belirlenmiş ve bu yüksek IL-6, transkripsiyon proteini 3 (Stat3) ün tetiklenmesine, siklinE/siklin bağımlı kinaz (CDK2) ekspresyonunda artışa ve aynı zamanda G1-S geçişinin hızlanmasına neden olmaktadır (15). Böylelikle IL-6 kanser hücreleri üzerine büyüme faktörü gibi etki etmektedir (16). Aynı zamanda NF- $\kappa$ B ve Stat3 aktivasyonu Bcl-x1 ve Bcl-2 ekspresyonunu artırır ve apoptoz sinyallerini inhibe eder (17) (136) (137) (Resim 2).

Bir diğer tanımlanmış mekanizma PI3K/Akt yolağını etkileyerek, kanser hücrelerinde, ilaca bağlı olarak gelişmesi beklenen, apoptozu engellemesidir (17) (18). Mezotelin eksprese eden kanser hücrelerinin apoptoza dirençli olduğu ve mezotelinin burada TNF- $\alpha$  ilişkili apoptozu inhibe ettiği de bildirilmiştir (17) (18). Bu etkiyi PI3K-Akt yolağı üzerinden Akt fosforilasyonunu stimüle ederek, Bad ve Bax gibi pro-apoptotik faktörlerin ekspresyonunu inhibe ederek ve Bcl-2 ile Mcl-1 gibi anti-apoptotik genlerin ekspresyonunu artırarak yapmaktadır (17). (Resim 2).

İnsan meme kanseri hücrelerinde, mezotelin ERK sinyal yolağını uyararak pro-apoptotik protein Bim2' yi down regüle ederek kanser hücrelerini apoptoza dirençli kıldığı gösterilmiştir (131)(Resim 2).

Platin ve siklofosfamid tedavisine direnç gelişen over kanserli hastalar ile kemosenitif hastalar kıyaslandığında, kemoterapotik ilaca dirençli hücrelerde mezotelin ekspresyonunun daha fazla olduğu bildirilmiş. Buna ek olarak mezotelinin, PI3/Akt ve MAPK/ERK yolağı üzerine etki ederek kanser hücrelerinin paklitaksel tedavisi ile beklenen apoptozdan koruduğu gösterilmiştir (18).

Resim 2 Mezotelin İlişkili Karsinogenez



Çok yeni bir çalışmada Prieve ve ark. Wnt-1'in mezotelin ekspresyonunu artırdığını göstermişlerdir (138). Aynı zamanda mezotelin ekspresyonunun lityum (Li+) ile arttığı gösterilmiştir. Li+ Wnt-1 ile benzer etkide bulunan, glikojen sentaz kinaz-3-beta (GSK-3 $\beta$ )'yı inhibe etmektedir. Wnt-1' in tersine mezotelin ekspresyonu Wnt-5a ile azalmaktadır. Bu endogen Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolağının inhibe edilmesine bağlı olabilir. Bu sonuçlar mezotelin ekspresyonunun farklı Wnt proteinleri ile regüle edildiğini göstermektedir. (138)

Sonuç olarak bu bilgiler ışığında mezotelin kanser hücrelerinin proliferasyonunda önemli potansiyel etkisi olan bir protein olup, fonksiyonlarının ilaçlarla nötralize edilmesi kanser tedavisinde kullanılabilir.

### 3.Mezotelin Ekspresyonun Belirlenmesi

Mezotelin plevra, periton ve perikartta normal mezotel hücrelerinde eksprese edilmektedir. Mezotelinin normal dokularda ekspresyonunun sınırlı olması ve tümör spesifik tedaviler için hedef olarak kullanılabilmesini sağlamaktadır.

Mezotelin ilişkili proteinler kanda saptanabilmektedir. Scholler ve ark. 68 sağlıklı gönüllü 3 inflamatuvar hastalığı olan ve 105 farklı tümör içeren hastaları incelemiş ve kanser tanısı olmayan tüm hastalarda mezotelin negatif saptamışlardır. 30 over kanseri hastasının 23 (%77) sinde serum pozitifliği saptanmıştır. Ayrıca akciğer kanseri ve meme kanseri tanısı olan bazı hastalarda da pozitiflik saptanmıştır. Kan seviyesinin ölçülebilir olması nedeni ile tanı ve takipte kullanılabileceği belirtilmiştir (5).

Mezotelin gen ekspresyonu dokuda saptanabilmektedir. Mezotelin geni 16p13 kromozomunda olup 17 ekzon içermektedir. Mezotelin cDNA sı 2138 baz uzunluğunda, 1884 bazlık okuma çerçevesi içerir ve ~71 kDa protein kodlar (5).

Tümöral dokuda immünohistokimyasal incelemelerle mezotelin proteini ekspresyonu saptanabilmektedir. Mezotelin hücre yüzeyinde eksprese edilmektedir. Yen ve ark. yaptıkları çalışma ile 198 over kanseri hastasında proteinin varlığı ile immünohistokimyasal olarak mezotelin ekspresyonunu incelemiş ve diffüz mezotelin ekspresyonunun uzamış sağkalım ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (139).

#### **4.Sıklık**

Mezotelinin mezotelyoma, over kanseri ve pankreas kanserinde yüksek oranda eksprese edilmektedir. Ayrıca yeni çalışmalarda akciğer kanseri (19), uterin sarkomlar (20), akut myeloid lösemi ve kolanjiokarsinomda (21) (22) eksprese edildiği bildirilmiştir.

Mezotelin geni tüm mezotelyoma ve pankreas kanserlerinde, over kanserinin %70 inde, akciğer adenokarsinomların %50 sinde, özofagus adenokanserlerin %46 sinde saptandığı bildirilmiştir (6) (7) (8) (21) (140).

#### **5.Kanserlerde Mezotelin Temelli Tedavi**

Mezotelinin immünoterapi için uygun bir protein olarak bildirilmiştir. Mezoteline karşı birkaç ajan geliştirilmiştir ve bu ajanların prelinik ve klinik



çalışmalarda etkinliği araştırılmaktadır. Faz 1 iki klinik çalışmada SS1P (anti-mezotelin monoklonal antikor) Amerikan Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute; NCI) tarafından tamamlanmıştır (141) (142). Bu faz 1 çalışmalarda güvenlik ve anti-tümöral aktivitesi değerlendirilmiştir. Devam eden bir çalışmada SS1P in kombinasyon kemoterapisiyle kullanımının etkinliği değerlendirmektedir.

MORAb-009 (amatuximab), kimerik bir monoklonal antikordur (143). Faz 1 çalışmada MORAb-009 mezotelyoma, pankreas ve over kanseri hastalarında kullanılmış ve yeni tamamlanmıştır (144). Toplam 24 hasta tedavi edilmiş; bunların 13'ü mezotelyoma, 7'si pankreas kanseri ve 4'ü over kanseri hastasıdır. Sonuçta 11 hastada stabil hastalık saptanmıştır. MORAb-009 un mezotelin eksprese eden farklı kanserlerde kullanımını araştıran çalışmalar devam etmektedir.

## **LIM Kinaz 1**

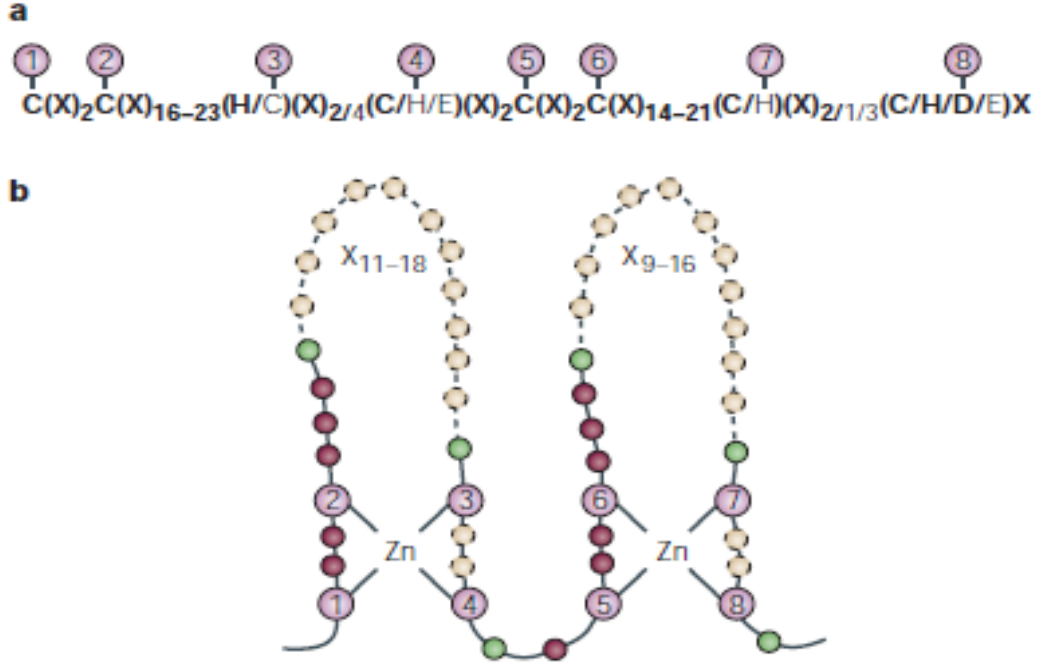
1998'de Way ve Chalfie, *Caenorhabditis elegans* ( bir nematod türü) DNA'sında, mekanosensoryal sınırların özelleşmesi için gerekli olduğunu düşündükleri MEC-3 bölgesini tanımladılar. Bu çalışmalarında MEC-3 dahilinde daha önce kayda geçirilen diğer sekanslar ile benzerliği olmayan yeni bir sekans tespit ettiklerini belirttiler (145). *C. Elegans* hücre proteini LIN-11 gen bölgesinin klonizasyonu ve rat insülin gen Is11 klonizasyonu ile yapılan ileri araştırmalarda, sisteinden zengin bir sekans tanımlandı (146) (147). Bu yeni tanımlanan protein motifi, LIN-11, Is11 ve MEC-3'ün ilk harfleri alınarak LIM domain olarak adlandırıldı.

### **1.Tanım ve Yapı**

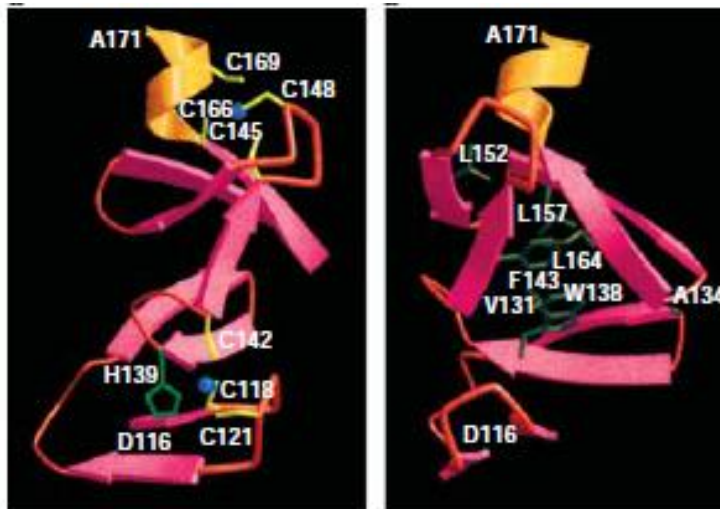
LIM domainleri yaklaşık olarak 55 aminoasit ve çoğunluğu sistein ve histidinden oluşan 8 kadar korunmuş rezidüel kısımdan oluşur. Sistein ve histidinden baskın rezidüel kısımların varlığı LIM domainin metal bağlayan bir yapı olabileceğini düşündürmüştür. İlk çalışmalar, transkripsiyonel aktiviteleri açısından

kullanılabileceği düşünölen demir-sölfür kümeleri içerdiğini ileri sürmüştür (148). Fakat sonraki çalışmalar göstermiştir ki, LIM bölgesi demirden ziyade çinkoya bağlanmaktadır (149).

**Resim 3 LIM Domainin Topoloji ve Korunmuş Sekansı, (a. Sekiz adet çinko bağlayan rezidünün tanımı, b. Çinko koordinasyonunun topolojisi)**



**Resim 4 LIMK Nökleer Manyetik Rezonans Spektrometrik Görünüm**



## 2.Biyolojik Fonksiyonu

LIM proteinleri, hücre iskelet fonksiyonu ve gen ekspresyonunun kontrolü başta olmak üzere, birçok biyolojik süreçte görev almaktadır. LIM proteinlerinin bazılarının nükleusta, bazılarının ise stoplazmada faal olduğu bilinmekle beraber çoğunluğu bu hücre kompartmanları arasında faaldir.

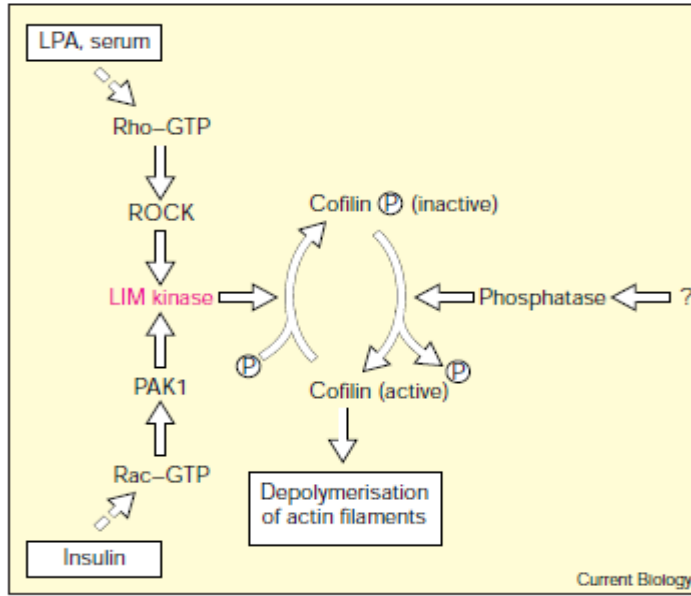
Çeşitli LIM proteinlerinin stoplazmada aktin polimerizasyonu ve depolimerizasyonunun düzenlenmesinde görev aldığı gösterilmiştir. EPLIN( epithelial protein lost in neoplasm), hücre iskeletinde yer alan ve bazı kanser türlerinde ekspresyonu azalan bir LIM proteindir. İki aktin bağlayan kısmını kullanarak aktin filamanlarını çapraz bağlayarak demetler (150) (151). EPLIN aktivitesinin kaybı invaziv tümör hücrelerinin de karakteristiği olan artmış hücre motilitesi ile sonuçlanır.

LIM kinaz kofilin üzerindeki serin 3 üzerinden kofilini fosforile eder (26) (27). Ayaksı çıkıntılar gibi hücrenin yüksek aktin faaliyeti olan kısımlarında bu iki protein etkileşir.Yapılan çalışmalarda ilgili hücrelerde LIM kinazın, F-aktin depolanması ve kofilin inaktivasyonuna neden olduğu bulunmuştur. Kofilin fosforilasyonu ve F-aktin depolanmasının yapısal-aktif Rac ekspresyonu ile arttığı ve dominant-negatif Rac ekspresyonu ile de azaldığı ortaya konmuştur (26) (27). Bu gözlemler LIM kinaz ve kofilin fosforilasyonu üzerinden, hücre iskeleti ve Rac arasında mevcut sinyal yolağı hakkında fikir vermiştir.

PAK(p-21 aktif protein kinaz) ailesinin GTP bağımlı Rac/Cdc42 etkileşimi ile aktifleştiği bilinmektedir. PAK, hücre iskeletine yönelik sinyallere aracılık ederek miyozin hafif zincirinin fosforilasyonu üzerinden aktomyozin temelli kontraktiliteyi azaltır (152). Son çalışmalarında Edward ve arkadaşları (153), PAK1'in, LIM kinaz üzerindeki Rac etkilerine aracılık edip etmediğini araştırmışlardır. PAK1'in, in vitro LIM kinaz aktivitesini arttırdığını göstermişler ve bu stimülasyonun Rac ve Cdc42 ile arttığını saptamışlardır. LIM kinaz ve PAK1 hücrelerde ayaksı çıkıntılarının olduğu bölgelerde kümelenmektedir ve aralarındaki etkileşim Rac tarafından stimüle edilmektedir. Bu gözlemler, PAK1'in, Rac, LIM kinaz ve kofilin üzerinden, aktin hareketleri üzerinde etkili olduğunu ortaya koymuştur.

Maekawa ve arkadaşları (154), NIE-115 nöroblastom hücrelerinde, lipofosfatidikasit(LPA) ilişkili sinir hücresi retraksiyonu esnasındaki sinyal yollarını değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, bu Rho bağımlı sürecin, ‘Rho ilişkili protein kinaz inhibitörü’ ROCK olan Y-27632 tarafından bloke edildiği ortaya konmuştur. Bu ilişkiler aşağıdaki şekilde özetlenmiştir.

**Resim 5 Kofilin Aktivitesinin Düzenlenmesi**



### 3.LIM Kinaz 1 Ekspresyonu

LIM kinaz, nöronlar başta olmak üzere geniş bir yelpazede eksprese edilen, ve sitoplazmik ekspresyonu nükleer ekspresyonuna nazaran daha yoğun olan bir proteindir. Memelilerde, doku dağılım paternleri farklı olan, LIM kinaz 1 ve LIM kinaz 2 olmak üzere iki adet LIM kinaz tanımlanmıştır (155) (156) (157) (158). LIM kinaz 1 üzerinde daha fazla çalışma mevcuttur fakat her iki form da kofilini fosforile ve inaktive edebilmektedir (154). LIM kinaz 1 gen delesyonlarının, mental retardasyon ve vizyo-spatyal defektler ile seyreden Williams Sendromu'nda rol oynaması dikkat çekicidir. LIM kinazın hücre iskelet hareketleri üzerine olan etkisinin bu durumu açıklayabileceği fikri üzerinde durulmaktadır (159).

Prostat kanseri gelişimi ve prognozunda, PAK6 ve LIM kinaz 1 etkileşiminin önemli bir rolü olduğu ortaya konmuştur (160). Bir başka çalışmada, nonmetastatik prostat kanserinde yüksek LIMK1 ekspresyonu düşük sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (161).

Bo Su ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, mide kanserinde, LIMK1 düzeylerini azaltarak, epitelyal-mezenkimal değişimi, invazyonu ve proliferasyonu suprese ettiği ortaya konmuştur (162).

Chen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, azalmış LIMK1 seviyeleri ile akciğer kanserinin progresyonunun azaldığı ve kemoterapötik ilaçlara duyarlılığın arttığını ortaya koymuştur (163).

Bir yapısal protein olan EBP50(protein ezrin-radixin-moesin-binding phosphoprotein 50), epidermal büyüme faktörü reseptörünün fosforilasyonunu bloke ederek, epidermal büyüme faktörü ilişkili meme kanserinde hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir (164). EBP50 kaybı epidermal büyüme faktörü reseptör aktivitesini stimule eder (164). Li ve arkadaşları EBP50 nin LIMK/kofilin inhibisyonu ile meme kanseri hücrelerinin migrasyon ve invazyon kabiliyetinin inhibe edildiğini ortaya koymuşlardır (164). Bir başka çalışmalarında ise, LIMK1 inhibisyonunun meme kanseri gelişmesi ve invaziv özellikleri üzerine negatif etkisi olduğunu teyit etmiş fakat sistemik inhibisyonun denek farelerde metastaz üzerine bir etkisi olmadığını belirtmişlerdir (165).

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ile benign, borderline ve malign over kitleleri immunhistokimyasal olarak LIMK1 açısından değerlendirmiş ve hastalığın ciddiyeti ile doğru orantılı olarak LIMK1 boyanma skorunun arttığı belirtilmiştir. Buna istinaden over kanseri gelişiminde ve progresyonunda LIMK1'in rolü olabileceğini işaret etmişlerdir (35). Bir başka çalışmada Chen ve arkadaşları, LIMK1 fonksiyonundaki azalmaların over kanserinde invazyon ve migrasyon kabiliyetlerinde azalma ile paralel gittiğini ortaya koymuşlardır (166).

### 3.HASTALAR VE YÖNTEM

Ocak 2006 ile aralık 2013 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi' inde tanı almış ve tedavi ile takibi yine aynı hastanenin tıbbi onkoloji kliniğinde yapılan yaklaşık 90 epitelyal seröz over kanseri tanısı konmuş hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya başlamadan önce İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı. Bu hastalar içinde hasta takip kayıtları eksiksiz olan ve patoloji bloklarına ulaşılabilen 50 hasta çalışmaya dahil edildi.

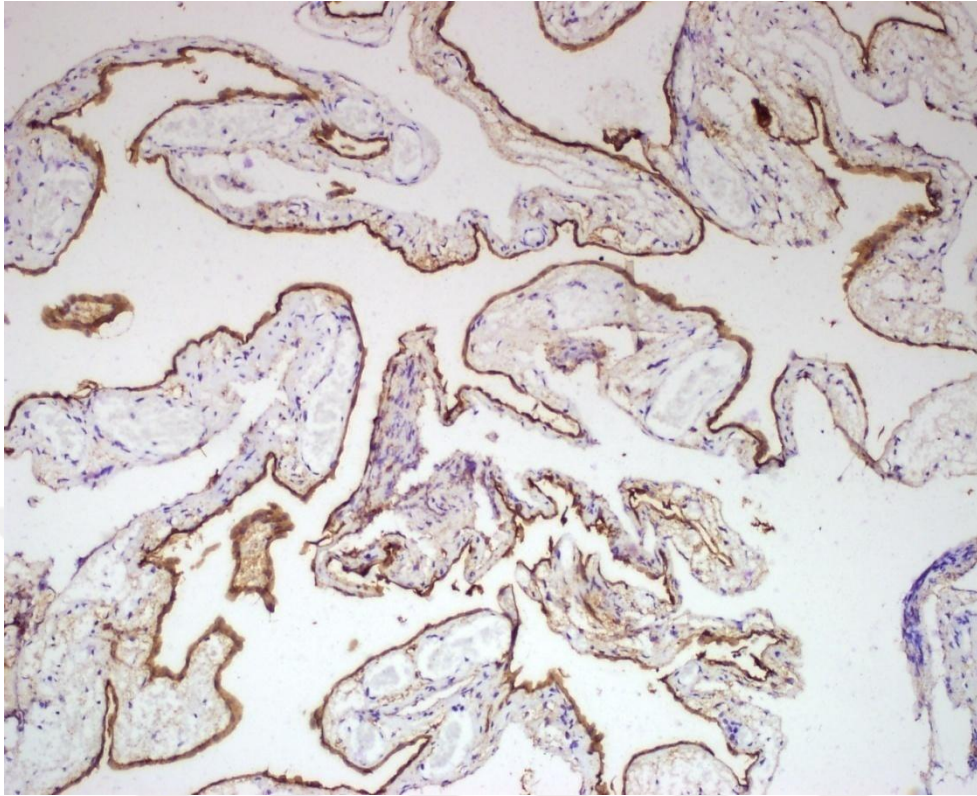
Hastaların patoloji laboratuvarı arşivinde bulunan parafin blokları incelendi. Mezotelin ve LIM Kinaz 1 ekspresyonunun tespiti için uygun hastalardan parafin blokları ulaşılabilen hastalar çalışmaya alındı. Parafin bloklarına ulaşılamayan hastalar veya doku yetersizliği olanlar, metastaz dokusundan biyopsi alınmış olan hastalar çalışmaya alınmadı.

#### **İmmunhistokimyasal Yöntem**

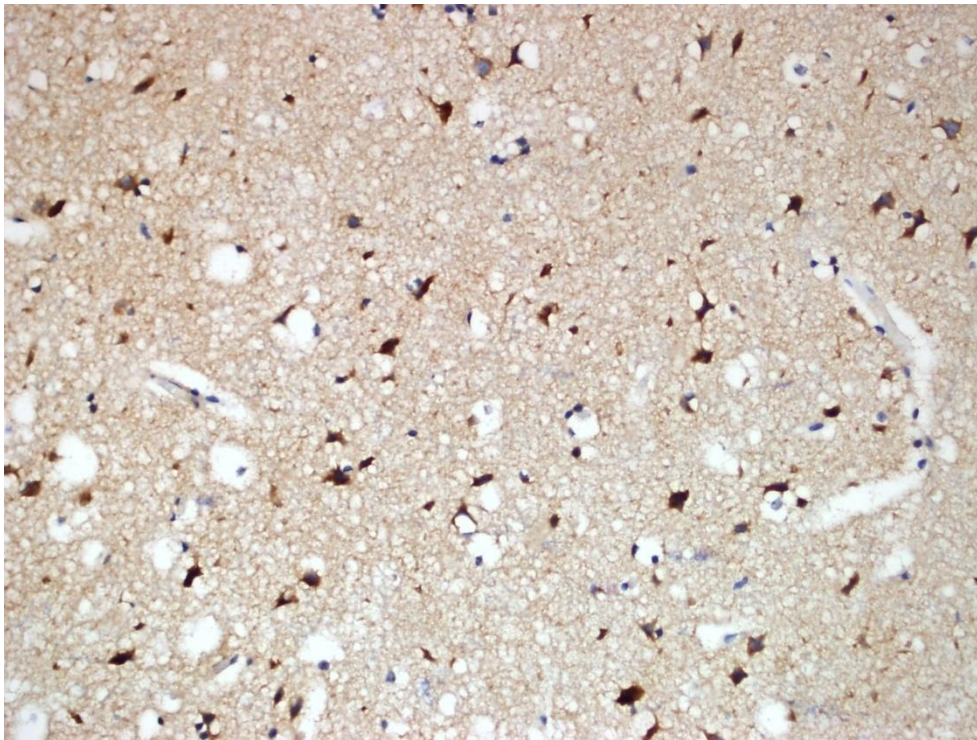
Çalışmaya dahil edilen parafin bloklardan, ikişer adet, 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler 'Leica BOND-MAX' otomatik immunohistokimyasal boyama cihazı ile boyamaları yapıldı. Mezotelin ve LIM Kinaz 1 ekspresyonunun immunohistokimyasal olarak değerlendirilmesi için kesitlere mezotelin için 1:30 dilüsyon oranında anti-mezotelin antikor (Dako, Hamburg, Germany) ve LIM Kinaz 1 için 1:75 dilüsyon oranında anti-LIMK1 antikor (Dako, Hamburg, Germany) ile inkübe edildi. Pozitif kontrol olarak mezotelin için benign kistik mezotelyoma (Resim 4), LIMK1 için ise normal insan beyin dokusu (Resim 5) kullanıldı. Mezotelin ve LIM Kinaz 1 ekspresyonu hesaplanırken H skoru kullanıldı (167) (168) (169). H skoru hesaplamasında mezotelin ve LIM Kinaz 1 ekspresyon eden hücre yüzdesi (%1- %100 arası) ile mezotelin ekspresyon yoğunluğu (+1, +2, +3) belirlendi ve bu değerlerin çapımı (maksimum 300) üzerinden hesaplandı.



**Resim 6 Mezotelin Pozitif Kontrol**



**Resim 7 LIMK1 Pozitif Kontrol**



## İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi, 'SPSS Paket Program' kullanılarak yapıldı. Grup ortalamalarının karşılaştırılmasında 'Mann-Whitney U testi' yapıldı. GSK; tanı anından ölüme kadar geçen süre, PSK; operasyon tarihinden, ilk lokal ve/veya uzak rekürensini tespit edildiği tarihe veya takibe gelmeyen hastalarda son görüldüğü tarihe kadar geçen süre olarak hesaplandı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier metodu kullanıldı ve grupların sağ kalımı Log-rank test ile karşılaştırıldı. P değerinin  $<0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.





#### 4. BULGULAR

Çalışmaya mezotelin grubu için 45 , LIMK1 grubu için 50 epitelyal seröz over karsinomu tanıılı olgu dahil edildi. Ayrıca 27 adet benign seröz kistadenom örneği malign örnekler ile kıyas için LIMK1 ekspresyonu açısından değerlendirildi. Mezotelin ve LIMK1 grubunun tamamında boyanma gerçekleşti. Hastaların tamamına ilk basamak olarak karboplatin+paklitaksel tedavisi verilmiş olduğu görüldü. Çalışmaya alınan hastaların median yaşı 51, ortalama yaşı ise 53'tür. Malign grupta 50 yaş altında 14(%28), 50 yaş üstünde 36(%72) hasta olduğu görüldü. 43(%86) hastada nüks saptandı. Son hali ile vefat eden hastaların sayısı 37(%74), sağ olan fakat hastalığı devam eden hastaların sayısı 4(%8), sağlıklı hastaların sayısı ise 9(%18) olarak görüldü. Hastaların 47(%94)'sinin tanı anında evresinin 'Evre III+IV' olduğu görüldü(Tablo 4). Tanı anında iyi differansiye olarak değerlendirilen hasta sayısının 3(%6), orta differansiye olarak değerlendirilen hasta sayısının 12(%24), kötü differansiye olarak değerlendirilen hasta sayısının ise 35(%70) olduğu görüldü(Tablo 5). Hastaların median genel sağkalımı 33 ay(%95CI 24,7-41,2) olarak hesaplandı(Grafik 2). LIMK1 ve mezotelin için örnek boyamalar Resim 8 ve Resim 9'da gösterilmiştir.

LIMK1 yüzey boyanma skoru açısından Roc analizi sonrasında %85 altı ve üzeri olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yüzey skoru 85'ten büyük 21 hasta, 85'ten küçük 29 hasta olduğu görüldü. Yüzey skoru 85'ten büyük olan grupta medyan genel sağkalım 38 ay, 85'ten küçük olan grupta ise ortalama 27 ay olarak görüldü. Mevcut veriler Log Rank analizi ile değerlendirildi ve istatistiki anlam olmadığı görüldü(p=0,144). (Tablo 6)(Tablo 7)(Grafik 4)

LIMK1, H skoru için Roc analizi ile birlikte, 170, sınır değer olarak ele alındı. 25 hastanın sınır değer üstünde, diğer 25 hastanın da sınır değer altında olduğu görüldü. H skoru 170 üzeri olan grupta medyan genel sağkalım 38 ay iken, H skoru 170 altı olan grupta medyan genel sağkalım 29 ay hesaplandı. Log Rank analizi yapıldı. İstatistiksel anlam görülmedi(p=0,525).

Mezotelin yüzeyi boyanma yüzdesi açısından Roc analizi ile yapılan değerlendirme sonucu, %45 sınır değer olarak ele alındı. Mezotelin açısından

immunhistokimyasal çalışmaya dahil edilen hastalardan 26 tanesinin eşik değeri altı, 19 tanesinin de eşik değeri üstü olduğu görüldü. Boyanma yüzdesi %45'ten küçük hasta grubunda medyan genel sağkalım 38 ay, 45'ten büyük grupta ise 29 ay olarak hesaplandı. Bu veriler Log Rank analizi ile değerlendirildi. Sayısal fark olmasına rağmen istatistiksel anlam görülmedi( $p=0,134$ ). (Tablo 9)(Tablo 10)(Grafik 5)

LIMK1 ile ilgili olarak 50 epitelial seröz over karsinomu tanılı hasta ile 27 adet benign seröz kistadenom tanılı hasta arasında boyanma yüzdeleri açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı( $p=0,443$ ).

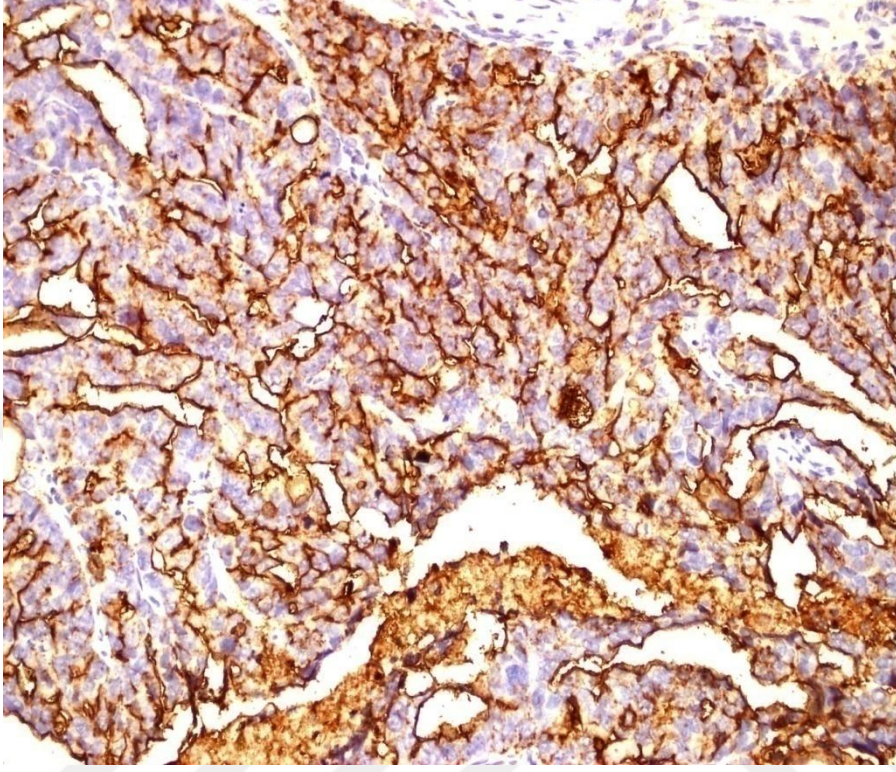
Mezotelin açısından boyanma skorları ile nüks varlığı arasında istatistiksel ilişki saptanmadı( $p=0,182$ ) Aynı şekilde tanı sırasındaki evre( $p=0,135$ ), histolojik grade( $p=0,625$ ) ve tanı sırasındaki metastaz varlığı( $p=0,751$ ) açılarından istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuca ulaşılamadı.

LIMK1 açısından boyanma skorları ile nüks varlığı( $p=0,434$ ), tanı sırasındaki evre( $p=0,66$ ) ve histolojik grade( $p=0,719$ ) aralarında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Tanı sırasındaki metastazı olmayan hastalarda ise LIMK1 yüzey skoru daha yüksek olup istatistiksel anlam saptanmadı( $p=0,061$ ).

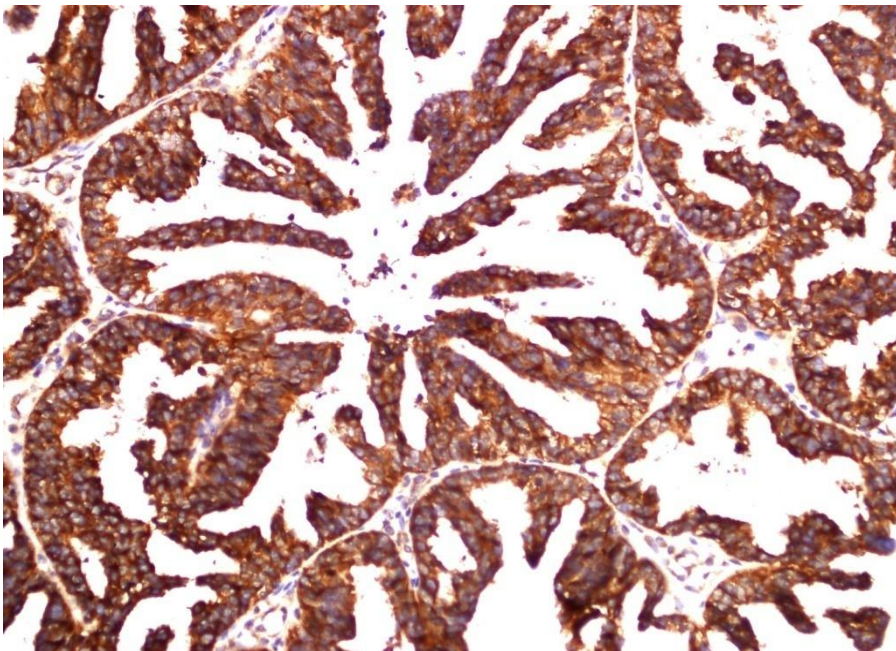
Progresyonsuz sağkalım seröz over kanseri tanılı hasta grubunun tamamında 17 ay (%95CI 15,02-18,98) olarak hesaplandı (Grafik 6). Mezotelin yüzey boyanma yüzdesi %45 üzeri olan grupta progresyonsuz sağkalım 17 ay %45 altı olan grupta 19 ay saptandı. Mevcut veriler Log Rank analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel ilişki saptanmadı ( $p=0,42$ ).(Grafik 7)

LIMK1 yüzey boyanma yüzdesi %85 ve üzeri olan hasta grubu için progresyonsuz sağkalım 20 ay iken, %85 altı olan hasta grubu için 16 ay olarak saptandı. Log Rank analizi ile değerlendirildi ve istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı( $p=0,069$ ). (Grafik 8)

**Resim 8 Örnek Mezotelin Ekspresyonu**



**Resim 9 Örnek LIMK1 Ekspresyonu**



**Tablo 4 Hastaların Genel Özellikleri**

ÖZELLİKLER	HASTA SAYISI	%
Yaş		
< 50	14	28
>=50	36	72
Nüks		
Var	43	86
Yok	7	14
Son hali		
Eksitus	37	74
Hastalık var	4	8
Sağlıklı	9	18
Evre		
1+2	3	6
3+4	47	94

**Tablo 5 Hastaların Grade Dağılımı**

	Hasta sayısı	%
Grade		
İyi differansiye	3	6
Orta differansiye	12	24
Kötü differansiye	35	70

**Tablo 6 LIMK1 Yüzey Skoru ve Sağkalım İlişkisi**

	Sayı	Genel sağkalım(ay)
LIMK1 yüzey skoru		
<85	29	27
>=85	21	38

**Tablo 7 LIMK1 Yüzey Skoru ve Sağkalım İlişkisi ile ilgili Log Rank Analizi**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,139	1	,144

**Tablo 8 LIMK1 H Skoru Açısından Sağkalım**

	Sayı	Genel sağkalım (ay)
LIMK1 H skoru		
<170	25	29
>=170	25	38

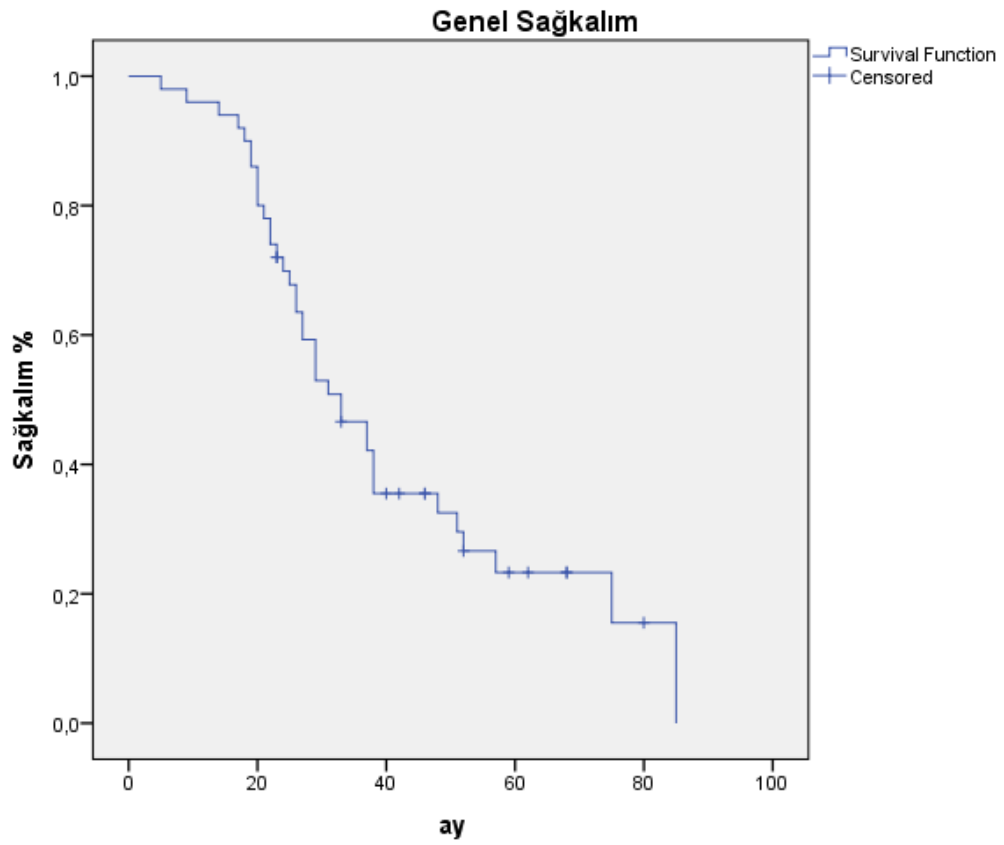
**Tablo 9 Mezotelin Yüzey Skoru ve Sağkalım İlişkisi**

	Sayı	Genel sağkalım (ay)
Mezotelin Yüzey Skoru		
<45%	26	38
>45%	19	29

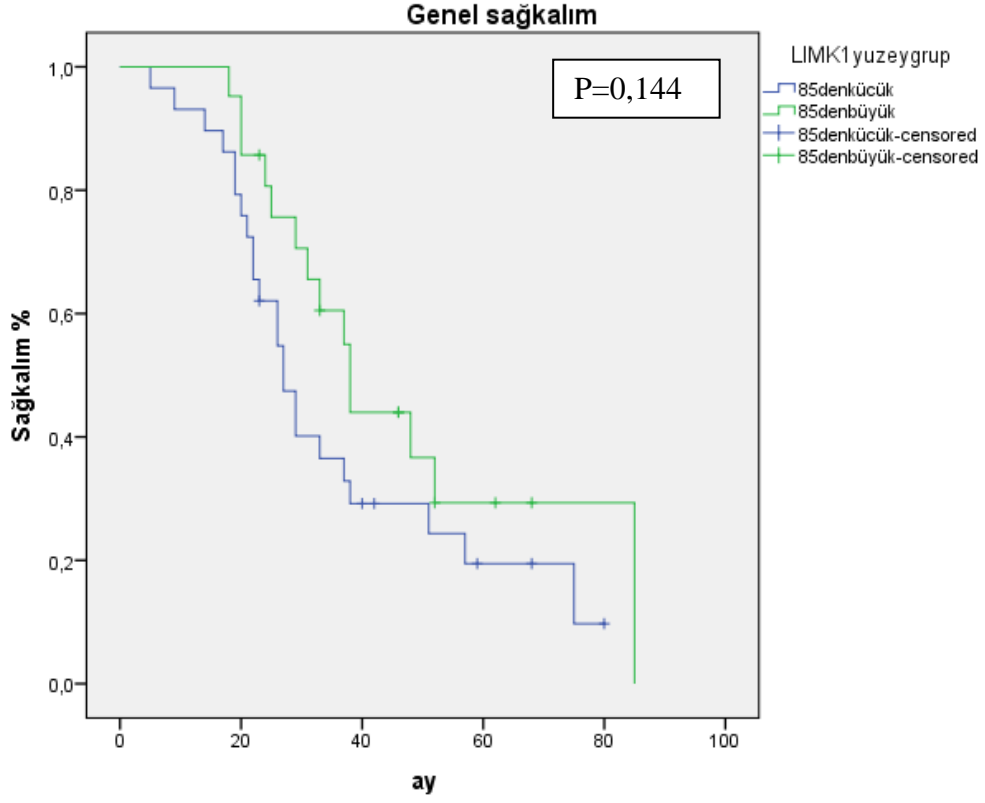
**Tablo 10 Mezotelin Yüzey Skoru ve Sağkalım İlişkisi ile İlgili Log Rank Analizi**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,240	1	,134

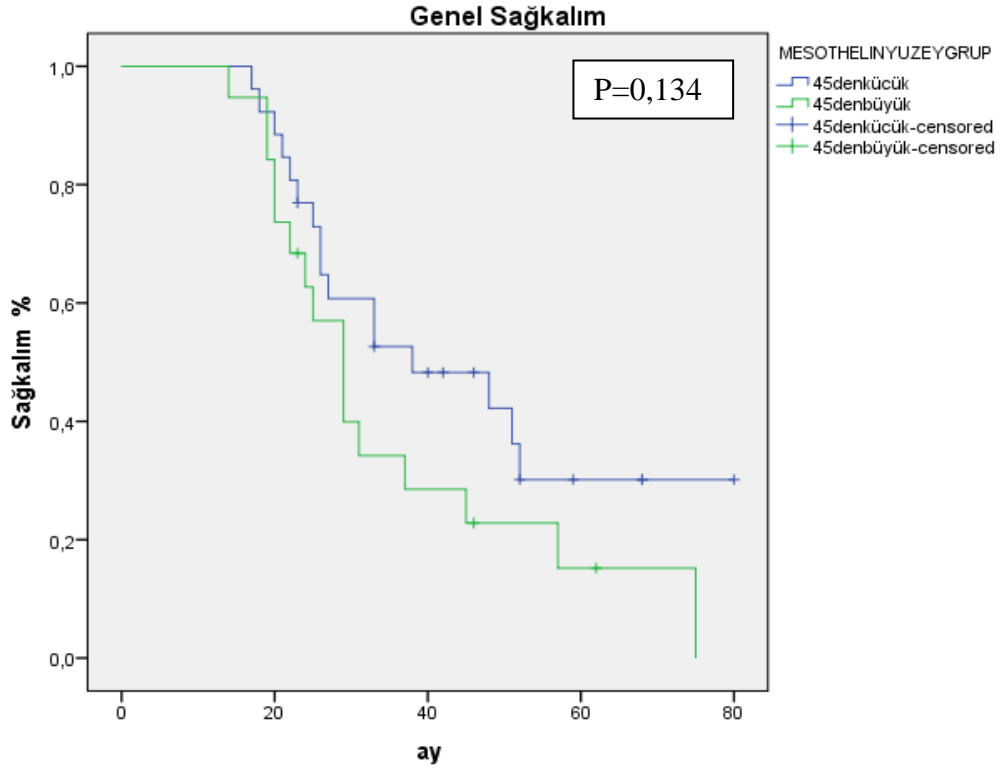
**Grafik 3 Genel Sağkalım Eğrisi**



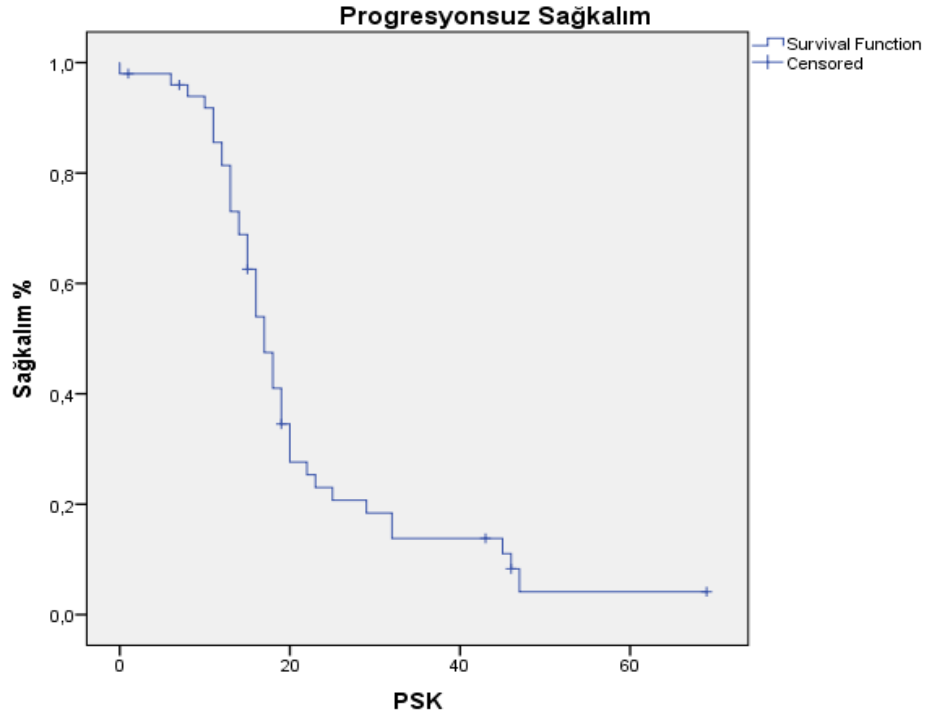
**Grafik 4 LIMK1 Yüzey Skoruna Göre Sağkalım Eğrisi**



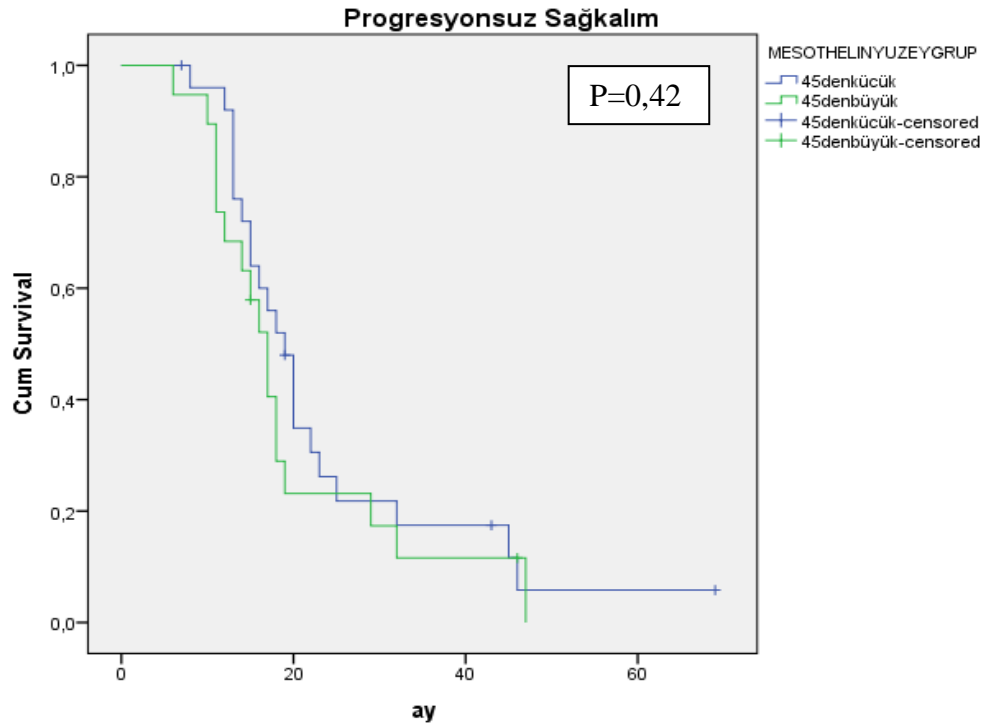
**Grafik 5 Mezotelin Yüzey Skoruna Göre Sağkalım**



**Grafik 6 Progresyonsuz Sağkalım**

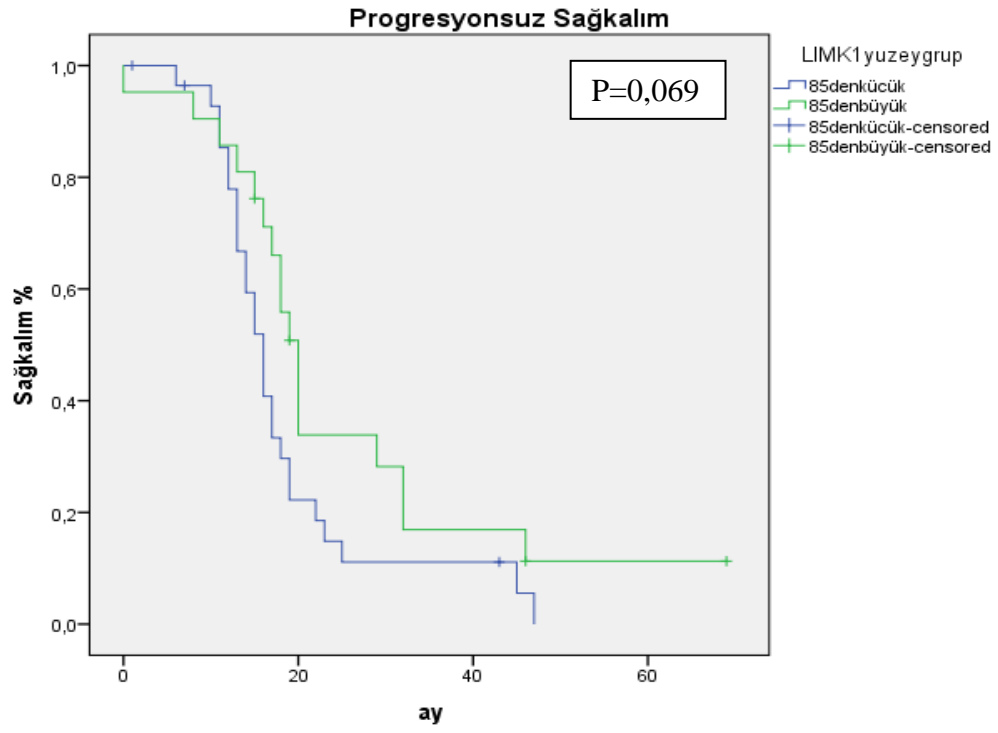


**Grafik 7 Mezotelin Yüzey Skoru ve Progresyonsuz Sağkalım İlişkisi**





**Grafik 8 LIMK1 Yüzey Skoru ve Progresyonsuz Sağkalım İlişkisi**



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda epitelyal seröz over karsinomunda mezotelin ve LIM kinaz 1 ekspresyonu, over benign seröz kistadenomu ile epitelyal seröz over karsinomu arasında LIMK1 ekspresyon farkının değerlendirilmesi, ve malign grupta mezotelin ve LIMK1 ekspresyonunun prognostik önemini değerlendirmeyi amaçladık.

Mezotelin bir tür glikoproteindir ve yüksek oranda mezotelyal hücrelerde eksprese edilmekle beraber tonsil, trakea, böbrek epiteli ve fallop tüpleri hücrelerinde de daha sınırlı miktarda saptanabilmektedir (170). Pankreas kanseri, over kanseri, endometrium ve akciğer kaynaklı adenokarsinomlar gibi birçok kanserde, tümör ilişkili bir marker olarak değerlendirilmiştir. (4) (5) (171). Nitekim yapılan çalışmalarda over kanserinde tanısal yeni bir marker olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (172). Bizim çalışmamızda da seröz over karsinomu tanılı hasta grubunun tamamında immunhistokimyasal olarak mezotelin ekspresyonu saptanmıştır.

Cheng ve ark. 139 epitelyal over kanseri tanılı hastanın mezotelin mesenger RNA seviyesi ile bunun klinik özellikler ile bunun klinik sonuca etkisini incelemişlerdir (135). Araştırmacılar ileri evre hastalığı bulunan hastalarda daha yüksek mesenger RNA seviyesi olduğunu saptamışlar. Ayrıca mezotelin seviyesinin hem PSK (hazard ratio [HR] 2.03; 2P ¼ .006) hem de GSK (HR 3.72; 2P ¼ 0002) için bağımsız bir belirteç olduğunu saptamışlardır (135). Ayrıca bu çalışmada yüksek mezotelin seviyesinin kemorezistans ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Çalışmamızda mezotelin ekspresyonu düşük olan grupta daha yüksek genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım saptandı.

Chia-Yen ve ark. (173) tarafından 122 epitelyal over kanseri tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada serum mezotelin seviyelerinin CA125 ile benzer şekilde takip açısından kullanılabilecek bir marker olduğu ve prognostik öneme sahip olduğu ortaya konmuştur.

M. Jim ve ark. (174) tarafından yapılan bir çalışmada yüksek grade ve düşük grade epitelyal seröz over kanserleri arasında mezotelin ekspresyonu açısından farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada boyanma yüzdesi skorlamada kullanılmış ve

skorlama şu şekilde yapılmıştır: 0, <5%; 1+, 5% - 50%; 2+, 51% - 75%; 3+, 76% - 95%; 4+, >95%. Yüksek grade boyanma skoru 2-4 ve 1-2 olmak üzere ayrılmış ve genel sağkalım açısından değerlendirilmiştir. Boyanma skoru 2-4 olan hasta grubunda diğer gruba nazaran genel sağkalımın daha uzun olduğunu saptanmıştır. Boyanma skoru 2-4 olan grupta medyan sağkalım 60 ay iken diğer grupta 34 ay olarak hesaplanmıştır.(P = 0.023, Log-Rank test). Bu verinin yukarıda bahsi geçen mezotelin ilişkili diğer çalışmalar ile çeliştiği kabul edilebilir.

Ming-Cheng ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada (175), paklitaksel-dirençli over karsinomlarının yüksek düzeyde mezotelin eksprese ettiği ve mezotelinin paklitaksel ilişkili hücre ölümünden hücreyi koruduğu ortaya konmuştur.

Bizim çalışmamızda mezotelin immunhistokimyasal ekspresyonu ile genel sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamış olup(p=0,134),boyanma skoru yüksek olan hasta grubunda medyan genel sağkalımın 29 ay, boyanma skoru düşük olan grupta medyan genel sağkalımın ise 38 ay olduğu görülmüştür. Mevcut sayısal farklılık daha geniş hasta grupları ile yapılacak olan çalışmalar ile istatistiksel anlama erişebilir. Mezotelin boyanma skoru yüksek olan grupta progresyonsuz sağkalım 17 ayken düşük olan grupta 19 ay saptandı(p=0,42). İstatistiksel açıdan anlam bulunmayıp daha geniş hasta gruplarında yapılacak olan çalışmalar ile istatistiksel anlama erişilebileceği düşünüldü. Ayrıca mezotelin grubunda immunhistokimyasal boyanma skoru ile nüks, tanı sırasındaki evre ve histolojik grade ve tanı sırasındaki metastaz varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı.

LIMK1, daha yüksek oranda stoplazmada eksprese edilmekle beraber nukleer ekspresyonu da olan ve aktin depolimerizasyon faktör(ADF) olarak da bilinen kofilini fosforile edip inaktive ederek aktin polimerizasyonunun regülasyonu üzerinden hücre iskeletine etkili olan LIM kinaz ailesine mensup bir proteindir (27) (176). LIMK1 aktivitesi ise Rho-GTPaz ailesi üyeleri olan Rho, Rac ve Cdc42 tarafından düzenlenir; fakat bunun için Rho-GTPaz ailesinin efektör serin/treonin kinazları olan; Rho kinaz(ROCK), p21 aktive kinaz(PAK), PAK1 ve PAK4'ün aktiflenmesi gerekir (31) (26) (154). Prostat, meme, akciğer ve over kaynaklı adenokarsinomlar başta olmak üzere kanser patogenezinde önemli rolü olduğuna dair veriler mevcuttur (33) (34) (177).

MiR-23a, prostat kanserinde düzeyi azalan tanımlanmış microRNA'lardan biridir. Azalmış miR-23a ekspresyonu insan prostat kanserinde yaygın görülen bir bulgudur (160). Songwang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada düşük miR-23a ekspresyonu

kötü prognostik bir faktör olarak bulunmuş, azalmış ekspresyonun yüksek metastaz kabiliyeti ile korele olduğu saptanmıştır (160). Bu çalışmada miR-23a'nın bu etkisini PAK6-LIMK1 üzerinden gerçekleştirdiği ortaya konmuştur (160).

Dialil disülfid (DADS), sarımsaktan elde edilen ve yağda çözünebilir büyük bir bileşiktir ve farklı mekanizmalar üzerinden antitümör etkinliğe sahiptir (178) (179). Bo Su ve ark. tarafından 64 normal mukoza ve 140 gastrik kanserli hasta dokuları üzerinden immunhistokimyasal olarak yapılan çalışmada kanserli olgularda LIMK1 ekspresyonunun anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve artmış LIMK1 ekspresyonunun, tümör differansiyasyonu, invazyon derinliği, ileri evre, lenf nodu metastazı ve kötü prognoz ile korele olduğu ortaya konmuş ve dialil disülfidin, epitelyal-mezenkimal dönüşümü LIMK1 ekspresyonunu azaltarak engellediği saptanmıştır (162).

Chen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada (163), akciğer kanserinde LIMK1'in yüksek düzeyde eksprese edildiği ortaya konmuş, yüksek ekspresyonun küçük hücreli dışı akciğer kanserinde TNM evresi ve lenf nodu metastazı ile korele olduğu saptanmış ve RNAi-aracılı LIMK1 supresyonunun akciğer kanser hücrelerinin invazyon ve migrasyon kabiliyetini baskıladığı gösterilmiştir.

Zhang ve ark. tarafından yapılan ve 10 normal over, 13 benign over tümörü, 14 borderline tümör, 30 over kanseri olmak üzere toplam 67 over dokusunun incelendiği çalışmada (177), kötü differansiyasyon ile yüksek LIMK1 ekspresyonu korele bulunmuştur.

Hai-Shan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada (180), LIMK1'in osteosarkomda artmış ekspresyonu üzerinden osteosarkom hücre dizileri üzerine LIMK1 blokajının etkisi değerlendirilmiş ve insülin bağımlı hücre büyümesinin LIMK1 blokajı ile baskılandığı ortaya konmuştur.

Puxiang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada (181), over kanseri hücre dizilerinde çeşitli kanser hücrelerinde tümör süpresör olarak görev alan microRNA-138'in kaybı ile ortaya çıkan LIMK1 düzey artışının, kofilin sinyal yolağı üzerinden, hücre büyümesini uyardığı ve metastazı arttırdığı ortaya konmuştur.

Bizim çalışmamızda LIMK1 ve genel sağkalım arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamış olup(p=0,144) boyanma skoru yüksek olan hasta grubunda medyan genel sağkalımın 38 ay, boyanma skoru düşük olan hasta grubunda ise medyan genel sağkalımın 27 ay olduğu görülmüştür. İstatistiksel anlam bulunmasa da iki grup arasında net sayısal farklılık bulunduğu izlenmiştir. Fakat yukarıda atıf olunan çalışmalarda LIMK1'in tümörün migrasyon ve invazyon kabiliyetini arttırdığı ve birçok

kanser için kötü prognostik olduğu düşünülürken, bizim çalışmamızda elde olunan net sayısal farklılığın bu durum ile çeliştiği görülmektedir. Daha geniş hasta gruplarında yapılacak olan çalışmalar ile bu çelişki giderilebilir. Aynı şekilde LIMK1 yüzey boyanma skoru ile PSK arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, boyanma skoru yüksek olan grupta PSK 20 ay iken, düşük olan grupta 16 ay olarak hesaplanmıştır( $p=0,069$ ). İstatistiksel olarak anlamlı olmayan bu veri için de net bir sayısal farklılık mevcut olup sonucun LIMK1'in genel sağkalım ilişkisi ile korele olduğu görülmüştür. LIMK1 ile ilgili olarak daha önceki çalışmalar ile çelişen bu durumun da daha geniş hasta grupları ile yapılacak olan çalışmalar ile netleştirilmesi gerekmektedir. LIMK1 ekspresyonu ile nüks, tanı sırasındaki evre ve histolojik grade arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır. LIMK1 ekspresyonu ve tanı sırasında metastaz varlığı arasında istatistiksel anlam içeren bir ilişki saptanmamış olup( $p=0,069$ ) tanı sırasında metastazı bulunmayan hasta grubunda LIMK1 yüzey skorunun daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu veri de LIMK1 ekspresyonu ile GSK ve PSK arasındaki sayısal ilişki ile koreledir fakat aynı şekilde LIMK1 ile ilgili sahip olunan bilgilerle çelişmektedir. Ayrıca LIMK1 immunhistokimyasal ekspresyonu konusunda Zhang ve ark. tarafından yapılan çalışmanın aksine bizim çalışmamızda, benign seröz over kistadenomu ve malign epitelyal seröz over karsinomu arasında, immunhistokimyasal ekspresyon açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir( $p=0,443$ ).

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda mezotelin ve LIMK1 immunhistokimyasal ekspresyonu ile genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki görülmemiş net bir sayısal fark olduğu saptandı. Ayrıca LIMK1 immunhistokimyasal ekspresyonu açısından ortaya çıkan sayısal farklılık, yüksek LIMK1 immunhistokimyasal ekspresyonunun, literatürdeki çalışmalarda belirtilenin aksine epitelyal seröz over kanseri için iyi prognostik bir özellik olabileceğini işaret etti. Bu nedenle mezotelin ve LIMK1 immunhistokimyasal ekspresyonunun prognostik öneminin netleştirilmesi açısından daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. G.M Kuzey: Temel Patoloji, Bölüm21/D Over ve ‘‘Fallopian’’ Tüp.
2. Seidman JD, Russel P, Kurman RJ. Surface Epithelial Tumors of the Ovary,.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri 2013.
4. Chang K, Pastan I, Willingham MC. Isolation and characterization of a monoclonal antibody, K1, reactive with ovarian cancers and normal mesothelium. *Int. J. Cancer.* 1992; 50:373–381.
5. Chang K, Pai LH, Pass H, et al. Monoclonal antibody K1 reacts with epithelial mesothelioma but not with lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 259-68.
6. Argani P, Iacobuzio-Donahue C, Ryu B, Rosty C, Goggins M, Wilentz RE, Murugesan SR, Leach SD, Jaffee E, Yeo CJ, Cameron JL, Kern SE, Hruban RH. Mesothelin is overexpressed in the vast majority of ductal adenocarcinomas of the pancreas: identification of a. Cilt new pancreatic cancer marker by serial analysis of gene expression (SAGE). *Clin. Cancer Res.* 2001; 7:3862– 3868.
7. Ordonez NG. Value of mesothelin immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. *Mod. Pathol.*2003; 16:192–197.
8. Hassan R, Kreitman RJ, Pastan I, Willingham MC. Localization of mesothelin in epithelial ovarian cancer. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2005; 13:243–247.
9. Hassan R, Bera T, Pastan I. Mesothelin: a new target for immunotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10:3937–3942.
10. Hassan R, Ho M. Mesothelin targeted cancer immunotherapy. *Eur. J. Cancer.* 2008; 44:46–53.
11. Rump A, Morikawa Y, Tanaka M, Minami S, Umesaki N, Takeuchi M, Miyajima A. Binding of ovarian cancer antigen CA125/MUC16 to mesothelin mediates cell adhesion. *J. Biol. Chem.*2004; 279:9190–9198. .
12. Bera TK, Pastan I: Mesothelin is not required for normal mouse development or reproduction. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 2902 – 2906.
13. Gubbels JA, Belisle J, Onda M, et al: Mesothelin–MUC16 binding is a high affinity, N-glycan dependent interaction that facilitates peritoneal metastasis of ovarian tumors. *Mol Cancer* 2006; 5: 50.
14. Li M, Bharadwaj U, Zhang R, Zhang S, Mu H, Fisher WE, Brunicardi FC, Chen C, Yao Q. Mesothelin is a malignant factor and therapeutic vaccine target for pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther.* 2008; 7:286–296. [PubMed: 18281514].
15. Bharadwaj U, Li M, Chen C, Yao Q. Mesothelin-induced pancreatic cancer cell proliferation involves alteration of cyclin E via activation of signal transducer and activator of transcription protein 3. *Mol. Cancer Res.* 2008; 6:1755–1765.
16. Bharadwaj U, Marin-Muller C, Li M, Chen C, Yao Q. Mesothelin overexpression promotes autocrine IL-6/sIL-6R trans-signaling to stimulate pancreatic cancer cell proliferation. *Carcinogenesis.* 2011; 32:1013–1024.
17. Bharadwaj U, Marin-Muller C, Li M, Chen C, Yao Q. Mesothelin confers pancreatic cancer cell resistance to TNF-alpha-induced apoptosis through Akt/PI3K/NF-kappaB activation and IL-6/Mcl-1 overexpression. *Mol. Cancer.* 2011; 10:106.

18. Chang MC, Chen CA, Hsieh CY, Lee CN, Su YN, Hu YH, Cheng WF. Mesothelin inhibits paclitaxel-induced apoptosis through the PI3K pathway. *Biochem. J.* 2009; 424:449–458.
19. Ho M, Bera TK, Willingham MC, Onda M, Hassan R, FitzGerald D, Pastan I. Mesothelin expression in human lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13:1571–1575.
20. Dainty LA, Risinger JI, Morrison C, Chandramouli GV, Bidus MA, Zahn C, Rose GS, Fowler J, Berchuck A, Maxwell GL. Overexpression of folate binding protein and mesothelin are associated with uterine serous carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2007; 105:563–570.
21. Ordonez NG. Application of mesothelin immunostaining in tumor diagnosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27:1418–1428.
22. Yu L, Feng M, Kim H, Phung Y, Kleiner DE, Gores GJ, Qian M, Wang XW, Ho M. Mesothelin as a potential therapeutic target in human cholangiocarcinoma. *J. Cancer.* 2010; 1:141–149.
23. Scott R. W. & Olson M. F. LIM kinases: function, regulation and association with human disease. *J Mol Med (Berl)* 85, 555–568 (2007). [PubMed].
24. Sumi T., Matsumoto K., Shibuya A. & Nakamura T. Activation of LIM kinases by myotonic dystrophy kinase-related Cdc42-binding kinase alpha. *J Biol Chem* 276, 23092–23096 (2001). [PubMed].
25. Proschel C., Blouin M. J., Gutowski N. J., Ludwig R. & Noble M. Limk1 is predominantly expressed in neural tissues and phosphorylates serine, threonine and tyrosine residues in vitro. *Oncogene* 11, 1271–1281 (1995). [PubMed].
26. Arber S, Barbayannis FA, Hanser H, Shneider C, Stanyon CA, Bernard O, Caroni P: Regulation of actin dynamics through phosphorylation of cofilin by LIM-kinase. *Nature* 1998, 393:805-809.
27. Yang N, Higuchi O, Ohashi K, Nagata K, Wada A, Kangawa K, Nishida E, Mizuno K: Cofilin phosphorylation by LIM-kinase 1 and its role in Rac-mediated actin reorganisation. *Nature* 1998, 393:809-812.
28. Carlier MF, Laurent V, Santolini J, Melki R, Didry D, Xia GX, Hong Y, Chua NH, Pantaloni D. *J Cell Biol.* 1997;136:1307–1322.
29. Moriyama K, Iida K, Yahara I. *Genes Cells.* 1996;1:73–78.
30. Agnew BJ, Minamide LS, Bamburg JR. *J Biol Chem.* 1995;270:17582–17587.
31. Dan C, Kelly A, Bernard O, Minden A. *J Biol Chem.* 2001;276:32115–32121.
32. Maekawa M, Shizaki T, Boku S, Watanabe N, Fujita A, Wamatsu A, Obinata T, Ohashi K, Mizuno K, Narumiya S. *Science.* 1999;285:895–898.
33. McConnell BV, Koto K, Gutierrez-Hartmann A: Nuclear and cytoplasmic LIMK1 enhances human breast cancer progression. *Mol Cancer* 2011; 10: 75.
34. Davila M, Jhala D, Ghosh D, Grizzle WE, Chakrabarti R. Expression of LIM kinase 1 is associated with reversible G1/S phase arrest, chromosomal instability and prostate cancer. *Cult Mol Cancer.* 2007 Jun 8;6:40.
35. W Zhang, N Gan and J Zhou. Immunohistochemical Investigation of the Correlation between LIM Kinase 1 Expression and Development and Progression of Human Ovarian Carcinoma s.l. : *Journal of International Medical Research* 2012 40: 1067.
36. Yener N., Tuncel M., Kadın Genital Sistem Anatomisi, Temel Anatomi (Cumhuriyet M.), Ankara, METU pres, 281-284, 2001.



37. Carlos Junqueira, Jose Carneiro, Robert O. Kelly Basic Histology 9 th ed (Temel Histoloji) çev. ed: Prof. Dr.Yener Aytekin 23. Bölüm sayfa: 423-447.
38. Bukovsky A, Caudle MR, Svetlikova M, Upadhyaya NB. Origin of germ cells and formation of new primary follicles in adult human ovaries. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004 Apr 28; 2: 20.
39. Clement PB. Histology of the Ovary. In Sternberg SS (ed):*Histology for pathologists*, 2nd ed. Lippincott-Raven, New York, 1997, pp 929-959.
40. DE, Albores-Saavedra J, eds. *The pathology of incipient neoplasia*. Philadelphia: Saunders, 1986; 279-293.
41. Seidman JD, Russel P, Kurman RJ. Surface Epithelial Tumors of the Ovary, chapter 18, Blaustein's *Pathology of the Female Genital Tract*. Ed Kurman RJ. 5th ed. p791-904 Springer, New York, 2002.
42. diFiore's *Atlas of Histology with Functional Correlations* (10th Edition). Female Reproductive System Chapter19, section1, 375-385.
43. Rosai J; Female reproductive system, Chapter 19, in Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*, ed Rosai J. St: Mosby 9 th ed, 2004, p 1659-1681.
44. L.Carlos Junqueira, Jose Carneiro, Robert O. Kelley Basic Histology eighth edition Lange medical book çeviri editörü: Prof Dr.Yener Aytekin Bölüm: 23 Disi Üreme Sistemi 423-448.
45. American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures 2005*. Atlanta, Ga:merican Cancer Society, 2005.
46. Ries LA, Eisner MP, Kosary CL, et al.,: *SEER Cancer Statistics Review,1975-2002*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2005.
47. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, et al. (2007) *Cancer Statistics,2007*. *CA Cancer J Clin* 57: 43-66.
48. Kosary CL (2007) Chapter 16: Cancer of the Ovary. In: Ries LAG, John L, Young J, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, et al. (2007) *SEER Survival Monograph: Cancer Survival among Adults: US SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics*. Bethesda, MD: . Cilt National Cancer Institute. pp 133-144.
49. Rock, John A.; Jones, Howard W. Ovarian cancer: Etiology, Screening and Surgery. *Te Linde's Operative Gynecology*, 10th Edition. Lippincott Williams & Wilkins;2008. pp.1307-1339.
50. Abraham, Jame; Allegra, Carmen J. Ovarian Cancer. *Bethesda Handbook of Clinical Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins;2001. p.191.
51. Easton DF, Ford D, Bishop DT: Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 56 (1): 265-71, 1995.
52. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al.: The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 336 (20): 1401-8, 1997.
53. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2mutations. *Br J Cancer*. 2004 Nov 29;91(11):1911-5.
54. Easton DF, Ford D, Bishop DT: Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 56 (1): 265-71, 1995.
55. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Epitelyal Over Kanserleri. *Kadın hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Güneş Kitabevi;2004. pp.932-944.

56. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Collaborative Ovarian Cancer Group: characteristics relating to ovarian cancer risk, collaborative analysis of 12 U.S. case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol* 1992;136. Cilt :1184.
57. Whittemore AS, McGuire V. Ovulation, p53 mutations, and ovarian cancer—a causal link? *J Natl Cancer Inst.* 1997 Jul 2;89(13):906-7.
58. DeCherney AH, Nathan L, Goodwin TM, Laufer N. Premalign & Malignant disorders of the Ovaries & Oviducts. *Current Diagnosis and Treatment*, 10th Edition. The McGraw-Hill Companies 2007. P.871-884.
59. Trichopoulos D, Papapostolou M, Polychronopoulou A. Coffee and ovarian cancer. *Int J Cancer* 1981; 28: 691–3.
60. Byers T, Marshall J, Graham S, et al. A case–control study of dietary and nondietary factors in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 681–6.
61. Cramer DW, Welch WR, Hutchison GB, et al. Dietary animal fat in relation to ovarian cancer risk. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 833–8.
62. Newhouse ML, Pearson RM, Fullerton JM, et al. A case control study of carcinoma of the ovary. *Br J Prev Soc Med* 1977; 31: 148–53.
63. Annegers JF, Strom H, Decker DG, et al. Ovarian cancer: incidence and case–control study. *Cancer* 1979; 43: 723–9.
64. West RO. Epidemiologic study of malignancies of the ovaries. *Cancer* 1966; 19: 1001–7.
65. Greene MH, Clark JW, Blayney DW. The epidemiology of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1984; 11: 209–26.
66. Piver MS, Baker TR, Jishi MF, 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.
67. Menczer J, Modan M, Ranon L, et al. Possible role of mumps virus in the etiology of ovarian cancer. *Cancer* 1979; 43: 1375–9.
68. Cramer DW, Welch WR, Cassells S, et al. Mumps, menarche, menopause, and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 1–6.
69. Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, et al. Incessant ovulation and ovarian cancer. *Lancet* 1979; 2: 170–3.
70. Kerlikowske K, Brown JS, Grady DG. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? *Obstet Gynecol* 1992; 80: 700–7.
71. Schildkraut JM, Risch N, Thompson WD. Evaluating genetic association among ovarian, breast, and endometrial cancer: evidence for a breast/ovarian cancer relationship. *Am J Hum Genet* 1989; 45:521–9.
72. Houlston RS, Collins A, Slack J, et al. Genetic epidemiology of ovarian cancer: segregation analysis. *Ann Hum Genet* 1991; 55: 291–9.
73. Bewtra C, Watson P, Conway T, et al. Hereditary ovarian cancer: a clinicopathological study. *Int J Gynecol Pathol* 1992; 11: 180–7.
74. Narod SA, Madlensky L, Bradley L, et al. Hereditary and familial ovarian cancer in southern Ontario. *Cancer* 1994; 74: 2341–6.
75. Lynch HT, Lynch JF, Conway TA. Hereditary ovarian cancer. In: Rubin SC, Sutton GP, eds. *Ovarian Cancer*. New York: McGraw-Hill, 1993: 189–217.
76. Phipps RF, Perry PM: Familial breast cancer. *Postgrad Med J* 64 (757): 847-9, 1988.

77. Cornelis, R., Neuhausen, S.L., Johansson, O., Arason, A., Kelsell, D., Ponder, et al. Breast Cancer Linkage Consortium. High allele loss rates at 17q12-q21 in breast and ovarian tumors from BRCA1-linked families. *Genes Chrom. Cancer* 13: 203-210, 1995.
78. Easton, D., Bishop, D., Ford, D., Crockford, G., and the Breast Cancer Linkage Consortium. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: Results from 214 families. *Am. J. Hum. Genet.* 52: 678-701, 1993.
79. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676–89.
80. Thompson D, Szabo CI, Mangion J, Oldenburg RA, Odefrey F, Seal S, Barfoot R, et al. Evaluation of linkage of breast cancer to the putative BRCA3 locus on chromosome 13q21 in 128 multiple case families from the Breast Cancer Linkage Consortium. *Proc. Natl. Cilt Acad. Sci. USA* 99:827-831, 2002.
81. Chabner BA, Lynch TJ, Longo DL. Ovarian Cancer. *Harrison's Manual of Oncology*. The McGraw-Hill Companies 2008. pp.485-502.
82. Guner H. Overin seks kord stromal tumorleri. In: Cicek MN, Akyurek C, Celik C, Haberal A (eds), *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Gunes Kitabevi Ltd. Sti. 2004;85:953-7.
83. Benedet JL, Hacker NF, Ngan HYS. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70:207-312.
84. Ayhan A, Basaran M. Epitelyal over kanserleri. In: Guner H (ed), *Jinekolojik Onkoloji*, 3. Baskı. Ankara: Çağdas Medikal Kitabevi, 2002;14:201-43.
85. Castro IM, Conell PP, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ. Synchronous ovarian and endometrial malignancies. *Am J Clin Oncol* 2000;23:521-5.
86. Dorigo O, Baker VV. 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.
87. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991 ; 40 : 103 – 6.
88. Moore DH. Primary surgical management of early epithelial ovarian carcinoma. In Rubin SC, Sutton GP, eds. *Ovarian Cancer*, 2nd edn. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 201–18.
89. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. . *Cilt J Clin Oncol* 1991;9:1138.
90. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials [comment]. . *Cilt N Engl J Med* 1990;322:1021.
91. Ahmed F, Wiltshaw E, A'Hern R, et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. . s.l. : *J Clin Oncol* 1996;14:2968.
92. Ozols RF, Bundy BN, Greer B, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194– 200.

93. McGuire Wp, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer [comment]. . s.l. : N Engl J Med 1996;334:1.
94. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. . Cilt Gynecol Oncol 1992;47:159.
95. Lavin PT, Knapp RC, Malkasian G, et al. CA 125 for the monitoring of ovarian carcinoma during primary therapy. s.l. : Obstet Gynecol 1987;69: 223.
96. Crawford SM, Paul J, Reed NS, et al. The prognostic significance of the CA 125 nadir in patients that achieve a Ca 125 response. Cilt Proc Am Soc Clin Oncol 2004;23:448 (abstr 5001).
97. Kaern J, Trope CG, Kristensen GB, Tveit KM, Pettersen EO. Evaluation of deoxyribonucleic acid ploidy and S-phase fraction as prognostic parameters in advanced epithelial ovarian carcinoma: a prospective study. . s.l. : Am J Obstet Gynecol 1994;170:479.
98. van der Zee AG, Hollema H, Suurmeijer AJ, et al. Value of P-glycoprotein, glutathione S-transferase pi, c-erbB-2, and p53 as prognostic factors in ovarian carcinomas. . s.l. : J Clin Oncol 1995;13:70.
99. Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G, et al. Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2003;13:144–148.
100. Ozols RF, Ostchega Y, Curt G, et al. High-dose carboplatin in refractory ovarian cancer patients. J Clin Oncol 1987;5:197–201.
101. Du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:1320–1330.
102. Polverino G, Parazzini F, Stellato G, et al. Survival and prognostic factors of women with advanced ovarian cancer and complete response after a carboplatin-paclitaxel chemotherapy. Gynecol Oncol 2005;99:343–347.
103. Berek, JS. (eds). Ovarian and Fallopian Tube Cancer. Berek & Novak's Gynecology, 14th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. Pp.1457- 547.
104. Skipper HE. Adjuvant chemotherapy. Cancer 1978; 41: 936–40.
105. Bristow RE, Karlan BY (eds). Surgery for Ovarian Cancer Principles and Practice, 2nd edition. Taylor & Francis Group; 2007.
106. Bookman MA, Young RC. Principles of chemotherapy in gynecologic cancer. In Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 404–7.
107. Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. Cancer Res 1979; 39: 3861–5.
108. DeVita VT. The relationship between tumor mass and resistance to chemotherapy. Implications for surgical adjuvant treatment of cancer. Cancer 1983; 51: 1209–20.
109. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, et al. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients.
110. Griffiths CT, Fuller AF. Intensive surgical and chemotherapeutic management of advanced ovarian cancer. Surg Clin North Am 1978; 58: 131–42.

111. van Lindert ACM, Alsbach GPJ, Barents JW, et al. The role of the abdominal radical tumor reduction procedure (A.R.Tu.R.) in the treatment of ovarian cancer. In Heintz APM, Griffiths CT, Trimbos JB, eds. *Surgery in Gynecologic Oncology*. Boston: Martinus . Cilt Nijhoff Publishers, 1984: 275–87.
112. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era; a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1248 – 59.
113. Windbichler GH, Hausmaninger H, Stummvoll W, et al. Interferon- $\gamma$  in the firstline therapy of ovarian cancer: a randomized phase III trial. *Br J Cancer* 2000;82:1138–1144.
114. Rendina GM, Donadio C, Giovanni M. Steroid receptors and progestinic therapy in ovarian endometrioid carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1982;3:241–246.
115. Perez-Gracia JL, Carrasco EM. Tamoxifen therapy for ovarian cancer in the adjuvant and advanced settings: systematic review of the literature and implications for future research. *Gynecol Oncol* 2002;84:201–209.
116. Ansink AC, Williams CJ. The role of tamoxifen in the management of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002;86:390–391.
117. Williams CJ. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001034.
118. Hatch KD, Beecham JB, Blessing JA, et al. Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen: a Gynecologic Oncology Group study of secondline therapy in 105 patients. *Cancer* 1991;68:269–271.
119. Van der Velden J, Gitsch G, Wain GV, et al. Tamoxifen in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:301–305.
120. Miller DS, Brady MF, Barrett RJ. A phase II trial of leuprolide acetate in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992;15:125–128.
121. Bookman M, Darcy KM, Clarke-Pearson D, et al. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the. Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003;15;21:283–290. : s.n.
122. Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma *Lancet* 2003; 362: 1612-6.
123. Chang K, Pai LH, Pass H, et al. Monoclonal antibody K1 reacts with epithelial mesothelioma but not with lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 259-68.
124. Urwin D, Lake RA. Structure of the Mesothelin/MPF gene and characterization of its promoter. *Mol Cell Biol Res Commun* 2000; 3: 26-32.
125. Chang K, Pastan I. Molecular cloning and expression of a cDNA encoding a protein detected by the K1 antibody from an ovarian carcinoma (OVCAR-3) cell line. *Int J Cancer* 1994; 57: 90-7.
126. Yamaguchi N, Hattori K, Oh-eda M, Kojima T, Imai N, Ochi N. A novel cytokine exhibiting megakaryocyte potentiating activity from a human pancreatic tumor cell line HPC-Y5. *J. Biol. Chem.* 1994; 269:805–808.
127. Sathyanarayana BK, Hahn Y, Patankar MS, Pastan I, Lee B. Mesothelin, Stereocilin, and Otoancorin are predicted to have superhelical structures with ARM-type repeats. *BMC. Struct. Biol.* 2009; 9:1.

128. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Clarke M, Coates AS et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2008; 371: 29–40.
129. Yamamoto, H. et al. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human pancreatic adenocarcinomas: clinicopathologic and prognostic significance of matrilysin expression. *J Clin Oncol* 19, 1118–27 (2001).
130. Chen SH, Hung WC, Wang P, Paul C, Konstantopoulos K. Mesothelin binding to CA125/MUC16 promotes pancreatic cancer cell motility and invasion via MMP-7 activation. *Sci Rep.* 2013;3:1870. doi: 10.1038/srep01870.
131. Uehara, N., Matsuoka, Y. and Tsubura, A. (2008) Mesothelin promotes anchorage-independent growth and prevents anoikis via extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in human breast cancer cells. *Mol. Cancer Res.* 6, 186–193.
132. Bermudez, Y., Yang, H., Cheng, J. Q. and Kruk, P. A. (2008) Pyk2/ERK1/2 mediate Sp1- and c-Myc-dependent induction of telomerase activity by epidermal growth factor. *Growth Factors* 26, 1–11.
133. Chang MC, Chen CA, Chen PJ, Chiang YC, Chen YL, Mao TL, Lin HW, Lin Chiang WH, Cheng WF. Mesothelin enhances invasion of ovarian cancer by inducing MMP-7 through MAPK/ERK and JNK pathways. *Biochem J.* 2012 Mar 1;442(2):293-302.
134. Xiang X, Feng M, Felder M, Connor JP, Man YG, Patankar MS, Ho M. HN125: A novel immunoadhesin targeting MUC16 with potential for cancer therapy. *J. Cancer.* 2011; 2:280–291.
135. Cheng WF, Huang CY, Chang MC, Hu YH, Chiang YC, Chen YL, Hsieh CY, Chen CA. High mesothelin correlates with chemoresistance and poor survival in epithelial ovarian carcinoma. *Br. J. Cancer.* 2009; 100:1144–1153.
136. Aggarwal BB. Nuclear factor-kappaB: the enemy within. *Cancer Cell.* 2004; 6:203–208.
137. Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, Pandey MK, Sethi G. Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem. Pharmacol.* 2006;72:1605–1621.
138. Prieve MG, Moon RT: Stromelysin-1 and mesothelin are differentially regulated by Wnt-5a and Wnt-1 in C57mg mouse mammary epithelial cells. *BMC Dev Biol* 2003; 3: 2.
139. Yen MJ, Hsu CY, Mao TL, et al: Diffuse mesothelin expression correlates with prolonged patient survival in ovarian serous carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 827 – 831.
140. Rizk NP, Servais EL, Tang LH, et al: Tissue and serum mesothelin are potential markers of neoplastic progression in Barrett's associated esophageal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 482 – 486.
141. Hassan R, Bullock S, Premkumar A, Kreitman RJ, Kindler H, Willingham MC, Pastan I. Phase I study of SS1P, a recombinant anti-mesothelin immunotoxin given as a bolus I.V. infusion to patients with mesothelin-expressing mesothelioma, ovarian, and pancreatic. Cilt cancers. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13:5144–5149.
142. Kreitman RJ, Hassan R, Fitzgerald DJ, Pastan I. Phase I trial of continuous infusion antimesothelin recombinant immunotoxin SS1P. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15:5274–5279.
143. Hassan R, Ebel W, Routhier EL, Patel R, Kline JB, Zhang J, Chao Q, Jacob S, Turchin H, Gibbs L, Phillips MD, Mudali S, Iacobuzio-Donahue C, Jaffee EM,

- Moreno M, Pastan I, Sass PM, Nicolaidis NC, Grasso L. Preclinical evaluation of MORAb-009, a chimeric . Cilt antibody targeting tumor-associated mesothelin. *Cancer Immun.* 2007; 7:20.
144. Hassan R, Cohen SJ, Phillips M, Pastan I, Sharon E, Kelly RJ, Schweizer C, Weil S, Laheru D. Phase I clinical trial of the chimeric anti-mesothelin monoclonal antibody MORAb-009 in patients with mesothelin-expressing cancers. *Clin. Cancer Res.* 2010;. Cilt 16:6132–6138.
145. Way, J. C. & Chalfie, M. *mec-3*, a homeobox-containing gene that specifies differentiation of the touch receptor neurons in *C. elegans*. *Cell* 54, 5–16 (1988).
146. Freyd, G., Kim, S. K. & Horvitz, H. R. Novel cysteine-rich motif and homeodomain in the product of the *Caenorhabditis elegans* cell lineage gene *lin-11*. *Nature* 344, 876–879 (1990).
147. Karlsson, O., Thor, S., Norberg, T., Ohlsson, H. & Edlund, T. Insulin gene enhancer binding protein *Isl-1* is a member of a novel class of proteins containing both a homeo- and a Cys-His domain. *Nature* 344, 879–882 (1990).
148. Li, P. M., Reichert, J., Freyd, G., Horvitz, H. R. & Walsh, C. T. The LIM region of a presumptive *Caenorhabditis elegans* transcription factor is an iron-sulfur- and zinc-containing metallodomain. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 88, 9210–9213 (1991).
149. Michelsen, J. W., Schmeichel, K. L., Beckerle, M. C. & Winge, D. R. The LIM motif defines a specific zinc-binding protein domain. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 90, 4404–4408 (1993).
150. Maul, R. S. & Chang, D. D. EPLIN, epithelial protein lost in neoplasm. *Oncogene* 18, 7838–7841 (1999).
151. Maul, R. S. et al. EPLIN regulates actin dynamics by crosslinking and stabilizing filaments. *J. Cell Biol.* 160, 399–407 (2003).
152. Bagrodia S, Cerione RA: PAK to the future. *Trends Cell Biol* 1999, 9:350-355.
153. Edwards DC, Sanders LC, Bokoch GM, Gill GN: Activation of LIM kinase cytoskeletal dynamics. *Nat Cell Biol* 1999, 1:253-259.
154. Maekawa M, Ishizaki T, Boku S, Watanabe N, Fujita A, Iwamatsu A, Obinata T, Ohashi K, Mizuno K, Narumiya S: Signaling from Rho to the actin cytoskeleton through protein kinases ROCK and LIM kinase *Science* 1999, 285:895-898.
155. Stanyon CA, Bernard O: LIM-kinase 1. *Int J Biochem Cell Biol* 1999, 31:389-394.
156. Edwards DC, Gill GN: Structural features of LIM kinase that control effects on the actin cytoskeleton. *J Biol Chem* 1999, 274:11352-11361.
157. Sotiropoulos A, Gineitis D, Copeland J, Treisman R: Signal-regulated activation of serum response factor is mediated by changes in actin dynamics. *Cell* 1999, 98:159-169.
158. Okano I, Hiraoka J, Otera H, Nunoue K, Ohashi K, Iwashita S, Hirai M, Mizuno K: Identification and characterization of a novel family of serine/threonine kinases containing two N-terminal LIM motifs. *J Biol Chem* 1995, 270:31321-31330.
159. Rosenblatt J, Mitchison TJ: Actin, cofilin and cognition. *Nature* 1998, 393:739-740.
- 160.. Songwang Cai, Ruihan Chen, Xiaojuan Li, Yi Cai, Zhiqiang Ye, Shigeng Li, Jun Li, Huaiqiu Huang, Shubin Peng, Jun Wang, Yiran Tao, Hongxing Huang, Xinglai Wen, Jianfeng Mo, Zhupeng Deng, Jian Wang, Yangfan Zhang, Xin Gao, Xingqiao Wen. Downregulation of microRNA-23a suppresses prostate cancer

- metastasis by targeting the PAK6-LIMK1 signaling pathway. 3912., s.l. : Oncotarget, Vol. 6, No.6.
161. Mardilovich K, Gabrielsen M, McGarry L, Orange C, Patel R, Shanks E, Edwards J, Olson MF. Mol Cancer Ther. 2015 Jan;14(1):246-58. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0447. Epub 2014 Oct 24. . Cilt PMID: 25344584.
162. Bo Su, Jian Su, Ying Zeng, Fang Liu, Hong Xia, Yan-Hua Ma, Zhi Gang Zhou, Shuo Zhang, Bang-Min Yang, You-Hua Wu, Xi Zen, Xiao Hong Ai, Hui Ling, Hao Jiang, Qi Su. Diallyl disulfide suppresses epithelial-mesenchymal transition, invasion and proliferation by downregulation of LIMK1 in gastric cancer. s.l. : Oncotarget, Vol. 7, No. 9.
163. Chen Q, Jiao D, Hu H, Song J, Yan J, Wu L, Xu LQ. Downregulation of LIMK1 level inhibits migration of lung cancer cells and enhances sensitivity to chemotherapy drugs. s.l. : Oncol Res. 2013;20(11):491-8.
164. Li H, Zhang B, Liu Y, Yin C. EBP50 inhibits the migration and invasion of human breast cancer cells via LIMK/cofilin and the PI3K/Akt/mTOR/MMP signaling pathway. s.l. : Med Oncol. 2014 Sep;31(9):162.
165. Li R, Doherty J, Antonipillai J, Chen S, Devlin M, Visser K, Baell J, Street I, Anderson RL, Bernard O. LIM kinase inhibition reduces breast cancer growth and invasiveness but systemic inhibition does not reduce metastasis in mice s.l. : Clin Exp Metastasis. 2013 Apr;30(4):483-95. .
166. Fang, Puxiang Chen Mengjun Zeng Yan Zhao Xiaolin. Upregulation of Limk1 caused by microRNA-138 loss aggravates the metastasis of ovarian cancer by activation of Limk1/cofilin signaling. Pages: 2070-2076, s.l. : Oncology Reports, September 2, 2014.
167. Tchou J, Wang LC, Selven B, et al. Mesothelin, a novel immunotherapy target for triple negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012; 133: 799-804.
168. Tabernero J, Rojo F, Calvo E, et al. Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway with everolimus: a phase I tumor pharmacodynamic study in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol 2008; 26:1603-10.
169. McCarty KS Jr, Miller LS, Cox EB, et al. Estrogen receptor analyses: correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies. Arch Pathol Lab Med 1985; 109:716-21.
170. Shousha S, Peston D. Immunohistochemical demonstration of oestrogen and progesterone receptors in paraffin sections of breast carcinoma. Curr Diag Pathol 1997; 4:176-80.
171. Hassan R, Laszik ZG, Lerner M, et al. Mesothelin is overexpressed in pancreaticobiliary adenocarcinomas but not in normal pancreas and chronic pancreatitis. Am J Clin Pathol 2005; 124:838-45.
172. Chang CL, Wu TC, Hung CF: Control of human mesothelinexpressing tumors by DNA vaccines. Gene Ther 2007, 14:1189–1198.
173. Chia-Yen Huang, Wen-Fang Cheng, Chien-Nan Lee, Yi-Ning Su, Shu-Chin Chien, Yu-Lin Tzeng, Chang-Yao Hsieh, Chi-An Chen Serum Mesothelin in Epithelial Ovarian Carcinoma: A New Screening Marker and Prognostic Factor. s.l. : Anticancer Research 26: 4721-4728 (2006).
174. M. Jim Yen, Chih-Yi Hsu, Tsui-Lien Mao,T-C. Wu,Richard Roden, Tian-LiWang,and Ie-Ming Shih. Diffuse Mesothelin Expression Correlateswith Prolonged



- Patient Survival in Ovarian Serous Carcinoma. s.l. : Clin Cancer Res 2006;827 12(3) February 1, 2006.
175. Ming-Cheng Chang, Chi-An Chen, Chang-Yao Hsieh, Chien-Nan Lee, Yi-Ning Su, Yu-Hao Hu and Wen-Fang Cheng. Mesothelin inhibits paclitaxel-induced apoptosis through the PI3K pathway.s.l. : Biochem. J. (2009) 424, 449–458.
176. Arber S, Barbayannis FA, Hanser H, Schneider C, Stanyon CA, Bernard O, Caroni P. Nature. 1998;393:805–809.
177. W Zhang, N Gan AND J Zhou. Immunohistochemical Investigation of the Correlation between LIM Kinase 1 Expression and Development and Progression of Human Ovarian Carcinoma. The Journal of International Medical Research 2012; 40: 1067 – 1073.
178. Yi L, Su Q. Molecular mechanisms for the anti-cancer effects of diallyl disulfide. Food Chem Toxicol. 2013; 57:362–370.
179. Powolny AA, Singh SV. Multitargeted prevention and therapy of cancer by diallyl trisulfide and related Allium vegetable-derived organosulfur compounds. Cancer Lett.2008; 269: 305–314.
180. Wang, Hai-Shan Zhang Jian-Wu Zhao Hong Wang Han-Yang Zhang Qiu-Ye Ji Ling-Jie Meng Feng-Juan Xing Shu-Ting Yang Yan. LIM kinase 1 is required for insulin-dependent cell growth of osteosarcoma cell lines. November 14, 2013; 103-108.
181. Puxiang Chen, Mengjun Zeng, Yan Zhao, Xiaolin Fang. Upregulation of Limk1 caused by microRNA-138 loss aggravates the metastasis of ovarian cancer by activation of Limk1/cofilin signaling. s.l. : Oncology Reports, September 2, 2014, Cilt Pages: 2070-2076.

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada amacımız epitelyal seröz over kanseri tanılı hastalarda mezotelin ve LIMK1 immunhistokimyasal ekspresyonunun prognostik önemini, benign seröz over tümörü tanılı hastalarla epitelyal seröz over kanseri tanılı hastalarda LIMK1 immunhistokimyasal ekspresyonu açısından fark olup olmadığını araştırmaktır.

**Metod:** Mezotelin ve LIMK1 ekspresyonu immünohistokimyasal olarak araştırıldı. Yüzey skoru ve H skoru hesaplandı. Hasta özellikleri, mezotelin ve LIMK1 immunhistokimyasal ekspresyonuna göre karşılaştırıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier metodu kullanıldı..

**Sonuçlar:** Çalışmaya 50 hasta alındı ve hastaların medyan yaşı 51 idi. Medyan genel sağkalım, epitelyal seröz over kanseri tanılı hasta grubunun tamamında 33 ay, Roc analizi ile belirlenen eşik mezotelin boyanma skoru altında kalan grupta 38 ay, eşik değer üstünde kalan grupta 29 ay olarak saptandı( $p>0,05$ ). LIMK1 açısından ise, medyan genel sağkalım Roc analizi ile belirlenen eşik boyanma skoru altında kalan grupta 27 ay, eşik değer üstünde kalan grupta ise 38 ay olarak saptandı( $p>0,05$ ). İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da mevcut sayısal farklılık LIMK1 ile ilgili literatürdeki çalışmalar ile çelişkili bulundu. Mevcut sayısal farklılıklar dışında mezotelin ve LIMK1 immunhistokimyasal ekspresyonunun epitelyal seröz over kanseri için istatistiksel açıdan anlamlı prognostik bir önemi saptanmadı.

**Sonuç:** Mezotelin ve LIMK1 immunhistokimyasal ekspresyonunun epitelyal seröz over kanseri tanılı hastalarda prognostik önemi gösterilememiştir. Bu konuda daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:**mezotelin; LIM kinaz 1; epitelyal seröz over kanseri

## ABSTRACT

**Background:** The aim of this study was to evaluate mesothelin and LIMK1 immunohistochemical expression in epithelial serous ovarian cancer and its correlation with survival outcomes.

**Methods:** Mesothelin and LIMK1 expressions were completed by using immunohistochemistry and was quantified by surface staining percent and H score. Patient characteristics were compared with mesothelin and LIMK1 immunohistochemical expression scores. The Kaplan-Meier product limit method was used to estimate survival outcomes.

**Results:** The median age was 51 years. For mesothelin, median overall survival was 38 months for the patients those have staining score under the limit that was determined by Roc analyse and it was 29 months for the uppers( $p>0,05$ ). For LIMK1, median overall survival was also 27 months for the patients those have staining score under the limit and it was 38 months for the uppers( $p>0,05$ ). These results were not statistically significant but a clear numeric difference was found out. On the other hand, for LIMK1, this numeric difference was conflictive when compared with the similar studies. As a result, it was seen that there were no statistical significance between immunohistochemical expressions of mesothelin-LIMK1 and survival outcomes.

**Conclusions:** No statistical significance was detected between immunohistochemical expression of mesothelin and LIMK1 in epithelial serous ovarian cancer and survival outcomes but it is understood that more studies which are composed of greater patient numbers are needed for this subject.

**Key words:** mesothelin; LIM kinase 1; epithelial serous ovarian cancer