

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK OVER KANSERİNDE RETROSPEKTİF
OLARAK TÜMÖR DOKUSUNDA GDF-15 DÜZEYİNİN
PROGNOSTİK ÖNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. BÜŞRA TÜFEKÇİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. UĞUR COŞKUN

ANKARA
MAYIS 2026

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK OVER KANSERİNDE RETROSPEKTİF
OLARAK TÜMÖR DOKUSUNDA GDF-15 DÜZEYİNİN
PROGNOSTİK ÖNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. BÜŞRA TÜFEKÇİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. UĞUR COŞKUN

ANKARA
MAYIS 2026

KABUL ve ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	BÜŞRA TÜFEKÇİ
Baba Adı	
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İÇ HASTALIKLARI
İhtisas Süresi	Yıl:4 Ay:
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tez Sınavının Tarihi	14.05.2026

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

Metastatik Over Kanseri Retrospektif Olarak Tümör Dokusunda Gdf-15 Düzeyinin Prognostik Öneminin Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI:

"Metastatik Over Kanseri Retrospektif Olarak Tümör Dokusunda Gdf-15 Düzeyinin Prognostik Öneminin Değerlendirilmesi" İsimli Tezi, Komisyonumuzca Yapılan Tez Sınavında Başarılı Bulunmuş Ve Uzmanlık Tezi Olarak Kabul Edilmiştir.
Uzmanlık Sınavına Girmeye Hak Kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

PROF.DR. UĞUR COŞKUN

ÜYE

PROF.DR. AHMET ÖZET

PROF.DR. AYTUĞ ÜNER

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimiyle yol gösteren kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof.Dr.Uğur COŞKUN'a,

Eğitimime katkı sağlayan bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr.Şahender Gülbin AYGENCEL BIKMAZ olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

İnternlük sürecimden başlayarak eğitim ve çalışma hayatım boyunca bana hep yol gösteren tez çalışma sürecimde rehberlik eden canım abim Uzm.Dr.Orhun AKDOĞAN'a,

Bugünlere gelmemde en büyük payı olan destekleriyle bana güç veren her zaman yanımda olan canım ailem annem Ümran TÜFEKÇİ, babam Sadettin Tüfekçi, ablam Zehra Tüfekçi'ye

Bu zorlu asistanlık sürecinde hep yan yana ilerlediğim desteklerinden güç aldığım arkadaşlarım Aslıhan ÜSTÜN ve Anıl AVCI'ya

İçtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Büşra TÜFEKÇİ

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜRLER.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 OVER KANSERİ TANIMI	2
2.1.1 OVER KANSERİ HİSTOLOJİK ALT TİPLERİ.....	3
2.1.2 OVER KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.1.3 OVER KANSERİNDE ETYOLOJİ VE PATOGENEZ	5
2.2 OVER KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ	5
2.3 OVER KANSERİNDE BRCA1 VE BRCA2 GEN MUTASYONLARI.....	8
2.4 OVER KANSERİNDE TANI.....	9
2.5 OVER KANSERİNDE KLİNİK SEMPTOMLAR.....	10
2.6 OVER KANSERİNDE EVRELEME.....	11
2.7 OVER KANSERİNDE TEDAVİ.....	12
2.7.1 PLATİN DUYARLILIĞI	15

2.7.2 Kemorezistans Mekanizmaları ve Platine Duyarlı Nüksün Moleküler Temelleri	16
2.7.3 PLATİN DUYARLI OVER KANSERİNİN YÖNETİMİ	17
2.7.4 PLATİN DİRENÇLİ OVER KANSERİ	19
2.7.5 OVER KANSERİNDE İMMUNOTERAPİ	20
2.8 OVER KANSERİNDE METASTAZ	22
2.9 OVER KANSERİNDE YENİ BİR BİYOBELİRTEÇ OLARAK GDF-15	23
2.9.1 GDF-15 NEDİR ?	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1 Çalışma Tasarımı	26
3.2 Hasta Seçimi	26
3.3 Klinik ve Patolojik Verilerin Toplanması	27
3.4 Doku Örneklerinin Hazırlanması.....	27
3.5 İmmünohistokimyasal GDF-15 Boyaması	28
3.6 İmmünohistokimyasal Değerlendirme.....	28
3.7 İstatistiksel Analiz.....	28
3.8 Etik Onay	29
4.BULGULAR	30
4.1 HASTALARIN GENEL KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ	30
4.2 GDF-15 BOYANMA ŞİDDETİNİN DAĞILIMI.....	32
4.3 GDF-15 EKSPRESYON DÜZEYİNE GÖRE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	36

4.4 GENEL SAĞKALIM İÇİN UNİVARIABLE COX REGRESYON ANALİZİ	44
4.5 GENEL SAĞKALIM İÇİN MULTİVARIABLE COX REGRESYON ANALİZİ	48
4.6 PROGRESYONSUZ SAĞKALIM İÇİN UNİVARIABLE COX REGRESYON ANALİZİ	50
4.7 PROGRESYONSUZ SAĞKALIM İÇİN MULTİVARIABLE COX REGRESYON ANALİZİ	53
5.TARTIŞMA	55
6.SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR	66
8.EKLER	72
8.1 ETİK KOMİSYON ONAYI	72
9.ÖZGEÇMİŞ.....	73

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların genel klinikopatolojik özellikleri	33
Tablo 2. ECOG performans durumu ve primer tanı anındaki FIGO evresi	34
Tablo 3. BRCA ve moleküler özellikler	34
Tablo 4. Ek tedaviler, hastalık yaygınlığı ve klinik yanıt	35
Tablo 5. GDF-15 ekspresyon grupları	35
Tablo 6. GDF-15 ekspresyon düzeyine göre klinikopatolojik özelliklerin karşılaştırılması	40
Tablo 7. Genel sağkalım için univariable Cox regresyon analizi	47
Tablo 8. Genel sağkalım için multivariable Cox regresyon analizi	49
Tablo 9. Progresyonsuz sağkalım için univariable Cox regresyon analizi	52
Tablo 10. Progresyonsuz sağkalım için multivariable Cox regresyon analizi	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Evaluation and management of epithelial ovarian cancer.....	14
Şekil 2. GDF-15 ekspresyon düzeyine göre genel sağkalım eğrileri	42
Şekil 3. GDF-15 ekspresyon düzeyine göre progresyonsuz sağkalım eğrileri.....	44



ÖZET

METASTATİK OVER KANSERİNDE RETROSPEKTİF OLARAK TÜMÖR DOKUSUNDA GDF-15 DÜZEYİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç:

Bu çalışmada, metastatik yüksek dereceli seröz over kanseri (HGSOC) hastalarında tümör dokusunda Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) ekspresyonunun prognostik öneminin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem:

Bu retrospektif, tek merkezli çalışmaya 2015–2025 yılları arasında metastatik/nüks yüksek dereceli seröz over kanseri nedeniyle takip edilen 82 hasta dahil edildi. Formalinle fikse edilmiş parafine gömülü tümör dokularında immünohistokimyasal yöntemle GDF-15 ekspresyonu değerlendirildi. Boyanma şiddeti 0–1 düşük ekspresyon, 2–3 yüksek ekspresyon olarak sınıflandırıldı. Klinikopatolojik özellikler, genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) açısından gruplar karşılaştırıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan–Meier yöntemi, log-rank testi ve Cox regresyon analizleri kullanıldı.

Bulgular:

Hastaların medyan yaşı 61,5 yıl olup olguların %79,3’ü primer tanı anında FIGO evre III–IV hastalığa sahipti. GDF-15 ekspresyonu 39 hastada (%47,6) düşük, 43 hastada (%52,4) yüksek olarak saptandı. Yüksek GDF-15 ekspresyon

grubunda BMI anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,007$). Diğer klinikopatolojik özellikler açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Kaplan–Meier analizinde yüksek GDF-15 ekspresyonu olan hastalarda medyan OS süresi düşük ekspresyon grubuna göre anlamlı olarak daha kısa bulundu (39,92 ay vs 72,31 ay; $p=0,037$). Benzer şekilde medyan PFS süresi de yüksek ekspresyon grubunda daha kısa idi (19,71 ay vs 26,58 ay; $p=0,044$). Multivariable Cox regresyon analizinde yüksek GDF-15 ekspresyonunun hem OS (HR: 2,382; %95 GA: 1,176–4,827; $p=0,016$) hem de PFS (HR: 2,536; %95 GA: 1,405–4,577; $p=0,002$) için bağımsız kötü prognostik faktör olduğu gösterildi. ECOG 2 performans durumu da OS ve PFS açısından bağımsız kötü prognostik faktör olarak saptandı.

Sonuç:

Metastatik yüksek dereceli seröz over kanserinde yüksek GDF-15 ekspresyonu daha kötü genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. GDF-15, bağımsız prognostik biyobelirteç olarak klinik kullanım potansiyeline sahip olabilir. Bu bulguların doğrulanabilmesi için daha geniş hasta serilerinde prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler:

Over kanseri, yüksek dereceli seröz karsinom, GDF-15, prognoz, genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım

ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF TUMORAL GDF-15 EXPRESSION IN METASTATIC OVARIAN CANCER

Objective:

The aim of this study was to evaluate the prognostic significance of tumor tissue Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) expression in patients with metastatic high-grade serous ovarian cancer (HGSOC).

Materials and Methods:

This retrospective single-center study included 82 patients with metastatic/recurrent high-grade serous ovarian cancer treated between 2015 and 2025. GDF-15 expression was evaluated immunohistochemically in formalin-fixed paraffin-embedded tumor tissues. Staining intensity scores of 0–1 were classified as low expression and 2–3 as high expression. Clinicopathological characteristics, overall survival (OS), and progression-free survival (PFS) were compared between groups. Kaplan–Meier analysis, log-rank test, and Cox regression analyses were used for survival evaluation.

Results:

The median age of the patients was 61.5 years, and 79.3% of the cohort had FIGO stage III–IV disease at initial diagnosis. Low GDF-15 expression was detected in 39 patients (47.6%), while high expression was observed in 43 patients

(52.4%). BMI was significantly higher in the high GDF-15 expression group ($p=0.007$). No significant differences were observed in other clinicopathological characteristics between groups. Kaplan–Meier analysis demonstrated significantly shorter median OS in patients with high GDF-15 expression compared to those with low expression (39.92 months vs 72.31 months; $p=0.037$). Similarly, median PFS was shorter in the high-expression group (19.71 months vs 26.58 months; $p=0.044$). Multivariable Cox regression analysis identified high GDF-15 expression as an independent adverse prognostic factor for both OS (HR: 2.382; 95% CI: 1.176–4.827; $p=0.016$) and PFS (HR: 2.536; 95% CI: 1.405–4.577; $p=0.002$). ECOG performance status 2 was also found to be an independent poor prognostic factor for both OS and PFS.

Conclusion:

High GDF-15 expression was associated with poorer overall survival and progression-free survival in metastatic high-grade serous ovarian cancer. GDF-15 may serve as a potential independent prognostic biomarker in ovarian cancer. Larger prospective studies are needed to validate these findings.

Keywords: Ovarian cancer, high-grade serous carcinoma, GDF-15, prognosis, overall survival, progression-free survival

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Epitelial over kanseri kadın üreme sistemine ait malign tümörlerin %80'inden fazlasını oluşturmakta olup, jinekolojik maligniteler nedeniyle meydana gelen ölümlerin başlıca nedenidir. Hastalığın erken dönemlerinde özgül semptomların olmaması ve etkili tarama yöntemlerinin bulunmaması nedeniyle, hastaların %70'inden fazlasına ileri evrede tanı konulmaktadır.(1)

Büyüme farklılaşma faktörü 15 (GDF15), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) süper ailesine ait, salgılanan bir proteindir. GDF15; inflamasyon, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve obezite gibi birçok patolojik süreçte rol oynamaktadır . Normal koşullarda çoğu dokuda düşük düzeyde eksprese edilirken, inflamasyon, doku hasarı ve maligniteler gibi durumlarda ekspresyon düzeyinde belirgin artış gözlenmektedir.(2)

Serum GDF15 düzeylerinin over, pankreas, prostat ve kolorektal kanserli hastalarda belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir .Bu bulgular, GDF15'in solid tümörlerin tanı ve takibinde kullanılabilecek potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ancak GDF15'in epitelial over kanseri gelişimi ve progresyonundaki rolü büyük ölçüde bilinmemektedir. Çalışmamız, metastatik over kanserli olgularda GDF-15 düzeylerini değerlendirmeyi ve bu biyobelirtecini tedavi sürecindeki prognostik önemini ortaya koymayı hedeflemektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 OVER KANSERİ TANIMI

Over kanseri , kadınlarda görülen jinekolojik maligniteler arasında en yüksek mortalite oranına sahip olup, klinik seyri çoğunlukla ölümcüldür. Over kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %70'i hastalık nedeniyle yaşamını kaybetmektedir. Erken evrede tanı alan olgularda sağkalım oranları belirgin olarak yüksek olmakla birlikte, hastaların büyük bir kısmı tanı anında ileri evrede bulunmaktadır. Bunun başlıca nedenleri arasında hastalığın özgül klinik semptomlarının olmaması, overlerin pelvisin derininde yer alması nedeniyle erken dönemde saptanmasının güç olması ve duyarlı ve özgül bir tarama biyobelirtecini bulunmaması yer almaktadır. Bu faktörler, over kanserinde erken tanının önünde önemli engeller oluşturmaktadır. Ayrıca, erken evre hastaların sayısının sınırlı olması, over kanserinin erken patogenezinin anlaşılmasını da güçleştirmekte ve hastalığın biyolojik kökenine yönelik bilgilerin kısıtlı kalmasına neden olmaktadır.(3)

Yüksek mortalite oranının temel nedeni, olguların çoğunda hastalığın geç dönemde tanı almasıdır; bu durum, tanı anında hastalığın genellikle abdominal kavite içinde yaygın metastatik olmasıyla sonuçlanmaktadır.(4)

Daha önce tek bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, over kanseri; ayırt edilebilir risk faktörleri, köken aldığı hücre tipleri, moleküler özellikleri, klinik bulguları ve tedavi yaklaşımları bakımından birbirinden farklı histolojik alt

tiplere ayrılabilir. Bu histolojik alt tipler arasında, over kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturan epitelyal tümörler yer almakta olup; bunlar seröz, endometrioid, berrak hücreli (clear-cell) ve müsinöz karsinomları içermektedir.(5)

Bazı over kanserleri, over dışındaki anatomik bölgelerden köken almaktadır; örneğin, yüksek dereceli seröz over karsinomlarının (HGSC) büyük bir kısmının fallop tüpünden kaynaklandığı düşünülmekte, over kanserinin bazı alt gruplarının ise peritondan geliştiği gösterilmiştir. Buna ek olarak, berrak hücreli ve endometrioid karsinomlar, uterusu ait olmayan bölgelerde yerleşmiş endometriyal dokudan (endometriozis) köken alabilmektedir.(5)

2.1.1 OVER KANSERİ HİSTOLOJİK ALT TİPLERİ

Histolojik olarak epitelyal kökenli over karsinomlarının en sık görülen dört tipi seröz, berrak hücreli (clear-cell), endometrioid ve müsinöz tümörlerdir. Bu tümörler, kendilerine özgü biyolojik özellikleri ve tedaviye yanıtları temelinde daha ileri alt tiplere ayrılmaktadır. Daha nadir görülen alt tipler ise Brenner ve serömüsinöz tümörlerdir.(6)

Over karsinomları iki ana gruba ayrılmaktadır: Tip 1 ve Tip 2 tümörler. Tip 2 tümörler daha letal seyirlidir ve gelişimlerinde overlerin sürekli ovulatuvar döngülerine bağlı kronik inflamasyon ve endometriozis önemli bir etken olarak kabul edilmektedir. Tip 1 tümörler; endometrioid, düşük dereceli seröz, berrak hücreli ve müsinöz kanserleri kapsamakta olup, en nadir alt tipler serömüsinöz ve Brenner tümörleridir. Tip 1 tümörlerin büyük olasılıkla atipik proliferatif (borderline) tümörlerden köken aldığı düşünülmektedir.(6)

Tip 2 tümörler ise yüksek dereceli seröz karsinom, karsinosarkom ve diferansiye olmamış karsinomları içermekte olup, genellikle seröz tip tubal intraepitelyal karsinomdan (STIC) köken almaktadır. Tip 1 tümörler çoğunlukla erken evrede, düşük dereceli olarak görülür; istisna olarak berrak hücreli karsinom, yüksek dereceli kabul edilmektedir. Bu tümörler genellikle yavaş proliferasyon hızına sahiptir, erken tanı alır ve prognozları görece iyidir.(6)

2.1.2 OVER KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ

Over kanseri ABD’de yıllık yaklaşık 22 bin yeni vaka ve 14 bin kanser ilişkili ölüm ile jinekolojik malignitelerin ikinci en sık sebebi olup; jinekolojik kanser nedenli ölümlerin en sık sebebidir. Gelişmiş ülkelerde 9,4/100.000 insidansla ve 5,1/100.000 mortalite oranıyla ikinci en sık jinekolojik malignite iken; gelişmekte olan ülkelerde serviks uteri kanserinin daha sık görülmesi nedeniyle 5/100.000 insidans ve 3,1/100.000 mortalite oranıyla üçüncü en sık jinekolojik malignitedir.(7)

Over kanseri, farklı coğrafi bölgeler ve etnik gruplar arasında sıklık açısından belirgin farklılıklar göstermekte olup; Kuzey Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri’nde insidansı yüksek, Japonya’da ise düşüktür. Olguların çoğu sporadiktir ve over kanserlerinin yalnızca %5–10’u ailesel özellik göstermektedir. Over kanserinin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır.(8)

2.1.3 OVER KANSERİNDE ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Over karsinogenezine ilişkin modeller arasında, bir bireyin yaşam boyu ovulatuvar siklus sayısının over kanseri riskinin bir göstergesi olduğunu öne süren “kesintisiz ovulasyon” teorisi yer almaktadır. Overlerin aşırı gonadotropin ve androjen stimülasyonuna maruz kalmasının da katkıda bulunan faktörler olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca, overlerin pelvik kontaminantlar ve karsinojenlere maruziyetinin, over kanserinin patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.(8)

Epidemiyolojik ve moleküler-genetik çalışmalar, çok sayıda risk ve koruyucu faktörü tanımlamıştır. En önemli risk faktörü, hastalığa ait aile öyküsünün bulunmasıdır. Moleküler genetikteki son gelişmeler, BRCA1 ve BRCA2 tümör baskılayıcı genlerindeki mutasyonların, kalıtsal over kanserlerinin büyük çoğunluğundan sorumlu olduğunu ortaya koymuştur. İlave risk faktörleri arasında nulliparite ve tedaviye dirençli infertilite yer almaktadır. Koruyucu faktörler ise multiparite, oral kontraseptif kullanımı ve tüp ligasyonu veya histerektomi olarak sıralanmaktadır. Beş yıl süreyle oral kontraseptif kullanımı, kadınlarda over kanseri riskini yaklaşık yarı yarıya azaltabilmektedir; bu koruyucu etkinin, aile öyküsü bulunan bireyler için de geçerli olduğu gösterilmiştir.(8)

2.2 OVER KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

Over kanseri için en önemli risk faktörleri, aile öyküsü ve bununla ilişkili genetik sendromlardır. Bir akrabada over kanseri öyküsünün bulunması, bir

kadının yaşam boyu over kanseri riskini %5'e yükseltirken; iki akrabada öykü bulunması bu riski %7'ye çıkarmaktadır.(9)

Belirli gen mutasyonlarını taşıyan kadınlarda over kanseri riski daha yüksektir. Kalıtsal meme ve over kanseri sendromu, yaklaşık her 500 kadından birinde görülen ve BRCA1 veya BRCA2 genlerinde ortaya çıkan otozomal dominant bir mutasyondur. Bu sendrom; meme, over, pankreas ve prostat kanseri riskinde artışa yol açmakta olup, yaşam boyu over kanseri riski %23–54 arasında bildirilmektedir. Bununla birlikte, kalıtsal meme ve over kanseri sendromu, tüm over kanseri olgularının yalnızca %12'sini oluşturmaktadır.(9)

Kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanser sendromu (diğer adıyla Lynch II sendromu), otozomal dominant kalıtım gösteren bir genetik bozukluk olup; nonpolipozis kolorektal kanser, endometriyal, meme ve over kanseri riskinde artış ile ilişkilidir. Bu sendromun taşıyıcılarında yaşam boyu over kanseri riski %12 olarak bildirilmektedir.(9)

Over Kanseri ile İlişkili Risk Faktörleri

Artmış Risk Faktörleri

- Geç yaşta doğurganlık (gecikmiş ilk doğum)
- Erken menarş
- Endometriozis
- ≥ 5 yıl östrojen replasman tedavisi kullanımı
- Genetik yatkınlığı düşündüren aile öyküsü
- Genetik sendromlar (örn. BRCA, Lynch sendromu)
- Yüksek yağ içerikli diyet
- Geç menopoz
- Düşük parite

Azalmış Risk Faktörleri

- ≥ 18 ay emzirme
- Erken menopoz
- Multiparite (her ek gebelikle risk azalır)
- Histerektomi
- Geç menarş
- Düşük yağlı diyet
- Oral kontraseptif kullanımı
- Tüp ligasyonu

2.3 OVER KANSERİNDE BRCA1 VE BRCA2 GEN MUTASYONLARI

BRCA1 ve BRCA2, genomik stabilitenin korunmasından ve dolayısıyla hücre büyümesinin kontrolünden sorumlu olmaları nedeniyle tümör baskılayıcı genler olarak kabul edilmektedir. BRCA1 ve BRCA2 proteinleri, başlıca olarak DNA çift zincir kırıklarının (double-strand breaks; DSB) homolog rekombinasyon (HR) yoluyla onarımında görev almaktadır . DSB'ler iki ana yolak üzerinden onarılır: homolog olmayan uç birleştirme (non-homologous end-joining; NHEJ) ve homolog rekombinasyon (HR) . NHEJ, genellikle kırık bölgesinde DNA dizisinde değişikliklerle sonuçlanmaktadır .(10)

Çift zincir kırığı varlığında HR, sağlam homolog kardeş kromatidden hasarlı kromatide aynı genetik dizinin aktarılmasına olanak tanır ve bu nedenle genellikle yüksek doğrulukta bir onarım ile sonuçlanır . Hem BRCA1 hem de BRCA2 proteinleri, DSB'lerin HR yoluyla onarımında kritik öneme sahiptir. BRCA1 veya BRCA2 fonksiyon eksikliği, kromozom kırıkları, şiddetli anöploidi ve sentrozom amplifikasyonu gibi yüksek derecede kromozomal instabiliteye yol açmaktadır . Bu durumun, DSB onarımında NHEJ gibi alternatif yolların devreye girmesini tetiklemesi ve bunun sonucunda mutasyon birikimine neden olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir .(10)

DNA hasarına yol açan ajanlar—özellikle DNA çapraz bağlayıcı ajanlar olan mitomisin veya platin bileşikler—DSB oluşumunu artırarak genetik aberasyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır [10]. Bu durum, BRCA1

veya BRCA2 mutasyonu taşıyan over kanseri hastalarının, sporadik over kanseri olan hastalara kıyasla platin bazlı kemoterapiye daha iyi yanıt göstermesini açıklamaktadır.(10)

2.4 OVER KANSERİNDE TANI

Epitelyal over kanserine (EOK) ait semptomlar özgül değildir ve genellikle tanıdan aylar önce ortaya çıkar; bu semptomlar arasında abdominal şişkinlik, erken doyma, bulantı, abdominal distansiyon, bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, üriner semptomlar, bel ağrısı, yorgunluk ve kilo kaybı yer almaktadır. İlk değerlendirmede, CA-125 düzeylerinin ölçümü ve pelvik ultrasonografi yapılmalıdır.(11)

Hastalığın yayılımını doğru biçimde belirlemek amacıyla, ileri görüntüleme yöntemleri kapsamında evreleme için toraks ile abdomen veya pelvis bilgisayarlı tomografisi (BT) ve gerekli olgularda pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmalıdır. Optimal evreleme, cerrahi olarak gerçekleştirilir ve total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi, omentektomi, peritoneal yüzeylerin dikkatli inspeksiyonu ile şüpheli alanlardan biyopsi alınması veya çıkarılması, ayrıca pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonunu içerir.(11)

Over kanserinin tanısında kullanılan tüm görüntüleme yöntemleri arasında, transvajinal ultrasonografi, lezyonların benign ya da malign olup olmadığının değerlendirilmesinde en değerli yöntemdir. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG), özellikle over kanseri ile primer

gastrointestinal tümörlerin ayırıcı tanısında olduğu gibi seçilmiş olgularda kullanılabilir . Ancak, bu iki görüntüleme yöntemi de ileri evre over kanserinde sık görülen peritoneal ve mezenterik karsinomatozisi olduğundan daha düşük değerlendirme eğilimindedir(12)

Diğer tüm kanserlerde olduğu gibi, kesin tanı doku örneğinden alınan biyopsi ile konur. Over kanseri tanısı, doku örneğinin aspire edilerek ayrıntılı şekilde incelendiği kor-igne biyopsisi (core-needle biopsy) yoluyla konulmaktadır. Geçmişte bu yöntem abdominal duvar metastazı riski ile ilişkilendirilmiş olsa da, transvajinal ultrasonografi eşliğinde yapılan biyopsilerin kullanıma girmesiyle bu risk belirgin şekilde azalmış ve yalnızca düşük oranda iğne giriş yeri metastazı riski taşıdığı gösterilmiştir.(13)

CA-125, over kanserinin taranması açısından en umut verici biyobelirteç olarak değerlendirilmiş olmakla birlikte, toplum temelli tarama programlarında kabul edilebilir bir doğruluk düzeyine halen ulaşamamıştır.(14)

2.5 OVER KANSERİNDE KLİNİK SEMPTOMLAR

Epitelyal over kanserleri nadiren asemptomatik hastalarda insidental olarak saptanabilmekle birlikte, hastaların büyük çoğunluğu özgül olmayan semptomlarla başvurmaktadır. Bu semptomlar arasında abdominal dolgunluk, şişkinlik, bulantı, abdominal distansiyon, erken doyma, yorgunluk, bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, üriner semptomlar, bel ağrısı, disparoni ve kilo kaybı yer almaktadır. Anormal uterin kanama, over kanserinde sık görülen bir semptom değildir.(15)

Buna ek olarak, erken evre hastalık genellikle asemptomatik seyretmekte ya da hafif ve kolaylıkla göz ardı edilebilen bulgularla ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, over karsinomuna ait semptomlar sıklıkla erken evrede atlanmakta, çünkü bu yakınmalar diğer olası hastalık süreçlerine atfedilebilmektedir. Adneksiyal kitlelerin yönetimi risk sınıflamasını gerektirdiğinden, hastanın kişisel ve ailesel tıbbi öyküsünü, kalıtsal kanser risk değerlendirmesini ve semptom sorgulamasını içeren ayrıntılı bir klinik anamnez mutlaka alınmalıdır.(15)

2.6 OVER KANSERİNDE EVRELEME

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) kriterlerine göre over kanseri evrelemesi (16)

Evre I: Tümör büyümesi overlerle sınırlıdır

- **IA:** Tümör tek over ile sınırlıdır; kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yoktur; asit veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücre saptanmaz
- **IB:** Tümör her iki over ile sınırlıdır; kapsüller intakt, over yüzeyinde tümör yoktur; asit veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücre saptanmaz
- **IC:** Tümör bir veya her iki over ile sınırlıdır; kapsül rüptürü veya over yüzeyinde tümör mevcuttur; asit veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücreler bulunur

Evre II: Tümör bir veya her iki overi tutar ve pelvis içine yayılım gösterir

- **IIA:** Uterus veya tüplere (ya da her ikisine) uzanım veya implantlar vardır; asit veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücre yoktur
- **IIB:** Diğer pelvik dokulara yayılım vardır; asit veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücre yoktur

- **IIIC:** Pelvik yayılım ile birlikte asit veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücreler mevcuttur

Evre III: Tümör bir veya her iki overi tutar ve pelvis dışına peritoneal metastaz veya retroperitoneal ya da inguinal lenf nodu metastazı vardır

- **IIIA:** Pelvis dışına mikroskopik peritoneal metastaz
- **IIIB:** Pelvis dışına en büyük çapı **2 cm veya daha küçük** makroskopik peritoneal metastaz
- **IIIC:** Pelvis dışına en büyük çapı **2 cm'den büyük** peritoneal metastaz veya bölgesel lenf nodu metastazı ya da her ikisi

Evre IV: Uzak metastaz (peritoneal metastaz hariç) olup, **karaciğer parankimi**, diğer visseral organlar veya **malign plevral efüzyon** varlığını ifade eder.

2.7 OVER KANSERİNDE TEDAVİ

Over kanserinde standart tedavi yaklaşımı, maksimal sitoredüktif cerrahi debulking sonrasında platin bazlı kemoterapi uygulanmasını içermektedir. Tanının doğrulanması ve hastalığın evrelemesi, cerrahi sırasında gerçekleştirilmektedir.(17)

Cerrahi sonrasında hastalar, 21 günde bir uygulanmak üzere altı kür boyunca intravenöz platin/taksan rejimleri ile tedavi edilmektedir (birinci basamak kemoterapi).

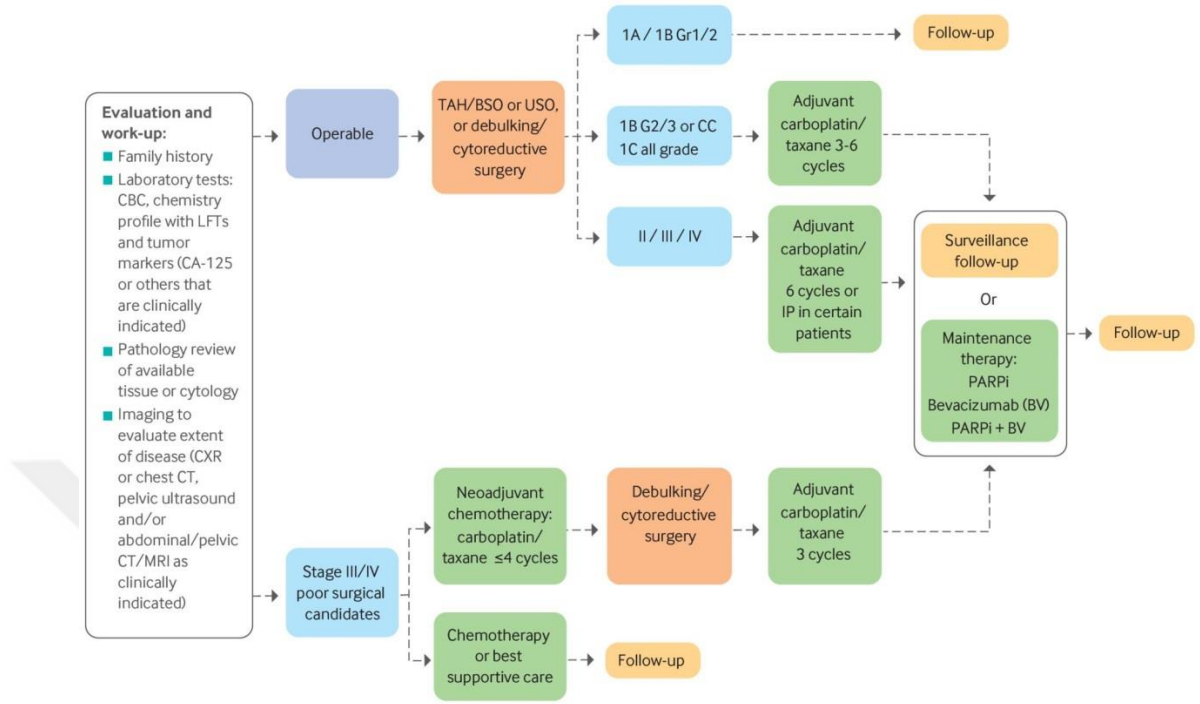
İleri evre over kanserinde kür sağlanması son derece nadir olmakla birlikte, hastaların çoğunluğu başlangıçtaki sitoredüktif cerrahi ve kombinasyon kemoterapisi sonrasında tam klinik remisyona ulaşabilmektedir. Diğer ileri evre

epitelyal kanserlerde nadiren görülen tam remisyon elde edilebilmesi, bu sınırlı zaman aralığının yenilikçi konsolidasyon ve idame tedavi stratejileri ile değerlendirilmesi açısından benzersiz bir fırsat sunmaktadır.(18)

Erken evre epitelyal over kanseri olan hastalarda adjuvan tedavi önerme kararı; histolojik alt tip, risk faktörleri, evrelemenin yeterliliği, eşlik eden hastalıklar (komorbiditeler) ve platin bazlı kemoterapiye yanıt olasılığı dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Optimal şekilde evrenmiş Evre IA veya IB, derece 1 (G1) endometrioid karsinom ve diğer düşük riskli histolojilere sahip hastalarda, yalnızca cerrahi tedavi ile 5 yıllık sağkalım oranlarının %90'ın üzerinde olması nedeniyle izlem önerilmektedir.(19)

Adjuvan tedavi önerilen olgularda ise genellikle 3–6 kür kemoterapi uygulanması tavsiye edilmektedir.GOG-157 çalışmasının, adjuvan karboplatin ve paklitakselin 3 kür ile 6 kür uygulanmasını karşılaştıran retrospektif analizinde, yüksek dereceli seröz over karsinomu olan hastalarda 6 kür tedavi ile nüksüz sağkalımın (RFS) iyileştiği gösterilmiştir. Seröz olmayan tümörlerde ise 3 kür ile 6 kür arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.(19)

Klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlara dayanarak Avrupa İlaç Ajansı (EMA), ileri evre over kanseri (FIGO Evre IIIb, IIIc ve IV) olan hastalarda birinci basamak tedavide karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon halinde bevasizumab kullanımını; ayrıca platine duyarlı hastalıkta ikinci basamak tedavide karboplatin + gemsitabin ile eş zamanlı kullanımını onaylamıştır.(20)



Şekil 1. Evaluation and management of epithelial ovarian cancer.

BSO=bilateral salpingo-oophorectomy; CA-125=cancer antigen 125; CBC=complete blood count; CT=computed tomography; CXR=chest radiograph; LFT=liver function test; MRI=magnetic resonance imaging; PARPi=poly ADP-ribose polymerase inhibitor; TAH=total abdominal hysterectomy; USO=unilateral salpingo-oophorectomy.(19)

Nüks over kanserinin medikal tedavisi

Nüks hastalıkta cerrahinin rolüne ilişkin belirsizlikler devam ederken, günümüzde standart tedavi yaklaşımı sistemik tedavidir. Optimal cerrahi ve uygun birinci basamak kemoterapiye rağmen, epitelyal over kanseri (EOK) olan hastaların yaklaşık %80’inde farklı zaman noktalarında nüks gelişmektedir. Nüks olasılığı; ilk başvuruındaki hastalık yaygınlığı, ilk sitoredüktif cerrahinin başarısı (rezidüel hastalık varlığı), CA-125 düzeylerinin normalleşme hızı ve primer tedaviye yanıt gibi birçok faktöre bağlıdır.(21)

Nüks over kanseri , biyokimyasal olarak (CA-125 düzeylerinde yükselme), klinik veya radyolojik yöntemlerle saptanabilir. Ardışık tedavi stratejileri, yaşam süresi ve yaşam kalitesini artırmayı hedefler; ancak küratif değildir. Sadece CA-125 yükselmesi saptanan ve asemptomatik olan hastalarda, kemoterapiye yeniden başlamak rutin olarak önerilmemektedir. Literatürde, kemoterapinin erken başlatılmasının sağkalım avantajı sağlamadığı, aksine yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkiler yarattığı gösterilmiştir.(21)

Nükste prognozu belirleyen en önemli faktör, tümörün kemo duyarlılığıdır. İkinci basamak kemoterapinin seçimi; platin-free interval (PFI), önceki tedavilere bağlı kalıcı yan etkiler, uygulanacak tedavilerin şemaları ve toksisite profilleri ile hasta tercihleri gibi çok sayıda değişkene bağlı olarak belirlenmelidir.(21)

2.7.1 PLATİN DUYARLILIĞI

Platin-free interval (platinum-free interval; PFI), nüks hastalıkta temel prognostik faktör ve tedavi kararlarını yönlendiren başlıca parametre olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır. Dünya genelinde uzun süre kullanılan bu sınıflandırma, bir hastanın platin ile yeniden tedaviye (rechallenge) yanıt verme olasılığına dayanmaktadır.(22)

Bu parametreye göre hastalar şu kategorilere ayrılmaktadır:

- Platine refrakter: Platin bazlı kemoterapi sırasında veya tedavinin tamamlanmasından sonraki ilk 4 hafta içinde hastalık nüksü gelişen hastalar.

- Platine dirençli: Başlangıçta yanıt alınmasına rağmen, birinci basamak tedavinin bitiminden sonraki 6 ay içinde hastalık progresyonu gelişen hastalar.

Tedavinin tamamlanmasından sonra 6 ayı aşan sürede nüks gelişen hastalar ise platine duyarlı olarak kabul edilmektedir.(22)

2.7.2 Kemorezistans Mekanizmaları ve Platine Duyarlı Nüksün Moleküler Temelleri

Sisplatin direnci, over kanseri başta olmak üzere birçok solid tümörde tedavi başarısını sınırlayan temel faktörlerden biridir. Galluzzi ve arkadaşları tarafından yayımlanan kapsamlı derlemede, sisplatin direnci ile ilişkili tümöre intrinsik moleküler mekanizmalar kavramsal olarak dört ana grupta ele alınmıştır: ön-hedef (pre-target), hedef düzeyi (on-target), hedef sonrası (post-target) ve hedef dışı (off-target) mekanizmalar. Ön-hedef mekanizmalar; sisplatinin hücre içine alımı, hücre dışına atılımı ve hücrel metabolizması ile ilişkili süreçleri kapsamaktadır. Hedef düzeyindeki mekanizmalar, sisplatinin indüklediği DNA hasarının algılanması, sinyallenmesi ve onarımı ile ilişkilidir. Hedef sonrası mekanizmalar ise başlıca apoptoz, hücrel stres yanıtı ve sağkalım sinyal yollarındaki değişiklikleri içermektedir. Hedef dışı mekanizmalar, sisplatin tarafından doğrudan etkilenmeyen ancak ilacın sitotoksik etkisini dolaylı olarak baskılayan hücrel süreçleri kapsamaktadır.

Literatürde sisplatin direncine yol açan bu moleküler mekanizmalar ayrıntılı biçimde tanımlanmış ve kapsamlı şekilde incelenmiş olmasına rağmen,

platine duyarlı nüks gelişiminin altında yatan moleküler süreçler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Klinik olarak platine duyarlı olarak sınıflandırılan hastalarda, başlangıçta platin bazlı tedavilere yanıt alınmasına rağmen, zaman içerisinde nüks gelişmesi; bu olguların biyolojik olarak homojen olmadığını ve dirençten farklı adaptif moleküler yanıtların söz konusu olabileceğini düşündürmektedir.(23)

Bu bağlamda, platine duyarlı nüks olgularında; hücrel stres yanıtı, DNA hasarına adaptasyon, tümör mikroçevresi ile etkileşim ve immün modülasyon gibi süreçlerin rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Özellikle stres yanıtı ile ilişkili sitokinler ve büyüme faktörlerinin, platin tedavisine başlangıçta duyarlı olan ancak zamanla nüks geliştiren tümörlerde kritik düzenleyici roller üstlenebileceği düşünülmektedir. Bu hipotez, GDF-15 gibi hücrel stres ve DNA hasarı yanıtı ile ilişkili biyobelirteçlerin, platine duyarlı nüksün moleküler temellerinin anlaşılmasında ve potansiyel prognostik ya da prediktif belirteçler olarak değerlendirilmesinde önemli adaylar olabileceğini düşündürmektedir.(23)

2.7.3 PLATİN DUYARLI OVER KANSERİNİN YÖNETİMİ

Platine duyarlı over kanseri olgularında, tek ajan platin ile yeniden tedavi, güncel klinik uygulamada standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Platin-siz geçen süreye (platinum-free interval) bağlı olarak tümör yanıt oranlarının %22 ile %59 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu yanıt oranları, topotekan, paklitaksel ve pegile lipozomal doksorubisin gibi platin-dışı kemoterapötik ajanlarla elde edilen yanıt oranlarından daha yüksek bulunmuştur.

Bu nedenle platin bazlı tedaviler, platine duyarlı nüks hastalarda öncelikli olarak tercih edilmektedir.

Platin ajanları arasında, daha iyi tolere edilebilirlik ve daha uygun toksisite profili nedeniyle sisplatin yerine karboplatin, klinik pratikte tercih edilen ajan haline gelmiştir. Karboplatinin renal toksisite, nörotoksisite ve gastrointestinal yan etkiler açısından daha avantajlı olması, yaygın kullanımını destekleyen başlıca faktörler arasındadır.(24)

Poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörleri, over kanserli kadınlar için umut verici yeni bir tedavi seçeneği sunan yeni bir ilaç sınıfıdır. PARP inhibitörleri, tümör hücrelerinin DNA hasarını onarma yeteneğini bozmakta ve bu nedenle özellikle DNA onarım fonksiyonlarında önceden mevcut bozukluk bulunan tümör alt grubunda daha etkili olmaktadır.(25)

Olaparib, BRCA durumundan bağımsız olarak platin-duyarlı rekürren hastalıkta platin bazlı tedavi sonrası idame tedavisi amacıyla onay almış; en son olarak ise germline veya somatik BRCA (g/sBRCA) mutasyonu bulunan hastalarda birinci basamak indüksiyon tedavisi sonrasında kullanım için ruhsatlandırılmıştır. (26)

PARP inhibitörleri, onarılamayan DNA hasarının mitotik katastrofi gibi süreçler aracılığıyla hücre ölümüne yol açması nedeniyle, kemoterapi sonrası idame tedavisinde kemoterapi ile sinerjik etki gösterebilmektedir.(26)

2.7.4 PLATİN DİRENÇLİ OVER KANSERİ

Tümörün platin dirençli olarak tanımlanması, tarihsel olarak birinci basamak platin bazlı kemoterapinin tamamlanmasından sonraki 6 ay içinde hastalık nüksü gelişmesi şeklinde yapılmıştır; ancak günümüzde bu tanım, birden fazla kemoterapi basamağı sonrasında 6 ay içinde progresyon gösteren hastaları da kapsayacak şekilde daha geniş biçimde uygulanmaktadır. Bununla birlikte, bu tanım, platin dirençli over kanserini (platinum-resistant ovarian cancer; PROC) oluşturan hastalık spektrumunun heterojenliğini ve karmaşıklığını göz ardı etmekte olup, başlangıçta günümüzde eskimiş kabul edilen nüks saptama yöntemlerine dayanılarak geliştirilmiş olması nedeniyle doğası gereği kusurludur. PROC'lu hastaların klinik sonuçları genel olarak kötüdür; ilerleyen kemoterapi hatlarına yanıt oranları düşüktür ve medyan sağkalım süresi 12 ayın altındadır.(11)

Platine dirençli hastalık ise genellikle %10–20 aralığında yanıt oranları sağlayan çeşitli ajanlarla tedavi edilmektedir. Bu ajanlar arasında bevasizumab, topotekan, gempitabin, liposomal doksorubisin ve diğerleri bulunmaktadır. AURELIA çalışması, platin dirençli over kanseri olan hastalarda bevasizumabın standart kemoterapi rejimleriyle kombinasyonunun yararını gösteren ilk randomize faz III çalışmalardan biridir ve bu kombinasyonun PFS'yi anlamlı şekilde artırdığını ortaya koymuştur.(27)

Platin direncinin gelişiminde birçok moleküler mekanizma rol oynamaktadır. Bunlar arasında DNA hasar onarım mekanizmalarının aktivasyonu, ilaç effluks pompalarının artışı, epitel-mezenkimal geçiş (EMT), tümör

mikroçevresindeki değişiklikler ve kanser kök hücrelerinin aktivasyonu yer almaktadır.(28)

Platine dirençli over kanseri olan hastalar için, tek ajan gemitabin, topotekan, enkapsüle (pegile) doksorubisin ve haftalık taksanlar (paklitaksel veya dosetaksel) dâhil olmak üzere çok sayıda kemoterapötik tedavi seçeneği bulunmaktadır . Hangi ajanın tercih edileceği, büyük ölçüde toksisite profili göz önünde bulundurularak belirlenmiştir. Ancak, enkapsüle doksorubisin ile topotekanın karşılaştırıldığı yakın tarihli bir çalışmada, enkapsüle doksorubisin lehine genel sağkalım avantajı gösterilmiştir(29)

2.7.5 OVER KANSERİNDE İMMUNOTERAPİ

Over kanseri için immünoterapötik stratejiler, son yirmi yılda giderek artan bir ilgi alanı haline gelmiştir. Bu ilginin temelinde; tümör antijenleri ve antikor yanıtlarına ilişkin bilgi birikimindeki önemli gelişmelerin yanı sıra kanser aşıları, lenfosit transferi ve immünomodülatör tedavi alanlarında kaydedilen ilerlemeler yer almaktadır.(30)

Son dönemde, immünsüpresif tümör mikro evresinden (TME) kaynaklanan sinyalleri tersine  eviren sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4) ve programlanmış hücre ölümü proteini-1/programlanmış hücre ölümü ligandı-1 (PD-1/PD-L1) inhibitörleri gibi immün kontrol noktası inhibitörleri, potansiyel tedavi yöntemleri olarak araştırılmaktadır.(31)

CAR ve TCR mühendisliği, kanser tedavisinde periferik kan T hücrelerini genetik olarak modifiye etmek amacıyla kullanılan iki farklı stratejidir. CAR'lar,

kanser hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen protein antijenlerini tanımakta olup, peptitlerin HLA molekülleri aracılığıyla sunulmasını gerektirmezler. Buna karşılık TCR'ler, kanser hücrelerinin yüzeyinde HLA molekülleri bağlamında sunulan peptitleri hedef almaktadır. Bugüne kadar klinik çalışmalarda CAR teknolojisi kullanılarak hedeflenen over kanseri antijenleri arasında folat reseptör- α (FR α), mezotelin ve klaudin-6 yer almaktadır. FR α , over kanserinde yüksek düzeyde eksprese edilirken, malign olmayan dokuların çoğunda saptanmamaktadır; ancak böbrek, akciğer ve koroid pleksusta düşük düzeylerde bulunabilmektedir.(32)

Primer etki mekanizması immün olmayan bazı tedaviler, tümörleri immünoterapiye duyarlı hale getirebilmektedir. BRCA1 eksikliği bulunan over kanseri hücrelerinde DNA hasarına yol açan PARP inhibitörlerinin, antitümör immün yanıtı tetiklediği gösterilmiştir .(33) Bu etkinin, anti-PD-1 tedavisi ile güçlendirilebildiği bildirilmiş olup, bu durum PARP inhibitörleri ile immünoterapinin kombinasyon halinde kullanılmasına yönelik biyolojik bir gerekçe oluşturmaktadır .Klinik çalışmalarda ise PARP inhibitörü niraparibin, anti-PD-1 antikoru pembrolizumab ile kombinasyon halinde rekürren platin-dirençli over kanserinde etkili olduğu gösterilmiştir.(34)

CTLA-4'ün, PD-1'in oluşturduğu baskının ötesinde ek efektör T hücre disfonksiyonunu destekleyen inhibitör bir immün kontrol noktası molekülü olduğu bilinmektedir. Epitelyal over kanseri (EOC) tümör infiltre edici lenfositlerinin (TIL) %50'ye kadar olan kısmında hem PD-1 hem de CTLA-4 ekspresyonu saptanmış; her iki yolun birlikte bloke edilmesinin TIL

fonksiyonlarını yeniden kazandırdığı ve murin modellerde tümör regresyonuna yol açtığı gösterilmiştir.(35)

Anti-PD-1 nivolumab ile anti-CTLA-4 ipilimumab kombinasyonunun platin-dirençli epitelyal over kanserinde umut verici sonuçlar gösterdiği belirtilmiştir. Altı aylık ara analizlerde genel yanıt oranı (ORR) %34 olarak saptanmış olup, bu oran nivolumab monoterapisi ile elde edilen sonuçların yaklaşık iki katıdır. Ancak mevcut verilerin henüz olgunlaşmamış olduğu ifade edilmektedir.(36)

Mirvetuximab soravtansine (MIRV), folat reseptör alfa (FR α)'yı hedefleyen bir antikör-ilaç konjugatı olup, özellikle yüksek FR α ekspresyonu gösteren popülasyonlarda platin-dirençli over epitelyal kanserinde (OEC) umut verici etkinlik göstermiştir.(37)

2.8 OVER KANSERİNDE METASTAZ

Epitelyal over kanserinde metastaz, transkoelomik, hematogen veya lenfatik yollarla gerçekleşebilir. Bunlar arasında transkoelomik metastaz en sık görülen yol olup, bu hastalığa sahip kadınlarda en yüksek morbidite ve mortaliteden sorumludur. Çoğu diğer epitelyal tümörde olduğu gibi, epitelyal over kanseri başlangıçta komşu organlara doğrudan yayılım gösterir; özellikle fallop tüpleri, uterus ve kontralateral adneksler sıklıkla tutulur; daha nadiren rektum, mesane ve pelvik yan duvar invazyonu da görülebilir. Bununla birlikte, epitelyal over kanserinin metastatik yayılım paterni, diğer pek çok epitelyal maligniteden farklıdır. Doğrudan yayılımın ardından, epitelyal over kanseri en sık

transkoelomik yol ile yayılır ve evreleme laparotomisi sırasında hastaların yaklaşık %70'inde peritoneal metastaz saptanır. Ayrıca, bu kanserlerin önemli bir kısmında pelvik lenf nodu tutulumu bulunmakta olup, intraperitoneal yayılım ile lenf nodu metastazı arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Hematojen metastazlar, tanı anında neredeyse hiç görülmez.(38)

Transkoelomik metastazlar, hem yüksek sıklıkta ortaya çıkmaları hem de abdomen içindeki çok sayıda hayati organı—özellikle gastrointestinal ve genitoüriner sistemleri—etkileyebilme kapasiteleri nedeniyle, bu kanserle ilişkili morbiditeye önemli ölçüde katkıda bulunur. Buna ek olarak, transkoelomik metastazlar sıklıkla malign asit oluşumu ile ilişkilidir; bu durum intraabdominal basınç artışına ve buna bağlı abdominal distansiyon ve rahatsızlık, erken doyma ve buna bağlı beslenme yetersizliği, kan ve lenfatik dolaşımın bozulması ile diyafragmanın splintlenmesine ikincil solunum sıkıntısına yol açabilir. Bu nedenle, transkoelomik metastaz sürecinin anlaşılması, terapötik açıdan önemli kazanımlar sağlayabilir.(38)

2.9 OVER KANSERİNDE YENİ BİR BİYOBELİRTEÇ OLARAK GDF-15

2.9.1 GDF-15 NEDİR ?

Büyüme/Farklılaşma Faktörü-15 (GDF-15), diğer adıyla makrofaj inhibitör sitokin-1, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) süper ailesinin farklılaşmış bir üyesidir. İnsanlarda çoğu somatik dokuda fizyolojik ekspresyonu çok düşük ya da saptanamaz düzeyde iken, plasentada yüksek miktarlarda

eksprese edilmektedir. Bunun dışında, GDF-15 sıklıkla stres koşulları altında indüklenmekte ve görünüşe göre hücre ve doku homeostazının sürdürülmesinde rol oynamaktadır; ancak yaşla birlikte kanda orta derecede GDF-15 artışı gözlenmektedir. Belirgin derecede yükselmiş GDF-15 düzeyleri ise çoğunlukla inflamasyon, miyokardiyal iskemi ve özellikle kanser dâhil olmak üzere çeşitli patolojik durumlarla ilişkilidir(39).

Over kanseri, tüm jinekolojik kanserler arasında en yüksek mortalite oranına sahip olup, kadınlarda kanser ilişkili ölümlerin beşinci en sık nedenidir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan dolaşımdaki biyobelirteç CA-125 olmakla birlikte, özellikle hastalığın erken evrelerinde değeri sınırlıdır; zira kadınların %50'sine kadarında CA-125 düzeyleri normal aralıkta saptanabilmektedir. Over kanserli kadınlarda prognoz halen kötü olması nedeniyle, hastalığın patobiyojisinin anlaşılmasını, tanı ve izlemini iyileştirecek yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasına ihtiyaç vardır.(40)

Büyüme farklılaşma faktörü-15 (GDF-15), diğer adıyla makrofaj inhibitör sitokin-1 (MIC-1), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) süperailisinin uzak bir üyesidir ve ilk olarak aktive makrofaj hücre hattında tanımlanmıştır. GDF-15'in başlıca biyolojik rolü kesin olarak bilinmemekle birlikte; büyümenin inhibisyonu, apoptozun indüklenmesi, hücre adezyonunun azalması ve tümör invazivitesinin düzenlenmesi dâhil olmak üzere çok sayıda fizyolojik sürecin düzenlenmesinde rol oynadığı öne sürülmektedir(40)

EOK hastalarının tedavi öncesi serum örneklerinde, GDF-15 düzeylerinin, sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Serum GDF-15 düzeyleri, FIGO evresi ile birlikte değişkenlik göstermiş ve kademeli olarak artış eğilimi sergilemiştir. Özellikle Evre I-II EOK hastalarında GDF-15 sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup, bu bulgu serum GDF-15 artışının EOK'nin erken evrelerinde de mevcut olabileceğini düşündürmektedir.(41)

GDF-15 düzeylerinin kanser hastalarının serum ve dokularında arttığı ve bu artışın azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çoğu in vitro ve in vivo çalışma, GDF-15'in metastazı destekleyici rolünü doğrulamaktadır. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda GDF-15'in hücrelerin metastatik özelliklerini baskıladığı da bildirilmiştir. GDF-15'in pleiotropik etkilere sahip olduğu göz önüne alındığında, farklı kanser tiplerinde farklı biyolojik davranışlar göstermesi şaşırtıcı değildir. Bu nedenle GDF-15, yalnızca yararlı bir metastaz biyobelirteci değil, aynı zamanda birçok kanser türünde metastaza karşı umut verici bir terapötik hedef olma potansiyeline de sahiptir.(42)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Tasarımı

Bu çalışma, retrospektif, tek merkezli, gözlemsel bir araştırma olarak planlanmıştır. Çalışmada, metastatik epitelyal over kanseri tanısı almış hastalara ait tümör dokularında Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) ekspresyonunun prognostik öneminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3.2 Hasta Seçimi

2015-2025 yılları arasında metastatik seröz over kanseri nedeniyle merkezimizde tedavi gören tüm hastalar çalışmaya dahil edilecektir. Erken evre hastalar, clear cell, low grade seröz ve müsinöz hücreli patolojiye sahip olan hastalar ve takipleri düzensiz olan hastalar çalışma dışında bırakılacaktır. Hastaların verilerin retrospektif olarak onkoloji dosyalarından girilecek olup metastatik seröz over kanserinde sağ kalımı etkileyen bir parametre olarak GDF-15 düzeyinin prognostik önemi değerlendirilecektir.

3.3 Klinik ve Patolojik Verilerin Toplanması

Hastaların demografik, klinik ve patolojik verileri hastane elektronik kayıt sistemi ve arşiv dosyaları retrospektif olarak incelenerek elde edilmiştir. Toplanan veriler şunları içermektedir:

- Yaş
- FIGO evresi
- Histolojik alt tip
- Tümör derecesi
- Primer cerrahi sonrası rezidüel hastalık durumu
- Uygulanan kemoterapi rejimleri
- Platin duyarlılık durumu (platin-duyarlı / platin-dirençli)
- Progresyonsuz sağkalım (PFS)
- Genel sağkalım (OS)

3.4 Doku Örneklerinin Hazırlanması

Histopatolojik değerlendirme için formalinle fikse edilmiş, parafine gömülü (FFPE) tümör dokuları patoloji arşivinden temin edilmiştir. Her hasta için tümörü en iyi temsil eden bloklar seçilmiş ve bu bloklardan 4–5 µm kalınlığında kesitler alınmıştır.

3.5 İmmünohistokimyasal GDF-15 Boyaması

GDF-15 ekspresyonu, standart immünohistokimyasal (İHK) yöntemler kullanılarak değerlendirilmiştir. Deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemlerinin ardından antijen geri kazanımı uygulanmış, endojen peroksidaz aktivitesi bloke edilmiştir. Kesitler, GDF-15'e özgül primer antikor ile inkübe edilmiştir. Ardından uygun sekonder antikor ve kromojen uygulanarak boyama tamamlanmıştır.

3.6 İmmünohistokimyasal Değerlendirme

GDF-15 boyanması, klinik verilerden bağımsız olarak iki deneyimli patolog tarafından değerlendirilmiştir. Sitoplazmik boyanma pozitif kabul edilmiştir. Ekspresyon düzeyi, boyanma yoğunluğu ve pozitif hücre yüzdesi dikkate alınarak yarı-kantitatif skorlanmıştır. Elde edilen toplam skor doğrultusunda hastalar düşük GDF-15 ekspresyonu ve yüksek GDF-15 ekspresyonu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

3.7 İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS yazılımı, sürüm 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Temel hasta özelliklerini, doku biyobelirteç düzeylerini ve klinik sonuçları özetlemek için tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Doku biyobelirteç düzeyleri ile progresyonsuz sağkalım arasındaki

ilişkiyi değerlendirmek için Spearman sıra korelasyon analizi yapılmıştır. PFS ve OS'yi tahmin etmek için Kaplan-Meier sağkalım eğrileri oluşturulmuş ve sağkalım eğrileri arasındaki karşılaştırmalar log-rank testi kullanılarak yapılmıştır. Doku GDF-15 düzeyleri ile PFS, OS ve kaşeksi gelişimi de dahil olmak üzere klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Cox orantılı tehlike regresyon modelleri kullanılmış ve yaş, cinsiyet, kanser türü ve ECOG performans durumu gibi potansiyel karıştırıcı faktörler için düzeltme yapılmıştır. Tehlike oranları (HR) ve %95 güven aralıkları (CI) bildirilmiştir. p değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ve tek değişkenli analizlerde p değeri $<0,10$ olan değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi.

3.8 Etik Onay

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Komisyonun'dan 28.10.2025 tarihinde onay alınmıştır. (Karar No : 16)

Çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

4.BULGULAR

4.1 HASTALARIN GENEL KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya toplam 82 yüksek dereceli seröz over kanseri tanılı hasta dahil edildi. Tüm hastalar çalışmaya nüks/metastatik hastalık döneminde dahil edilmiş olup, veri setinde yer alan FIGO evresi hastaların primer tanı anındaki evresini göstermektedir. Histolojik alt tip açısından kohortun tamamı yüksek dereceli seröz karsinom tanısına sahipti.

Hastaların medyan yaşı 61,5 yıl idi ve yaş aralığı 38–89 yıl arasında değişmekteydi. Ortalama yaş $63,01 \pm 11,64$ yıl olarak saptandı. Vücut kitle indeksi [body mass index (BMI)] tüm hastalarda hesaplandı. Medyan BMI değeri $27,41 \text{ kg/m}^2$ olup BMI aralığı $17,30\text{--}48,28 \text{ kg/m}^2$ idi. Ortalama BMI değeri $28,20 \pm 5,68 \text{ kg/m}^2$ olarak bulundu. Tanı anındaki medyan CA-125 düzeyi $743,75 \text{ U/mL}$ idi; CA-125 değerleri $6,0\text{--}34.986,0 \text{ U/mL}$ arasında değişmekteydi.

ECOG performans durumu tüm hastalarda mevcuttu. Hastaların 20'sinde (%24,4) ECOG 0, 42'sinde (%51,2) ECOG 1 ve 20'sinde (%24,4) ECOG 2 olarak kaydedildi. ECOG 0–1 performans durumuna sahip hastalar toplam kohortun %75,6'sını oluşturdu.

Primer tanı anındaki FIGO evresi incelendiğinde, hastaların 6'sı (%7,3) FIGO evre I, 11'i (%13,4) FIGO evre II, 44'ü (%53,7) FIGO evre III ve 21'i (%25,6) FIGO evre IV idi. Tanı anında FIGO I–II evresinde olan hasta sayısı 17 (%20,7), FIGO III–IV evresinde olan hasta sayısı ise 65 (%79,3) olarak saptandı.

Ancak bu dağılım hastaların çalışmaya dahil edildikleri dönemdeki hastalık yaygınlığını değil, primer tanı anındaki evrelerini yansıtmaktadır; çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı nüks/metastatik hastalık döneminde değerlendirilmiştir.

BRCA durumu değerlendirildiğinde, 16 hastada (%19,5) BRCA mutasyonu mevcuttu. Bunların 9'u (%11,0) BRCA1 mutant, 7'si (%8,5) BRCA2 mutant idi. Kalan 66 hasta (%80,5) BRCA negatif olarak sınıflandırıldı.

Moleküler değişiklik verisi 70 hastada mevcuttu. Bu hastalar içinde en sık bildirilen moleküler değişiklik TP53 olup 42 hastada (%60,0) saptandı. 2 hastada (%2,9) HRD pozitiflik, 1 hastada (%1,4) PTEN değişikliği, 8 hastada (%11,4) herhangi bir moleküler değişiklik olmaması ve 17 hastada (%24,3) kategorize edilmeyen moleküler değişiklik kaydedildi.

Cerrahi özellikler incelendiğinde, 10 hastada (%12,2) sitoredüktif cerrahi sonrası R0 rezeksiyon, 55 hastada (%67,1) debulking cerrahi, 7 hastada (%8,5) R1 rezeksiyon, 3 hastada (%3,7) R2 rezeksiyon ve 3 hastada (%3,7) neoadjuvan tedavi sonrası interval cerrahi kaydedildi. 4 hastada (%4,9) cerrahi uygulanmamıştı.

Birinci basamak sistemik tedavi açısından tüm hastalar karboplatin-paklitaksel tedavisi aldı. İlk basamak tedavide verilen kür sayısının medyanı 6 kür idi ve uygulanan kür sayısı 1–12 kür arasında değişmekteydi.

Bevacizumab kullanımı değerlendirildiğinde, 39 hastanın (%47,6) bevacizumab aldığı, 43 hastanın (%52,4) bevacizumab almadığı saptandı. PARP

inhibitörü kullanımı açısından ise 8 hasta (%9,8) PARP inhibitörü almış, 74 hasta (%90,2) PARP inhibitörü almamıştı.

Tedavi öncesi asit durumu 78 hastada değerlendirilebildi. 43 hastada (%55,1) tedavi öncesi asit mevcuttu, 35 hastada (%44,9) asit yoktu. Ekstraperitoneal yayılım durumu da 78 hastada değerlendirildi. 48 hastada (%61,5) ekstraperitoneal yayılım saptanırken, 30 hastada (%38,5) ekstraperitoneal yayılım izlenmedi.

Tedaviye en iyi yanıt verisi 61 hastada mevcuttu. Bu hastaların 20'sinde (%32,8) tam yanıt, 20'sinde (%32,8) parsiyel yanıt, 6'sında (%9,8) stabil hastalık ve 15'inde (%24,6) progresif hastalık kaydedildi. Tam yanıt ve parsiyel yanıt birlikte değerlendirildiğinde, objektif yanıt oranı %65,6 idi. Stabil hastalık ve progresif hastalık birlikte değerlendirildiğinde ise objektif yanıt elde edilemeyen hasta oranı %34,4 olarak hesaplandı.

Exitus durumu tüm hastalarda mevcuttu. Çalışma kohortunda 36 hasta (%43,9) ex olmuş, 46 hasta (%56,1) takipte sağ olarak kaydedilmiştir.

4.2 GDF-15 BOYANMA ŞİDDETİNİN DAĞILIMI

Tümör dokusunda GDF-15 ekspresyonu immünohistokimyasal boyanma şiddetine göre değerlendirildi. Boyanma şiddeti 0, 1+, 2+ ve 3+ olarak sınıflandırıldı. Kohort genelinde GDF-15 boyanma şiddetinin medyan değeri 2 idi.

GDF-15 boyanma şiddeti dağılımı incelendiğinde, 5 hastada (%6,1) boyanma izlenmedi, 34 hastada (%41,5) zayıf boyanma, 38 hastada (%46,3) orta şiddette boyanma ve 5 hastada (%6,1) güçlü boyanma saptandı.

Analizlerde GDF-15 boyanma şiddeti ayrıca iki kategorili olarak değerlendirildi. Buna göre 0–1 şiddetindeki boyanma düşük GDF-15 ekspresyonu, 2–3 şiddetindeki boyanma yüksek GDF-15 ekspresyonu olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflamaya göre 39 hasta (%47,6) düşük GDF-15 ekspresyon grubunda, 43 hasta (%52,4) yüksek GDF-15 ekspresyon grubunda yer aldı.

Tablo 1. Hastaların genel klinikopatolojik özellikleri

Değişken	Sonuç
Toplam hasta sayısı	82
Çalışmaya dahil edilme dönemi	Nüks/metastatik hastalık dönemi
Histolojik alt tip	High-grade seröz karsinom: 82 (%100)
Yaş, medyan	61,5 yıl
Yaş, ortalama $\pm$ SS	63,01 $\pm$ 11,64 yıl
Yaş aralığı	38–89 yıl
BMI, medyan	27,41 kg/m ²
BMI, ortalama $\pm$ SS	28,20 $\pm$ 5,68 kg/m ²
BMI aralığı	17,30–48,28 kg/m ²
Tanı anı CA-125, medyan	743,75 U/mL
Tanı anı CA-125 aralığı	6,0–34.986,0 U/mL

Tablo 2. ECOG performans durumu ve primer tanı anındaki FIGO evresi

Değişken	Hasta sayısı, n (%)
ECOG performans durumu	
ECOG 0	20/82 (%24,4)
ECOG 1	42/82 (%51,2)
ECOG 2	20/82 (%24,4)
Primer tanı anındaki FIGO evresi	
FIGO I	6/82 (%7,3)
FIGO II	11/82 (%13,4)
FIGO III	44/82 (%53,7)
FIGO IV	21/82 (%25,6)

Tablo notu: FIGO evresi hastaların primer tanı anındaki evresini göstermektedir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı nüks/metastatik hastalık döneminde değerlendirilmiştir.

Tablo 3. BRCA ve moleküler özellikler

Değişken	Hasta sayısı, n (%)
BRCA durumu	
BRCA1 mutant	9/82 (%11,0)
BRCA2 mutant	7/82 (%8,5)
BRCA mutant, toplam	16/82 (%19,5)
BRCA negatif	66/82 (%80,5)
Moleküler değişiklikler	
TP53	42/70 (%60,0)
HRD pozitif	2/70 (%2,9)
PTEN	1/70 (%1,4)
Moleküler değişiklik yok	8/70 (%11,4)
Klinik önemi bilinmeyen moleküler değişiklik	17/70 (%24,3)

Tablo 4. Ek tedaviler, hastalık yaygınlığı ve klinik yanıt

Değişken	Hasta sayısı, n (%)
Bevacizumab kullanımı	
Evet	39/82 (%47,6)
Hayır	43/82 (%52,4)
PARP inhibitörü kullanımı	
Evet	8/82 (%9,8)
Hayır	74/82 (%90,2)
Tedavi öncesi asit durumu	
Asit var	43/78 (%55,1)
Asit yok	35/78 (%44,9)
Tedaviye en iyi yanıt	
Tam yanıt	20/61 (%32,8)
Parsiyel yanıt	20/61 (%32,8)
Stabil hastalık	6/61 (%9,8)
Progresif hastalık	15/61 (%24,6)
Objektif yanıt	40/61 (%65,6)
Objektif yanıt yok	21/61 (%34,4)

Tablo 5. GDF-15 ekspresyon grupları

GDF-15 ekspresyon grubu	Tanım	Hasta sayısı, n (%)
Düşük GDF-15 ekspresyonu	Boyanma şiddeti 0–1	39/82 (%47,6)
Yüksek GDF-15 ekspresyonu	Boyanma şiddeti 2–3	43/82 (%52,4)
Toplam		82/82 (%100)

4.3 GDF-15 EKSPRESYON DÜZEYİNE GÖRE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

GDF-15 boyanma şiddeti 0–1 olan hastalar düşük GDF-15 ekspresyon grubu, boyanma şiddeti 2–3 olan hastalar ise yüksek GDF-15 ekspresyon grubu olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflamaya göre 39 hasta (%47,6) düşük GDF-15 ekspresyon grubunda, 43 hasta (%52,4) yüksek GDF-15 ekspresyon grubunda yer aldı.

Düşük ve yüksek GDF-15 ekspresyon grupları yaş açısından karşılaştırıldığında, medyan yaş düşük ekspresyon grubunda 64 yıl, yüksek ekspresyon grubunda ise 60 yıl idi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,460$).

İlk basamak tedavi kür sayısı her iki grupta da medyan 6 kür idi ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p = 0,849$). Tanı anı CA-125 düzeyi düşük GDF-15 grubunda medyan 977 U/mL, yüksek GDF-15 grubunda medyan 600 U/mL idi; CA-125 düzeyleri açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,606$).

BMI açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Düşük GDF-15 ekspresyon grubunda medyan BMI 25,81 kg/m² iken, yüksek GDF-15 ekspresyon grubunda medyan BMI 28,89 kg/m² idi. Yüksek GDF-15 ekspresyon grubunda BMI anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0,007$).

ECOG performans durumu gruplar arasında benzer dağılım gösterdi. Düşük GDF-15 grubunda 9 hasta (%23,1) ECOG 0, 19 hasta (%48,7) ECOG 1 ve 11 hasta (%28,2) ECOG 2 idi. Yüksek GDF-15 grubunda ise 11 hasta (%25,6) ECOG 0, 23 hasta (%53,5) ECOG 1 ve 9 hasta (%20,9) ECOG 2 olarak kaydedildi. ECOG performans durumu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,746$).

Sigara öyküsü açısından değerlendirildiğinde, düşük GDF-15 grubunda 36 hasta (%92,3) hiç sigara içmemiş, 3 hasta (%7,7) eski içici olarak kaydedildi. Yüksek GDF-15 grubunda ise hastaların tamamı hiç sigara içmemiş idi. Hücre sayılarının düşük olması nedeniyle Fisher exact testi dikkate alındığında, sigara öyküsü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,103$).

BRCA mutasyon durumu açısından gruplar benzerdi. Düşük GDF-15 grubunda 8 hasta (%20,5) BRCA mutant, 31 hasta (%79,5) BRCA negatif idi. Yüksek GDF-15 grubunda ise 8 hasta (%18,6) BRCA mutant, 35 hasta (%81,4) BRCA negatif olarak sınıflandırıldı. BRCA mutasyon durumu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,828$).

Cerrahi zamanlaması açısından yapılan karşılaştırmada, düşük GDF-15 grubunda 27 hasta (%69,2) upfront debulking cerrahi, 12 hasta (%30,8) interval cerrahi grubundaydı. Yüksek GDF-15 grubunda ise 32 hasta (%74,4) upfront debulking cerrahi, 11 hasta (%25,6) interval cerrahi grubundaydı. Cerrahi

zamanlaması açısından düşük ve yüksek GDF-15 ekspresyon grupları arasında anlamlı fark izlenmedi ($p = 0,602$).

Tedaviye en iyi yanıt dağılımı değerlendirildiğinde, düşük GDF-15 grubunda 18 hastada (%46,2) tam yanıt, 11 hastada (%28,2) parsiyel yanıt, 5 hastada (%12,8) stabil hastalık ve 5 hastada (%12,8) progresif hastalık saptandı. Yüksek GDF-15 grubunda ise yanıt verisi olan 42 hasta içinde 16 hastada (%38,1) tam yanıt, 11 hastada (%26,2) parsiyel yanıt, 11 hastada (%26,2) stabil hastalık ve 4 hastada (%9,5) progresif hastalık izlendi. Tedavi yanıt kategorileri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,499$). Objektif yanıt oranı düşük GDF-15 grubunda %74,4, yüksek GDF-15 grubunda ise %64,3 idi; bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,327$).

Bevacizumab kullanımı gruplar arasında benzerdi. Düşük GDF-15 grubunda 18 hasta (%46,2), yüksek GDF-15 grubunda ise 21 hasta (%48,8) bevacizumab almıştı. Bevacizumab kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,808$).

PARP inhibitörü kullanımı değerlendirildiğinde, düşük GDF-15 grubunda 3 hasta (%7,7), yüksek GDF-15 grubunda 5 hasta (%11,6) PARP inhibitörü almıştı. PARP inhibitörü kullanmayan hasta sayısı düşük GDF-15 grubunda 36 (%92,3), yüksek GDF-15 grubunda 38 (%88,4) idi. PARP inhibitörü kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,549$).

Tedavi öncesi asit varlığı açısından değerlendirildiğinde, düşük GDF-15 grubunda 20 hastada (%52,6), yüksek GDF-15 grubunda ise 23 hastada (%57,5)

asit mevcuttu. Tedavi öncesi asit varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,666$).

Exitus durumu iki grup arasında benzerdi. Düşük GDF-15 grubunda 17 hasta (%43,6), yüksek GDF-15 grubunda ise 19 hasta (%44,2) ex olmuştu. Exitus oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,957$).

Genel olarak değerlendirildiğinde, düşük ve yüksek GDF-15 ekspresyon grupları yaş, tanı anı CA-125 düzeyi, ECOG performans durumu, BRCA mutasyon durumu, cerrahi zamanlaması, tedavi yanıtı, bevacizumab kullanımı, PARP inhibitörü kullanımı, tedavi öncesi asit varlığı ve exitus durumu açısından benzerdi. Gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren tek temel klinik değişken BMI idi; yüksek GDF-15 ekspresyon grubunda BMI anlamlı olarak daha yüksekti.

Tablo 6. GDF-15 ekspresyon düzeyine göre klinikopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

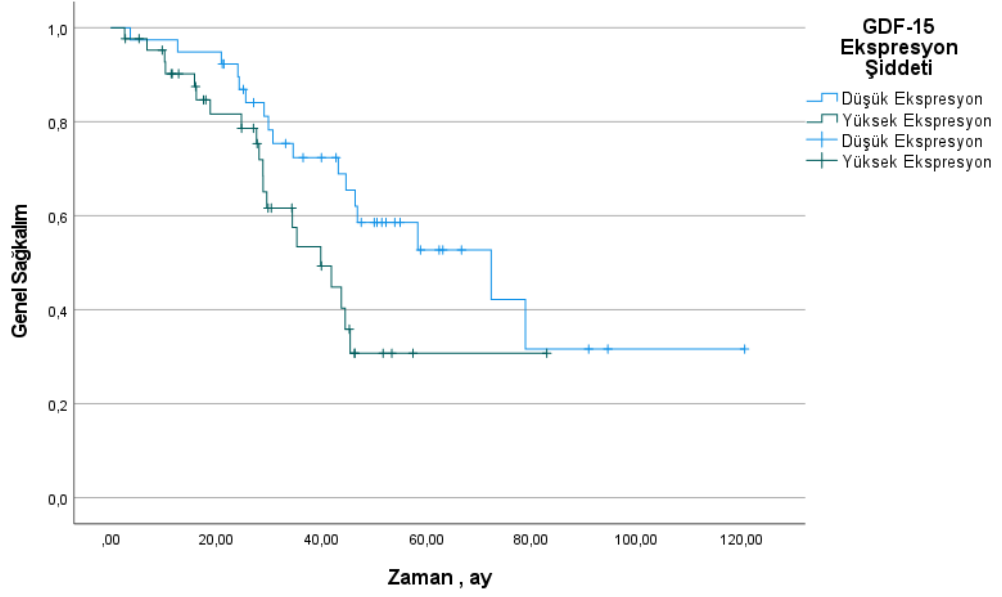
Değişken	Düşük GDF-15 ekspresyonu n=39	Yüksek GDF-15 ekspresyonu n=43	p değeri
Yaş, medyan	64	60	0,460
Yaş aralığı	38–89	38–86	
BMI, medyan	25,81 kg/m ²	28,89 kg/m ²	0,007
BMI aralığı	17,30–43,98	21,72–48,28	
Tam anı CA-125, medyan	977 U/ML	600 U/mL	0,606
CA-125 aralığı	23–12.480	6–34.986	
İlk basamak kür sayısı, medyan	6	6	0,849
Kür sayısı aralığı	4–12	3–12	
ECOG performans durumu			0,746
ECOG 0	9 (%23,1)	11 (%25,6)	
ECOG 1	19 (%48,7)	23 (%53,5)	
ECOG 2	11 (%28,2)	9 (%20,9)	
Sigara öyküsü			0,103
Hiç içmemiş	36 (%92,3)	43 (%100)	
Eski içici	3 (%7,7)	0 (%0)	
BRCA durumu			0,828
BRCA mutant	8 (%20,5)	8 (%18,6)	
BRCA negatif	31 (%79,5)	35 (%81,4)	
Cerrahi zamanlaması			0,602
Upfront debulking cerrahi	27 (%69,2)	32 (%74,4)	
Interval cerrahi	12 (%30,8)	11 (%25,6)	
Tedaviye en iyi yanıt			0,499
Tam yanıt	18 (%46,2)	16 (%38,1)	
Parsiyel yanıt	11 (%28,2)	11 (%26,2)	
Stabil hastalık	5 (%12,8)	11 (%26,2)	
Progresif hastalık	5 (%12,8)	4 (%9,5)	
Objektif yanıt	29 (%74,4)	27 (%64,3)	0,327
Bevacizumab kullanımı			0,808
Evet	18 (%46,2)	21 (%48,8)	
Hayır	21 (%53,8)	22 (%51,2)	
PARP inhibitörü kullanımı			0,549
Evet	3 (%7,7)	5 (%11,6)	
Hayır	36 (%92,3)	38 (%88,4)	
Tedavi öncesi asit durumu			0,666
Asit var	20 (%52,6)	23 (%57,5)	
Asit yok	18 (%47,4)	17 (%42,5)	
Exitus durumu			0,957
Exitus	17 (%43,6)	19 (%44,2)	
Yaşıyor	22 (%56,4)	24 (%55,8)	

Kaplan–Meier yöntemi ile GDF-15 ekspresyon düzeyine göre genel sağkalım karşılaştırıldı. Analizde GDF-15 boyanma şiddeti 0–1 olan hastalar düşük GDF-15 ekspresyon grubu, boyanma şiddeti 2–3 olan hastalar ise yüksek GDF-15 ekspresyon grubu olarak değerlendirildi. Toplam 82 hasta genel sağkalım analizine dahil edildi. İzlem süresince 37 hastada ölüm olayı gerçekleşirken, 45 hasta sansürlendi.

Tüm kohortta medyan genel sağkalım 46,46 ay olarak saptandı (%95 GA, 33,47–59,44). GDF-15 ekspresyon gruplarına göre değerlendirildiğinde, düşük GDF-15 ekspresyon grubunda medyan genel sağkalım 72,31 ay (%95 GA, 35,39–109,24) iken, yüksek GDF-15 ekspresyon grubunda medyan genel sağkalım 39,92 ay (%95 GA, 29,24–50,59) olarak bulundu.

Log-rank analizinde GDF-15 ekspresyon grupları arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0,037$). Yüksek GDF-15 ekspresyonu olan hastalarda genel sağkalım süresi, düşük GDF-15 ekspresyonu olan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha kısaydı. Bu bulgu, tümör dokusunda yüksek GDF-15 ekspresyonunun yüksek dereceli seröz over kanserinde daha kötü genel sağkalım ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Şekil 2. GDF-15 ekspresyon düzeyine göre genel sağkalım eğrileri



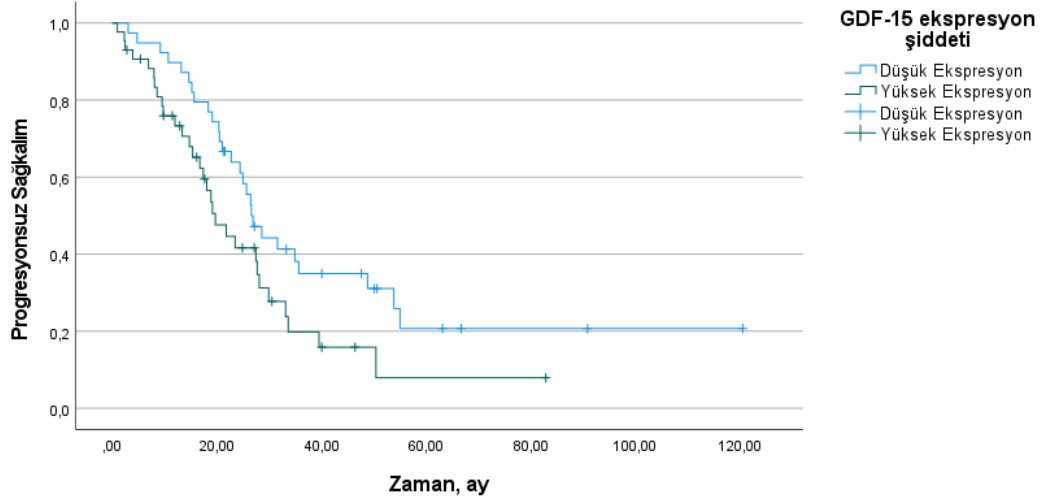
Şekil 2. GDF-15 ekspresyon düzeyine göre genel sağkalımın Kaplan–Meier analizi. GDF-15 boyanma şiddeti 0–1 olan hastalar düşük ekspresyon grubu, boyanma şiddeti 2–3 olan hastalar yüksek ekspresyon grubu olarak sınıflandırıldı. Düşük GDF-15 ekspresyon grubunda medyan genel sağkalım 72,31 ay (%95 GA, 35,39–109,24) iken, yüksek GDF-15 ekspresyon grubunda medyan genel sağkalım 39,92 ay (%95 GA, 29,24–50,59) olarak saptandı. Yüksek GDF-15 ekspresyonu olan hastalarda genel sağkalım anlamlı olarak daha kısa bulundu (log-rank $p = 0,037$).

Kaplan–Meier yöntemi ile GDF-15 ekspresyon düzeyine göre progresyonsuz sağkalım karşılaştırıldı. Analizde GDF-15 boyanma şiddeti 0–1 olan hastalar düşük GDF-15 ekspresyon grubu, boyanma şiddeti 2–3 olan hastalar ise yüksek GDF-15 ekspresyon grubu olarak değerlendirildi. Toplam 82 hasta progresyonsuz sağkalım analizine dahil edildi. İzlem süresince 57 hastada progresyon olayı gerçekleşirken, 25 hasta sansürlendi.

Tüm kohortta medyan progresyonsuz sağkalım 25,66 ay olarak saptandı (%95 GA, 20,64–30,67). GDF-15 ekspresyon gruplarına göre değerlendirildiğinde, düşük GDF-15 ekspresyon grubunda medyan PFS 26,58 ay (%95 GA, 22,43–30,73) iken, yüksek GDF-15 ekspresyon grubunda medyan PFS 19,71 ay (%95 GA, 14,66–24,77) olarak bulundu.

Log-rank analizinde GDF-15 ekspresyon grupları arasında progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0,044$). Yüksek GDF-15 ekspresyonu olan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi, düşük GDF-15 ekspresyonu olan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha kısaydı. Bu bulgu, tümör dokusunda yüksek GDF-15 ekspresyonunun yüksek dereceli seröz over kanserinde daha erken progresyon ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Şekil 3. GDF-15 ekspresyon düzeyine göre progresyonsuz sağkalım eğrileri



Şekil 3. GDF-15 ekspresyon düzeyine göre progresyonsuz sağkalım eğrileri

GDF-15 ekspresyon düzeyine göre progresyonsuz sağkalımın Kaplan–Meier analizi. GDF-15 boyanma şiddeti 0–1 olan hastalar düşük ekspresyon grubu, boyanma şiddeti 2–3 olan hastalar yüksek ekspresyon grubu olarak sınıflandırıldı. Düşük GDF-15 ekspresyon grubunda medyan progresyonsuz sağkalım 26,58 ay (%95 GA, 22,43–30,73) iken, yüksek GDF-15 ekspresyon grubunda 19,71 ay (%95 GA, 14,66–24,77) olarak saptandı. Yüksek GDF-15 ekspresyonu daha kısa progresyonsuz sağkalım ile ilişkiliydi (log-rank $p = 0,044$).

4.4 GENEL SAĞKALIM İÇİN UNİVARIABLE COX REGRESYON ANALİZİ

Genel sağkalım için yapılan univariable Cox regresyon analizinde, yüksek GDF-15 ekspresyonu anlamlı olumsuz prognostik faktör olarak saptandı. Düşük GDF-15 ekspresyon grubu referans alındığında, yüksek GDF-15 ekspresyonu olan hastalarda ölüm riski yaklaşık iki kat daha yüksekti (HR, 2,012; %95 GA, 1,032–

3,921; $p=0,040$). Bu bulgu, Kaplan–Meier analizinde yüksek GDF-15 ekspresyon grubunda izlenen daha kısa genel sağkalım sonucunu desteklemektedir.

ECOG performans durumu da genel sağkalım ile anlamlı ilişkili bulundu. ECOG 0 referans alındığında, ECOG 1 olan hastalarda ölüm riski açısından anlamlı fark saptanmadı (HR, 0,849; %95 GA, 0,351–2,051; $p=0,715$). Buna karşın ECOG 2 olan hastalarda ölüm riski belirgin olarak artmıştı (HR, 3,720; %95 GA, 1,569–8,820; $p=0,003$). ECOG değişkeni model düzeyinde de genel sağkalım ile anlamlı ilişkiliydi ($p<0,001$).

Primer tanı anındaki FIGO evresi genel sağkalım ile anlamlı ilişkili bulunmadı. FIGO evresinin model düzeyindeki p değeri 0,445 idi. Bu bulgu, çalışmaya dahil edilen hastaların tamamının nüks/metastatik hastalık döneminde değerlendirilmiş olması ve FIGO evresinin primer tanı anındaki evreyi yansıtmaması nedeniyle klinik olarak beklenebilir bir sonuç olarak değerlendirildi.

BRCA durumu genel sağkalım ile anlamlı ilişkili bulundu. BRCA mutant grup referans alındığında, BRCA negatif hastalarda ölüm riski daha yüksekti (HR, 12,040; %95 GA, 1,646–88,081; $p=0,014$).

Cerrahi zamanlaması genel sağkalım ile anlamlı ilişkili değildi. Upfront debulking cerrahi ile interval cerrahi arasında ölüm riski açısından anlamlı fark saptanmadı (HR, 0,837; %95 GA, 0,402–1,745; $p=0,636$). Bevacizumab kullanımı da genel sağkalım ile anlamlı ilişkili bulunmadı. Bevacizumab alan hastalar referans alındığında, bevacizumab almayan hastalarda ölüm riski açısından anlamlı fark yoktu (HR, 0,662; %95 GA, 0,333–1,315; $p=0,239$).

Tedavi öncesi asit varlığı genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlılık sınırına yaklaşmakla birlikte anlamlı bulunmadı. Asit olmayan hastalar ile asiti olan hastalar karşılaştırıldığında, asit olmayan grupta ölüm riski daha düşük görünmekteydi (HR, 0,559; %95 GA, 0,281–1,113; p=0,098). Bu bulgu ters yönden yorumlandığında, tedavi öncesi asit varlığı olan hastalarda ölüm riskinin daha yüksek olabileceği ancak bu ilişkinin istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı söylenebilir.

Ekstraperitoneal yayılım genel sağkalım ile anlamlı ilişkili değildi. Ekstraperitoneal yayılım olmayan hastalar ile yayılım olan hastalar karşılaştırıldığında ölüm riski açısından anlamlı fark izlenmedi (HR, 0,749; %95 GA, 0,360–1,559; p=0,440). BMI da genel sağkalım ile ilişkili bulunmadı (HR, 1,005; %95 GA, 0,956–1,056; p=0,845). Tanı anı CA-125 düzeyi de ham sürekli değişken olarak değerlendirildiğinde genel sağkalım ile anlamlı ilişkili değildi (HR, 1,000; %95 GA, 1,000–1,000; p=0,272).

Genel olarak, genel sağkalım için univariable Cox regresyon analizinde yüksek GDF-15 ekspresyonu, ECOG 2 performans durumu ve BRCA negatif durum daha kötü genel sağkalım ile ilişkili bulundu. Diğer klinik ve tedavi ilişkili değişkenler genel sağkalım ile anlamlı ilişki göstermedi.

Tablo 7. Genel sağkalım için univariable Cox regresyon analizi

Değişken	HR	%95 GA	p değeri
GDF-15 ekspresyonu			
Düşük GDF-15 ekspresyonu	Referans		
Yüksek GDF-15 ekspresyonu	2,012	1,032–3,921	0,040
ECOG performans durumu			<0,001
ECOG 0	Referans		
ECOG 1	0,849	0,351–2,051	0,715
ECOG 2	3,720	1,569–8,820	0,003
Primer tanı anı FIGO evresi			0,445
FIGO evre I	Referans		
FIGO evre II	0,643	0,065–6,330	0,705
FIGO evre III	1,179	0,155–8,957	0,873
FIGO evre IV	1,749	0,225–13,571	0,593
BRCA durumu			
BRCA mutant	Referans		
BRCA negatif	12,040	1,646–88,081	0,014
Cerrahi zamanlaması			
Upfront debulking cerrahi	Referans		
Interval cerrahi	0,837	0,402–1,745	0,636
Bevacizumab kullanımı			
Bevacizumab aldı	Referans		
Bevacizumab almadı	0,662	0,333–1,315	0,239
Tedavi öncesi asit durumu			
Asit var	Referans		
Asit yok	0,559	0,281–1,113	0,098
Ekstraperitoneal yayılım			
Var	Referans		
Yok	0,749	0,360–1,559	0,440
BMI	1,005	0,956–1,056	0,845
Tanı anı CA-125	1,000	1,000–1,000	0,272

4.5 GENEL SAĞKALIM İÇİN MULTİVARIABLE COX REGRESYON ANALİZİ

Genel sağkalım için multivariable Cox regresyon modeli, univariable analiz sonuçları ve klinik anlamlılık dikkate alınarak oluşturuldu. Modele GDF-15 ekspresyon grubu, ECOG performans durumu, BRCA durumu ve BMI dahil edildi. Toplam 82 hasta modele alındı; 37 hastada ölüm olayı gerçekleşirken, 45 hasta sansürlendi.

Model genel olarak istatistiksel açıdan anlamlıydı ($\chi^2=35,668$; $df=5$; $p<0,001$). Multivariable analizde yüksek GDF-15 ekspresyonu genel sağkalım için bağımsız olumsuz prognostik faktör olarak saptandı. Düşük GDF-15 ekspresyon grubu referans alındığında, yüksek GDF-15 ekspresyonu olan hastalarda ölüm riski 2,382 kat daha yüksekti (HR, 2,382; %95 GA, 1,176–4,827; $p=0,016$).

ECOG performans durumu da modelde bağımsız prognostik önemini korudu. ECOG 0 referans alındığında, ECOG 1 olan hastalarda ölüm riski açısından anlamlı fark saptanmadı (HR, 0,897; %95 GA, 0,370–2,172; $p=0,809$). Buna karşın ECOG 2 olan hastalarda ölüm riski belirgin olarak artmıştı (HR, 4,353; %95 GA, 1,801–10,521; $p=0,001$).

BRCA durumu da genel sağkalım ile bağımsız ilişkili bulundu. BRCA mutant grup referans alındığında, BRCA negatif hastalarda ölüm riski 10,799 kat daha yüksekti (HR, 10,799; %95 GA, 1,468–79,431; $p=0,019$).

BMI ise multivariable modelde genel sağkalım ile ilişkili bulunmadı (HR, 0,999; %95 GA, 0,948–1,053; p=0,972).

Genel olarak değerlendirildiğinde, yüksek GDF-15 ekspresyonu, ECOG 2 performans durumu ve BRCA negatif durum genel sağkalım için bağımsız kötü prognostik faktörler olarak belirlendi. Özellikle yüksek GDF-15 ekspresyonunun multivariable analizde de anlamlılığını koruması, tümör dokusunda GDF-15 ekspresyonunun yüksek dereceli seröz over kanserinde bağımsız prognostik değer taşıyabileceğini desteklemektedir.

Tablo 8. Genel sağkalım için multivariable Cox regresyon analizi

Değişken	HR	%95 GA	p değeri
GDF-15 ekspresyonu			
Düşük GDF-15 ekspresyonu	Referans		
Yüksek GDF-15 ekspresyonu	2,382	1,176–4,827	0,016
ECOG performans durumu			<0,001
ECOG 0	Referans		
ECOG 1	0,897	0,370–2,172	0,809
ECOG 2	4,353	1,801–10,521	0,001
BRCA durumu			
BRCA mutant	Referans		
BRCA non-mutant/negatif	10,799	1,468–79,431	0,019
BMI	0,999	0,948–1,053	0,972

4.6 PROGRESYONSUZ SAĞKALIM İÇİN UNİVARIABLE COX REGRESYON ANALİZİ

Progresyonsuz sağkalım için yapılan univariable Cox regresyon analizinde, yüksek GDF-15 ekspresyonu anlamlı olumsuz prognostik faktör olarak saptandı. Düşük GDF-15 ekspresyon grubu referans alındığında, yüksek GDF-15 ekspresyonu olan hastalarda progresyon riski 1,712 kat daha yüksekti (HR, 1,712; %95 GA, 1,009–2,906; p=0,046). Bu sonuç, Kaplan–Meier analizinde yüksek GDF-15 ekspresyon grubunda izlenen daha kısa PFS sonucunu desteklemektedir.

Yaş progresyonsuz sağkalım ile anlamlı ilişkili bulunmadı (HR, 0,993; %95 GA, 0,969–1,017; p=0,569). Benzer şekilde BMI da PFS ile ilişkili değildi (HR, 0,994; %95 GA, 0,953–1,036; p=0,779).

ECOG performans durumu PFS ile anlamlı ilişkili bulundu. ECOG 0 referans alındığında, ECOG 1 olan hastalarda progresyon riski açısından anlamlı fark saptanmadı (HR, 0,895; %95 GA, 0,459–1,746; p=0,745). Buna karşın ECOG 2 olan hastalarda progresyon riski anlamlı olarak daha yüksekti (HR, 2,341; %95 GA, 1,137–4,821; p=0,021). ECOG değişkeni model düzeyinde de PFS ile anlamlı ilişkiliydi (p=0,006).

Primer tanı anındaki FIGO evresi PFS ile istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı. FIGO değişkeninin model düzeyindeki p değeri 0,082 idi. Bununla birlikte FIGO evresi arttıkça progresyon riskinde numerik artış izlendi.

BRCA durumu PFS ile anlamlı ilişkili bulunmadı. BRCA mutant grup referans alındığında, BRCA negatif hastalarda progresyon riski istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmamıştı (HR, 1,294; %95 GA, 0,669–2,502; p=0,444).

Cerrahi zamanlaması da PFS ile ilişkili değildi. Upfront debulking cerrahi referans alındığında, interval cerrahi için progresyon riski açısından anlamlı fark saptanmadı (HR, 0,984; %95 GA, 0,557–1,740; p=0,957).

Bevacizumab kullanımı PFS ile anlamlı ilişkili bulundu. Bevacizumab alan hastalar referans alındığında, bevacizumab almayan hastalarda progresyon riski daha düşük görünmekteydi (HR, 0,364; %95 GA, 0,208–0,634; p<0,001).

Tedavi öncesi asit varlığı PFS açısından istatistiksel anlamlılık sınırına yaklaştı ancak anlamlı değildi. Asit varlığı referans alındığında, asit olmayan hastalarda progresyon riski daha düşük görünmekteydi (HR, 0,605; %95 GA, 0,352–1,041; p=0,070).

Ekstraperitoneal yayılım PFS ile anlamlı ilişkili bulundu. Ekstraperitoneal yayılım varlığı referans alındığında, ekstraperitoneal yayılım olmayan hastalarda progresyon riski daha düşüktü (HR, 0,494; %95 GA, 0,273–0,892; p=0,019). Bu bulgu, ekstraperitoneal yayılımın daha yüksek hastalık yükü ve daha kötü PFS ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Tanı anı CA-125 düzeyi ham sürekli değişken olarak değerlendirildiğinde PFS ile anlamlı ilişkili bulundu (p=0,036).

Genel olarak PFS için univariable Cox analizinde yüksek GDF-15 ekspresyonu, ECOG 2 performans durumu, bevacizumab kullanımı,

ekstraperitoneal yayılım ve tanı anı CA-125 düzeyi progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulundu. Ancak ana çalışma hipotezi açısından en önemli bulgu, yüksek GDF-15 ekspresyonunun progresyon riskinde anlamlı artış ile ilişkili olmasıdır.

Tablo 9. Progresyonsuz sağkalım için univariable Cox regresyon analizi

Değişken	HR	%95 GA	p değeri
GDF-15 ekspresyonu			
Düşük GDF-15 ekspresyonu	Referans		
Yüksek GDF-15 ekspresyonu	1,712	1,009–2,906	0,046
Yaş	0,993	0,969–1,017	0,569
ECOG performans durumu			0,006
ECOG 0	Referans		
ECOG 1	0,895	0,459–1,746	0,745
ECOG 2	2,341	1,137–4,821	0,021
Primer tanı anı FIGO evresi			0,082
FIGO evre I	Referans		
FIGO evre II	1,757	0,204–15,127	0,608
FIGO evre III	4,145	0,565–30,403	0,162
FIGO evre IV	5,342	0,712–40,082	0,103
BRCA durumu			
BRCA mutant	Referans		
BRCA non-mutant/negatif	1,294	0,669–2,502	0,444
Cerrahi zamanlaması			
Upfront debulking cerrahi	Referans		
Interval cerrahi	0,984	0,557–1,740	0,957
Bevacizumab kullanımı			
Bevacizumab aldı	Referans		
Bevacizumab almadı	0,364	0,208–0,634	<0,001
Tedavi öncesi asit durumu			
Asit var	Referans		
Asit yok	0,605	0,352–1,041	0,070
Ekstraperitoneal yayılım			
Var	Referans		
Yok	0,494	0,273–0,892	0,019
Tanı anı CA-125	1,000	1,000–1,000	0,036
BMI	0,994	0,953–1,036	0,779

4.7 PROGRESYONSUZ SAĞKALIM İÇİN MULTIVARIABLE COX REGRESYON ANALİZİ

Progresyonsuz sağkalım için multivariable Cox regresyon modeli, univariable analiz sonuçları ve klinik anlamlılık dikkate alınarak oluşturuldu. Modele GDF-15 ekspresyon grubu, ECOG performans durumu, bevacizumab kullanımı ve ekstrapitoneal yayılım durumu dahil edildi. Toplam 82 hasta modele alındı; 57 hastada progresyon olayı gerçekleşirken, 25 hasta sansürlendi.

Model genel olarak istatistiksel açıdan anlamlıydı ($\chi^2=32,898$; $df=5$; $p<0,001$). Multivariable analizde yüksek GDF-15 ekspresyonu progresyonsuz sağkalım için bağımsız olumsuz prognostik faktör olarak saptandı. Düşük GDF-15 ekspresyon grubu referans alındığında, yüksek GDF-15 ekspresyonu olan hastalarda progresyon riski 2,536 kat daha yüksekti (HR, 2,536; %95 GA, 1,405–4,577; $p=0,002$).

ECOG performans durumu da modelde bağımsız prognostik önemini korudu. ECOG 0 referans alındığında, ECOG 1 olan hastalarda progresyon riski açısından anlamlı fark saptanmadı (HR, 0,592; %95 GA, 0,291–1,205; $p=0,148$). Buna karşın ECOG 2 olan hastalarda progresyon riski belirgin olarak daha yüksekti (HR, 2,261; %95 GA, 1,060–4,825; $p=0,035$). ECOG değişkeni model düzeyinde de anlamlıydı ($p=0,001$).

Bevacizumab kullanımı da PFS ile bağımsız ilişkili bulundu. Bevacizumab alan hastalar referans alındığında, bevacizumab almayan hastalarda progresyon riski daha düşük görünmekteydi (HR, 0,385; %95 GA, 0,201–0,738; $p=0,004$).

Ekstraperitoneal yayılım univariable analizde PFS ile ilişkili bulunmuş olsa da, multivariable modelde bağımsız anlamlılığını korumadı. Ekstraperitoneal yayılım varlığı referans alındığında, ekstraperitoneal yayılım olmayan hastalarda progresyon riski daha düşük görünmekle birlikte bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (HR, 0,703; %95 GA, 0,356–1,389; p=0,310).

Genel olarak değerlendirildiğinde, yüksek GDF-15 ekspresyonu ve ECOG 2 performans durumu daha kısa progresyonsuz sağkalım ile bağımsız olarak ilişkili bulundu. Bu sonuç, tümör dokusunda yüksek GDF-15 ekspresyonunun yüksek dereceli seröz over kanserinde yalnızca genel sağkalım için değil, progresyonsuz sağkalım için de bağımsız kötü prognostik belirteç olabileceğini desteklemektedir.

Tablo 10. Progresyonsuz sağkalım için multivariable Cox regresyon analizi

Değişken	HR	%95 GA	p değeri
GDF-15 ekspresyonu			
Düşük GDF-15 ekspresyonu	Referans		
Yüksek GDF-15 ekspresyonu	2,536	1,405–4,577	0,002
ECOG performans durumu			0,001
ECOG 0	Referans		
ECOG 1	0,592	0,291–1,205	0,148
ECOG 2	2,261	1,060–4,825	0,035
Bevacizumab kullanımı			
Bevacizumab aldı	Referans		
Bevacizumab almadı	0,385	0,201–0,738	0,004
Ekstraperitoneal yayılım			
Var	Referans		
Yok	0,703	0,356–1,389	0,310

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, nüks/metastatik dönemde değerlendirilen yüksek dereceli seröz over kanseri (HGSOC) hastalarında tümör dokusundaki GDF-15 ekspresyonunun prognostik önemi araştırılmıştır. Çalışmanın temel bulgusu, yüksek GDF-15 ekspresyonunun hem genel sağkalım (OS) hem de progresyonsuz sağkalım (PFS) açısından daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğunun gösterilmesidir. Kaplan–Meier analizlerinde yüksek GDF-15 ekspresyonuna sahip hastalarda hem OS hem de PFS anlamlı olarak daha kısa bulunmuş; ayrıca multivariable Cox regresyon analizinde GDF-15 ekspresyonu ECOG performans durumu ve BRCA durumu gibi bilinen prognostik faktörlerden bağımsız olarak kötü prognostik belirteç özelliğini korumuştur.

Over kanseri, gelişmiş ülkelerde tüm jinekolojik kanserler arasında önde gelen ölüm nedenidir ve hastaların çoğu, hastalığın pelvis dışına yayılımı ile tanımlanan ileri evre tümörlerle [FIGO evreleme sistemi evre III ve IV] başvurmaktadır. Malign over tümörlerinin %90'ından fazlası epitel kökenli olup, epitelyal over kanseri (EOC) olarak adlandırılır. En sık görülen ve en ölümcül EOC alt tipi yüksek dereceli seröz karsinomdur (HGSC).(43)

GDF-15, transforming growth factor- β (TGF- β) süperaillesinin divergent bir üyesi olup inflamasyon, hücresel stres, hipoksi ve DNA hasarı gibi durumlarda artış gösteren bir sitokindir. Normal dokularda düşük düzeyde eksprese edilirken malignitelerde belirgin olarak artmaktadır. Özellikle epitelyal over kanserinde

yapılan alışmalar, GDF-15'in tümör progresyonu, epitel-mezenkimal geçiş, anjiyogenez ve kemoterapi direnci ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.(39)

Çalışmamızın sonuçları, Staff ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumludur. Söz konusu çalışmada preoperatif plazma GDF-15 düzeylerinin over kanseri hastalarında benign over tümörlerine ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiş; ayrıca yüksek GDF-15 düzeylerinin FIGO evresi ve yaş gibi prognostik faktörlerden bağımsız olarak kötü sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.(40)

Benzer şekilde Zhang ve arkadaşları da epitelyal over kanseri dokularında yüksek GDF-15 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir.(2) Bu veriler, bizim çalışmamızdaki yüksek GDF-15 ekspresyonunun kötü klinik seyir ile ilişkili bulunmasını desteklemektedir.

Literatürde GDF-15'in özellikle ileri evre hastalıkla ilişkili olduğu belirtilmektedir. Zhao ve arkadaşlarının çalışmasında serum GDF-15 düzeylerinin FIGO evresi arttıkça yükseldiği ve lenf nodu metastazı ile anlamlı ilişki gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca yüksek GDF-15 düzeylerinin kemoterapi direnci ve kısa progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır.(41)

Çalışmamızın önemli yönlerinden biri, GDF-15'in yalnızca sağkalım eğrileri üzerinde değil, multivariable analizlerde de bağımsız prognostik önemini korumasıdır. Multivariable Cox analizinde yüksek GDF-15 ekspresyonu OS için yaklaşık 2,4 kat, PFS için ise yaklaşık 2,5 kat artmış risk ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum, GDF-15'in yalnızca hastalık yükünü yansıtan pasif bir belirteç

olmayıp tümör biyolojisinde aktif rol oynayan bir molekül olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle epitel-mezenkimal dönüşüm, tümör hücre migrasyonu, invazyon, anjiyogenez ve immünsüpresif tümör mikroçevresi üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, GDF-15'in tümör progresyonuna doğrudan katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

GDF-15'in tümör progresyonundaki rolüne ilişkin deneysel çalışmalar da klinik bulguları desteklemektedir. Griner ve arkadaşları, GDF-15'in ovarian kanser hücrelerinde proliferasyon ve invazyonu artırdığını göstermiştir. Özellikle PI3K/AKT ve mTOR sinyal yolları üzerinden tümör hücrelerinin büyümesini desteklediği ileri sürülmektedir.(2) Bunun yanında GDF-15'in tümör mikroçevresinde immünsüpresif etkiler oluşturduğu, makrofaj aktivasyonu ve inflamatuvar yanıt üzerinde düzenleyici rol oynadığı düşünülmektedir. Bu mekanizmalar, metastatik hastalıkta gözlenen kötü klinik seyri açıklayabilir.

Yapılan bir başka çalışmada yüksek serum GDF-15 düzeyleri, ileri evre kanser nedeniyle immünoterapi alan hastalarda daha kısa progresyonsuz sağkalım (PFS), daha kısa genel sağkalım (OS) ve artmış kaşeksi riski açısından anlamlı bir belirteç olarak saptanmıştır.(44)

Çalışmamızda dikkat çekici bulgulardan biri de yüksek GDF-15 ekspresyonu ile yüksek BMI arasındaki ilişkidir. Yüksek GDF-15 grubunda BMI anlamlı olarak daha yüksekti. Literatürde GDF-15 genellikle kanser kaşeksisi ve kilo kaybı ile ilişkilendirilmiş olsa da, obezite, kronik inflamasyon ve metabolik stres durumlarında da GDF-15 düzeylerinin arttığı bilinmektedir. Bu nedenle

çalışmamızdaki bulgu, GDF-15'in yalnızca kaşeksi ilişkili değil, aynı zamanda metabolik inflamasyon ile ilişkili bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte BMI'nin multivariable analizde sağkalım ile ilişkili olmaması, prognostik etkinin doğrudan GDF-15 ekspresyonundan kaynaklanabileceğini desteklemektedir.

Önceki çalışmalar, GDF-15 ile over kanserinin çeşitli malign fenotipleri arasında yakın ilişki bulunduğunu ortaya koymuştur ; ancak bu ilişkinin spesifik düzenleyici mekanizmaları henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Ayrıca GDF-15, diyabet gibi çeşitli metabolik hastalıkların patogenezinde önemli rol oynamakta ve lipolizi uyararak malignitelerde kaşeksi gelişimini desteklemektedir.(45)

Bock ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada soluuble GDF-15, over karsinomlu hastalara ait effüzyon örneklerinin tamamında saptanmış olup, effüzyonlardaki soluuble GDF-15'in olası kaynağının tümör hücreleri olduğu düşünülmektedir. Growth differentiation factor-15, over karsinomunda potansiyel bir prognostik biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır.(46)

Epithelial over kanseri kadınlarda jinekolojik kanser ilişkili mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Hastaların büyük çoğunluğu ileri evrede tanı almakta olup bu durum sağkalımı belirgin şekilde azaltmaktadır. Günümüzde standart yaklaşım; optimal sitoredüktif cerrahi ile platin bazlı kemoterapinin kombinasyonundan oluşmaktadır. Ancak son yıllarda hedefe

yönelik tedaviler, PARP inhibitörleri ve immünoterapiler sayesinde tedavi seçenekleri genişlemiştir.

Primer sitoredüktif cerrahinin temel amacı makroskopik rezidüel tümör bırakılmamasıdır. Tam sitoredüksiyonun sağkalım üzerine belirgin olumlu etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle Chi ve arkadaşları, rezidüel tümör miktarının bağımsız prognostik faktör olduğunu bildirmiştir.(47)

Birinci basamak sistemik tedavide karboplatin ve paklitaksel kombinasyonu standart kabul edilmektedir. Bu rejim yüksek yanıt oranlarına sahip olmasına rağmen hastaların büyük kısmında zamanla platin direnci gelişmektedir. Platin dirençli hastalık over kanseri tedavisindeki en önemli problemlerden biridir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu nedenle son yıllarda DNA hasar yanıtı mekanizmaları ve homolog rekombinasyon eksikliği üzerine yoğunlaşmıştır.

BRCA mutasyon durumu açısından değerlendirildiğinde, BRCA negatif hastalarda genel sağkalımın anlamlı olarak daha kötü olduğu gösterilmiştir. BRCA mutant tümörlerin homolog rekombinasyon defekti nedeniyle platin bazlı kemoterapiye ve PARP inhibitörlerine daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Çalışmamızdaki sonuçlar da bu biyolojik avantajı destekler niteliktedir.

Bu alandaki en önemli gelişmelerden biri PARP inhibitörleridir. Olaparib özellikle BRCA mutasyonlu hastalarda dikkat çekici sonuçlar göstermiştir. SOLO-1 çalışmasında olaparib idame tedavisinin progresyon veya ölüm riskini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir.(48)

Anti-anjiyojenik tedaviler de over kanseri yönetiminde önemli yer edinmiştir. Özellikle Bevacizumab kullanımını değerlendiren GOG-218 ve ICON7 çalışmaları, bevacizumab eklenmesinin progresyonsuz sağkalımı artırdığını göstermiştir.(49)

Cerrahi ve kemoterapi alanındaki ilerlemelere rağmen, over kanseri halen en ölümcül malignitelerden biri olmaya devam etmektedir. Bu nedenle hastalığın klinik sonuçlarını iyileştirebilmek amacıyla yeni tedavi yaklaşımlarının uygulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. İmmünoterapinin birçok tümörde etkili olduğu gösterilmiş ve klinik uygulamada yer almaya başlamıştır.(50)

Önceki çalışmalarda özellikle platin bazlı kemoterapiye dirençli olgularda GDF-15 düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Cisplatin tedavisinin özellikle p53 wild-type over kanseri hücrelerinde GDF-15 ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir.(39)

Daisy 1. İzaguirre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada platin bazlı ajanlar tarafından GDF-15 indüksiyonunun p53 bağımlı olduğunu gösterilmiştir. Standart platin-taksan kemoterapisine sıklıkla dirençli olan p53 wild-type over tümörlerine sahip hastalarda GDF-15'in hedeflenmesinin potansiyel olarak faydalı olabileceğini düşündürmektedir.(51)

Tedavi olarak neoadjuvan veya adjuvan immünoterapinin standart tedavi yaklaşımı haline gelmesiyle birlikte, GDF-15 inhibisyonunun hem kanser kaşeksisini azaltması hem de immün kontrol noktası inhibitörlerine (karşı immün kompetansı artırması gibi çift yönlü faydaları, bu yaklaşımı kemoterapi ve/veya

immünoterapi ile birlikte uygulanabilecek cazip bir strateji haline getirmektedir.(52)

Günümüze kadar en umut verici immün kontrol noktası inhibitörleri; T hücreleri üzerinde eksprese edilen sitotoksik T lenfosit antijen-4'ü (CTLA-4) ve PD-1'i ya da belirli immün hücre alt gruplarında eksprese edilen ve tümör hücrelerinde aberan ekspresyon gösteren PD-L1'i hedefleyen antikordur. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış immün kontrol noktası inhibitörleri arasında CTLA-4 antikoru ipilimumab; PD-1 antikoru pembrolizumab ve nivolumab; PD-L1 antikoru ise avelumab, atezolizumab ve durvalumab yer almaktadır.(53)

İmmün kontrol noktası moleküllerini hedefleyen antikordur uygulanan kanser immünoterapileri, birçok kanser türünde klinik etkinlik göstermiş ve kanser tedavisinde belirgin ilerlemeler sağlamıştır. Son dönemde, birçok kanser türü tarafından yüksek miktarda üretilen bir sitokin olan growth differentiation factor-15'in (GDF-15), antitümör immün yanıtı baskıladığı gösterilmiştir. Preklinik kanser modellerinde, GDF-15 blokajının anti-PD-1 aracılı immün kontrol noktası inhibisyonunun etkinliğini sinerjik olarak artırdığı bildirilmiştir.(54)

İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile gerçekleştirilen erken faz klinik çalışmalar, over kanserinde belirli hasta gruplarında klinik yanıt elde edilebildiğini göstermiştir. 2015 ASCO toplantısında sunulan çalışmalarda anti-PD-L1 antikoru avelumab ve anti-PD-1 antikoru pembrolizumab değerlendirilmiştir. Avelumab

uygulanan yoğun şekilde ön tedavi almış 75 over kanseri hastasında hastalık kontrol oranı %54,7 olarak bildirilirken, KEYNOTE-028 çalışmasında pembrolizumab ile hastalık kontrol oranı %34,6 olarak saptanmıştır. Ancak tam yanıt oranlarının oldukça düşük olması, immünoterapinin tek başına yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir.(55)

Mirvetuximab soravtansine (mirvetuximab soravtansine-gynx; Elahere™), ayrılabilir bir bağlayıcı aracılığıyla mikrotübül inhibitörüne konjuge edilmiş folat reseptör α (FR α) hedefli bir antikordan oluşan bir antikor-ilaç konjugatıdır.(56)

İleri evre epitelyal over kanserli (EOC) hastalarda Mirvetuximab soravtansine ile elde edilen erken faz I bulgularında gözlenen umut verici klinik aktivite sinyalleri, platin-dirençli hastalığa sahip tanımlanmış bir genişletilmiş kohortta monoterapi olarak araştırılmasına yol açmıştır. FORWARD II çalışması ayrıca, Mirvetuximab soravtansine'in platin-dirençli epitelyal over kanserinin (EOC) tedavisinde immünoterapi ile kombinasyon halinde kullanım potansiyelini araştırmaktadır.(57)

Son yıllarda biyobelirteç çalışmaları da önem kazanmıştır. Özellikle Growth Differentiation Factor-15 düzeylerinin ileri evre hastalık, metastaz, kemoterapi direnci ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.(58)

6.SONUÇ

Bu çalışmada nüks/metastatik dönemde değerlendirilen yüksek dereceli seröz over kanserli hastalarda tümör dokusundaki GDF-15 ekspresyonunun klinikopatolojik özellikler ve sağkalım üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışma kohortunda hastaların yaklaşık yarısında yüksek GDF-15 ekspresyonu saptanmış ve yüksek ekspresyon grubunun genel sağkalım (OS) ile progresyonsuz sağkalım (PFS) açısından anlamlı derecede daha kötü prognostik özellik gösterdiği ortaya konmuştur.

Kaplan–Meier analizlerinde yüksek GDF-15 ekspresyonu olan hastalarda medyan genel sağkalımın belirgin olarak daha kısa olduğu gösterilmiştir. Düşük GDF-15 ekspresyon grubunda medyan OS 72,31 ay iken, yüksek GDF-15 ekspresyon grubunda 39,92 ay olarak bulunmuştur (log-rank $p=0,037$). Benzer şekilde progresyonsuz sağkalım analizinde de yüksek GDF-15 ekspresyonu daha kısa PFS ile ilişkili bulunmuştur (26,58 aya karşı 19,71 ay; log-rank $p=0,044$). Bu bulgular, GDF-15’in yüksek dereceli seröz over kanserinde kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Cox regresyon analizleri de bu ilişkiyi desteklemiştir. Univariable analizlerde yüksek GDF-15 ekspresyonu hem OS hem de PFS açısından anlamlı kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır. Multivariable analizlerde ise yüksek GDF-15 ekspresyonu; ECOG performans durumu, BRCA durumu ve diğer klinik değişkenlerden bağımsız şekilde hem genel sağkalım hem de progresyonsuz

sağkalım için prognostik önemini korumuştur. Yüksek GDF-15 ekspresyonu olan hastalarda ölüm riski yaklaşık 2,4 kat, progresyon riski ise yaklaşık 2,5 kat artmış bulunmuştur. Bu sonuçlar, GDF-15'in bağımsız prognostik biyobelirteç potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmada ayrıca ECOG 2 performans durumunun hem OS hem de PFS açısından bağımsız kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. BRCA negatif durumunun genel sağkalım üzerinde olumsuz etkisi saptanmış olmakla birlikte, mutant hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle bu bulgunun dikkatli yorumlanması gerekmektedir. Buna karşın yaş, tanı anı FIGO evresi, cerrahi zamanlaması, CA-125 düzeyi ve asit varlığı gibi birçok klinik değişkenin sağkalım üzerine bağımsız etkisi gösterilememiştir.

Klinikopatolojik karşılaştırmalarda yüksek ve düşük GDF-15 ekspresyon grupları arasında anlamlı farklılık gösteren temel değişken BMI olmuştur. Yüksek GDF-15 ekspresyon grubunda BMI anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bunun dışında ECOG performans durumu, BRCA mutasyonu, tedavi yanıtı, bevacizumab kullanımı, PARP inhibitörü kullanımı ve tedavi öncesi asit varlığı açısından gruplar benzer bulunmuştur.

Bu çalışmanın sonuçları, tümör dokusunda yüksek GDF-15 ekspresyonunun yüksek dereceli seröz over kanserinde daha agresif biyolojik davranış ve daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olabileceğini göstermektedir. GDF-15'in yalnızca prognostik bir biyobelirteç olarak değil, aynı zamanda tümör

progresyonu ve tedavi direnci ile ilişkili potansiyel terapötik hedeflerden biri olabileceği düşünülmektedir.

Bununla birlikte çalışmanın retrospektif tasarıma sahip olması, tek merkez verilerine dayanması ve bazı alt gruptaki hasta sayılarının sınırlı olması önemli kısıtlılıklardır. Özellikle BRCA mutant ve PARP inhibitörü kullanan hasta sayısının düşük olması nedeniyle bazı sonuçların geniş hasta serilerinde doğrulanması gerekmektedir. Ayrıca GDF-15'in moleküler mekanizmalarının, kemoterapi direnci ve tümör mikroçevresi ile ilişkilerinin daha ayrıntılı olarak araştırılması gerekmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmamız, yüksek dereceli seröz over kanserinde tümör dokusunda yüksek GDF-15 ekspresyonunun daha kötü genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yüksek GDF-15 ekspresyonu, ECOG performans durumu ve BRCA durumundan bağımsız olarak kötü prognostik faktör özelliğini korumuştur. Bu bulgular GDF-15'in yalnızca prognostik biyobelirteç değil, aynı zamanda potansiyel terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir. GDF-15'in over kanseri biyolojisindeki rolünü ve tedavi yanıtı üzerindeki etkilerini daha iyi ortaya koyabilmek için daha geniş hasta serilerinde, prospektif ve translasyonel çalışmalar gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. Zhang Y, Hua W, Niu L-c, Li S-m, Wang Y-m, Shang L, et al. Elevated growth differentiation factor 15 expression predicts poor prognosis in epithelial ovarian cancer patients. *Tumor Biology*. 2016;37(7):9423-31.
2. Lima CA, Jammal MP, Martins-Filho A, Silveira TP, Micheli DC, Tavares-Murta BM, et al. Stromal growth differentiation factor 15 and its association with ovarian cancer. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2018;83(1):35-9.
3. Barua A, Bitterman P, Abramowicz JS, Dirks AL, Bahr JM, Hales DB, et al. Histopathology of ovarian tumors in laying hens: a preclinical model of human ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2009;19(4):531-9.
4. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *The lancet*. 2014;384(9951):1376-88.
5. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2(1):1-22.
6. Zamwar UM, Anjankar AP, Anjankar A. Aetiology, epidemiology, histopathology, classification, detailed evaluation, and treatment of ovarian cancer. *Cureus*. 2022;14(10).
7. Güzel D, Yıldırım N, Besler A, Akman L, Özdemir N, Zekioğlu O, et al. Over kanserinin epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri. *Ege Tıp Dergisi*. 2019;44-9.
8. Holschneider CH, Berek JS, editors. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Seminars in surgical oncology*; 2000: Wiley Online Library.

9. Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: an overview. *American family physician*. 2009;80(6):609-16.
10. Girolimetti G, Perrone AM, Santini D, Barbieri E, Guerra F, Ferrari S, et al. BRCA-associated ovarian cancer: from molecular genetics to risk management. *BioMed research international*. 2014;2014(1):787143.
11. Davis A, Tinker AV, Friedlander M. "Platinum resistant" ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecologic oncology*. 2014;133(3):624-31.
12. Burges A, Schmalfeldt B. Ovarian cancer: diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2011;108(38):635.
13. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S, editors. Ovarian cancer: an integrated review. *Seminars in oncology nursing*; 2019: Elsevier.
14. Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong FO, Narod SA, Akbari MR. CA125 and ovarian cancer: a comprehensive review. *Cancers*. 2020;12(12):3730.
15. Arora T, Mullangi S, Lekkala MR. Ovarian cancer. 2021.
16. Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P. Ovarian cancer, the revised FIGO staging system, and the role of imaging. *American Journal of Roentgenology*. 2016;206(6):1351-60.
17. Cortez AJ, Tudrej P, Kujawa KA, Lisowska KM. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2018;81(1):17-38.
18. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(3):183-203.
19. Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer. *bmj*. 2020;371.

20. Schmid BC, Oehler MK. New perspectives in ovarian cancer treatment. *Maturitas*. 2014;77(2):128-36.
21. Pignata S, Cecere SC, Du Bois A, Harter P, Heitz F. Treatment of recurrent ovarian cancer. *Annals of Oncology*. 2017;28:viii51-viii6.
22. Pignata S, Pisano C, Di Napoli M, Cecere SC, Tambaro R, Attademo L. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 2019;125:4609-15.
23. Chien J, Kuang R, Landen C, Shridhar V. Platinum-sensitive recurrence in ovarian cancer: the role of tumor microenvironment. *Frontiers in oncology*. 2013;3:251.
24. Pfisterer J, Ledermann JA, editors. Management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Seminars in oncology*; 2006: Elsevier.
25. Kurnit KC, Fleming GF, Lengyel E. Updates and new options in advanced epithelial ovarian cancer treatment. *Obstetrics & Gynecology*. 2021;137(1):108-21.
26. Washington CR, Richardson DL, Moore KN. Olaparib in the treatment of ovarian cancer. *Future oncology*. 2019;15(30):3435-49.
27. Desai A, Xu J, Aysola K, Qin Y, Okoli C, Hariprasad R, et al. Epithelial ovarian cancer: An overview. *World journal of translational medicine*. 2014;3(1):1.
28. Molecular mechanisms of cisplatin resistance.
29. Ozols R. Treatment goals in ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer*. 2005;15:3-11.
30. Mantia-Smaldone GM, Corr B, Chu CS. Immunotherapy in ovarian cancer. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2012;8(9):1179-91.

31. Yang C, Xia B-R, Zhang Z-C, Zhang Y-J, Lou G, Jin W-L. Immunotherapy for ovarian cancer: adjuvant, combination, and neoadjuvant. *Frontiers in immunology*. 2020;11:577869.
32. Ghisoni E, Morotti M, Sarivalasis A, Grimm AJ, Kandalaft L, Laniti DD, et al. Immunotherapy for ovarian cancer: towards a tailored immunophenotype-based approach. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2024;21(11):801-17.
33. Ding L, Kim H-J, Wang Q, Kearns M, Jiang T, Ohlson CE, et al. PARP inhibition elicits STING-dependent antitumor immunity in Brca1-deficient ovarian cancer. *Cell reports*. 2018;25(11):2972-80. e5.
34. Siminiak N, Czepczyński R, Zaborowski MP, Iżycki D. Immunotherapy in ovarian cancer. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2022;70(1):19.
35. Porter R, Matulonis UA. Immunotherapy for ovarian cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2022;20(4):240-53.
36. Ghisoni E, Imbimbo M, Zimmermann S, Valabrega G. Ovarian cancer immunotherapy: turning up the heat. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(12):2927.
37. Kong B, Zheng W. Mirvetuximab soravtansine: current and future applications. *Journal of Hematology & Oncology*. 2025;18(1):33.
38. Tan DS, Agarwal R, Kaye SB. Mechanisms of transcoelomic metastasis in ovarian cancer. *The lancet oncology*. 2006;7(11):925-34.
39. Wischhusen J, Melero I, Fridman WH. Growth/differentiation factor-15 (GDF-15): from biomarker to novel targetable immune checkpoint. *Frontiers in immunology*. 2020;11:951.

40. Staff AC, Bock AJ, Becker C, Kempf T, Wollert KC, Davidson B. Growth differentiation factor-15 as a prognostic biomarker in ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2010;118(3):237-43.
41. Zhao D, Wang X, Zhang W. GDF15 predict platinum response during first-line chemotherapy and can act as a complementary diagnostic serum biomarker with CA125 in epithelial ovarian cancer. *BMC cancer*. 2018;18(1):328.
42. Spanopoulou A, Gkretsi V. Growth differentiation factor 15 (GDF15) in cancer cell metastasis: from the cells to the patients. *Clinical & experimental metastasis*. 2020;37(4):451-64.
43. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2019;29(4):728-60.
44. Akdogan O, Turkmen S, Uyar GC, Yucel KB, Tufekci B, Gurler F, et al. Impact of serum GDF-15 and IL-6 on immunotherapy response in cancer: a prospective study. *Cancers*. 2024;16(24):4146.
45. Wang C, Ou Z, Deng H, Zhang Y, Li X, Wang X, et al. GDF15 drives de novo lipogenesis and contributes to ovarian cancer metastasis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2025;1871(6):167868.
46. Bock AJ, Stavnes HT, Kempf T, Trope CG, Berner A, Davidson B, et al. Expression and clinical role of growth differentiation factor-15 in ovarian carcinoma effusions. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2010;20(9):1448-55.

47. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis.
48. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer.
49. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer.
50. Immunotherapy in Ovarian Cancer.
51. Izaguirre DI, Ng C-W, Kwan S-Y, Kun EH, Tsang YT, Gershenson DM, et al. The role of GDF15 in regulating the canonical pathways of the tumor microenvironment in wild-type p53 ovarian tumor and its response to chemotherapy. *Cancers*. 2020;12(10):3043.
52. Sugiyama K, Starling N, Chau I. New Horizons with Growth Differentiation Factor 15 in Oncology: From Cancer Cachexia and Tumour Immunity to Novel Therapeutic Strategies. *Current Oncology*. 2025;32(11):604.
53. immunotherapy for Ovarian Cancer: Adjuvant, Combination, and Neoadjuvant.
54. Immunotherapeutic approaches to ovarian cancer treatment
55. Neutralizing GDF-15 can overcome anti-PD-1 and anti-PD-L1 resistance in solid tumours
56. Heo Y-A. Mirvetuximab soravtansine: first approval. *Drugs*. 2023;83(3):265-73.
57. Moore KN, Martin LP, O'Malley DM, Matulonis UA, Konner JA, Vergote I, et al. A review of mirvetuximab soravtansine in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer. *Future Oncology*. 2017;14(2):123-36.
58. Growth differentiation factor-15 as a prognostic biomarker in ovarian cancer.

8.EKLER

8.1 ETİK KOMİSYON ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 03.11.2025-E.1373170



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Etik Komisyonu



Sayı : E-77082166-302.08.01-1373170
Konu : Bilimsel ve Eğitim Amaçlı

03.11.2025

Sayın Prof. Dr. Uğur COŞKUN
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu Uğur COŞKUN, Büşra TÜFEKÇİ ve Betül ÖĞÜT'ten oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı **Arş. Gör. Büşra TÜFEKÇİ**'nin uzmanlık tez çalışması olan "*Metastatik Over Kanseri Retrospektif Olarak Tümör Dokusunda GDF-15 Düzeyinin Prognostik Öneminin Değerlendirilmesi*" başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Komisyonumuzun **21.10.2025** tarih ve **16** sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Araştırma Kod No: 2025 -1811

Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Komisyon Başkanı

9.ÖZGEÇMİŞ



T.C:
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
ÖZGEÇMİŞ FORMU

A.KİŞİSEL BİLGİLER

A.1	Adı ve Soyadı: Büşra Tüfekçi
A.2	Görev yeri: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
A.3	İletişim bilgileri: e-mail adresi:xxxxxxxxxxx Cep Tlf: xxxxxxxxxx Kurum Tlf: xxxxxxxx

B.EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1	Mezun olduğu Üniversite/Fakülte: Nevzat Karalp Anadolu Lisesi 2014 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi, halen devam ediyor
B.2	Akademik unvan (varsa): Araştırma Görevlisi

C.YAYINLAR: Çalışma konusu ya da alanındaki başlıca eserleri (En fazla 5 esere yer verilmelidir):

Akdogan O, Turkmen S, Uyar GC, Yucel KB, Tufekci B, Gurler F, Yazici O, Ozdemir N, Ozet A, Karakaya C, Sutcuoglu O. Impact of Serum GDF-15 and IL-6 on Immunotherapy Response in Cancer: A Prospective Study. *Cancers (Basel)*. 2024 Dec 12;16(24):4146. doi: 10.3390/cancers16244146. PMID: 39766045; PMCID: PMC11674841.

Tüfekçi, B., Kardaş, R.C., Öğüt, B. *et al.* IgA nephropathy with rheumatoid arthritis related to adalimumab. *CEN Case Rep* **15**, 82 (2026). <https://doi.org/10.1007/s13730-025-01078-y>

Boyacı Dünder, Nazlıhan, Kamil İnci, Büşra Tüfekçi, Gulbin Aygencel, and Melda Türkoğlu. 2025. “Determinants of ICU Outcomes in Fully Active Patients Before Critical Illness”. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 78 (3): 177-86. <https://doi.org/10.65092/autfm.1728643>.