

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**MEKANOSENSİTİF PİEZO 1 VE PİEZO 2
KANALLARININ ENDOMETRİUM
KANSERİ VE OVER KANSERİ İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Aysun TAVACI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Emsal Pınar Topdağı Yılmaz

ERZURUM-2023

ONAY

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığının 27.04.2022 tarih ve 2200130733 sayılı “Mekanosensitif Piezo 1 ve Piezo 2 Kanallarının Endometrium Kanseri ve Over Kanseri ile İlişkisinin İncelenmesi” konulu tezimizle ilgili Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığınca düzenlenen oturumda tez ile ilgili yazımız görüşülmüş olup; 21.02.2022 tarih ve karar no: 05 ile tezimiz kabul edilmiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 24.02.2022 tarih B.30.2.ATA.0.01.00/276 sayılı yazısıyla tarafımıza bildirilmiştir.



İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	viii
TEŞEKKÜR	x
ÖZET	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kanser.....	4
2.2. Jinekolojik Kanserler.....	5
2.3. Endometrium Kanseri	6
2.4. Endometrium Kanserinin Epidemiyolojisi.....	7
2.5. Endometrium Kanserinin İnsidans ve Mortalitesi.....	8
2.5.1. Sosyoekonomik ve Irksal Farklılıklar	8
2.6. Endometrium Kanserinin Risk Faktörleri	9
2.7. Endometrium Kanserinin Sınıflandırılması ve Histopatolojisi	10
2.8. Endometrium Kanserinin Değerlendirme ve Teşhisi	11
2.9. Endometrium Kanserinin Tedavisi.....	12
2.9.1. Cerrahi Yönetim ve Evreleme.....	12
2.9.2. Erken Evre Endometrium Kanseri için Adjuvan Tedavi	13
2.9.3. Lenf Nodu Pozitif Endometrium Kanseri için Adjuvan Tedavi	14
2.10. Over Kanseri	15
2.11. Over Kanseri Epidemiyolojisi.....	15
2.12. Over Kanseri için Ana Risk Faktörleri.....	16
2.13. Over Kanserinin Sınıflandırılması	16
2.14. Over Kanserinin Histopatolojisi.....	17
2.15. Over Kanserinin Değerlendirme ve Teşhisi	18
2.16. Over Kanserinin Tedavisi.....	19
2.16.1. Over Kanserinde Tümör Küçültme Ameliyatı	20
2.16.2. Over Kanserinde Neoadjuvan Tedavi ve Kemoterapötik Ajanlar	20

2.16.3. Over Kanserinde İntraperitoneal Kemoterapi	21
2.16.4. Over Kanserinde D Vitamini.....	21
2.17. İyon Kanalları.....	21
2.18. Mekanosensitif İyon Kanalları	22
2.19. Piezo 1 Mekanosensitif İyon Kanalı	22
2.20. Piezo 1 ve Kanserler.....	23
2.21. Piezo 2 Mekanosensitif İyon Kanalı	25
2.22. Piezo 2 ve Kanserler.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	27
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	27
3.2. Kullanılan Materyal ve Cihazlar	27
3.3. Hasta Patoloji Numunelerinin Toplanması	28
3.4. Hasta Dokularından Total RNA Eldesi.....	28
3.5. Total RNA'dan cDNA Elde Edilmesi.....	29
3.6. Real Time PCR.....	29
3.7. İstatiksel Analiz.....	30
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	31
4.1. Endometrium Kanseri Hasta Yaşı ve Patoloji Özellikleri.....	31
4.2. Endometrium Kanseri Dokusunda Piezo 1 mRNA Ekspresyonu	32
4.3. Endometrium Kanseri Dokusunda Piezo 2 mRNA Ekspresyonu	33
4.4. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Yaş Korelasyonu	34
4.5. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Lenfovasküler İnvazyon Korelasyonu.....	35
4.6. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Myometrial İnvazyon Derinliği Korelasyonu	36
4.7. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Nükleer Grade Korelasyonu	37
4.8. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve MMR Genleri Ekspresyon Kaybı Korelasyonu	38
4.9. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Tümör Hacmi Korelasyonu	39

4.10. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve p53 Korelasyonu	40
4.11. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve ER Pozitifliği Korelasyonu	41
4.12. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve PR Pozitifliği Korelasyonu	42
4.13. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Histolojik Grade Korelasyonu.....	43
4.14. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Endometrium Kanseri Evresi İlişkisi	44
4.15. Over Kanseri Hasta Yaşı ve Patoloji Özellikleri.....	45
4.16. Over Kanseri Dokusunda Piezo 1 mRNA Ekspresyonu	46
4.17. Over Kanseri Dokusunda Piezo 2 mRNA Ekspresyonu	47
4.18. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Yaş Korelasyonu ...	48
4.19. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Lenfovasküler İnvazyon Korelasyonu.....	49
4.20. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Preoperatif CA 125 Korelasyonu	50
4.21. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Metastatik Lenf Nodu Varlığı Korelasyonu	51
4.22. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Tümör Hacmi Korelasyonu	52
4.23. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Nekroz Varlığı Korelasyonu	53
4.24. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Malign Asit Varlığı Korelasyonu	54
4.25. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Perinöral İnvazyon Varlığı Korelasyonu	55
4.26. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Over Kanseri Evresi İlişkisi	56
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	62
KAYNAKLAR	63

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışma kapsamında kullanılan kimyasallar ve kitler.....	27
Tablo 2. Çalışma kapsamında kullanılan sarf malzemeler ve cihazlar	27
Tablo 3. PCR Çalışmasında Kullanılan Primerler ve Dizilimleri	30
Tablo 4. Endometrium Kanseri Hasta Yaşı ve Patoloji Özellikleri.....	31
Tablo 5. Over Kanseri Hasta Yaşı ve Patoloji Özellikleri.....	45



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Endometrium Kanseri Rölatif Piezo 1 mRNA Ekspresyonu.....	32
Şekil 2. Endometrium Kanseri Rölatif Piezo 2 mRNA Ekspresyonu.....	33
Şekil 3. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Yaş Korelasyonu.....	34
Şekil 4. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Lenfovasküler İnvazyon Korelasyonu.....	35
Şekil 5. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Myometrial İnvazyon Derinliği Korelasyonu	36
Şekil 6. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Nükleer Grade Korelasyonu.....	37
Şekil 7. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve MMR Genleri Ekspresyon Kaybı Korelasyonu	38
Şekil 8. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Tümör Hacmi Korelasyonu.....	39
Şekil 9. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve p53 Korelasyonu.....	40
Şekil 10. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve ER Pozitifliği Korelasyonu.....	41
Şekil 11. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve PR Pozitifliği Korelasyonu.....	42
Şekil 12. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Histolojik Grade Korelasyonu.....	43
Şekil 13. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Endometrium Kanser Evresi İlişkisi.....	44
Şekil 14. Over Kanseri Rölatif Piezo 1 mRNA Ekspresyonu.....	46
Şekil 15. Over Kanseri Rölatif Piezo 2 mRNA Ekspresyonu.....	47
Şekil 16. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Yaş Korelasyonu.....	48
Şekil 17. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Lenfovasküler İnvazyon Korelasyonu.....	49
Şekil 18. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Preoperatif CA 125 Korelasyonu.....	50
Şekil 19. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Metastatik Lenf Nodu Varlığı Korelasyonu	51
Şekil 20. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Tümör Hacmi Korelasyonu.....	52

Şekil 21. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Nekroz Varlığı	
Korelasyonu.....	53
Şekil 22. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Malign Asit Varlığı	
Korelasyonu.....	54
Şekil 23. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Perinöral İnvazyon Varlığı	
Korelasyonu.....	55
Şekil 24. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Over Kanseri Evresi	
İlişkisi	56



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

Kısaltmalar

mRNA	: Mesajcı Ribonükleik asid
cDNA	: Tamamlayıcı Deoksiribonükleik asid
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
TGCA	: Kanser Genom Atlası Programı
KAH	: Kompleks Atipik Hiperplazi
RIA	: Rahim içi araç
MLH1	: MutL protein homolog 1
MSH2	: MutS homolog 2
MSH6	: MutS homolog 6
PIK3R1	: Fosfatidilinositol 3-kinaz düzenleyici alt birim alfa
HER2	: İnsan epidermal büyüme faktörü 2
IGF1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
mTOR:	: Rapamisinin memelilere özgü hedefi
PMS2	: Protein uyuşmazlığı onarımı sistem bileşeni homolog 2
PTEN	: Protein tirozin fosfataz ve tensin homoloğu
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
PARP	: Poli (ADP-riboz) polimeraz
CA125	: Kanser antijeni 125
ATP	: Adenozin trifosfat

Simgeler

°C	: Santigrat derece
µg	: Mikrogram
µl	: Mikrolitre
dk	: Dakika
g (RCF)	: Göreceli santrifüj kuvveti
g	: Gram
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
%	: Yüzde



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak beni yetiştiren, büyük bir sabır ve özveri ile tüm cerrahi ve bilimsel tecrübelerini paylaşan, hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocalarım; en başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Yakup KUMTEPE olmak üzere, Prof. Dr. Metin İNGEÇ, Prof. Dr. Bünyamin BÖREKÇİ, Prof. Dr. Ragıp Atakan AL, Dr. Öğr. Üyesi Gamze Nur CİMİLLİ ŞENOC AK ve Doç. Dr. Ömer Erkan YAPÇA'ya; uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin oluşumundan tamamlanmasına kadar geçen süreçte, bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Emsal Pınar TOPDAĞI YILMAZ'a; içerisinde bulunmaktan, beraber çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesinde bulunan tüm asistan arkadaşlarıma; tez çalışmamı proje olarak kabul eden ve maddi olarak destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi'ne SONSUZ TEŞEKKÜR EDERİM.

ÖZET

Mekanosensitif Piezo 1 ve Piezo 2 Kanallarının Endometrium Kanseri ve Over Kanseri ile İlişkisinin İncelenmesi

Amaç: Mekanosensitif Piezo 1 ve Piezo 2 kanallarının endometrium kanseri ve over kanserindeki relatif mRNA ekspresyonlarının belirlenmesi; endometrium kanseri ve over kanseri teşhisinde potansiyel bir belirteç olup olmadıklarını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde opere edilmiş over kanseri ve endometrium kanseri hastalarına ait patoloji bloklarından ve sağlıklı over ve endometrium dokusu içeren bloklardan kesitler alındı. Alınan kesitler patoloji bloklarından RNA eldesine uygun bir kit kullanılarak total RNA izolasyonu yapıldı. Takiben elde edilen RNA'lardan cDNA sentezi yapıldı. Piezo 1 ve Piezo 2 gen ekspresyonları Real Time PCR (qPCR) yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: Endometrium kanseri dokusunda hem Piezo 1'in hem de Piezo 2'nin normal endometrium dokusuna göre anlamlı derecede ekspresyon artışı gösterdiği gözlemlendi. Tümör hacmi, lenfovasküler invazyon ve p53 ekspresyonu ile Piezo 1 ekspresyonları arasında yapılan pearson korelasyon testlerine göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktaydı. Over kanseri dokusunda hem Piezo 1'in hem de Piezo 2'nin normal over dokusuna göre anlamlı derecede ekspresyon artışı gösterdiği gözlemlendi. Yapılan Pearson korelasyon testlerine göre istatistiksel olarak anlamlı çıkan bir patoloji özelliği olmamasına rağmen preoperatif Piezo 1 ve Piezo 2 ekspresyonları bazı patolojik değerler ile zayıf-orta ve orta derecede korelasyon vermiştir.

Sonuç: Piezo 1 ve Piezo 2 ekspresyonlarının endometrium kanseri ve over kanserinde sağlıklı dokulara göre ekspresyon artışı ile beraber çeşitli klinik belirteç, klinik durumlar ve patolojik bazı özelliklerle de korelasyon içinde olduğu görülmüştür. Piezo 1 ve Piezo 2 endometrium kanseri ve over kanseri için henüz çok erken olsa da bir biyobelirteç olmaya ve bir prognostik faktör olmaya adaydır.

Anahtar Kelimeler: Endometrium Kanseri, Over Kanseri, Piezo 1, Piezo 2

ABSTRACT

Investigation of the Relationship of Mechanosensitive Piezo 1 and Piezo 2 Channels with Endometrial Cancer and Ovarian Cancer

Aim: To determine whether mechanosensitive Piezo 1 and Piezo 2 channels are a potential marker in the diagnosis of endometrial cancer and ovarian cancer by determining the relative mRNA expressions in endometrial cancer and ovarian cancer.

Materials and methods: Sections were taken from pathology blocks of ovarian and endometrial cancer patients who were operated on at Atatürk University Training and Research Hospital, and from pathology blocks containing healthy ovarian and endometrial tissue. Total RNA isolation was performed using a kit suitable for RNA extraction from the sections taken from the pathology blocks. Subsequently, cDNA synthesis was performed from the obtained RNAs. Piezo 1 and Piezo 2 gene expressions were determined by Real Time PCR (qPCR) method.

Results: It was observed that both Piezo 1 and Piezo 2 showed a significant increase in expression in endometrial cancer tissue compared to normal endometrial tissue. There was a statistically significant correlation between tumor volume, lymphovascular invasion and p53 expression and Piezo 1 expressions according to the pearson correlation tests. It was observed that both Piezo 1 and Piezo 2 showed a significant increase in expression in ovarian cancer tissue compared to normal ovarian tissue. Although there was no statistically significant pathology feature according to Pearson correlation tests, preoperative Piezo 1 and Piezo 2 expressions showed weak-moderate and moderate correlations with some pathological values.

Conclusion: It has been observed that Piezo 1 and Piezo 2 expressions are correlated with various clinical markers, clinical conditions and some pathological features, together with an increase in expression in endometrial cancer and ovarian cancer compared to healthy tissues. Piezo 1 and Piezo 2 are candidates for being a biomarker and a prognostic factor for endometrial cancer and ovarian cancer, although it is still very early.

Keywords: Endometrial Cancer, Ovarian Cancer, Piezo 1, Piezo 2

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Jinekolojik kanserler günümüz dünyasının en büyük sağlık problemlerindendir(1, 2). Başta over, endometrium ve servikal kanser olmak üzere jinekolojik maligniteler, küresel çapta kadın sağlığını ciddi şekilde olumsuz olarak etkilemekte ve global kanser yükünü önemli ölçüde artırmaktadır(1-3).

Endometrium kanseri, dünya çapında artan bir insidans ve hastalıkla ilişkili mortalite ile uterusun iç epitel tabakasının bir malignitesidir(4). En çok görülen altıncı kadın kanseri olan endometrium kanserinin 2020 yılındaki insidansı dünya çapında 417.336 olarak kayıtlara geçmiştir(5). Vakaların çoğu 65 ila 75 yaşları arasında görülmektedir(6). Irksal farklılıklar, sosyoekonomik ve coğrafi farklılıklar endometrium kanseri insidansı ve mortalitesinin önemli belirleyicileridir. Hastaların %67'si, 5 yıllık genel sağkalımı %81 olan erken evre hastalıkla başvursa da, evre IVA ve IVB endometrium kanseri için 5 yıllık sağkalım sırasıyla yalnızca %17 ve %15'tir(7).

Endometrium kanserinin klinik yönetimi zorlu olmaya devam etse de, genetik çeşitliliğin yanı sıra bu hastalığın çeşitli patojenik durumlarının itici güçlerinin moleküler ve patofizyolojik açıdan daha derinden anlaşılması, bu karmaşık malignitede terapötik kesinliği artırma çabasıyla farklı yönetim yaklaşımlarının geliştirilmesine de yol açmıştır(8). Yapılan birçok çalışma endometrium kanseri altında yatan moleküler patofizyolojiyi açıklamaya çalışmıştır(9-11). Bu çalışmalar endometrium kanseri üzerine yapılacak yeni moleküler bazlı çalışmalar için de araştırmacılara teşvik mahiyetindedir.

Bir zamanlar tek bir antite olarak düşünülmesine rağmen over kanseri tanımlanabilir farklı risk faktörleri, orijin hücreleri, moleküler bileşimleri, klinik özellikleri ve tedavileri olan en az beş farklı histolojik alt tipe bölünebilen bir malignitedir. Over kanseri küresel bir sorundur, tipik olarak geç bir aşamada teşhis edilir ve etkili bir tarama stratejisi de bulunmamaktadır(12).

Over kanseri, jinekolojik kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biridir(13). Semptomlar genellikle spesifik değildir, bu nedenle erken tanıyı engellemektedir. Bu sebeple çoğu kadın ancak ileri evre hastalık ile klinisyenlerin karşısına gelebilmektedir(14). Over kanseri hastalarının tanı konulduğunda ortalanca yaşı 63'tür; ancak, yüksek risk faktörleri olan kadınlara daha erken teşhis konulabilir. Aile öyküsü önemli bir risk faktörüdür; birinci derece akrabasında hastalık öyküsü olan bir kadında risk dört kat artarken, ikinci derece akrabada

yumurtalık kanseri olan bir kadında iki kat daha fazla risk vardır(15, 16). Over kanseri teşhisi konulan kadınların sadece %42'si teşhisten sonraki son beş yılı yaşayabilmektedir(14).

Bu sebeplerden dolayı over kanserinin tedavisinin etkinliği ne kadar önemliyse, ileri evrelere kadar neredeyse semptomsuz ilerleyen bu kanser için erken bir biyobelirteç ve diagnostik faktör bulmak da bir o kadar önem arz etmektedir. Yapılan birçok çalışma ile birlikte hem over kanserinin moleküler patofizyolojisi aydınlatılmaya çalışılmakla beraber over kanseri için terapötik hedef, prognostik faktör ve biyobelirteç adaylarını belirleme yolunda önemli adımlar atılmıştır(17-19).

2013 yılında Ardem Patapoutian'ın basınca duyarlı iyon kanalı ailesi Piezo'yu keşfetmesiyle başlayan serüven 2021 yılında Nobel ödülü almasıyla taçlandı(20, 21). Nobel ödüllü Piezo iyon kanalı ailesi mekanotransdüksiyon sürecinde bir mekanosensör olan mekanosensitif iyon kanalı olarak görev yapmaktadırlar(22).

Piezo 1 iyon kanalı, yüksek ekspresyon ile özellikle akciğer, mesane ve deri gibi duyuusal olmayan dokularda bulunur; aksine, Piezo 2 iyon kanalı ağırlıklı olarak dorsal kök ganglion duyu nöronları ve Merkel hücreleri gibi duyuusal dokularda bulunmaktadır(23). Ayrıca Piezo iyon kanalları, eritrosit hacim regülasyonu, hücre bölünmesi ve doğal immünite dahil olmak üzere çeşitli patolojik ve fizyolojik süreçlerle ilişkilendirilmiştir(24-26). Ayrıca Piezo kanalı mutasyonları, otozomal resesif konjenital lenfatik displazi, kalıtsal kserositoz ve perinatal solunum sıkıntısı ile birlikte kas atrofisinin otozomal resesif sendromu gibi birçok kalıtsal insan hastalığı ile ilişkilidir(27-29). Piezo 1 ve Piezo 2 proteinlerinin yapısal özelliklerini, fizyolojik önemini ve biyofiziksel özelliklerini karakterize etmeye yönelik önemli ilerlemeler kaydedilmiştir(22).

Diğer önemli bir konu kanser ve mekanotransdüksiyon ilişkisidir(30). Hücre içi sinyal yollarını başlatmak için fiziksel işaretlerin mekanotransdüksiyonu yakın zamanda birçok kanser türünde belgelenmiştir ve iyon kanallarının veya protein kinazların aktivasyonu gibi akut değişikliklerden, hücre fenotipindeki uzun vadeli değişikliklere kadar geniş bir etki yelpazesi gözlenmiştir(30).

Mekanotransdüksiyonun kanser üzerindeki bilinen etkileri ve Piezo proteinlerinin çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlar ve çeşitli kalıtsal hastalıklarla da ilişkisinin gösterilmesi Piezo 1 ve Piezo 2 iyon kanallarının çeşitli kanserler üzerine çalışılmasını sağlamıştır. Piezolar gerilebilir Ca^{2+} geçirgen iyon kanallarıdır; bu nedenle birçok transforme kanser hücresinde meydana geldiği gibi ekspresyon seviyelerinin düzensizleşmesi kalsiyum

sinyal yollarını kritik olarak etkilemektedir(31). Hücre içi Ca^{2+} seviyelerindeki değişiklikler, tümör oluşumu ve kanser progresyonu için önemli olanlar da dahil olmak üzere hücrel süreçleri kontrol eden birkaç sinyal yolunu modüle eder(32).

Piezo 1'in gastrik kanserde ekspresyon artışına sahip olduğu; mide kanserinin migrasyon, invazyon ve proliferasyonunda rol aldığı(33, 34), meme kanserinde ekspresyonunun arttığı ve kanser migrasyonunda önemli bir eleman olduğu(35), prostat kanserinde Piezo 1 ekspresyon artışı olduğu; kanser migrasyonun ve proliferasyonunda görev aldığı(36), gliomada ekspresyon artışı görüldüğü ve kanser proliferasyonuna katkı sağladığı(37), osteosarkomda onkosupresör gen olarak çalıştığı(38), yumuşak doku tümörlerinden sinoviyal sarkomda upregüle olduğu ve tümör migrasyonunda görev aldığı(39) ve akciğer kanserinde ekspresyonunun azaldığı ve onkosupresör olarak görev alan bir protein olduğu(40-42) yapılan çalışmalarla gözlemlenmiştir.

Piezo 2'nin meme kanserinde ekspresyonunun arttığı ve kanser migrasyonunda, invazyonunda ve proliferasyonunda görev aldığı tespit edilmiştir(43). Başka bir çalışmada ise Piezo 2'nin prostat kanserinde upregüle olduğu ve kanser migrasyonunda, anjiyogenezde ve apoptozis rezistansında katkısı olduğu gözlemlenmiştir(44). Akciğer kanserinde Piezo 1'e benzer şekilde Piezo 2'de de ekspresyon azalması olduğu ve onkosupresör olarak görev aldığı kanıtlanmıştır(45). Mesane kanserinde Piezo 2'nin ekspresyon artışı gösterdiği bilirse de tümör patogenezindeki rolü henüz netleştirilememiştir(46).

Mekanotransdüksiyonun önemli elemanları olan mekanosensitif iyon kanalları olan Piezo 1 ve Piezo 2 iyon kanallarının çeşitli kanser türlerindeki varlığı ve rolü kanıtlanmış ve çalışılmış olsa da henüz iki iyon kanalının varlığı endometrium kanseri ve over kanserinde gösterilmemiştir. Tez çalışmamız ile literatüre endometrium kanseri ve over kanserinde Piezo 1 ve Piezo 2 iyon kanallarının varlığı gösterebilmeyi ve bu iyon kanalları ile gelecekte yapılacak olan endometrium kanseri ve over kanseri çalışmaları için de öncü olabilmeyi hedeflemekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

Kanser, hücre fizyolojisinde çok sayıda değişikliği içeren ve sonuçta malign tümörlere yol açan karmaşık bir hastalıktır. Anormal hücre büyümesi, hastalığın biyolojik bitiş noktasıdır. Çevre dokulara ve uzak organlara tümör hücresi invazyonu, çoğu kanser hastası için morbidite ve mortalitenin birincil nedenidir. Normal hücrelerin kanser hücrelerine dönüştüğü biyolojik süreç, onlarca yıldır biyomedikal bilimlerde büyük bir araştırma konusu olmuştur(47).

Geçmişte, kanser biçimlerini anlamak, tanımlamak, araştırmak ve bunlarla mücadele etmek için çeşitli bilimsel ve teknolojik yaklaşımlar denenmiştir. Onkolojik araştırmalarda uygulanan çeşitli yaklaşımlar genetik, moleküler, biyokimyasal, biyofiziksel, immünolojik, genomik, proteomik, sistemler ve hesaplamalı biyoloji vb. gibi onkolojik araştırmalar iyi belgelenmiştir; ancak araştırmacıların ve klinisyenlerin çoğu zaman yeni bilgiler ve gelişmeler hakkında güncellenmeyi ve bilgilendirilmeyi zor buldukları bir şekilde bilinmektedir. Bu nedenle alan, yeni gelişmelerin sürekli olarak değerlendirilmesini ve kalıcı bilgede mevcut olan boşlukların analiz edilmesini gerektirir(48).

Kanserler, insan patolojilerinin en yıkıcı sınıflarından biridir ve çok çeşitli ayırt edici klinik özellikler sunar ve dünya çapında her yıl milyonlarca ölüme yol açar. Kanser, dünyanın her ülkesinde önde gelen ölüm nedenidir ve yaşam beklentisinin artmasının önünde önemli bir engel olarak yer almaktadır(49). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 tahminlerine göre kanser, 183 ülkenin 112'sinde 70 yaş altı ölüm nedenleri arasında birinci veya ikinci, 23 ülkede ise üçüncü veya dördüncü sırada yer almaktadır. Kanserinin önde gelen bir ölüm nedeni olarak artan önemi, birçok ülkede kansere göre inme ve koroner kalp hastalığı ölüm oranlarındaki belirgin düşüşlerden kaynaklanmaktadır. Genel olarak, kanser insidansı ve mortalite yükü dünya çapında hızla artmaktadır; bu, hem nüfusun yaşlanmasını ve nüfus artışını hem de birçoğu sosyoekonomik gelişme ile ilişkili olan kanser için ana risk faktörlerinin yaygınlığı ve dağılımındaki değişiklikleri yansıtmaktadır(13).

GLOBOCAN 2020 tahminleri, 2020'de 19,3 milyon yeni kanser vakası ve yaklaşık 10 milyon kanserden ölüm olduğunu göstermektedir. Kanser önlemlerinin yaygınlaşması ve düşük sosyo-ekonomik düzeye sahip ülkelerde kanser bakımının sağlanması için sürdürülebilir bir altyapı oluşturma çabaları, küresel kanser kontrolü için kritik öneme sahiptir. Kanser için etkili ve kaynaklara duyarlı, önleyici ve iyileştirici müdahale paketleri mevcuttur. Bunların ulusal düzeyde sağlık planlamasına uyarlanmış entegrasyonu, dünya çapında

gelecekteki yükü ve kanser ızdırabını azaltmaya hizmet ederken, ülkeler arasında bugün gözlemlenen belirgin kanser eşitsizliklerini daraltmaya hizmet edebilir(13).

2.2. Jinekolojik Kanserler

Başta over, servikal ve endometrial kanser olmak üzere jinekolojik maligniteler, dünya çapında kadın sağlığını ciddi şekilde etkilemektedir ve küresel kanser yüküne önemli ölçüde artırmaktadır. Epitelyal over kanseri kadınlarda önde gelen ölüm nedenlerinden biri olan malign over neoplazmalarının yaklaşık %90'ını oluşturur(1). Over kanserinin 5 yıllık genel sağkalım oranı tüm evreler için ~%47'dir ve hastaların >%70'i ileri evrede teşhis edilir ve 5 yıllık ortalama sağkalım oranı daha da düşüktür(50, 51). Over kanseri için standart bakım birinci basamak tedaviler, kitle küçültme cerrahisi ve perioperatif platin bazlı kemoterapidir(52, 53). Birinci basamak tedavinin yanıt oranı yüksek olsa da, hastaların çoğu sonunda sonraki 3 yıl içinde nüks yaşayabilmektedir(54). İlk nükste, hastaların ~%20-25'inde platine dirençli (hastalık son platin bazlı kemoterapiden ≤6 ay sonra nüks) hastalık vardır(55). Platine dirençli hastalıkta paklitaksel, docetaxel, pegile lipozomal doksorubisin, gempitabin ve topotekan gibi platin olmayan tek ajan kullanılır. Ancak, yanıt oranları ve sonuçları hayal kırıklığı yaşatmaktadır(2).

Tüm dünyada dördüncü en yaygın kadın kanseri olan serviks kanseri, aynı zamanda özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlar için önemli bir sağlık sorunudur(56). Yüksek riskli insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonunun, serviks kanserinin gelişiminin %90'dan fazlasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. HPV, TP53 ve RB1 proteinlerinin değişen hücre döngüsü, apoptoz ve DNA onarımını engelleyen E6 ve E7 onkoproteinlerini aşırı şekilde eksprese eder(57, 58). Bu nedenle, HPV testi, serviks kanseri taramasının önemli bir parçasıdır ve HPV'ye karşı bağışıklama (örn. aşılar), serviks kanserini önlemek için tasarlanmıştır(59). Radikal cerrahi veya eşzamanlı kemoradyoterapi (radyasyon ve kemoterapinin bir kombinasyonu) gibi erken tarama ve etkili tedavilerle, erken evre hastalıkta (FIGO evre I-II) serviks kanserinin iyileşme oranı %80'e ulaşabilmektedir. Tüm aşamalar için 5 yıllık sağkalım oranı ~%66'dır. Ancak uzak metastatik hastalık ile başvuran hastalarda, rezeke edilemeyen nüks hastalığı olanlarda ve uzak mesafede nüks eden hastalarda tedavi seçenekleri sınırlıdır ve sağkalım oranı düşüktür(60).

Rahim kanseri olarak da bilinen endometrium kanseri, en yaygın altıncı kadın kanseridir. Yüksek östrojen seviyeleri ve artan yaş, endometrium kanserinin iyi bilinen risk faktörleridir(61, 62). Böylece, artan yaşam beklentisi ve obezite (yüksek östrojen seviyesine neden olan) nedeniyle endometrium kanseri insidansı artmaktadır. Standart tedavi, hastalığın tekrarlama riskine dayanan adjuvan radyoterapi ve/veya kemoterapi ile birlikte veya bunlar

olmadan sadece cerrahiden de oluşabilir(63). Geleneksel olarak endometrium kanseri, esas olarak histolojiye ve östrojen bağımlılığına göre iki tipte sınıflandırılmıştır. Ayrıca, Kanser Genomu Atlası (TCGA), endometrium kanseri dört moleküler alt gruba ayırmıştır(64). Erken evre hastalığı olan düşük riskli hastaların çoğu ameliyatla tedavi edilebilir ve iyi prognoza sahiptir(65). Tüm bu maligniteler, ileri aşamaya ilerlediğinde, konvansiyonel tedavi altında çok kötü prognoza sahiptirler. İleri evre, refrakter, tekrarlayan ve ilaca dirençli hastalık için etkili bir tedavinin bulunmaması nedeniyle bir takım zorluklarla karşı karşıya kalınmaktadır. Bununla birlikte, kanserin ilerlemesi üzerindeki mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına dayalı olarak, hedefe yönelik tedaviler, çığır açan ve umut verici tedavi stratejileri olarak ortaya çıkmaktadır(2).

2.3. Endometrium Kanser

Endometrium kanseri, dünya çapında artan bir insidans ve hastalıkla ilişkili mortalite ile uterusun iç epitel tabakasının bir malignitesidir(66). Endometrium kanseri farklı histolojik alt tipler ve moleküler fenotipler içerir. Tarihsel olarak, endometrium kanseri tip I (daha yaygın olan ve olumlu bir prognoza sahip olan düşük dereceli hücreleri içeren, karşılanmamış östrojen stimülasyonu ile birliktelik) veya tip II (östrojen kaynaklı olmayan, daha az yaygın olan yüksek dereceli hücreleri içeren) olarak kategorize edilmiştir. Tip I endometrium kanserleri birincil olarak derece I veya derece II endometrioid adenokarsinomlardan oluşurken, tip II endometrium kanserleri derece III endometrioid adenokarsinomları, seröz şeffaf hücreli, farklılaşmamış karsinomları ve karsinosarkomları içerir(8). 2020 verilerine göre endometrium kanseri insidansı dünya çapında 417.336 idi ve endometrium kanseri en sık görülen altıncı kadın kanseridir. Vakaların çoğu 65 ila 75 yaşları arasında görülmektedir(5, 6). Irk eşitsizliği, sosyoekonomik ve coğrafi farklılıklar endometrium kanseri insidansı ve mortalitesinin önemli belirleyicileridir. Hastaların %67'si, %81'i 5 yıllık genel sağkalımı olan erken evre hastalıkla başvursa da, evre IVA ve IVB endometrium kanseri için 5 yıllık ortalama sağkalım sırasıyla yalnızca %17 ve %15'tir(7).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki diğer birçok kanserin aksine, endometriyal kanser için hem insidans olarak hem de ilişkili mortalitede artış görülmektedir(66). Obezite bu hastalık için en önemli risk faktörlerinden biridir ve obezite oranları arttıkça endometrial kanser oranları da artmıştır. Son birkaç yılda, endometrial kanserin cerrahi tedavisi rafine edilmiştir. Uterus, fallop tüpleri ve overlerin standart, minimal invaziv yöntemle çıkarılmasıyla birlikte, sentinel lenf nodu haritalaması yapılmaktadır(67). Kanser Genom Atlası projesinden elde edilen veriler, endometrial kanserin biyolojik heterojenliği konusundaki anlayışımızı ilerletmiştir(64, 68, 69). Bu yeni bilgilerle, tekrarlayan hastalık için

hedeye yönelik tedavi için daha fazla seçenek ortaya çıkmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde obezite oranları artmaya devam ettikçe, artan endometriyal kanser vakaları ve buna bağlı ölümleri ele almak için hem önleme hem de tedaviye yönelik yeni yaklaşımlara ihtiyaç vardır(67).

2.4. Endometrium Kanserinin Epidemiyolojisi

Obezite ve diyabet ve polikistik over sendromu dahil olmak üzere metabolik sendromla ilişkili durumlar, endometrium kanseri gelişimi için risk faktörleridir(70, 71). Ek olarak, östrojen salgılayan tümörler ve karşılanmamış östrojenle hormon replasmanı (yani progesteronsuz östrojen tedavisi) dahil olmak üzere aşırı östrojen içeren durumlar, kadınları endometrium kanserine yatkın hale getirmektedir(72, 73). Memede antiöstrojenik etkilere ve uterusda proöstrojenik etkilere sahip olan tamoksifen, hem endometrioid hem de endometrioid olmayan endometrium kanseri riskini yaklaşık iki katına çıkarır ve tamoksifen 5 yıldan uzun süre kullanıldığında risk dört katına kadar çıkar(74, 75). Endometrium kanserine karşı koruma sağlayan faktörler arasında parite (parite ile endometrial kanser riski arasında ters bir ilişki vardır) ve oral kontraseptif kullanımı yer alır(76). Oral kontraseptif kullanımı, endometrium kanseri riskini %30 ila 40 oranında azaltır; daha uzun kullanım, bırakıldıktan on yıllar sonra bile devam edebilen artan koruma ile ilişkilidir(77).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, tüm endometrium kanserlerinin %57'si obeziteye bağlanabilir. Diğer tüm kanserlerle karşılaştırıldığında, endometrium kanseri obezite ile en güçlü ilişkiye sahiptir. Normal vücut kitle indeksine sahip kadınların yaşam boyu endometrium kanseri riski %3'tür, ancak vücut kitle indeksindeki her 5 birimlik artış kanser riskini %50'den fazla artırır. Endometrium kanseri, genç obez kadınlarda giderek daha fazla teşhis edilmektedir. Ortalama tanı yaşı 63 olmasına rağmen, 1990'dan günümüze Gözetim, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar programından alınan veriler, 50 yaşın altındaki kadınlar arasında vakalarda sürekli bir artış olduğunu göstermektedir(62, 78).

Endometrium kanseri teşhisi konulan doğurganlık çağındaki obez hastalar genellikle çocuk sahibi olma yeteneklerini korumak isterler. Bu kadınların çoğu anovulatuardır ve bu da aşırı östrojen ve progesterin eksikliği nedeniyle endometriyumun aşırı uyarılmasına neden olur. Sonuç ise kompleks atipik hiperplazi adı verilen bir prekanser ve erken endometriyum kanserinin gelişmesidir. Bu kadınlar için histerektomiye konservatif bir alternatif, oral progesterin veya progesterin içeren bir rahim içi araç (RİA) kullanılmasıdır(79). Çoğunlukla oral progesterin kullanan kadınları içeren bir meta-analizde, kompleks atipik hiperplazili (KAH) kadınların %65,8'inde ve endometrium kanserli kadınların %48,2'sinde tam yanıt görülmüştür; ancak nüks oranları sırasıyla %23,2 ve %35,4 idi. Progesterin içeren RİA'larla ilgili yakın tarihli

bir prospektif çalışma, KAH'li kadınların %91'inin ve endometrium kanserli kadınların %54'ünün 12 ayda tam bir yanıt verdiğini göstermiştir. Manyetik rezonans görüntülemeye görüldüğü gibi, yüksek dereceli tümörleri veya myometriyumu istila eden tümörleri olan kadınlar, konservatif tedavi için aday değildirler. Bu tür kadınlar için bakım standardı histerektomidir(80, 81).

Bir MutL protein homolog 1 (MLH1) veya MutS homolog 2 (MSH2) mismatch-onarım genindeki bir germ hattı mutasyonuna dayanarak teşhis edilen Lynch sendromlu kadınların yaşam boyu endometrial kanser riski %40 ila 60'tır ve ortalama başlangıç yaşı 48'dir; bu yaş ortalaması genel popülasyondaki medyan başvuru yaşından (63 yaş) oldukça düşüktür. mutS homolog 6 (MSH6) germ hattı mutasyonlarına sahip kadınlar benzer şekilde yüksek endometrial kanser riskine sahiptir, ancak ortalama başlangıç yaşı 53'tür. Lynch sendromu, 50 yaşın altındaki kadınlarda tüm endometrial kanserlerin yaklaşık %3'ünü ve endometrial kanserlerin %9'unu oluşturur(82-84).

2.5. Endometrium Kanserinin İnsidans ve Mortalitesi

2020 yılında dünya çapında 417.367 kadına endometrium kanseri teşhisi konulmuştur ve en büyük hastalık yükü Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da gözlemlenmiştir. Endometrium kanseri insidansı hızla artmaktadır. Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'daki yüksek insidans oranı, endometrium kanseri vakalarının ~%50'si ile ilişkili olan obezite gibi endometrium kanseri için yaşam tarzı risk faktörlerinin yüksek prevalansına bağlanabilir(5, 85). 1971-2014 yılları arasındaki epidemiyolojik çalışmaların 2016 havuzlu analizi temelinde, endometrium kanseri ile ilişkili ölüm oranı yılda ortalama %1,9 artmıştır. ABD'de, mevcut eğilimler devam ederse, 2030 yılına kadar endometrium kanseri teşhisi konan kadın sayısının ikiye katlanarak yılda 122.000 vakaya ulaşacağı öngörülmektedir. 2020 itibarıyla rahim kanseri, 100.000 kadında 12,9-20,2 insidans ve 100.000 kadında 2,0-3,7 ölüm oranı ile Avrupa'daki en yaygın dördüncü kadın neoplazmidir(86-89).

2.5.1. Sosyoekonomik ve Irksal Farklılıklar

Coğrafi, sosyoekonomik ve irksal farklılıklar da endometrium kanseri insidansını ve mortalitesini etkiler. Endometrium kanseri, yüksek gelirli ülkelerde, düşük ve orta gelirli ülkelere göre daha yaygın olarak görülmektedir(90). İnsidans ve mortalitede coğrafi eşitsizliklere katkıda bulunan faktörler, yüksek kaliteli sağlık hizmetlerine erişim ve onkolog yoğunluğunu içerebilir. İsveç'te yapılan bir çalışmada, endometrium kanseri sonucundaki varyasyonlar, örneğin gelir, sosyal sınıf ve eğitim düzeyi ile değerlendirilen sosyoekonomik statüden de etkilenmiştir. Daha yüksek sosyoekonomik statüye sahip kadınların ilerlemiş, tip

II endometrium kanseri ile başvurma olasılığı daha düşük olduğu görülmüştür ve daha düşük sosyoekonomik statüye sahip kadınlara kıyasla sağlık hizmetlerine erişimin artması nedeniyle tipik olarak daha olumlu sonuçlara sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca, daha yüksek sosyoekonomik statüye sahip beyaz kadınlara kıyasla, daha düşük sosyoekonomik statüye sahip siyahi kadınların gecikmiş tedavi alma olasılığı iki kat daha fazla olması ve sağlık sigortası eksikliği nedeniyle endometrium kanserinden ölme olasılığı 2,5 kat daha fazla olduğu gözlemlenmiştir(91-93). Ayrıca, beyaz kadınlarla karşılaştırıldığında, siyah kadınlarda agresif, yüksek dereceli, tip II tümör insidansında bir artış görülmüştür. Tümör genomik farklılıkları da önemli faktörlerdir ve siyah kadınlarda tip II endometrium kanserinde TP53 ve Fosfatidilinositol 3-kinaz düzenleyici alt birim alfa (PIK3R1) mutasyonlarının, daha yüksek insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) ekspresyonu ile birlikte, daha olumsuz bir prognoz ile ilişkili olabileceği varsayılmaktadır(94, 95).

2.6. Endometrium Kanserin Risk Faktörleri

Artan endometrium kanseri riski, artan yaş, belirli etnik kökenler, daha yüksek vücut kitle indeksi, endojen veya ekzojen östrojen maruziyeti, tamoksifen kullanımı, erken menarş, geç menopoz, düşük parite, metabolik sendrom, aile öyküsü ve genetik yatkınlık ile ilişkilidir. Aksine, daha düşük endometrium kanseri riski normal vücut kitle indeksi, daha yüksek parite ve oral kontrasepsiyon kullanımı ile ilişkilidir(96). Uzun süreli karşılanmamış östrojen maruziyeti (östrojen replasman tedavisi, kronik anovülasyon veya tamoksifen tedavisi gibi) ve ≥ 55 yaş endometrium kanseri için çok iyi bilinen risk faktörleridir. Gelişmiş ülkelerde, artan obezite oranı, artan endometrium kanseri insidansı ile paralel olmuştur(8). Obezitenin endometriumda karsinogenezi teşvik ettiği ana mekanizma, androjenlerin adipositler tarafından östrojene dönüştürülmesiyle artan östrojen üretimidir; bu da endometrial proliferasyonu ve potansiyel olarak hiperplazi ve kanser gelişimini uyarır(97). Ayrıca, obezite ile ilişkili hiperglisemi ve insülin direnci, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1) sinyallemesinde ve rapamisin mekanik hedefinin (mTOR) aktivasyonunda anormalliklere yol açarak hücre proliferasyonunun artmasına neden olabilir. İlişkili inflamasyon ve oksidatif stresin yanı sıra sitokinler, steroid hormonları ve adipokin patofizyolojisindeki değişiklikler ve hücresel ve vasküler bozulmalar da obeziteli kadınlarda endometrial onkogenezi teşvik edebilir(98).

Kasıtlı kilo verme gibi iyileştirici eylemler, bunun için etkili bir önleyici tedbir olarak cesaret verici veriler sağlamıştır. Başlangıçtaki vücut kitle indeksi için düzeltme yapıldıktan sonra, vücut ağırlığının $\geq 5\%$ 'ini kaybeden menopoz sonrası kadınlar, endometrium kanseri riskinde $\sim 30\%$ 'luk bir azalmaya sahipti ve obezitesi olan kadınlar için 66% 'lık bir azalma

görüldü(99). Meta-analizler, diabetes mellitus ile artmış endometrium kanseri riski arasında bağımsız bir ilişki olduğunu göstermiştir. İnsülin direnci, hiperinsülinemiler, hiperglisemi, inflamasyon ve IGF1 yolundaki bozukluklar diyabetli bireylerde karsinogeneze katkıda bulunabilir(100-102).

Bazı germ hattı mutasyonları, Lynch sendromunun en güçlü ilişkiye sahip olduğu endometrium kanseri riskini artırır. Bu otozomal dominant sendrom, uyumsuzluk onarımı genlerinden birinde bir germ hattı mutasyonu ile karakterize edilir: MLH1 (MuL homolog 1'i kodlar), MSH2 (MuS homolog 2'yi kodlar), MSH6 (MutS homolog 6'yı kodlar) veya protein uyuşmazlığı onarımı sistem bileşeni homolog 2 (PMS2) (postmeiotik ayrışmayı kodlar). Endometrium kanserlerinin yaklaşık %3'ü Lynch sendromundan kaynaklanmaktadır ve 70 yaşına kadar tahmini yaşam boyu endometrium kanseri riski MLH1 mutasyonları olan kadınlar için ~%46-54, MSH2 mutasyonları olan kadınlar için %21-51 aralığındadır(103, 104). Protein tirozin fosfataz ve tensin homologundaki (PTEN) somatik mutasyonlar sporadik endometrium kanserinde yaygındır, oysa germline PTEN mutasyonları nadirdir ve Cowden sendromu ile ilişkilidir. Cowden sendromu, diğer hastalıklarla birlikte artan meme kanseri, tiroid kanseri ve endometrium kanseri riski ile karakterizedir. Cowden sendromlu kadınlarda ömür boyu endometrium kanseri riski %28'e kadar yükselir. Meme kanseri gen (BRCA) germline mutasyonları ile endometrium riski arasındaki ilişki, özellikle seröz karsinomlar için tartışmalıdır. Küçük, retrospektif çalışmalarda BRCA1 mutasyonları ve uterus seröz kanseri arasında bir bağlantı önerilmiştir, oysa diğer çalışmalar böyle bir risk göstermemiştir. Buna ek olarak, birçok çalışma sadece Aşkenazi Yahudi popülasyonlarını içerdiğinden veya tamoksifen maruziyeti ile karıştırıldığından, sonuçlar yorumlamak zordur. Büyük bir çalışmada ise BRCA1 mutasyonları olan 627 hastadan 4'ünün seröz veya seröz benzeri endometrium kanseri geliştirdiği; histerektomi olmadan risk azaltıcı salpingo-ooforektomi geçiren BRCA1-pozitif hastalarda seröz ve seröz benzeri endometrium kanseri riskinin arttığı bulunmuştur(105-107). Bununla birlikte, bu veriler sadece dört olguya dayandığından, BRCA mutasyon taşıyıcılarında risk azaltıcı histerektominin kullanımı ile ilgili kesin önerilerde bulunmak mümkün değildir. Germ hattı paneli testinin yapıldığı endometrium kanserli 1170 kadının katıldığı bir çalışmada, dört kadında BRCA1 mutasyonları görülmüştür ve üçünde BRCA2 mutasyonları (hepsi endometrioid histolojisi ile) tespit edilmiştir. Bu bulgular, endometrium kanserli, seçilmemiş hastaların bu kohortunda düşük bir germ hattı BRCA mutasyonunun insidansını göstermektedir ve BRCA mutasyonları olan hastalarda profilaktik histerektomileri haklı çıkarmak için yetersiz veri sunmaktadır(108).

2.7. Endometrium Kanserin Sınıflandırılması ve Histopatolojisi

Endometrium kanserleri geleneksel olarak iki geniş sınıflandırmaya ayrılmıştır: tip I ve tip II(109). Bu iki grup epidemiyoloji, histopatoloji, prognoz ve tedaviye göre farklılık gösterir. Tip I kanserler tanıların çoğunu (%85) oluşturur, genel olarak 5 yıllık sağkalım oranı %85'tir ve genellikle düşük nüks oranlarına sahiptir (%20)(60). Tip I kanserler tipik olarak iyi bir prognoza sahiptir, çünkü düşük derecelidirler ve tanı anında sıklıkla rahimle sınırlıdır. Endometriyal intraepitelyal neoplazi (aynı zamanda karmaşık atipik endometriyal hiperplazi olarak da bilinir), tip I tümörlerin öncü lezyonları olarak kabul edilir ve genellikle kalınlaşmış bir endometrium ile ilişkilidir. Genellikle genç, obez ve perimenopozal kadınlarda görülürler. Tip I tümörler, endojen veya eksojen kaynaklardan aşırı östrojen maruziyetine yatkınlık yaratan koşullarla ilişkilidir(110). Tip I kanserler öncelikle düşük dereceli endometrioid adenokarsinomları içerir (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu [FIGO] derece 1 ve 2). FIGO derecelendirme sistemi, histolojik yapıyı ve nükleer dereceyi değerlendirir. Derece 1 kanserler iyi diferansiyedirler, normal dokuya daha çok benzerler ve tipik olarak iyi bir prognoza sahiptirler(111). Derece 2 kanserler, normal endometriyuma benzemek üzere derece 1 ile 3 arasında yer alır ve orta derecede diferansiye olarak adlandırılabilirler. Derece 3 kanserler, sağlıklı endometriyal dokuya benzemez, yüksek derece olarak kabul edilir ve kötü diferansiye edilir. Daha kötü bir prognozla daha agresif olma eğilimindedirler Derece 1 ve 2 tümörler genellikle düşük dereceli olarak sınıflandırılır ve tip I sınıflandırmasına girer; derece 3 tümörler yüksek derece olarak sınıflandırılır ve tip II sınıflandırmasına girer(112). Tip II kanserler tanım gereği yüksek dereceli olarak kabul edilir ve öncelikle seröz karsinomları (%10) ve berrak hücreli karsinomları (<%5) içerir(113). Ek olarak, endometrioid tümörlerin yaklaşık %20'si yüksek dereceli (FIGO derece 3) olarak ortaya çıkar ve tip II olarak sınıflandırılabilir(60). Mixed cell, undiferansiye, dediferansiye, nöroendokrin ve karsinosarkomlar (malign karışık Müllerian tümörler veya MMMT olarak da bilinir) de bu kategoriye girer, ancak seröz ve şeffaf hücre histolojilerinden çok daha az yaygındır. Tip II tümörler agresif olarak kabul edilir ve genellikle ileri bir aşamada bulunur. Tip II histolojiler tipik olarak kötü bir prognoza sahiptir ve daha yüksek nüks oranlarına sahiptir (yaklaşık %50); daha düşük 5 yıllık genel sağkalım (%55) oranlarına sahiptir(60). Tip II tümörler genellikle yaşlı kadınları etkiler ve ince, atrofik bir endometriyumda gelişebilen afroamerikan kadınlarda daha yaygındır(114).

2.8. Endometrium Kanserin Değerlendirme ve Teşhisi

Kapsamlı bir öykü alındıktan sonra kapsamlı bir fizik muayene yapılmalıdır. Erken evre hastalığı olan hastalar genellikle normal fizik muayene bulgularına sahip olacaktır. Şüpheli supraklaviküler veya inguinal lenf nodları palpe edilebilir. Karın muayenesindeki sıvı

dalgası asit ihtimalini düşündürebilir ve üst karındaki sertlik omental kekleşmeyi gösterebilir. Spekulum muayenesi, tümörün serviks tutulumu yapmadığından veya vajinayı içermediğinden emin olmak için yapılmalıdır. Bimanuel pelvik muayene ile, uterusun büyüklüğü ve hareketliliği ve ayrıca adneksiyal yapıların genişlemesi veya parametrianın kalınlaşması (pelvik yan duvarlara uzanan serviksin lateralindeki doku) değerlendirilmelidir(110).

Endometriyal biyopsi endometrium kanseri tanısını doğrulamak için kesin testtir ve pelvik muayene sırasında ofiste endometrial biyopsi yapılabilir. Semptomatik bir hastada negatif veya tanısız olmayan bir endometrial biyopsi elde edilirse, anormal kanama dilatasyon ve küretaj veya histeroskopi ile takip edilmelidir(110). Anormal uterin kanaması olan bir hastada biyopsi yapılmadan önce görüntüleme gerekli değildir; bununla birlikte transvajinal ultrason, endometrium kalınlığını ve özelliklerini değerlendirmede, uterusun boyutunu anlamada, adneksi değerlendirmede ve artmış pelvik sıvıyı belirlemede yararlı bilgiler sağlayabilir. Genellikle endometriyal kalınlık 5 mm'den az ise nadiren karsinoma ile karşılaşılır. Bununla birlikte, tip II tümörler ince, atrofik endometriumda ortaya çıkabilir, bu nedenle semptomatik hastalar, ES <5 mm olsa bile her zaman biyopsi ile daha ayrıntılı değerlendirilmelidir(115). Tanı konulduktan sonra akciğer metastazını dışlamak için göğüs röntgeni ile görüntüleme yapılabilir. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme ve/veya pozitron emisyon testi/BT, hastalığın yaygınlığını değerlendirmek ve herhangi bir metastaz varlığını değerlendirmek için düşünülebilir; ancak, görüntüleme yöntemlerinin, vakaların en az %90'ında genellikle mikroskobik olan lenf nodu tutulumunu saptamada önemli sınırlamaları vardır(116). Genel olarak preoperatif değerlendirme, olası kardiyak ve pulmoner hastalığı değerlendirmeli ve cerrahi yaklaşımı belirlemeye yardımcı olmalıdır. Ameliyat öncesi laboratuvar testleri hastanın komorbiditelerine göre yapılmalıdır; bununla birlikte, tam kan sayımı, elektrolitler ve böbrek fonksiyonu tipik olarak bu popülasyonda ameliyat öncesi değerlendirilir. Şu anda endometrium kanseri için yüksek duyarlılığa ve yüksek özgüllüğe sahip bilinen hiçbir tümör belirteci yoktur; ancak, ekstrauterin hastalıktan şüpheleniliyorsa serum CA-125 testi kullanılabilir(117).

2.9. Endometrium Kanserin Tedavisi

2.9.1. Cerrahi Yönetim ve Evreleme

Cerrahi, endometrial kanserin başlangıç tedavisinin temel dayanağıdır. Evreleme, cerrahi sonrası patolojik değerlendirmeye dayanır. Yenilikçi cerrahi yaklaşımlar, tedavide önemli bir yer tutmaya başlamıştır, çünkü endometrial kanserli birçok hasta obezdir ve klinik

olarak önemli ek hastalıkları vardır. Endometriyal kanserli kadınların çoğu için mevcut cerrahi yaklaşım, uterusun, serviksin, fallop tüplerinin ve overlerin laparoskopik veya robotik olarak çıkarılmasını ve sentinel lenf düğümü değerlendirmesini içerir. İki randomize cerrahi çalışma, minimal invaziv bir yaklaşımın, geleneksel açık abdominal yaklaşımla karşılaştırıldığında, önemli ölçüde daha düşük postoperatif komplikasyon oranları ve daha iyi kısa vadeli yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir(118, 119). Bununla birlikte, her iki çalışmada da hastaların uzun süreli takibi, ilk cerrahi yaklaşıma göre genel sağkalımda anlamlı bir fark görülmemiştir(120, 121).

Uzun yıllar boyunca, ilk cerrahi değerlendirmenin bir parçası olarak pelvik ve paraaortik lenf nodlarının standart lenfadenektomisi uygulanmıştır; hastaların %30'undan fazlasında lenfödem gelişimi ve uzamış cerrahi süreleri ve artan kan kaybını içeren kısa vadeli riskler görülmüştür(122). Son yıllarda, sentinel lenf düğümü stratejisi geliştirilmiştir. Servikse indosiyanın yeşili boya enjekte edilir, ardından bilateral sentinel lenf nodları belirlenir ve çıkarılır (veya sentinel nod tanımlanmazsa tarafa özgü lenfadenektomi yapılır) ve sentinel nodların patolojik ultrasonografisi yapılır(123). Sentinel lenf nodu stratejisinin pozitif pelvik düğümleri gözden kaçırıp kaçırmayacağını belirlemek için, çok merkezli, prospektif bir kohort çalışması yürütüldü ve burada koruyucu lenf nodu haritalamasının ardından tamamlayıcı lenfadenektomi yapıldı. 385 kadının %86'sına en az bir koruyucu lenf nodu haritalanması başarılı bir şekilde uygulandı ve yanlış negatif oranının %2,8 olduğu görülmüştür(124). Grade 3 tümörler ve seröz histolojik özellikler dahil olmak üzere yüksek riskli hastalığı olan hastalara odaklanan benzer bir çalışmada, hastaların %89'una en az bir sentinel lenf nodunun başarılı bir şekilde haritalanması yapıldı ve yanlış negatif oranı %4,3 idi(125). İlk ameliyattan sonra, endometriyal kanser FIGO 2009 sistemi kullanılarak evrelendirilir. Amerikan Kanser Ortak Komitesi'nin TNM (tümör, nod, metastaz) sistemi de FIGO evrelemesi ile birlikte kullanılabilir. Sentinal lenf nodu haritalandırılmasının yaygın kullanımının kabul edilmesiyle, lenf düğümüne metastaz boyutunun sınıflandırılması (izole tümör hücreleri, $\leq 0,2$ mm; mikrometastaz, $>0,2$ mm ila $2,0$ mm; ve makrometastaz, $>2,0$ mm) teşvik edilmektedir(67).

2.9.2. Erken Evre Endometrium Kanseri için Adjuvan Tedavi

Endometriyal kanserli hastaların yaklaşık %75'i FIGO evre I iken yakalanmıştır ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %90'ı aşmaktadır. Çok sayıda prospektif çalışma ile erken evre hastalığı olan ve nüks açısından en yüksek risk altında olan kadınları belirlemeye ve etkili adjuvan tedavi geliştirmeye çalışılmıştır. Ancak bugüne kadar, böyle bir stratejinin genel sağkalımı iyileştirdiği gösterilmemiştir(126). Evre I endometrioid endometriyal kanser, derece 1 veya derece 2 ve %50'den az miyometrial invazyonu olan kadınların hayatta kalma oranı

%97'dir ve adjuvan tedavi gerektirmez(127). Evre I hastalığı olan diğer hastalar yaş, tümör derecesi, histolojik özellikler, miyometrial invazyonun boyutu ve miyometriyal invazyonun varlığı veya yokluğu temelinde düşük-orta riskli, yüksek-orta-riskli ve yüksek-risk alt gruplara ayrılabilir(128). Birden fazla çalışmada, yüksek-orta riskli alt grupta adjuvan tedavinin sağkalıma fayda sağlamadığı gösterildiğinden, tedavinin azaltılması ve tüm pelvis radyoterapisinden, vajinal brakiterapi veya izleme geçiş olmuştur(129). Erken evre ancak yüksek riskli hastalığı olan hastalara, lenfovasküler invazyondan bağımsız olarak 3. derece tümörü ve miyometriuma %50'den fazla invazyonu olanlara nüks riski yüksek olduğu için geleneksel olarak pelvik radyasyon tedavisi önerilmiştir. Özellikle cerrahi evreleme geçirmiş yüksek riskli erken evre hastalar için vajinal brakiterapiye ek olarak sınırlayıcı adjuvan tedavi üzerinde çalışılmaktadır(130). Erken evre endometriyal kanserlerin önemli bir alt grubu, seröz histolojik özelliklerle karakterizedir. Bu tümörlere sahip hastalarda, hastalık endometriumla sınırlı olsa bile uzak organlara yayılma riski yüksektir(131, 132). Ek olarak, evre I seröz hastalığı olan hastalarda ekstrapelvik nüks riski yüksektir ve sistemik kemoterapi (karboplatin ve paklitaksel) ve vajinal brakiterapiyi içeren adjuvan tedavi genellikle önerilir, ancak hiçbir prospektif, randomize çalışmada, sağkalım açısından fayda sağlandığı kanıtlanamamıştır(133, 134). Bu rejim aynı zamanda karsinosarkom gibi tümörlerin nadir, agresif alt tiplerine sahip hastalarda da kullanılır(135).

2.9.3. Lenf Nodu Pozitif Endometrium Kanseri için Adjuvan Tedavi

Pelviste veya paraaortik bölgede lenf nodu pozitifliği olan hastalarda hem lokal hem de uzak nüks riski yüksektir, ancak bu hastalar için en iyi adjuvan tedavi tartışmalıdır. PORTEC-3 çalışması, kemoradyoterapi tedavisini takiben dört kür karboplatin ve paklitaksel kemoterapisi alan evre III hastalığı olan hastaların, yalnızca ışın tedavisi gören hastalardan daha iyi 5 yıllık nüksüz sağkalım oranlarına sahip olduğunu göstermiştir(136, 137). GOG-258 çalışması, kemoradyoterapi tedavisi alan ve ardından dört kür karboplatin ve paklitaksel alan hastalar ile altı kür karboplatin ve paklitaksel ile tek başına kemoterapi alan hastalar arasında nüksüz sağkalım açısından anlamlı bir fark olduğunu gösterememiştir(138). PORTEC-3 çalışmasından elde edilen verilerin takip analizi, moleküler alt tiplendirmenin gelecekteki stratejileri belirleyebileceğini öne sürse de, lenf nodu pozitif hastaların daha iyi tedavisi konusunda bir fikir birliği ortaya çıkmamıştır. PORTEC-3 çalışmasına kayıtlı hastalar TCGA alt tipine göre sınıflandırılmıştır; kemoradyoterapi alan p53 anormallikleri olan hastalar, yalnızca radyasyon tedavisi ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında önemli bir nüksüz sağkalım oranına sahipti (%59'a karşı %36, P=0.02.) (139).

2.10. Over Kanseri

Over kanseri, jinekolojik kanser teşhisi konan kadınlarda önde gelen ölüm nedenidir. Genel olarak kadınlarda en sık görülen beşinci ölüm nedenidir(140). Vakaların çoğu ileri aşamada teşhis edilir ve bu da kanserin kötü sonuçlarına yol açar. Mevcut tarama testleri düşük bir tahmin değerine sahiptir. Ayrıntılı jinekolojik değerlendirme, transvajinal ultrason ve kanser antijen-125 (CA-125) benzeri laboratuvar belirteci testler birlikte yapılmasına rağmen kanserin morbidite veya mortalitesini değiştiren önemli bir erken teşhis stratejisi geliştirilememiştir.(141). Standart bakım tedavisi, cerrahi ve platin bazlı kemoterapiyi içerir; bununla birlikte, anti-anjiyogenik bevacizumab ve Poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörleri, son on yılda bu jinekolojik malignitenin tedavisinde ivme kazanmıştır(142). Over kanseri ile ilişkili çeşitli risk faktörleri vardır. Çoğunlukla, artan yaşın bu hastalığın ileri evresi ve daha düşük sağkalım oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Paritenin artmasının over kanseri riskinin azalmasıyla bağlantılı olduğu bazı vaka kontrol çalışmaları ile ortaya konmuştur(143). Over kanseri için en güçlü risk faktörü, ailesel meme veya over kanseri öyküsü bulunmasıdır; burada kişisel meme kanseri öyküsü de riski artırır. Yapılan bazı çalışmalar, sigara içiciliğinin, özellikle müsinöz epitelyal tümör riskini arttığını göstermiştir(143, 144). 2020 yılında tüm kanser vakalarının %1,2'sini oluşturan yaklaşık 21.750 yeni over kanseri vakası kayda alınmıştır. 2020 vakaları için tahmini ölüm sayısı 13.940'tır. 5 yıllık sağkalım oranının ise %48,6 olması beklenmektedir. Over kanseri vakalarının yaklaşık %15,7'si lokal aşamada ve yaklaşık %58'i metastaz aşamasında teşhis edilir (145).

2.11. Over Kanseri Epidemiyolojisi

Overin malign neoplazmalarının çoğu çöломik epitelden kaynaklanır; daha az sıklıkla, tümörler germ hücrelerinden (disgerminomlar ve teratomlar) ve foliküler hücrelerden (granüloza hücreli tümörler) kaynaklanır. Dünya çapında yeni over kanseri vakalarının sayısının 2008'de yaklaşık 225 000 olduğu ve ölümlerin sayısının yaklaşık 145 000 olduğu tahmin ediliyor(146). Batı ve Kuzey Avrupa ile Kuzey Amerika'da yüksek insidans oranları (10–12/100 000 düzeyinde) bulunur; en düşük oranlar (3/100 000'in altında) Çin ve Afrika'dadır, ancak bunlar kısmen veya büyük ölçüde ülkeler arasında kanser kaydının değişken geçerliliğinden etkilenmektedir(147). Yüksek riskli ülkelerde insidans oranları son yıllarda sabit kalmıştır, ancak mortalite azalma eğilimi göstermiştir(148). Mortalitedeki eğilimlere bakıldığında, son yirmi yılda over kanseri oranları Kuzey Amerika ve Avrupa'da düşmüştür. Bir bütün olarak AB'de, düşüş her yaşta yaklaşık %5'ti ve orta yaşlı kadınlarda

daha fazlaydı (yaklaşık %10, 10,8'den 9,9/100 000'e). Düşüşler Almanya, Hollanda, İskandinav ülkeleri ve Birleşik Krallık'ta, yani over kanseri riski üzerinde uzun vadeli olumlu etkileri olduğu bilinen oral kontraseptiflerin daha önce kullanıldığı ülkelerde daha büyük oranda ve daha erkendi(149, 150).

2.12. Over Kanseri için Ana Risk Faktörleri

Erken menarş yaşı, over kanseri için yerleşik bir risk faktörüdür (151). Birkaç çalışma, geç menopoz yaşı ile over kanseri riski arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir(152). Ömür boyu mens döngülerinin sayısı da over kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir, bu da ovulasyonun over karsinogenezi sürecinde rol oynadığını düşündürmektedir, ancak parite ve oral kontraseptiflerin katkısının diğer faktörlerden daha fazla olduğu görülmektedir. Görünür bir ilişkiye rağmen, bileşenlerinin değişen rolünden bağımsız olarak, ovulasyon döngüleri ile over kanseri arasında tanımlanmış veya tutarlı bağımsız bir ilişki yoktur(151). Nulliparite ve düşük parite, over kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir. Çalışmaların çoğu, ilk gebelikten sonraki tam süreli gebeliklerin sayısı ile ilişkili olarak over kanseri riskinde bir azalma olduğunu gösterdi, bu nedenle her gebelikle over kanseri riskinin azaldığı düşünüldü. Multipar kadınların over kanseri riski ~%50 azalmıştır(153). Emzirme, yine ovulasyon hipotezi ile uyumlu olarak, her 5 aylık emzirme artışı için tahminen %8'lik bir azalma ile over kanseri ile ters orantı bulunmuştur. Bu doğrultuda, Danimarka'da ülke çapında yapılan bir çalışmada, tubal ligasyon ve salpenjektomi de over kanseri riskinde %13 ila %50'nin üzerinde bir azalma ile ilişkili bulunmuştur(154, 155). Oral kontraseptiflerin over kanseri riski üzerindeki olumlu etkisi, ilaç kullanımı kesildikten sonra en az 30 yıl devam eder ve herhangi bir özel oral kontraseptif formülasyonu ile sınırlı değildir. Oral kontraseptifler dünya çapında yaklaşık 200 000 over kanseri vakasını ve hastalığa bağlı 100 000 ölümü önledi ve önümüzdeki birkaç on yıl içinde önlenen küresel over kanseri sayısı yılda en az 30 000'i bulması öngörülmektedir(156).

Tütün içimi, müsinöz kanser ile ilişkilidir, ancak diğer histolojik over kanseri türleri ile ilişkisi açıklanamamıştır. Sigara içenlerdeki müsinöz tümörlerin yaklaşık yarısı sınırdan malignite olduğundan, sigara içmenin over kanseri ile ilişkili ölüm oranına ihmal edilebilir çok az etkisi olduğu muhtemeldir(157).

2.13. Over Kanserinin Sınıflandırılması

Over kanseri farklı alt tiplerde sınıflandırılır, en yaygın olanı epitelyal over kanseridir, sadece %10'u epitel dışı bir orijine sahiptir. Baskın alt tip, kökenleri, patogenezi, moleküler profilleri, gelişimleri için risk faktörleri ve klinik prognozları bakımından farklılık gösteren üç

ana gruba ayrılır. Epitelyal, germ hücreli ve seks kord-stromal tümörler. Başka bölgelerden özellikle memeden ve gastrointestinal sistemden(örn. Krukenberg tümörleri) metastaz yoluyla da overde kanser oluşturabilir. Çölamik epitelden köken alan tümörler en yaygın over neoplazileridir, over neoplazilerinin %65'ini ve over kanserlerinin %90'ından fazlasını oluşturur. Histolojik tipler arasında seröz, müsinöz, endometrioid, berrak hücreli ve transizyonel hücreli (brenner tümörü) bulunur. En sık görülen seröz tümörler iki grup şeklinde tanımlanmıştır: yüksek dereceli ve düşük dereceli(143, 158). Over kanseri evrelemesi ilk olarak 1988 yılında FIGO tarafından tanımlanmış ve 2014 yılında hayata geçirilmiştir. FIGO'ya göre dört evre tanımlanmıştır. Evre I, overlere veya fallop tüplerine sınırlı tümörlerdir: IA, tek overle sınırlı, kapsül yırtılması olmayan, hiçbir yüzeyde tümör olmayan ve asit veya periton yıkamasında malign hücre olmayan; IB, tümör her iki over veya fallop tüpüne sınırlı olarak tanımlanır ve bunun dışında IA'ya benzer; IC, bir veya her iki overe veya fallop tüplerine sınırlı tümör ile birlikte, cerrahi dökülme veya cerrahiden önce kapsül rüptürü veya over ya da fallop tüpü yüzeyinde tümör olması veya asit veya periton yıkamasında malign hücrelerin bulunmasının herhangi birisinin olmasıdır. Evre II, pelvik uzantılı veya primer periton kanseri olan bir veya her iki overi veya fallop tüplerini içeren bir over kanseridir; IIA, tümörün uterus ve/veya fallop tüplerine uzanması ve/veya implante olması, IIB ise diğer pelvik intraperitoneal dokulara yayılımı olması durumudur. Evre III, pelvis dışındaki peritoneal sitolojik veya histolojik olarak doğrulanmış yayılımı ve/veya retroperitoneal lenf düğümlerine metastazı olan bir veya her iki overi veya fallop tüplerini tutan bir tümördür; IIIA, pozitif retroperitoneal lenf düğümleri ve/veya pelvisin ötesinde mikroskopik metastazı olan bir tümördür; IIIB, pelvisin <2 cm dışında makroskopik peritoneal metastazı temsil eder ve IIIC, pelvisin >2 cm dışında peritoneal metastaz ve/veya pozitif retroperitoneal lenf nodları olarak tanımlanır. Son olarak, Evre IV, peritoneal implantların uzak metastazını içerir; IVA, sitoloji ile doğrulanmış malign bir plevral efüzyon olduğunda ve IVB, parankimal hepatik veya dalak metastazı gibi diğer uzak metastaz türlerinin varlığını ifade etmektedir(159). Over kanserinin evresi teşhis anına göre değişiklik gösterecektir. Seröz karsinomlar genellikle ileri evrelerde teşhis edilir, %51'i evre III ve %29'u evre IV olup over kanserinin en agresif alt tiplerinden biridir. Öte yandan, çoğunluğu evre I'de teşhis edilir (%58 ila %64). Tanı ve evre nedeniyle seröz alt tipte 5 yıla kadar sağkalım %43 iken, endometrioid (%82), müsinöz (%71) ve berrak hücreli karsinomda (%66) kadardır. Irk/etnisite de hayatta kalma oranlarını etkiler(144).

2.14. Over Kanserinin Histopatolojisi

Tüm over kanserlerinin yaklaşık %90'ı epitelyaldır, yani görece pluripotent çölamik epitel veya "modifiye mezotelyum" hücrelerinden köken almaktadır. Bu hücreler primitif

mezodermden kaynaklanır ve metaplaziye uğrayabilmektedir. Neoplastik transformasyon, genetik yatkınlık veya kanserojen maddelere maruz kalma gibi, onkogenlerin aktivasyonuna ve tümör baskılayıcı genlerin kaybına yol açan genetik olayların birikiminin ürünüdür. Epitelyal over neoplazmalarının yaklaşık %10 ila %20'si sınırdan veya düşük malignite potansiyeline sahiptir. Stromal invazyonun yokluğunda, yüksek derecede hücresel proliferasyon ile karakterize edilen tümörlerdir. İnvaziv epitelyal ovarian kanserlerin yaklaşık %75 ila %80'i seröz, %10'u müsinöz ve %10'u endometrioiddir. Daha az yaygın tipler arasında berrak hücreli, Brenner, küçük hücreli ve farklılaşmamış karsinom bulunmaktadır. Bu histolojik alt tiplerin çoğu, alt genital sistemin epitelyal özelliklerini temsil eder; örneğin, papiller seröz tümörler, fallop tüpünü kaplayan glandüler epiteli andıran bir görünüme sahiptir. Epitelyal olmayan over kanseri türleri, sex kord stromal tümörlerini (over kanserlerinin %6'sı), germ hücreli tümörleri (%3) ve belirsiz tümörleri (%1) içerir(160). Histolojik tipe göre over kanserlerinin farklılıkları üzerine bir vaka kontrol çalışması, hormonal ve üreme risk modulatorlerinin müsinöz tümörlerin insidansını etkilemediği sürece, müsinöz kanserlerin diğer epitelyal over kanserleriyle etiyolojik olarak ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir(161). Epitelyal olmayan over tümörlerinin toplu bir vaka kontrol çalışması, üreme öyküsü, oral kontraseptif kullanımı veya tüp ligasyonu ile herhangi bir risk ilişkisi vermemiştir(162).

2.15. Over Kanserinin Değerlendirme ve Teşhisi

Spesifik olmayan semptomlar nedeniyle over kanseri tanısı zor olabilmektedir. Çocuklarda ve ergenlerde en sık görülen semptom karın ağrısıdır, ancak erken puberte, düzensiz adetler veya hirsutizm de mevcut olabilir(163). Over kanseri olan hastalarda tanı konulmasından altı aydan uzun bir süre önce karın ağrısı, şişme veya spesifik olmayan gastrointestinal semptomlar görülmüş olabilir. 68 yaşından büyük kadınlarda sağlık kurumlarına başvuruları değerlendiren bir çalışma, over kanseri teşhisi konmadan önce en sık görülen semptomun karın ağrısı olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, postmenopozal kadınlarda nedeni bulunamamış karın semptomlarının ayırıcı tanısında over kanserini dikkate alma ihtiyacını vurgulamaktadır(164). Başka bir çalışmada ise over kanseri teşhisi konmadan önceki 12 aya kadar, 60 yaşından büyük kadınlarda ortaya çıkan semptomlar incelenmiştir. Gastrointestinal semptomları (örn. mide bulantısı, kusma, kabızlık, ishal) olan hastalar, jinekolojik semptomları (örn. anormal vajinal kanama, genital organ ağrısı) olan hastalara kıyasla daha yüksek oranda ileri evre kanser tanısı almıştır ve başvuru ile teşhis değerlendirmeleri arasında daha uzun bir zaman aralığı olduğu görülmüştür(165).

Pelvik muayene over kitlelerini tespit etmede hassas değildir. Bir pelvik kitle tespit edilirse, doktor önemli ölçüde büyümüş bir over (10 cm'den büyük), over düzensizliği, nodüler veya sabit bir pelvik kitle, iki taraflı lezyonlar ve cul-de-sac nodülleri gibi şüpheli kitleleri göz ardı etmemelidir(166). Menopozdan üç ila beş yıl sonra pelvik muayenede overleri palpe edilen kadınlar da değerlendirilmelidir, çünkü overler normalde küçülür ve menopozdan sonra palpasyonla hissedilmez(167). Over kanseri olan hastalarda inguinal lenfadenopati görülebilse de, kanserin retroperitoneal lenf düğümleri yoluyla yayılması daha yaygındır. İlerlemiş hastalığı olan hastalarda kaşeksi, asit veya plevral efüzyon olabilir(168).

Öykü ve muayene genellikle over kanseri için spesifik olmadığından, açıklanamayan kalıcı jinekolojik veya gastrointestinal semptomları olan 40 yaşından büyük kadınlarda ileri testler yapılmalıdır. Bu hastalardaki laboratuvar testleri tam kan sayımı, kapsamlı metabolik panel ve serum kanser antijeni 125 (CA 125) düzeylerinin ölçülmesini içermelidir. CA 125 test sonuçlarının yorumlanması zor olabilir, çünkü pelvik inflamatuvar hastalık, endometriozis, fonksiyonel over kistleri, menstrüasyon ve gebelik gibi diğer durumlar ve fizyolojik durumlar artan CA 125 seviyesi ile ilişkili olabilir. Asit ve diğer malignitelerle ilişkili hastalık süreçleri de CA 125 seviyelerini değiştirebilir(167, 169). CA 125, esas olarak bir epitelyal over kanseri hücre dizisine yanıt olarak üretildiğinden, diğer kanser türlerinin tanımlanmasında yararlı değildir. İlerlemiş hastalığı olan hastaların yüzde 90'ında, ancak evre I tümörü olanların sadece yüzde 50'sinde CA 125 seviyeleri yükselir(170). CA 125'in benign-malign kitle ayrımında duyarlılığı yüzde 61-90, özgüllüğü yüzde 71-93, pozitif prediktif değeri yüzde 35-91 ve negatif prediktif değeri yüzde 67-90'dır. Bu tahminlerin en üst noktasındaki duyarlılıklar, özgüllükler ve pozitif öngörü değerleri, bilinen bir adneksiyal kitlesi olan menopoz sonrası kadınlar için daha uygundur. American College of Obstetricians and Gynecologists, premenopozal kadınlarda CA 125 seviyeleri mL başına 200 Ünite (L başına 200 arb ünite) üzerinde olan hastaların bir jinekolojik onkoloğa sevk edilmesini önermektedir(171). Adneksiyal kitlelerin ilk değerlendirmesinde doppler transvajinal ultrasonografi kullanılır. Kanserli düşündüren sonografik özellikler, solid ve kistik alanlar, ektramural sıvı, ekojenite, duvar kalınlaşması, septa ve papiller projeksiyonları içerir. Düz duvarlı, sonolusent kitleler genellikle iyi huyludur. Malign lezyonların doppler değerlendirmesinde vaskülarite artışı ve vasküler kıvrımlarında artış görülebilir. Ultrasonografi şüpheli özellikler ortaya çıkarırsa, ileri değerlendirme için gadolinyumla güçlendirilmiş manyetik rezonans görüntüleme faydalı olabilir(172, 173).

2.16. Over Kanserinin Tedavisi

Over kanserinin tedavisi, hastalığın evresine ve grade'ine, hastalığın türüne(primer ve rekürren) önceki teaviye ve hastanın performans duurmuna bağlıdır. Erken evre invaziv

hastalıkta ilk cerrahi rezeksiyon histolojik tanı ve uygun evreleme için gereklidir. Fertilitasını korumak isteyen genç hastalar için seçenekler mevcuttur. Evre IA ve grade 1 ve 2 hastalığı olanlarda kemoterapi gerekli olmayabilir. Rekürrens açısından daha yüksek risk altına sokan prognostik faktörlere sahip ve erken evre hastalığı olan hastalara postoperatif kemoterapi önerilir. Yaygın metastazın sık olması nedeniyle radyasyon tedavisi over kanserlerinin tedavisinde seyrek olarak kullanılmaktadır. İleri evre hastalıkta cerrahi evreleme, debulking ve platin bazlı kemoterapi süreci gerekmektedir(174, 175).

2.16.1. Over Kanserinde Tümör Küçültme Ameliyatı

İleri evre over kanseri olan hastalarda, rezidüel tümör nodüllerinin maksimum çap veya kalınlıklarının (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı kılavuzlarına göre) 1 cm'den az olması durumunda optimal kabul edilen sitoredüksiyon ameliyatı yapılması önerilmektedir. Benzer şekilde, büyük tümörlerin veya başlangıçtaki evreleme operasyonundan sonra kalan tümörlerin, tedavinin etkinliği üzerinde olumsuz yan etkilere sahip olduğu gösterilmiştir(176, 177). Bu tümörler bölgeye perfüzyonu bloke edebilirler, bu da doku hasarına, hücresel hasar olasılığının artmasına ve ayrıca çoklu ilaca dirençli klonların büyümesine fırsat bırakmasına neden olabilir(178).

Laparoskopik cerrahi, hastanın sitoredüksiyon ameliyatından fayda sağlayıp sağlamayacağını belirleyen ve doku tanısı koyabilmek için biyopsi alınmasına olanak sağlayan uygun bir seçenek olarak görülmektedir. Laparoskopik ameliyatlarda daha az invazivdir ve genellikle iyileşme süresinin kısalması ve yaşam kalitesinin artmasıyla ilişkilidir. Kitle küçültme ameliyatları yapılırken, yaygın hastalık aşıkarsa ek intraoperatif prosedürler (örn. histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi) yapılmalıdır. Tümör küçültme ameliyatları sırasında etkilenen dokuyu çıkarma fırsatını en üst düzeye çıkarmak önemlidir; bu, bağırsak rezeksiyonu, karaciğer rezeksiyonu, splenektomi, sistektomi ve mümkünse herhangi bir kitlenin çıkarılmasını içerebilir. Ayrıca, sonraki aralıklı kitle küçültme ameliyatları için, her ameliyattan sonra üç kür adjuvan tedavi dahil olmak üzere en az altı kür tedavi olması önerilir(174, 175).

2.16.2. Over Kanserinde Neoadjuvan Tedavi ve Kemoterapötik Ajanlar

Ameliyattan önce, tümör yükünü azaltmak için neoadjuvan tedavi ile tümörün boyutunu azaltmak gerekebilir. Mevcut Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı kılavuzları, kitle küçültme ameliyatından sonra adjuvan ve neoadjuvan tedavi olarak intravenöz taksan/karboplatin ve lipozomal doksorubisin/karboplatin rejimlerini önermektedir(179). 15 yıldır karboplatin, kitle küçültme ameliyatından sonra ilk tercih edilen adjuvan tedavi

olmuştur(180). Over kanseri için oldukça yeni bir tedavi, poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörlerinin kullanımıdır. PARP proteinleri, hasar gördüklerinde hücrelerin kendi kendini yenilemesine yardımcı olmaktadır. Kanser hücreleri de over kanseri tedavisinde kemoterapinin neden olduğu hasarı onarmak için bu proteinleri kullanır. Bu inhibitörler, kanser hücrelerinde rejenerasyon sürecini durdurarak büyümeyi ve daha büyük tümör oluşumunu engeller. Bu kategorideki olaparib ve rucaparib gibi yeni ilaçlar, kemoterapi ile birlikte kullanıldıklarında over kanserinin tedavisindeki yararları konusunda ilgi görmeye başlamıştır. Yakın zamandaki keşifleri nedeniyle, hastaya, tümör tipine ve duruma bağlı olarak hangi ilacın uygun olduğunu belirlemeye yönelik araştırmalar devam etmektedir. Ayrıca bu ilaçlar over kanseri tedavisinde faydalı olmakla birlikte oldukça pahalıdır(181, 182).

2.16.3. Over Kanseri İnterperitoneal Kemoterapi

İlerlemiş epitelyal over kanserli bazı hastalar ve kitle küçültme ameliyatlarından sonra düşük hacimli rezidüel hastalığı olan periton kanserli hastalar intraperitoneal tedavi için uygundur. İnterperitoneal tedavi, son yıllarda hasta sağkalım oranlarını iyileştirerek umut vaat etmektedir. Bu terapide karın duvarına küçük bir kesi yapılır ve periton boşluğuna yerleştirilmek üzere cilt altı dokusundan bir kateter ile batın duvarı geçirilir. Kateter, kemoterapötik ilaçların periton boşluğunda kalması için bir infüzyon portu görevi görür(183).

2.16.4. Over Kanseri D Vitamini

Over kanseri tedavisinde olası bir başka gelişme, D3 vitamininin aktif formunun (1,25(OH)2D3) kombinasyonudur: düşük D vitamini seviyeleri, over kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir. Over kanserinin tedavi edilmesini zorlaştıran bir faktör de omentumun sağladığı ortamdır. Bu tür bir ortamda adipositler, bağışıklık hücreleri, mikrovasküler hücreler ve fibroblastlar vardır ve bunların tümü kanserin büyümesi için bir üreme alanı oluşturur. Kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulandığında, 1,25(OH)2D3'ün özellikle omentumun kanser hücrelerinde antitümör özellikleri önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir(184).

2.17. İyon Kanalları

İyon kanalları, temel sinyal iyonlarının hücreye veya hücre içi organellere pasif akışına aracılık eden ve böylece sitoplazmik veya intraorganellar iyon konsantrasyonlarını, zar potansiyelini ve hücre hacmini kontrol eden por oluşturucu zar proteinleridir. İyon kanalları, neredeyse tüm temel hücresel süreçlere katkıda bulunur ve kas kasılması, sinaptik iletim,

aksiyon potansiyeli yayılımı ve salgılanması gibi temel fizyolojik süreçlerde kritik olarak yer alır. İyon kanalları uyku-uyanıklık döngümüzü, görüşümüzü, kalp atışımızı, hareketlerimizi, düşüncemizi ve hafızamızı kontrol eder ve iyon kanalı işlev bozukluklarının bir dizi hastalıkla bağlantılı olması şaşırtıcı değildir(185). İnsan genomunda bugüne kadar 400'den fazla varsayılan iyon kanalı tanımlanmıştır; ancak bunların yalnızca bir kısmı klonlanabilmiştir ve işlevsel olarak test edilmiştir. İyon kanallarının yaygın doku dağılımı, sayısız fizyolojik sonuçlarıyla birleştiğinde, iyon kanallarının hastalık patofizyolojilerinde nasıl bir rol aldıkları, iyon kanalı hedefli ilaç keşfini ve araştırmaları ve tedavi hedeflerini cazip hale getirmektedir(186).

2.18. Mekanosensitif İyon Kanalları

Mekanik tedirginliklerin elektrokimyasal sinyallere dönüştürülmesi olan mekanotransdüksiyon, yaşamın tüm alanlarında korunur. Muhtemelen en eski duyuusal süreçtir ve erken protohücreleri, zarlarını kırmakla tehdit eden ozmotik ve mekanik kuvvetlerden korumuş olabilme ihtimali vardır. Mekanik sinyallere verilen bu tür birçok hızlı tepkiye aracılık eden birincil sensörler, iyon kanallarıdır(187, 188). Bu kanallar üzerindeki araştırmalar, bazı durumlarda özel hücresel yapılara olan ihtiyaçları ve çoklu hücre ve deneysel bağlamlarda kullanılabilecek fizyolojik olarak ilgili mekanik uyarıları üretmenin zorluğu nedeniyle engellenmiştir. Mekanik olarak aktive edilmiş iyon kanallarında evrimsel koruma eksikliği, özellikle memeli mekanotransdüksiyonundan sorumlu kanalların keşfini geciktirmiştir. Bu zorluklara rağmen, bakteri ve sineklerden insanlara kadar çeşitli organizmalarda birkaç iyon kanalı ailesi tanımlanmıştır. Her kanal ailesi yapısal olarak diğerlerinden farklıdır ve bu da her birinin bağımsız olarak ortaya çıktığını düşündürür(189, 190).

2.19. Piezo 1 Mekanosensitif İyon Kanalı

Piezo mekanik duyarlı iyon kanalları ailesi 2010 yılında keşfedildi ve benzersiz özellikleri ve işlevleri nedeniyle mekanobiyoloji alanında büyük ilgi topladı. Daha önce FAM38A olarak bilinen Piezo1, çeşitli dokularda bulunan hücrelerde, özellikle kolon, böbrekler, deri, mesane ve akciğerler gibi mekanik uyarılara yüksek oranda maruz kalan dokularda ve özellikle vasküler yapıda, endotel hücrelerinde eksprese edilmektedir(23, 191). Vasküler endotel hücrelerinde bu iyon kanalları, kesme ve gerinme gibi mekanik kuvvetlerle doğrudan temas halindedir. Piezo1, lipid çift katmanları veya zar kabarcıkları halinde yeniden oluşturulduğunda fiziksel güçlere doğrudan yanıt olarak kapıları olduğundan, içsel mekanosensitivite sergilediği gösterilmiştir(192). Piezo1 katyon seçicidir ve tek değerlikli ve

iki değerlikli iyonlara karşı geçirgendir, bir homotrimer oluşturur ve bir başlık ile merkezi bir iyon ileten gözeneğe bağlı üçlü bıçaklı pervane benzeri bir yapı benimser. İyon kanalı üzerindeki kavisli bıçakları veya 'kolları' oluşturan transmembran helisler, zara gömülür ve zarın lokalize eğriliğini üretir, bu da kuvvet algılamaya katkıda bulunabilir. Ayrıca, mekanotransdüksiyonun muhtemelen bıçakların hareketini kontrol eden kaldıraç benzeri bir mekanizma tarafından tetiklendiği varsayılmaktadır. Kanal aktivitesi için hem N-terminal hem de C-terminal bölgelerinin ifadesi gerekli olduğundan, iyon kanalı bir bütün birim olarak işlev görür(193-196). Çoğu hücre tipinde, Piezo1 aktivasyonunun aşağısında iki ana sinyal yolu tanımlanmıştır: adenozin trifosfat (ATP) salınımının indüksiyonu ve kalpainlerin aktivasyonu(197). Memelilerde ATP sinyali, hücre dışı ortamda ATP'nin salınmasını, ardından purinerjik P2X ve P2Y reseptörlerinin aktivasyonunu ve ATP'yi yakalayan ektonükleotidazlar tarafından ATP'nin çıkarılmasını içerir. ATP sinyal yolları, hücresel fonksiyonda ve hücre-hücre iletişimde önemli roller oynarken, bu yollardaki değişiklikler, enflamatuvar hastalık, nörodejeneratif bozukluklar, ağrı, hipertansiyon ve kanser metastazı gibi bir dizi patolojiye katkıda bulunur(198-200). Kalpainler, lokalize Ca^{2+} akışı ile aktive edilen ve hedef proteinlerin kontrollü proteolizini katalize eden Ca^{2+} bağımlı hücre içi sistein proteazlardır. Kalpain aktivasyonu, hücre döngüsü ilerlemesi, hücre proliferasyonu, sinyal iletimi, apoptoz, trombosit aktivasyonu ve anjiyogenez gibi birkaç Ca^{2+} 'ye bağlı süreçle bağlantılıdır(201). Kalpain aktivitesindeki değişiklikler inme, travmatik beyin hasarı, Alzheimer hastalığı, kanser ve tip 2 diyabet gibi çeşitli patolojilerle ilişkilendirilmiştir. Bu sinyal yollarının her ikisi de daha sonra fizyolojik tepkilerde mekanik stresin iletilmesine aracılık eder(202, 203).

2.20. Piezo 1 ve Kanserler

Piezo1, vasküler gelişim, kan akışı kayma stresini algılama, eritrosit fonksiyonunu düzenleme ve hücre göçü ve farklılaşmasını kontrol etme gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerde önemli bir düzenleyici rol oynar. Son yıllarda birçok çalışma, Piezo1'in sindirim sistemi, üriner sistem ve üreme sistemi tümörleri dahil olmak üzere insan vücudundaki birçok sistemik tümörde anormal şekilde eksprese edildiğini göstermiştir(204). Piezo1 proteini, kanser hücrelerinin büyümesini, çoğalmasını, istilasını, metastazını ve tümör ilerlemesini düzenler ve birden çok kanser türünün gelişiminde rol oynayabilir. Ek olarak Piezo1, çeşitli hastalıkların prognozu için bir biyobelirteçtir ve etkili bir terapötik ilaç hedefi olma potansiyeline sahiptir(204). Sindirim sisteminin malign tümörleri, dünya çapında en yaygın tümörlerdendir ve aynı zamanda yaygın bir ölüm nedenidir(205). Sindirim sistemi tümörlerinin tanı ve tedavisinde son yıllarda büyük atılımlar yapılmasına rağmen erken tanı ve kesin tedavi önemli

bir sorun olmaya devam etmektedir. Bir proto-onkogen olarak Piezo1, sindirim sistemindeki birçok tümörün gelişiminde yer almaktadır(206). Gerçek zamanlı kantitatif PCR (qPCR) ve western blot kullanılarak, Piezo1'in normal mide dokusundakine kıyasla, bir mide kanseri hücre dizisinin hücrelerinde aşırı eksprese edildiği bulunmuştur(34). Piezo1'deki disfonksiyonel germ hattı mutasyonları, kolorektal adenomatöz polipleri olan birkaç hastada tespit edilmiştir. Kolon kanseri hastalarından alınan örneklerin qPCR ve immünohistokimyasal analiz kullanılarak, kanserli kolon dokusunda ve hücrelerinde Piezo1 ekspresyonunun komşu normal kolon dokusuna kıyasla yukarı regüle edildiği bulunmuştur(207, 208).

Ürogenital malignitelerin ve meme kanserinin tanı ve tedavisi önemli ölçüde değişmiştir ancak mortalite ve morbidite yüksek olmaya devam etmektedir. Teşhis ve tedavi için daha etkili teşhis belirteçlerine ve terapötik hedeflere ihtiyaç vardır. Son çalışmalar, Piezo1'in mesane, prostat ve meme kanserlerinin gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermiştir(204). Piezo kanalları, hücre sensörleri ve mekanik dönüştürücüler olarak prostat kanseri gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Cerrahi numuneler üzerinde qPCR ve immünohistokimyasal analiz kullanılarak, normal prostat dokularına kıyasla prostat kanseri hücrelerinde Piezo1 ekspresyonunun yükseldiği gösterilmiştir(36). Son yıllarda Piezo1'in epitelyal kökenli kanserlerdeki rolü araştırılmaktadır(34, 42). Meme kanseri, epitelyal kökenli yaygın bir malign tümördür. Çalışmalar, Piezo1'in meme kanseri oluşumunu ve gelişimini düzenlemede rol oynayabileceğini düşündürmektedir. (209). Kanser gelişimi ve ilerlemesi, hücre proliferasyonunun sürdürülmesi, hücre ölümüne karşı direnç, invazyon ve metastaz aktivasyonu, immün yıkımdan kaçış ve artan kemoterapi direncini içeren karmaşık süreçlerden meydana gelir. Piezo1, insan kanserlerinde en sık değişen genlerden biridir ve ekspresyonu ve işlevleri, birçok kanser türünde incelenmiş ve tanımlanmıştır. Piezo1'in anormal ekspresyonunun hücre sinyal yollarını değiştirerek karsinogenezi tetiklediği bilinmektedir(207, 210).

Hücre proliferasyonu, kanserin gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli bir özelliktir. Çeşitli kanserlerde Piezo1, farklı moleküler mekanizmalar yoluyla hücre çoğalmasının düzenlenmesinde yer alır. Mide kanserinde Piezo1, mide kanseri hücrelerinde ve dokularında yukarı regüle edilir, burada TFF1'e bağlanır ve onu inhibe eder, böylece kanser hücrelerinin çoğalmasını destekler. Bununla birlikte Piezo1'in yıkılması, G0/G1 fazı hücre döngüsü durmasını indükleyebilir, böylece mide kanseri hücresi çoğalmasını inhibe edebilir(211).

Lokal infiltrasyon ve uzak metastaz, kansere bağlı ölümlerin önemli nedenleridir. Birden fazla çalışma, Piezo1'in kanser hücrelerinin göçü, istilası ve metastazında rol oynadığını göstermiştir. Piezo1, mide kanserinde bir onkogen olarak işlev görür, mide kanseri

hücre hatları ve dokularında yukarı regüle edilir ve mide kanseri ilerlemesini etkileyen çeşitli basamaklarda yer alır. Piezo1 aşırı ekspresyonu, hücre göçünü ve istilasını destekler. Kolorektal kanserde, Piezo1'in yukarı regülasyonu, kolorektal kanser hücrelerinin metastazını ve istila kabiliyetini ve ayrıca kanser hücrelerinin vasküler infiltrasyonunu desteklediği gösterilmiştir(204).

2.21. Piezo 2 Mekanosensitif İyon Kanalı

Mekanosensitif Piezo kanal ailesinin bir üyesi olan Piezo 2, birincil duyu nöronlarında mekanik olarak aktive olan ve hızla inaktive olan katyonik akımlara aracılık eder(23). Piezo 2'den yoksun farelerde ve Piezo 2'de fonksiyon kaybı mutasyonları olan hastalarda yapılan çalışmalar, kan basıncını algılamak ve düzenlemek için baroreseptörlerin yanı sıra nazik dokunuş, dokunsal ağrı, propriyosepsiyon, hava yolu gerilmesi ve akciğer ekspansiyonunu algılamadaki temel rolünü göstermiştir(212-215). Ayrıca, Piezo 2'deki fonksiyon kazanımı mutasyonları, ciddi eklem kontraktürleri ve kısıtlayıcı akciğer hastalıkları ile karakterize edilen genetik bir hastalık olan distal artrogripoz ile ilişkilendirilmiştir(216). Bu nedenle Piezo 2, dokunsal ağrının tedavisi için analjezikler gibi terapötik ajanların geliştirilmesi için doğrulanmış bir ilaç hedefidir. Memeli Piezo 2 proteinleri, 2.800'den fazla kalıntı içeren büyük zar proteinleridir. Piezo 2 proteinleri, yaklaşık 2.500 rezidüye sahip olan ve merkezi bir iyon ileten gözenek modülü ve 24 çözülmüş transmembran sarmalına sahip üç periferik kanattan oluşan üç kanatlı, pervane benzeri bir homotrimerik yapı oluşturan homologları Piezo1 ile yaklaşık %42 sekans homolojisini paylaşır(215). İnsan kök hücrelerinden türetilen dokunma reseptörleri çalışmaları, Piezo2'nin insan birincil duyu nöronlarında katyonik akımlarına aracılık etmedeki rolünü göstermiştir(217). Dikkat çekici bir şekilde, Piezo2 eksprese etmeyen kişiler, enflamasyonun neden olduğu dokunsal ağrıya karşı duyarsız hale gelmiştir, ancak zararlı mekanik uyaranlara normal şekilde yanıt vermiştir. Birlikte, bu çalışmalar Piezo2'yi dokunsal ağrının tedavisi için yeni analjezikler geliştirmek için terapötik bir hedef olarak tanımlamıştır(218).

2.22. Piezo 2 ve Kanserler

Piezo2 ekspresyonunun glioma tümör hücrelerinde yükseldiğini ve Piezo2 regülasyonunun azalmasının tümör hücrelerinin proliferatif kapasitesini inhibe ettiği ve tümör anjiyogenezini azalttığı öne sürülmüştür. Ayrıca Piezo2'nin laringeal skuamöz hücreli karsinomun ilerlemesi ile ilişkili olduğu ve tanı ve prognozda kullanılan umut verici bir

biyobelirteç olduğu da ortaya çıkmıştır(219). Başka bir çalışmada ise Piezo2 ekspresyon seviyelerinin küçük hücreli dışı akciğer kanserinde normal dokularla karşılaştırıldığında daha az regüle edildiği gösterilmiştir. Bu arada, yüksek Piezo2 ekspresyonu, hastalar için daha iyi genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir(220). Benzer şekilde Piezo2'nin azalmış ekspresyonunun meme kanserli hastaların kötü prognozunu öngördüğü de yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur(221). Bir çalışmada ise Piezo2'nin mide kanseri dokusundaki protein ekspresyon seviyelerinin, normal mide dokularından daha yüksek olduğu ve Piezo2'nin protein ekspresyon seviyesinin, mide kanseri hastalarının lenf nodu metastazı ve TNM aşaması ile korele olduğu gösterilmiştir. Piezo2'nin anormal aşırı ekspresyonu, mide hastalarının kötü prognozuyla ilişkilendirilmiştir(222).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tablo 1. Çalışma kapsamında kullanılan kimyasallar ve kitler

Kimyasal Maddenin Adı	Temin Edilen Firma Adı
Dnase/Rnase Moleküler Çalışmalara Uygun Su	A.B.T. Biyoteknoloji
Total RNA İzolasyon Kiti	Hydra Biyoteknoloji
Kloroform	Sigma-Aldrich
Etilalkol	Isolab
cDNA Sentez Kiti	Sugenomik
SYBR Green qPCR Master Mix	A.B.T. Biyoteknoloji
ROX Boyası	A.B.T. Biyoteknoloji
Primer Piezo 1 F	Oligomer
Primer Piezo 1 R	Oligomer
Primer Piezo 2 F	Oligomer
Primer Piezo 2 R	Oligomer
Primer GAPDH F	Oligomer
Primer GAPDH R	Oligomer

3.2. Kullanılan Materyal ve Cihazlar

Tablo 2. Çalışma kapsamında kullanılan sarf malzemeler ve cihazlar

Materyal ve Cihaz Adı	Firma Adı
Otomatik Pipet	Eppendorf
Pipet Uçları	Isolab
1,5-2 mL'lik Tüpler ve Raklar	Eppendorf
Buzdolabı (+4°C)	Uğur
Derin Dondurucu (-80°C)	Nuaire Glacier
Derin Dondurucu (-20°C)	Siemens
Çeker Ocak	Tolkim
Spektrofotometre	Epoch Take 3 Plate
Soğutmalı Santrifüj	Hettich Universal 320
Real-Time PCR	Applied Biosystems StepOne and Plus
Steril Kabin (Biyogüvenlik Kabin)	Nuaire 425-500E Esco Marka Class 2
Vorteks	Wisd WiseMix VM-10/ Heidolph

cDNA Sentez Cihazı	Applied Biosystems Veriti 96 well Thermal Cyclers
Homojenizatör	Qiagen II Homojenizatör

3.3. Hasta Patoloji Numunelerinin Toplanması

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 24.02.2022 tarih B.30.2.ATA.0.01.00/276 sayılı onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. 01.01.2020-01.01.2023 tarihleri arasında hastanemizde endometrioid tip endometrium kanseri tanısı almış 35 hasta ve seröz tip over kanseri tanısı almış 35 hasta, diğer nedenlerle endometrial kanser tanısı almamış ancak sağlıklı endometrial patolojisi gelen 10 hasta ve over kanseri tanısı almamış ancak sağlıklı over patolojisi gelen 10 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların patoloji bloklarından yeterli miktarda doku elde edilecek şekilde kesitler alındı. Hastaların tümör hacimleri hesaplanırken daha önceki literatürlerde belirtilen formüller tatbik edilerek $V = 0.513 \times (AP \times ML \times CC) + 0.047$ formülü ile hesaplanmıştır(223).

3.4. Hasta Dokularından Total RNA Eldesi

Çalışmamızda patoloji bloklarından total RNA eldesine uygun bir kit kullanıldı. RNA stabilizasyon solüsyonu içerisindeki doku örnekleri 15.000 g'de 2 dk santrifüj edildi. Supernatant pipet yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen doku/ pellet üzerine kit içeriğinde bulunan HT tamponu 1 ml hacminde eklendi ve protokole uygun şekilde izolasyona devam edildi.

Nükleoprotein kompleksinin tamamen parçalanması için buz üzerinde 5 dk. inkübasyon yapıldı. İnkübasyon sonrası örnekler 4°C'de, 10.900 g'de 5 dk. santrifüj edildi. Süpernatant, yeni bir RNaz bulundurmeyen mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Bu aşama protein, yağ, polisakkarit, kas fibrillerinden kurtulmayı sağlamak için yapıldı.

200 µl kloroform eklendi, 15 sn vorteks ile homojen hale gelene kadar karıştırıldı ve buz üzerinde 10 dk inkübasyona bırakıldı. Daha sonra örnekler 4°C'de 10.900 g'de 15 dk santrifüj edildi.

Alınan renksiz fazın hacmine göre üzerine ½ oranında önceden soğutulmuş Etil alkol (%100) eklendi. Karışım vorteksle iyice karıştırıldı, etanol eklendikten sonra gözle görülebilen çökelmeler doğal kabul edildi.

Bir sonraki basamakta karışım filtreli tüpe aktarıldı. 4°C'de 10.900 g'de 30 sn santrifüj edildi ve filtrenin altındaki tüpte toplanan sıvı atıldı. Filtreye 500 µl RY1 eklendi ve 4°C'de 10.900 g'de 30 sn kalacak şekilde santrifüj edildi ve yine altta kalan sıvı atıldı.

Daha sonra filtreye 500 µl RY2 eklendi, 1 dk oda sıcaklığında inkübasyon yapıldı ve 4°C'de 10.900 g'de 30 sn santrifüj edildi ve altta kalan sıvı atıldı. Bu adım iki defa tekrarlandı.

Filtreli tüp 10.900 g'de 2 dk kuruması için santrifüj edildi. Kolon 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine yerleştirildi. Direkt olarak membran üzerine 30-100 µl DEPC ile muamele edilmiş su eklendi. 2 dk oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı, sonra RNA'nın bu su içerisinde toplanması için 10.900 g'de 2 dk santrifüj edildi.

Son santrifüjle birlikte tüp içerisinde saf RNA toplandı. Elde edilen RNA'lar nanodrop cihazında 260/280 dalga boyunda ölçüldü. Sonuçlar not alındı. Uzun süreli saklama için -80°C'de muhafaza edildi.

3.5. Total RNA'dan cDNA Elde Edilmesi

Elde edilen total RNA'dan cDNA eldesine uygun bir kit ile çalışıldı. Elde edilen total RNA'lardan her örnekteki RNA miktarı eşit olacak şekilde 1-6 µl arası hacimlerde RNA kullanıldı. Kit içerisinde yer alan RT Mix'den 10 µl alındı. Daha sonrasında total hacim 20 µl olacak şekilde her bir tüpe Rnase/Dnase free su konuldu. Applied Biosystems Veriti 96 well Thermak Cycler cihazı kullanılarak 37°C'de 1 saat daha sonrasında 80°C'de 10 dakika olmak üzere inkübasyon gerçekleştirildi. Elde edilen cDNA'lar RNA'lar nanodrop cihazında 260/280 dalga boyunda ölçüldü. Sonuçlar not alındı. Uzun süreli saklama için -20°C'de muhafaza edildi.

3.6. Real Time PCR

SYBR Green tabanlı gerçek zamanlı PCR testi, Applied Biosystems StepOne and Plus cihazında (Applied Biosystems, Foster City, CA, ABD) yapıldı. Tahlil, 96 oyuklu optik reaksiyon plakalarında veya MicroAmp® optik tüplerinde (Applied Biosystems) üçlü kopyalar halinde hazırlanan toplam 20 µl reaksiyon karışımı hacminde gerçekleştirildi. Reaksiyon koşulları ilk önce değişken konsantrasyonlar ve dahili kontrol QPCR primer setleri test edilerek optimize edildi. Standart reaksiyon karışımı, 10 µl 2× SYBR Green PCR Master Mix, 0,5 µl Forward ve reverse primerleri, 2 µl cDNA şablonu ve 6,6 µl PCR testine uygun saf su ve 0,4 µl ROX boyası içerecek şekilde oluşturulmuştur. Döngü profili, 95 °C'de 5 dakika boyunca ilk PCR aktivasyon adımını, ardından 40 döngü boyunca 95 °C'de 25 saniye boyunca denatürasyon ve 60°C'de 55 saniye boyunca primer tavlamayı içermiştir. Floresans her döngünün sonunda ölçülmüştür. Housekeeping gen olarak GAPDH kullanılmıştır. Veri toplama ve sonuçların analizi, 7500 System SDS Software Version 2.0.1 (Applied Biosystems) kullanılarak yapıldı. Her bir flüoresan raportör sinyali, oyuklar arasında PCR ile ilgili olmayan

flüoresan dalgalanmalarını normalleştirmek için dahili referans boya (ROX) sinyaline karşı ölçüldü. ABI Prism 7500 sisteminin floresan eşik limiti, üretici tarafından tavsiye edildiği gibi 0,02 olarak ayarlanmıştır.

Tablo 3. PCR Çalışmasında Kullanılan Primerler ve Dizilimleri

Primer Adı	Dizilimi
Piezo 1 F	ACTTTCCCATCAGCACTCGG
Piezo 1 R	CCACGAAGTCCTTGAGACCC
Piezo 2 F	ACTGCTGGGAAAGTCGTTGT
Piezo 2 R	TTGGGTGGAAGTGCCTCTTG
GAPDH F	TCTCCTCTGACTTCAACAGCGAC
GAPDH R	CCCTGTTGCTGTAGCCAAATTC

3.7. İstatiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel analizlerinde IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ve OriginPro istatistik analiz programı kullanıldı. Kanseri evreleri ve Piezo1-Piezo2 mRRNA ekspresyonları ilişkisini incelerken Wilcoxon Signed Rank Test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı. İki grup arasındaki istatistiksel farkların incelenmesinde t test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı. Korelasyon testleri iki nicel değişkenin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlanıyorsa Pearson korelasyonu ile sağlanmıyorsa Spearman korelasyon testi kullanılarak incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 24.02.2022 tarih B.30.2.ATA.0.01.00/276 sayılı onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. 01.01.2020-01.01.2023 tarihleri arasında hastanemizde endometrioid tip endometrium kanseri tanısı almış hastalar tarandı. İçlerinden uygun verilere sahip olan ve patoloji preparatlarına erişilebilen 35 hasta seçildi. Endometrium kanseri hastalarının yaş ortalaması $57,82 \pm 7,107$ idi. 01.01.2020-01.01.2023 tarihleri arasında endometrium kanseri tanısı almamış normal endometrial doku sonucuna sahip uygun verilere sahip olan ve patoloji preparatlarına erişilebilen 10 hasta seçildi. Normal endometrial patolojiye sahip hastaların yaş ortalaması $46,83 \pm 10,09$ idi.

Over kanseri çalışması için de 01.01.2020-01.01.2023 tarihleri arasında hastanemizde seröz tip over kanseri tanısı almış; içlerinden uygun verilere sahip olan ve patoloji bloklarına erişilebilen 35 hasta seçildi. Over kanseri hastalarının yaş ortalaması $57,62 \pm 10,12$ idi. 01.01.2020-01.01.2023 tarihleri arasında over kanseri tanısı almamış normal over doku sonucuna sahip; uygun verilere sahip olan ve patoloji preparatlarına erişilebilen 10 hasta seçildi. Normal over patolojisine sahip hastaların yaş ortalaması $58,67 \pm 10,09$ idi.

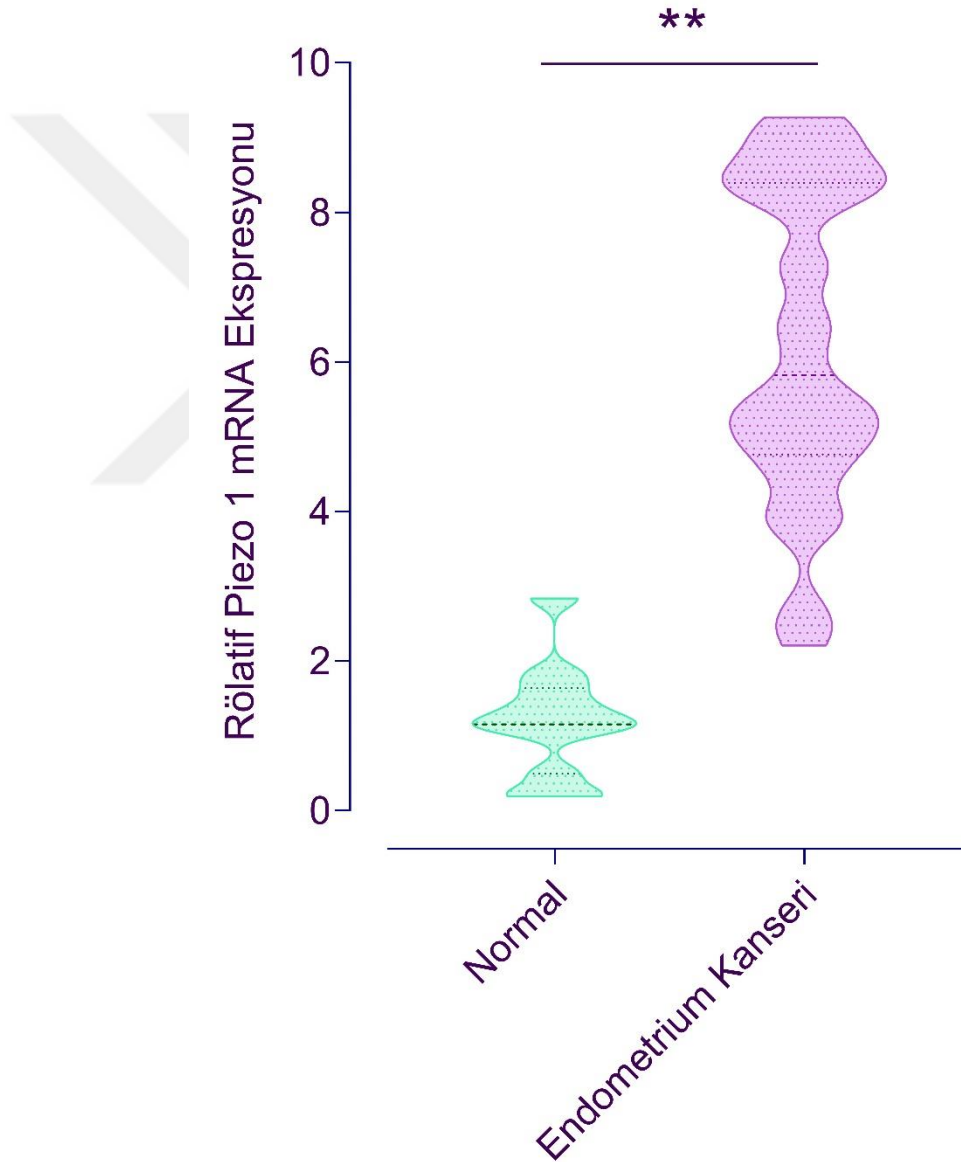
4.1. Endometrium Kanserli Hasta Yaşı ve Patoloji Özellikleri

Tablo 4. Endometrium Kanserli Hasta Yaşı ve Patoloji Özellikleri

Endometrium Kanserli Hasta Özellikleri		% (n)
Yaş	> 60	31,4 (11)
	≤ 60	68,6 (24)
Lenfovasküler İnvazyon	Mevcut	25,7 (9)
	İzlenmedi	74,3 (26)
Myometrial İnvazyon Derinliği	> 5 mm	28,5 (10)
	≤ 5 mm	71,5 (25)
Nükleer Grade	G1	20 (7)
	G2-G3	80 (28)
MMR Genlerinde Ekspresyon Kaybı	Mevcut	28,5 (10)
	İzlenmedi	71,5 (25)
Pozitif Lenf Nodu	Mevcut	2,85 (1)
	İzlenmedi	97,15 (34)
Perinöral İnvazyon	Mevcut	2,85 (1)
	İzlenmedi	97,15 (34)
ER Pozitifliği	Pozitif	57,14 (20)
	Fokal Pozitif	11,4 (4)
	Belirsiz	31,46 (11)
PR Pozitifliği	Pozitif	65,7 (23)
	Fokal Pozitif	11,4 (4)
	Belirsiz	22,9 (8)

4.2. Endometrium Kanseri Dokusunda Piezo 1 mRNA Ekspresyonu

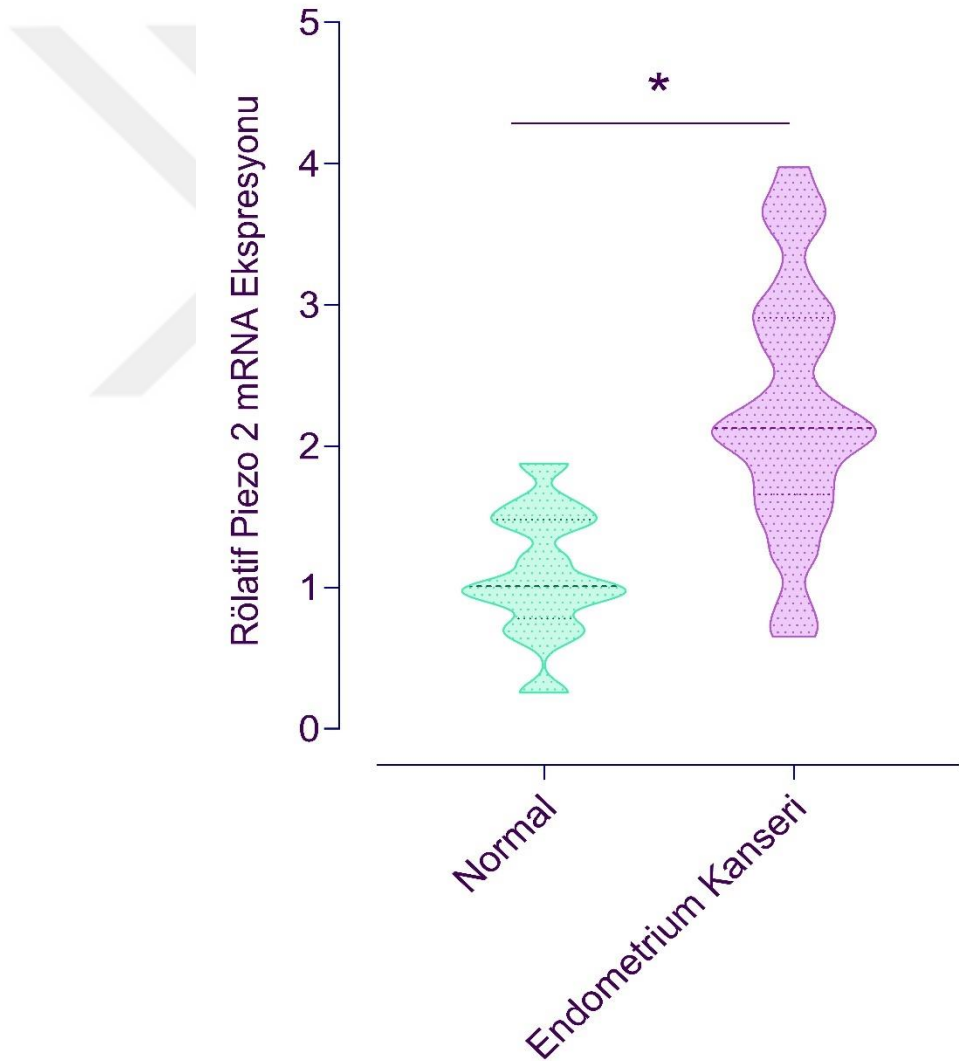
Yapılan PCR çalışması sonuçlarına göre normal endometrium dokusundaki rölatif Piezo 1 mRNA ekspresyonu $1,193 \pm 0,7321$ olarak tespit edilmiştir. Endometrium kanseri dokusundaki Piezo 1 mRNA ekspresyonu ise $6,239 \pm 2,133$ olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre Piezo 1 ekspresyonunun endometrium kanserinde normal endometrium dokusuna göre artmış olduğu görülmektedir. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır. p değeri 0,0016 olarak gelmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Endometrium Kanseri Rölatif Piezo 1 mRNA Ekspresyonu

4.3. Endometrium Kanseri Dokusunda Piezo 2 mRNA Ekspresyonu

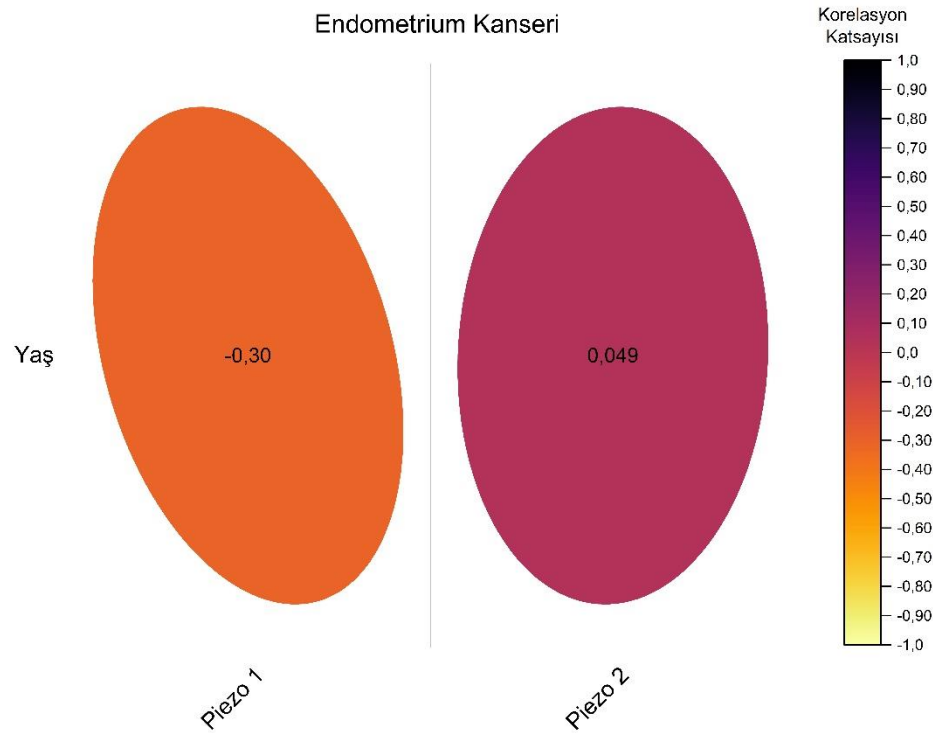
Yapılan PCR çalışması sonuçlarına göre normal endometrium dokusundaki rölatif Piezo 2 mRNA ekspresyonu $1,096 \pm 0,4529$ olarak tespit edilmiştir. Endometrium kanseri dokusundaki Piezo 2 mRNA ekspresyonu ise $2,268 \pm 0,8765$ olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre Piezo 2 ekspresyonunun endometrium kanserinde normal endometrium dokusuna göre artmış olduğu görülmektedir. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır. p değeri 0,0239 olarak gelmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Endometrium Kanseri Rölatif Piezo 2 mRNA Ekspresyonu

4.4. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Yaş Korelasyonu

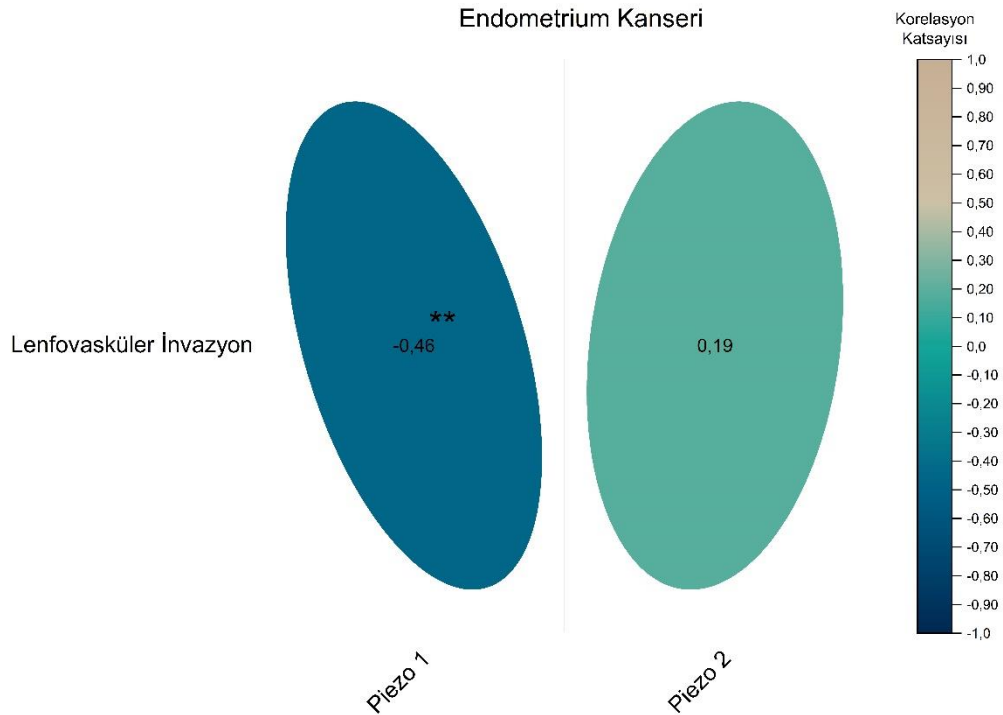
Yapılan PCR çalışmaları sonucu elde edilen endometrium kanseri Piezo 1 ve Piezo 2 mRNA ekspresyonları değerleri ile endometrium kanseri hastalarının yaş değerleri birbirleri ile korelasyon değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak Piezo 1 ve yaş değerleri arasında -0,30 değerinde zayıf-orta derece negatif korelasyon belirlenmiştir. Bu sonuç ile Piezo 1'in yüksek ekspresyon değerlerinin olduğu hasta yaşlarının daha düşük yaşlar olduğu; Piezo 1'in düşük ekspresyon değerlerine sahip olduğu hasta yaşlarının ise daha yüksek yaşlar olduğu görülmektedir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 1 ve yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayıp p değeri 0,08 gelmiştir. Piezo 2 ve yaş değerleri arasında ise anlamsız derecede pozitif korelasyon görülmektedir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 2 ve yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayıp p değeri 0,78 gelmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Yaş Korelasyonu

4.5. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Lenfovasküler İnvazyon Korelasyonu

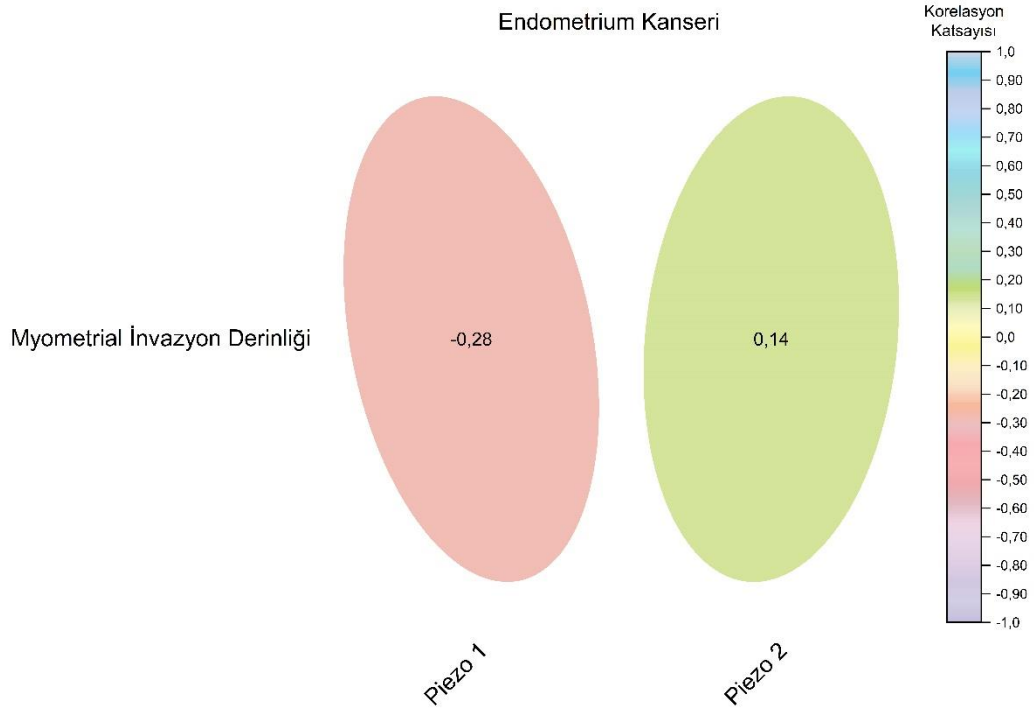
Yapılan PCR çalışmaları sonucu elde edilen endometrium kanseri Piezo 1 ve Piezo 2 mRNA ekspresyonları değerleri ile endometrium kanseri hastalarının lenfovasküler invazyon varlığı birbirleri ile korelasyon değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak Piezo 1 ve lenfovasküler invazyon varlığı arasında -0,46 değerinde orta derece negatif korelasyon belirlenmiştir. Bu sonuç ile Piezo 1'in yüksek ekspresyon değerlerinin olduğu hastalarda lenfovasküler invazyon varlığının daha az bulunduğu; Piezo 1'in düşük ekspresyon değerlerine sahip olduğu hastalarda lenfovasküler invazyon varlığının daha çok olduğu görülmüştür. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 1 ve lenfovasküler invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ve p değerinin 0,007 olduğu belirlenmiştir. Piezo 2 ve lenfovasküler invazyon varlığı arasında ise zayıf derecede pozitif korelasyon görülmektedir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 2 ve lenfovasküler invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayıp p değeri 0,34 gelmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Lenfovasküler İnvazyon Korelasyonu

4.6. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Myometrial İnvazyon Derinliği Korelasyonu

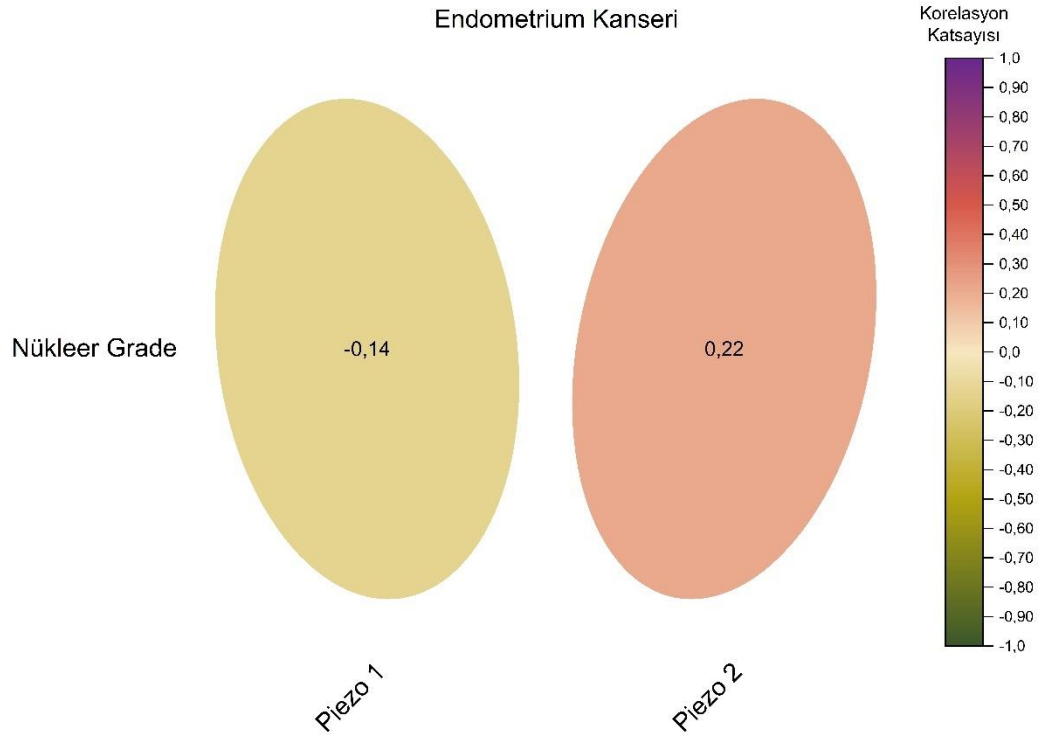
Yapılan PCR çalışmaları sonucu elde edilen endometrium kanseri Piezo 1 ve Piezo 2 mRNA ekspresyonları değerleri ile endometrium kanseri hastalarının myometrial invazyon derinliği değeri birbirleri ile korelasyon değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak Piezo 1 ve myometrial invazyon derinliği arasında -0,28 değerinde zayıf-orta derece negatif korelasyon belirlenmiştir. Bu sonuç ile Piezo 1'in yüksek ekspresyon değerlerinin olduğu hastalarda myometrial invazyon derinliği değerinin daha az bulunduğu; Piezo 1'in düşük ekspresyon değerlerine sahip olduğu hastalarda myometrial invazyon derinliği değerinin daha çok olduğu görülmüştür. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 1 ve myometrial invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ve p değerinin 0,11 olduğu belirlenmiştir. Piezo 2 ve myometrial invazyon derinliği arasında ise zayıf derecede pozitif korelasyon görülmektedir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 2 ve myometrial invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayıp p değeri 0,45 gelmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Myometrial İnvazyon Derinliği Korelasyonu

4.7. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Nükleer Grade Korelasyonu

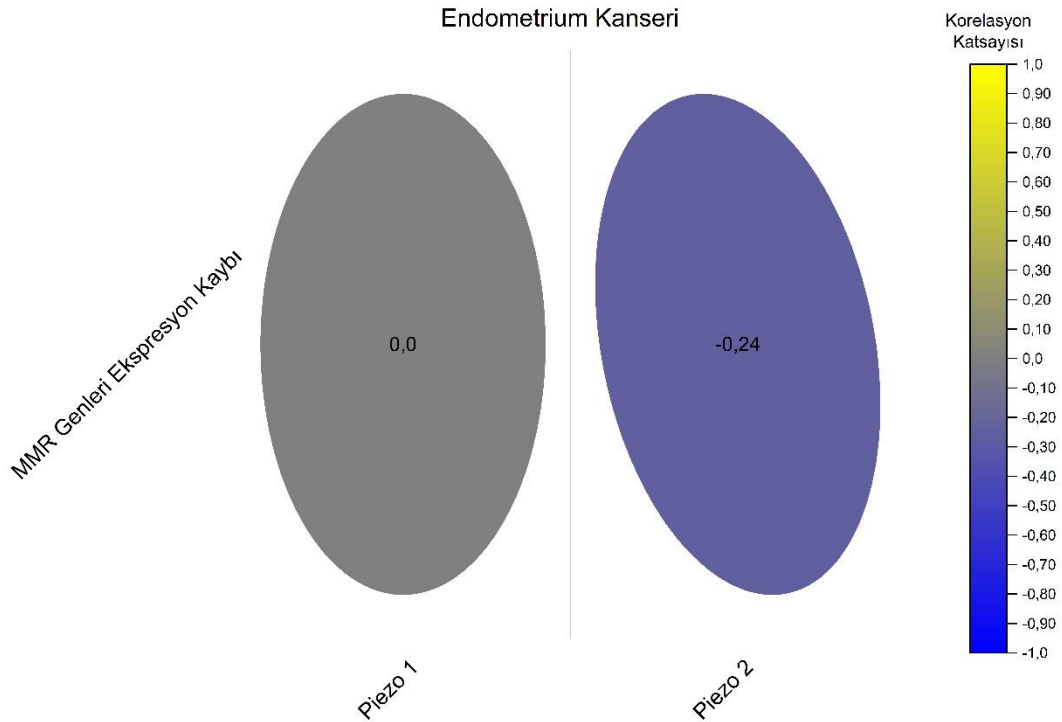
Yapılan PCR çalışmaları sonucu elde edilen endometrium kanseri Piezo 1 ve Piezo 2 mRNA ekspresyonları değerleri ile endometrium kanseri hastalarının nükleer grade değerleri birbirleri ile korelasyon değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak Piezo 1 ve nükleer grade değerleri arasında -0,14 değerinde zayıf derece negatif korelasyon belirlenmiştir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 1 ve nükleer grade değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ve p değerinin 0,44 olduğu belirlenmiştir. Piezo 2 ve nükleer grade değerleri arasında ise zayıf-orta derecede pozitif korelasyon görülmektedir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 2 ve nükleer grade değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayıp p değeri 0,23 gelmiştir (Şekil 6).



Şekil 6. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Nükleer Grade Korelasyonu

4.8. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve MMR Genleri Ekspresyon Kaybı Korelasyonu

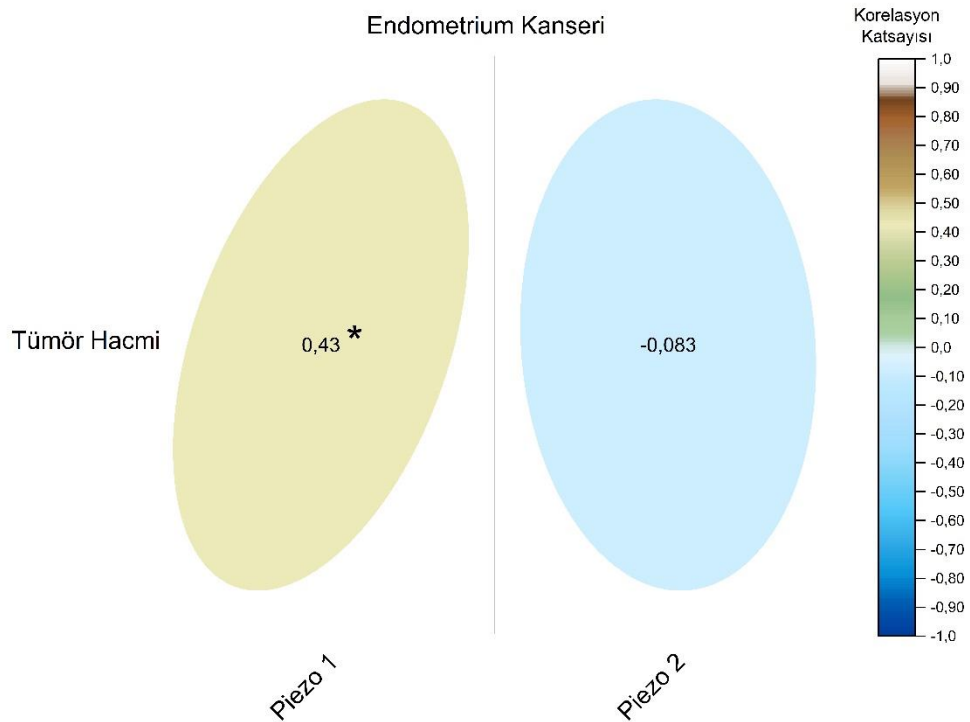
Yapılan PCR çalışmaları sonucu elde edilen endometrium kanseri Piezo 1 ve Piezo 2 mRNA ekspresyonları değerleri ile endometrium kanseri hastalarının MMR genleri ekspresyon kaybı değerleri birbirleri ile korelasyon değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak Piezo 1 ve MMR genleri ekspresyon kaybı arasında negatif veya pozitif herhangi bir korelasyon belirlenmemiştir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 1 ve MMR genleri ekspresyon kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ve p değerinin 1 olduğu belirlenmiştir. Piezo 2 ve MMR genleri ekspresyon kaybı değerleri arasında ise zayıf-orta derecede -0,24 değerinde negatif korelasyon görülmektedir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 2 ve MMR genleri ekspresyon kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayıp p değeri 0,17 gelmiştir (Şekil 7).



Şekil 7. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve MMR Genleri Ekspresyon Kaybı Korelasyonu

4.9. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Tümör Hacmi Korelasyonu

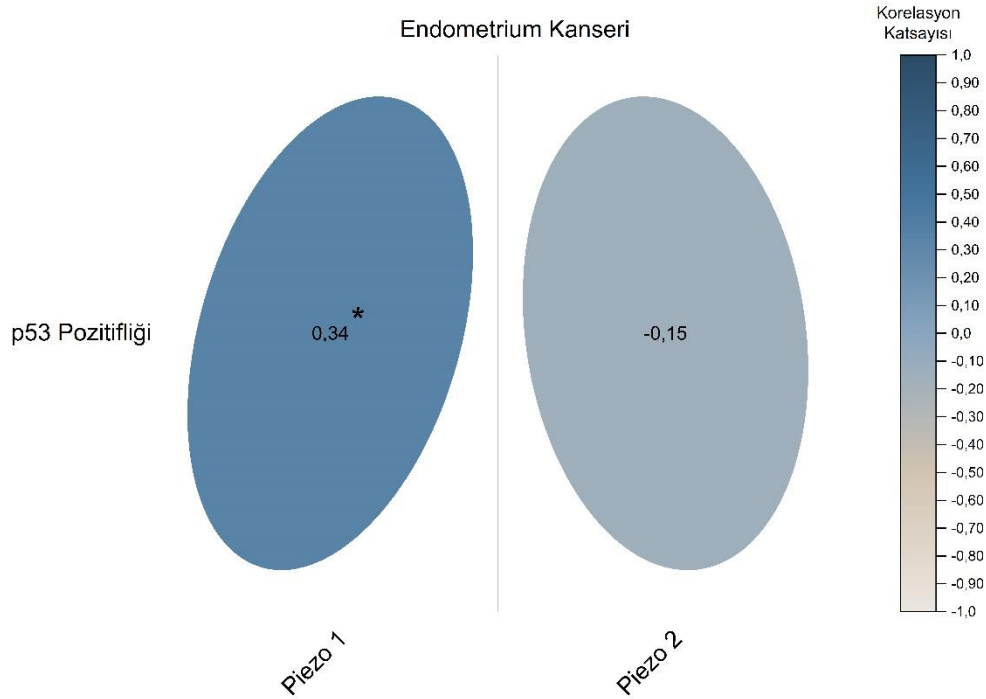
Yapılan PCR çalışmaları sonucu elde edilen endometrium kanseri Piezo 1 ve Piezo 2 mRNA ekspresyonları değerleri ile endometrium kanseri hastalarının tümör hacmi değerleri birbirleri ile korelasyon değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak Piezo 1 ve tümör hacmi değerleri arasında 0,43 değerinde orta derece pozitif korelasyon belirlenmiştir. Bu sonuç ile Piezo 1'in yüksek ekspresyon değerlerinin olduğu hastalarda tümör hacminin daha yüksek olduğu; Piezo 1'in düşük ekspresyon değerlerine sahip olduğu hastalarda tümör hacmi değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 1 ve tümör hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ve p değerinin 0,013 olduğu belirlenmiştir. Piezo 2 ve tümör hacmi değerleri arasında ise zayıf derecede negatif korelasyon görülmektedir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 2 ve tümör hacmi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayıp p değeri 0,65 gelmiştir (Şekil 8).



Şekil 8. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Tümör Hacmi Korelasyonu

4.10. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve p53 Korelasyonu

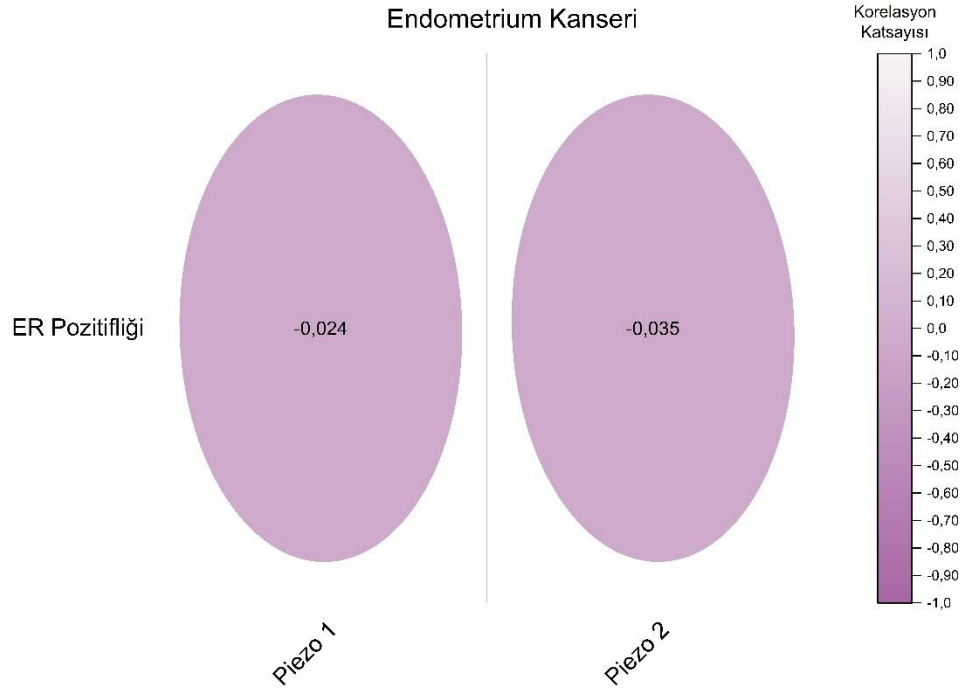
Yapılan PCR çalışmaları sonucu elde edilen endometrium kanseri Piezo 1 ve Piezo 2 mRNA ekspresyonları değerleri ile endometrium kanseri hastalarının p53 değerleri birbirleri ile korelasyon değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak Piezo 1 ve p53 değerleri arasında 0,34 değerinde orta derece pozitif korelasyon belirlenmiştir. Bu sonuç ile Piezo 1'in yüksek ekspresyon değerlerinin olduğu hastalarda p53'ün daha yüksek eksprese edildiği; Piezo 1'in düşük ekspresyon değerlerine sahip olduğu hastalarda p53'ün daha az eksprese edildiği gözlemlenmiştir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 1 ve p53 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ve p değerinin 0,048 olduğu belirlenmiştir. Piezo 2 ve p53 değerleri arasında ise zayıf derecede negatif korelasyon görülmektedir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 2 ve p53 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayıp p değeri 0,95 gelmiştir (Şekil 9).



Şekil 9. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve p53 Korelasyonu

4.11. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve ER Pozitifliği Korelasyonu

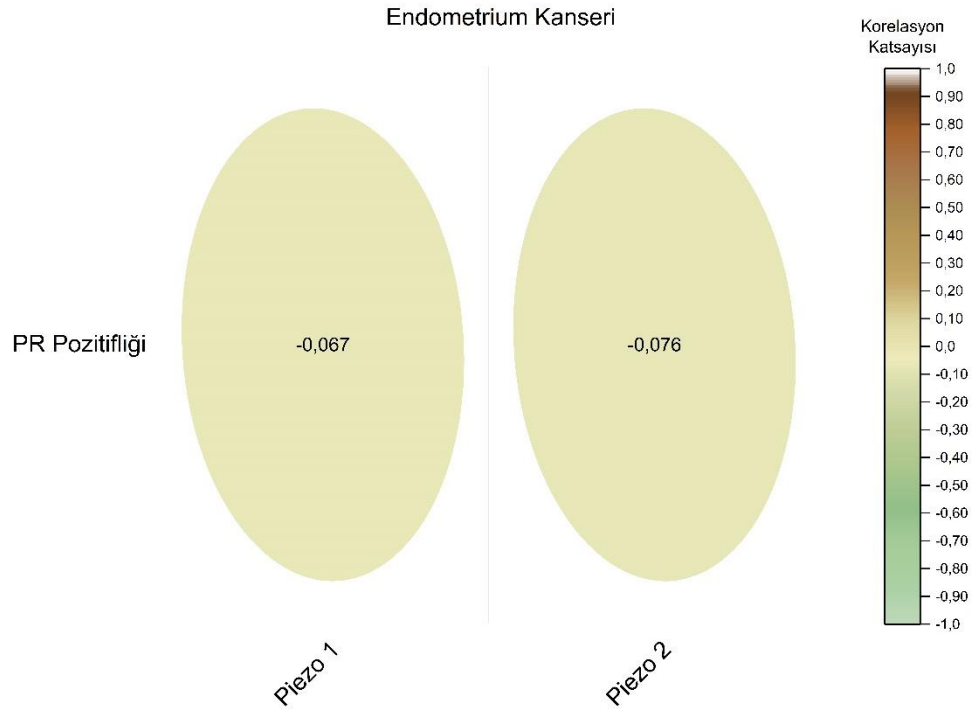
Yapılan PCR çalışmaları sonucu elde edilen endometrium kanseri Piezo 1 ve Piezo 2 mRNA ekspresyonları değerleri ile endometrium kanseri hastalarının ER pozitifliği değerleri birbirleri ile korelasyon değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak Piezo 1 ve ER pozitifliği değerleri arasında herhangi bir negatif veya pozitif bir korelasyon belirlenmemiştir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 1 ve ER pozitifliği değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ve p değerinin 0,88 olduğu belirlenmiştir. Piezo 2 ve ER pozitifliği değerleri arasında herhangi bir negatif veya pozitif bir korelasyon belirlenmemiştir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 2 ve ER pozitifliği değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayıp p değeri 0,85 gelmiştir (Şekil 10).



Şekil 10. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve ER Pozitifliği Korelasyonu

4.12. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve PR Pozitifliği Korelasyonu

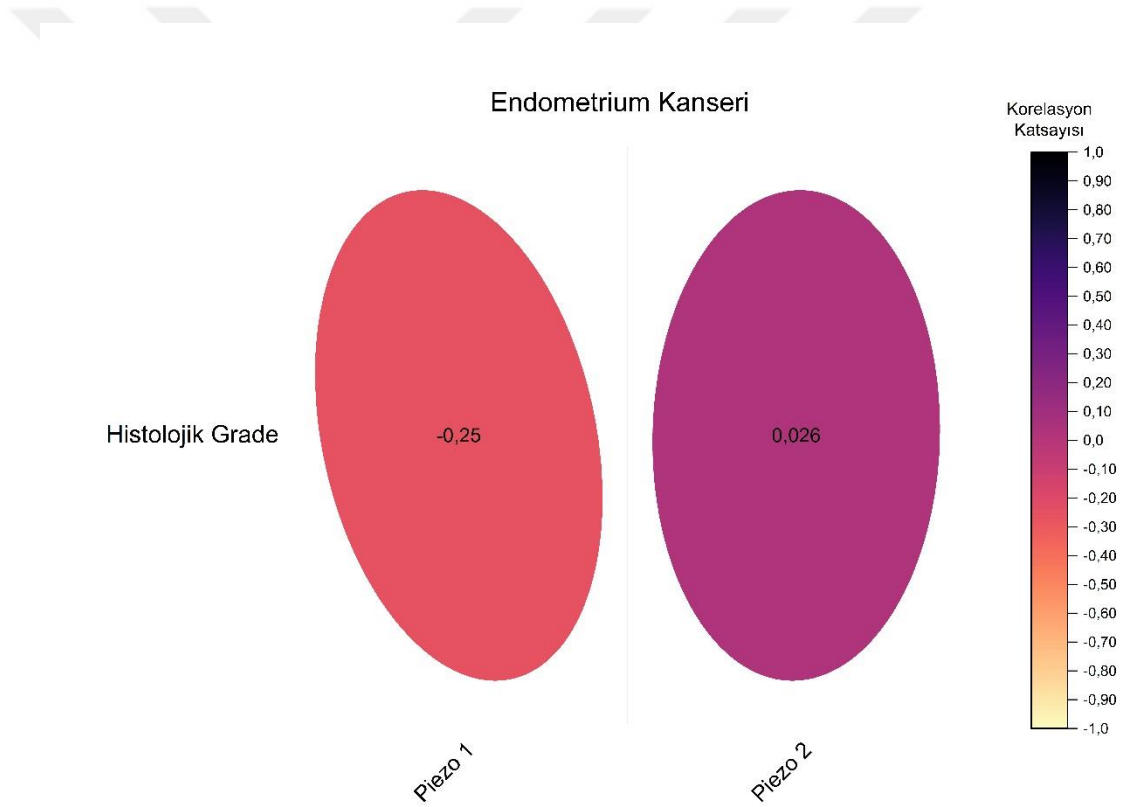
Yapılan PCR çalışmaları sonucu elde edilen endometrium kanseri Piezo 1 ve Piezo 2 mRNA ekspresyonları değerleri ile endometrium kanseri hastalarının PR pozitifliği değerleri birbirleri ile korelasyon değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak Piezo 1 ve PR pozitifliği değerleri arasında herhangi bir negatif veya pozitif bir korelasyon belirlenmemiştir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 1 ve PR pozitifliği değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ve p değerinin 0,71 olduğu belirlenmiştir. Piezo 2 ve PR pozitifliği değerleri arasında herhangi bir negatif veya pozitif bir korelasyon belirlenmemiştir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 2 ve PR pozitifliği değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayıp p değeri 0,68 gelmiştir (Şekil 11).



Şekil 11. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve PR Pozitifliği Korelasyonu

4.13. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Histolojik Grade Korelasyonu

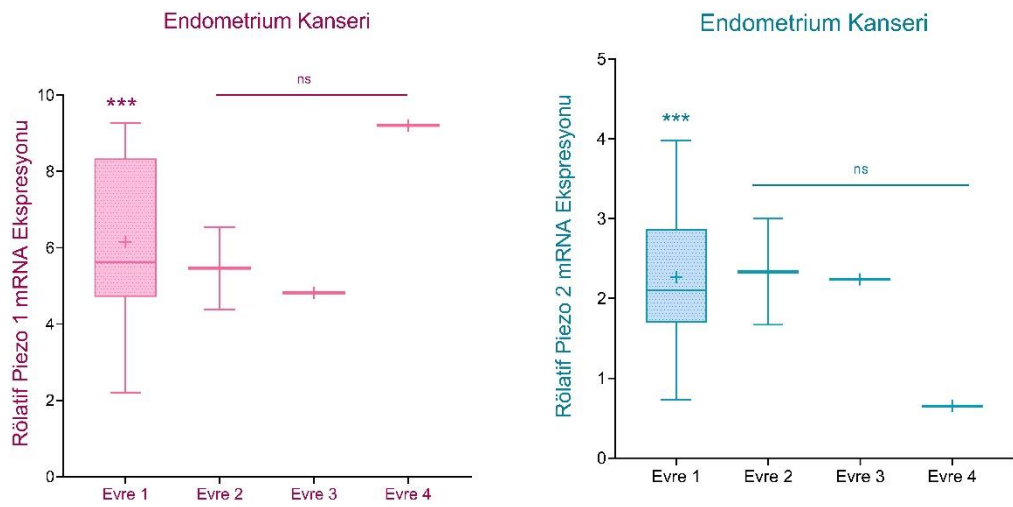
Yapılan PCR çalışmaları sonucu elde edilen endometrium kanseri Piezo 1 ve Piezo 2 mRNA ekspresyonları değerleri ile endometrium kanseri hastalarının histolojik grade değerleri birbirleri ile korelasyon değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak Piezo 1 ve histolojik grade değerleri arasında herhangi -0,25 değerinde zayıf-orta derecede negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 1 ve histolojik grade değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ve p değerinin 0,15 olduğu belirlenmiştir. Piezo 2 ve histolojik grade değerleri arasında herhangi bir negatif veya pozitif bir korelasyon belirlenmemiştir (Şekil 12).



Şekil 12. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Histolojik Grade Korelasyonu

4.14. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Endometrium Kanseri Evresi İlişkisi

Yapılan PCR çalışmaları sonucu elde edilen endometrium kanseri Piezo 1 ve Piezo 2 mRNA ekspresyonları değerleri ile endometrium kanseri evrelerinin birbirleri ile olan ilişkisi Wilcoxon Signed Rank Test ile incelenmiştir. Sonuç olarak Piezo 1, Piezo 2 ve endometrium kanser evreleri arasında Evre 1 kanser hastalığının Piezo 1 ve Piezo 2 ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunmuştur. Diğer kanser evreleri ve Piezo 1-Piezo 2 mRNA ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Şekil 13).



Şekil 13. Endometrium Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Endometrium Kanseri Evresi İlişkisi

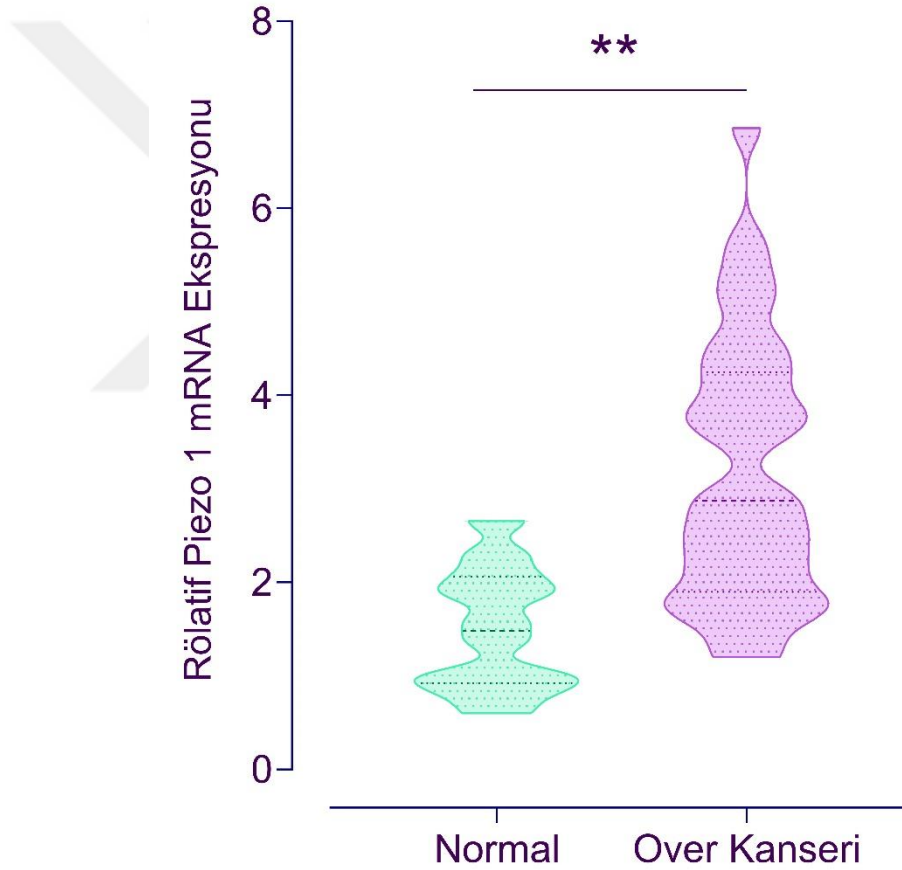
4.15. Over Kanseri Hasta Yaşı ve Patoloji Özellikleri

Tablo 5. Over Kanseri Hasta Yaşı ve Patoloji Özellikleri

Over Kanseri Hasta Özellikleri		% (n)
Yaş	> 60	40 (14)
	≤ 60	60 (21)
Lenfovasküler İnvazyon	Mevcut	28,5 (10)
	İzlenmedi	71,5 (25)
Histolojik Grade	Düşük Dereceli	2,85 (1)
	Yüksek Dereceli	97,15 (34)
Malign Asit Varlığı	Mevcut	42,85 (15)
	İzlenmedi	57,14 (20)
Preoperatif CA 125 Seviyesi	> 1000 U/ml	42,85 (15)
	≤ 1000 U/ml	57,14 (20)
Nekroz Varlığı	Mevcut	20 (7)
	İzlenmedi	80 (28)
Perinöral İnvazyon	Mevcut	14,3 (5)
	İzlenmedi	85,7 (30)
Metastatik Lenf Nodu Varlığı	Mevcut	54,3 (19)
	İzlenmedi	45,7 (16)

4.16. Over Kanseri Dokusunda Piezo 1 mRNA Ekspresyonu

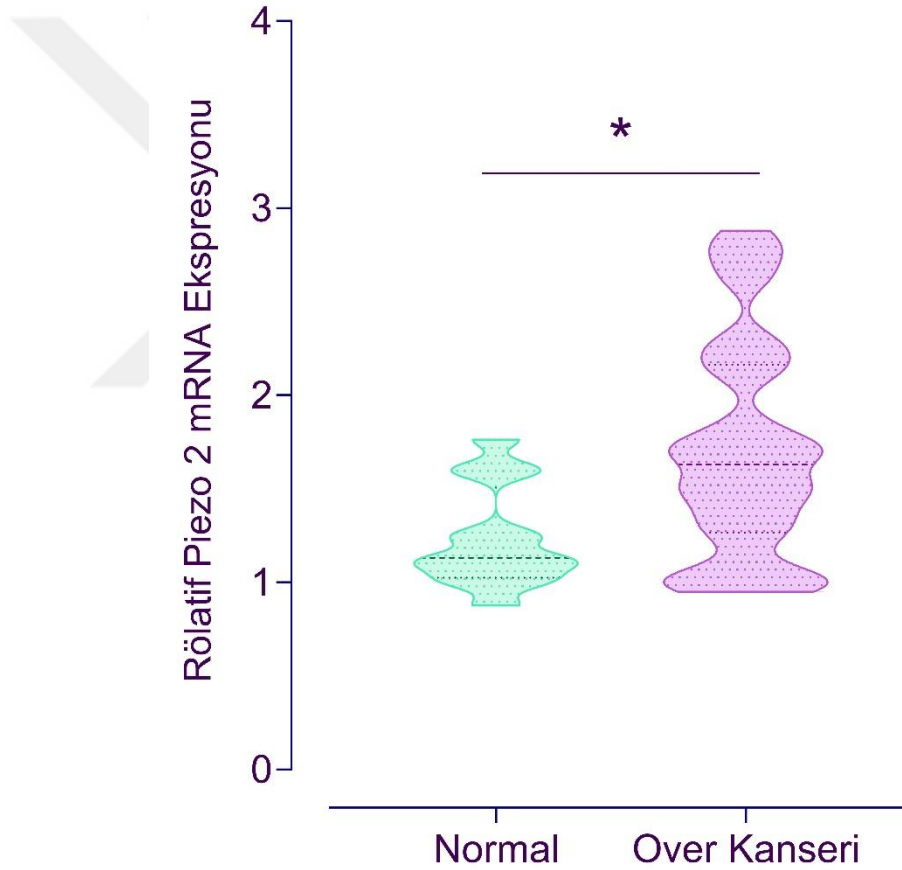
Yapılan PCR çalışması sonuçlarına göre normal over dokusundaki rölatif Piezo 1 mRNA ekspresyonu $1,510 \pm 0,6652$ olarak tespit edilmiştir. Over kanseri dokusundaki Piezo 1 mRNA ekspresyonu ise $3,182 \pm 1,430$ olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre Piezo 1 ekspresyonunun over kanserinde normal over dokusuna göre artmış olduğu görülmektedir. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır. p değeri 0,0099 olarak gelmiştir (Şekil 14).



Şekil 14. Over Kanseri Rölatif Piezo 1 mRNA Ekspresyonu

4.17. Over Kanseri Dokusunda Piezo 2 mRNA Ekspresyonu

Yapılan PCR çalışması sonuçlarına göre normal over dokusundaki rölatif Piezo 2 mRNA ekspresyonu $1,231 \pm 0,2779$ olarak tespit edilmiştir. Over kanseri dokusundaki Piezo 2 mRNA ekspresyonu ise $1,707 \pm 0,5831$ olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre Piezo 2 ekspresyonunun over kanserinde normal over dokusuna göre artmış olduğu görülmektedir. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır. p değeri 0,0122 olarak gelmiştir (Şekil 15).



Şekil 15. Over Kanseri Rölatif Piezo 2 mRNA Ekspresyonu

4.18. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Yaş Korelasyonu

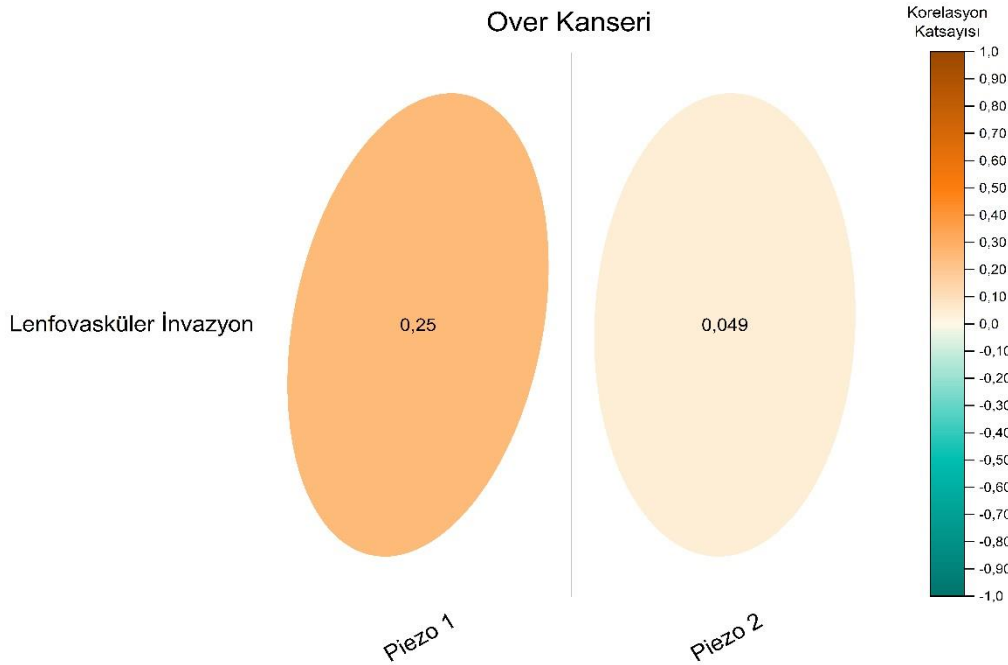
Yapılan PCR çalışmaları sonucu elde edilen over kanseri Piezo 1 ve Piezo 2 mRNA ekspresyonları değerleri ile over kanseri hastalarının yaş değerleri birbirleri ile korelasyon değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak Piezo 1 ve yaş değerleri arasında 0,2 değerinde zayıf derecede pozitif korelasyon belirlenmiştir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 1 ve yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ve p değerinin 0,26 olduğu belirlenmiştir. Piezo 2 ve yaş değerleri arasında çok düşük derecede pozitif korelasyon belirlenmiştir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 2 ve yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayıp p değeri 0,75 gelmiştir (Şekil 16).



Şekil 16. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Yaş Korelasyonu

4.19. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Lenfovasküler İnvazyon Korelasyonu

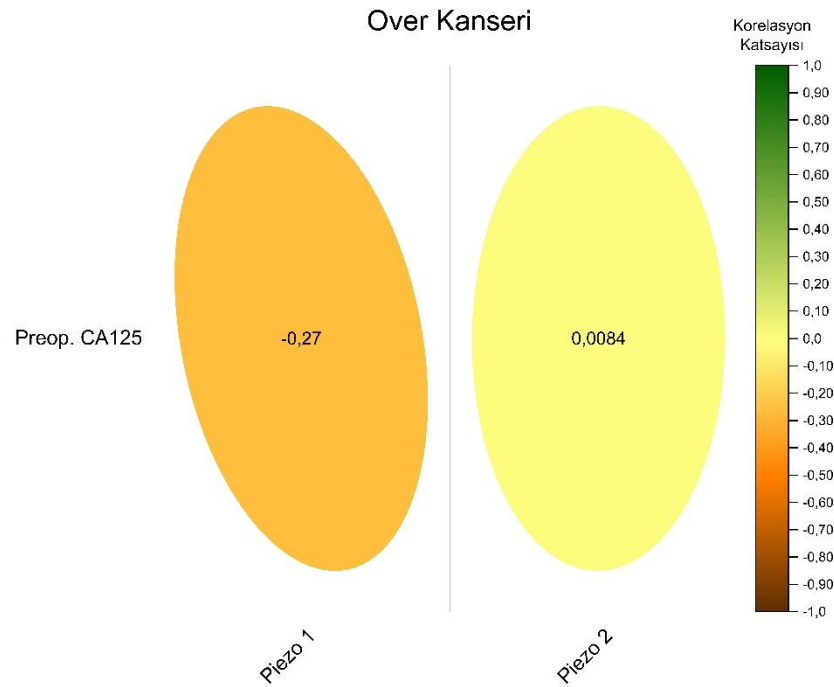
Yapılan PCR çalışmaları sonucu elde edilen over kanseri Piezo 1 ve Piezo 2 mRNA ekspresyonları değerleri ile over kanseri hastalarının lenfovasküler invazyon varlığı birbirleri ile korelasyon değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak Piezo 1 ve lenfovasküler invazyon varlığı arasında 0,25 değerinde zayıf-orta derece pozitif korelasyon belirlenmiştir. Bu sonuç ile Piezo 1'in yüksek ekspresyon değerlerinin olduğu hastalarda lenfovasküler invazyon varlığının daha çok bulunduğunu; Piezo 1'in düşük ekspresyon değerlerine sahip olduğu hastalarda lenfovasküler invazyon varlığının daha az olduğunu göstermektedir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 1 ve lenfovasküler invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ve p değerinin 0,15 olduğu belirlenmiştir. Piezo 2 ve lenfovasküler invazyon varlığı arasında ise ihmal edilebilir derecede zayıf pozitif korelasyon görülmektedir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 2 ve lenfovasküler invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayıp p değeri 0,78 gelmiştir (Şekil 17).



Şekil 17. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Lenfovasküler İnvazyon Korelasyonu

4.20. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Preoperatif CA 125 Korelasyonu

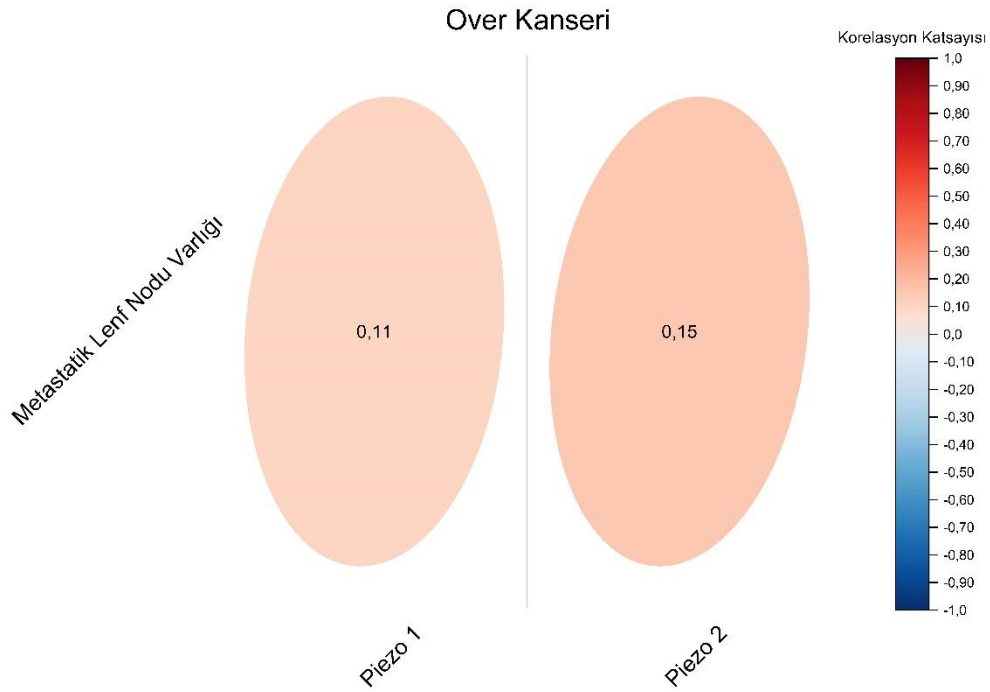
Yapılan PCR çalışmaları sonucu elde edilen over kanseri Piezo 1 ve Piezo 2 mRNA ekspresyonları değerleri ile over kanseri hastalarının preoperatif CA 125 değerleri birbirleri ile korelasyon değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak Piezo 1 ve preoperatif CA 125 değerleri arasında -0,27 değerinde zayıf-orta derece negatif korelasyon belirlenmiştir. Bu sonuç ile Piezo 1'in yüksek ekspresyon değerlerinin olduğu preoperatif CA 125 değerlerinin daha düşük olduğu; Piezo 1'in düşük ekspresyon değerlerine sahip olduğu hastalarda preoperatif CA 125 değerlerinin ise daha yüksek olduğunu göstermektedir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 1 ve preoperatif CA 125 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ve p değerinin 0,08 olduğu belirlenmiştir. Piezo 2 ve preoperatif CA 125 değerleri arasında ise ihmal edilebilir derecede zayıf pozitif korelasyon görülmektedir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 2 ve preoperatif CA 125 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayıp p değeri 0,78 gelmiştir (Şekil 18).



Şekil 18. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Preoperatif CA 125 Korelasyonu

4.21. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Metastatik Lenf Nodu Varlığı Korelasyonu

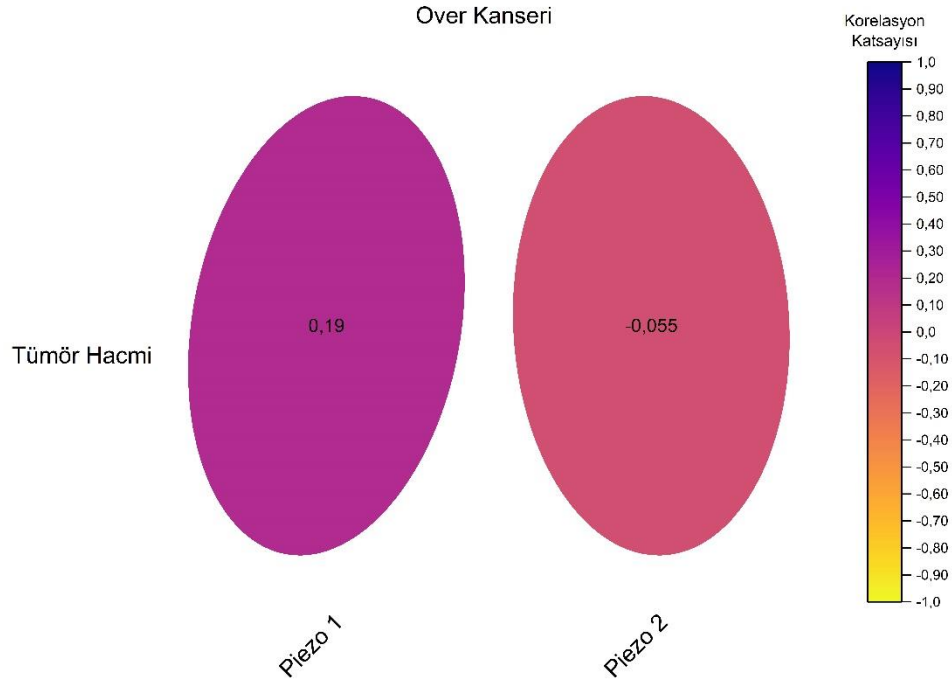
Yapılan PCR çalışmaları sonucu elde edilen over kanseri Piezo 1 ve Piezo 2 mRNA ekspresyonları değerleri ile over kanseri hastalarının metastatik lenf nodu varlığı birbirleri ile korelasyon değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak Piezo 1 ve metastatik lenf nodu varlığı arasında 0,11 değerinde zayıf derecede pozitif korelasyon belirlenmiştir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 1 ve metastatik lenf nodu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ve p değerinin 0,60 olduğu belirlenmiştir. Piezo 2 ve metastatik lenf nodu varlığı arasında 0,15 değerinde zayıf derecede pozitif korelasyon belirlenmiştir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 2 ve metastatik lenf nodu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayıp p değeri 0,36 gelmiştir (Şekil 19).



Şekil 19. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Metastatik Lenf Nodu Varlığı Korelasyonu

4.22. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Tümör Hacmi Korelasyonu

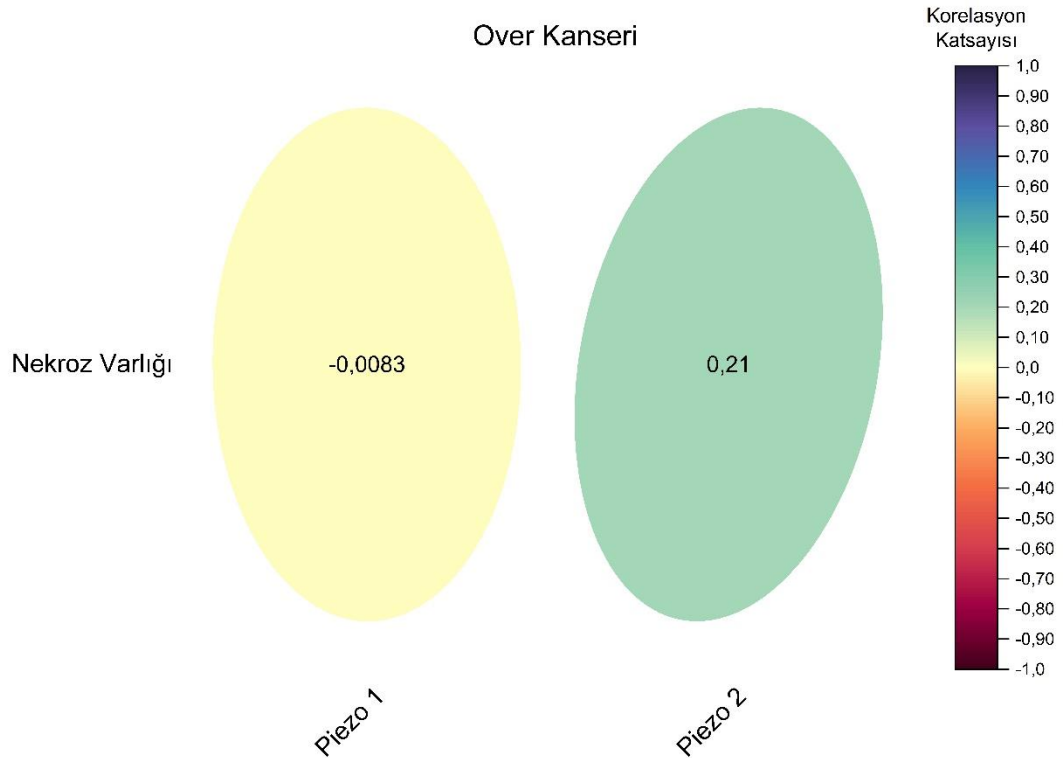
Yapılan PCR çalışmaları sonucu elde edilen over kanseri Piezo 1 ve Piezo 2 mRNA ekspresyonları değerleri ile over kanseri hastalarının tümör hacmi değerleri birbirleri ile korelasyon değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak Piezo 1 ve tümör hacmi değerleri arasında 0,19 değerinde zayıf derece pozitif korelasyon belirlenmiştir. Bu sonuç ile Piezo 1'in yüksek ekspresyon değerlerinin olduğu hastalarda tümör hacminin daha yüksek olduğu; Piezo 1'in düşük ekspresyon değerlerine sahip olduğu hastalarda tümör hacmi değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 1 ve tümör hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ve p değerinin 0,27 olduğu belirlenmiştir. Piezo 2 ve tümör hacmi değerleri arasında ihmal edilebilecek derece zayıf negatif korelasyon görülmektedir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 2 ve tümör hacmi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayıp p değeri 0,76 gelmiştir (Şekil 20).



Şekil 20. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Tümör Hacmi Korelasyonu

4.23. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Nekroz Varlığı Korelasyonu

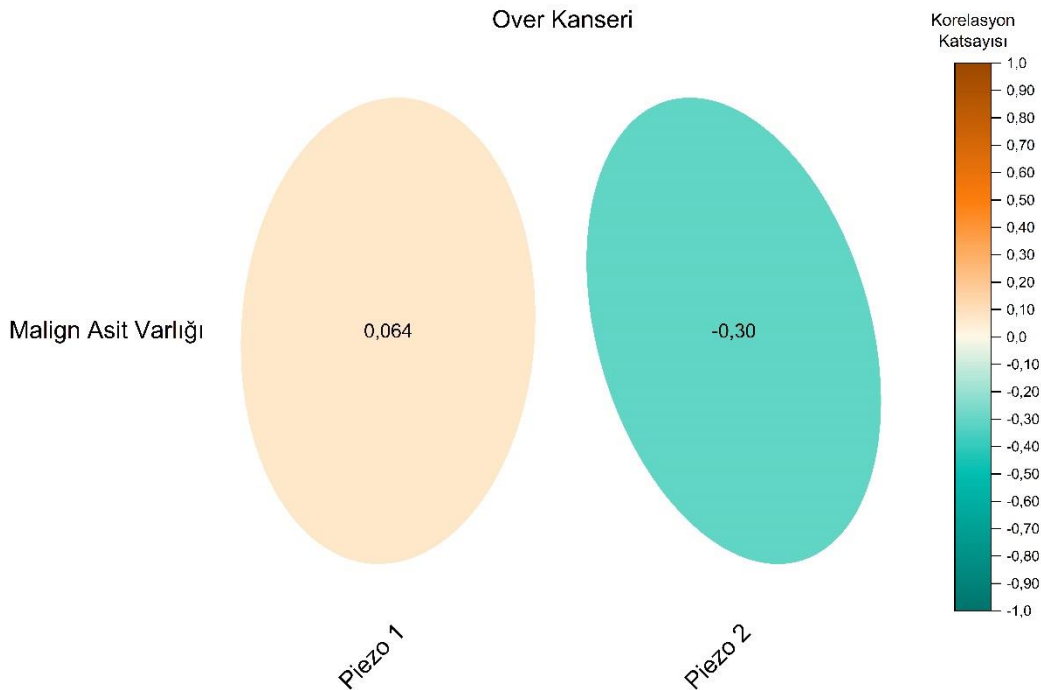
Yapılan PCR çalışmaları sonucu elde edilen over kanseri Piezo 1 ve Piezo 2 mRNA ekspresyonları değerleri ile over kanseri hastalarının nekroz varlığı birbirleri ile korelasyon değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak Piezo 1 ve nekroz varlığı arasında ihmal edilebilir derecede zayıf negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 1 ve nekroz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ve p değerinin 0,96 olduğu belirlenmiştir. Piezo 2 ve nekroz varlığı arasında 0,21 değerinde zayıf-orta derecede pozitif korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuç ile Piezo 2'in yüksek ekspresyon değerlerinin olduğu hastalarda nekroz varlığının daha çok olduğu; Piezo 2'in düşük ekspresyon değerlerine sahip olduğu hastalarda nekroz varlığının daha az olduğu görülmüştür. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 2 ve nekroz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayıp p değeri 0,24 gelmiştir (Şekil 21).



Şekil 21. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Nekroz Varlığı Korelasyonu

4.24. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Malign Asit Varlığı Korelasyonu

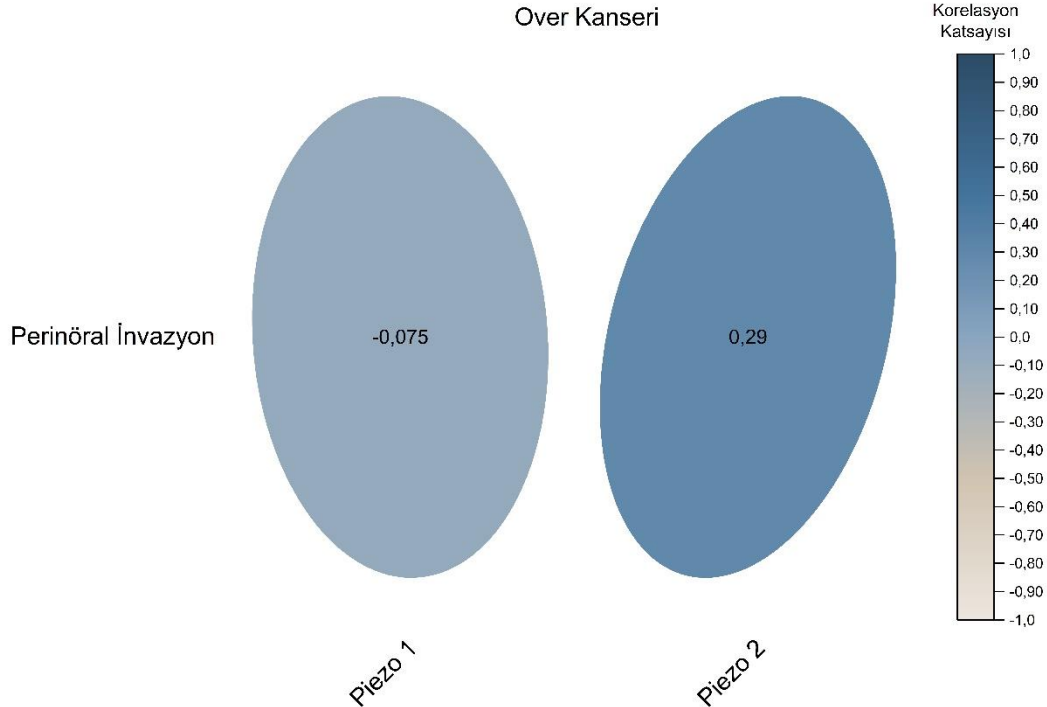
Yapılan PCR çalışmaları sonucu elde edilen over kanseri Piezo 1 ve Piezo 2 mRNA ekspresyonları değerleri ile over kanseri hastalarının malign asit varlığı birbirleri ile korelasyon değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak Piezo 1 ve malign asit varlığı değerleri arasında 0,064 değerinde ihmal edilebilir derecede zayıf pozitif korelasyon belirlenmiştir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 1 ve malign asit varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ve p değerinin 0,72 olduğu belirlenmiştir. Piezo 2 ve malign asit varlığı değerleri arasında -0,30 değerinde orta derece negatif korelasyon olduğu görülmektedir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 2 ve malign asit varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayıp p değeri 0,084 gelmiştir. Bu sonuç ile Piezo 2'nin yüksek ekspresyon değerlerinin olduğu hastalarda malign asit varlığının daha az görüldüğü; Piezo 2'nin düşük ekspresyon değerlerine sahip olduğu hastalarda malign asit varlığının daha çok görüldüğü tespit edilmiştir (Şekil 22).



Şekil 22. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Malign Asit Varlığı Korelasyonu

4.25. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Perinöral İnvazyon Varlığı Korelasyonu

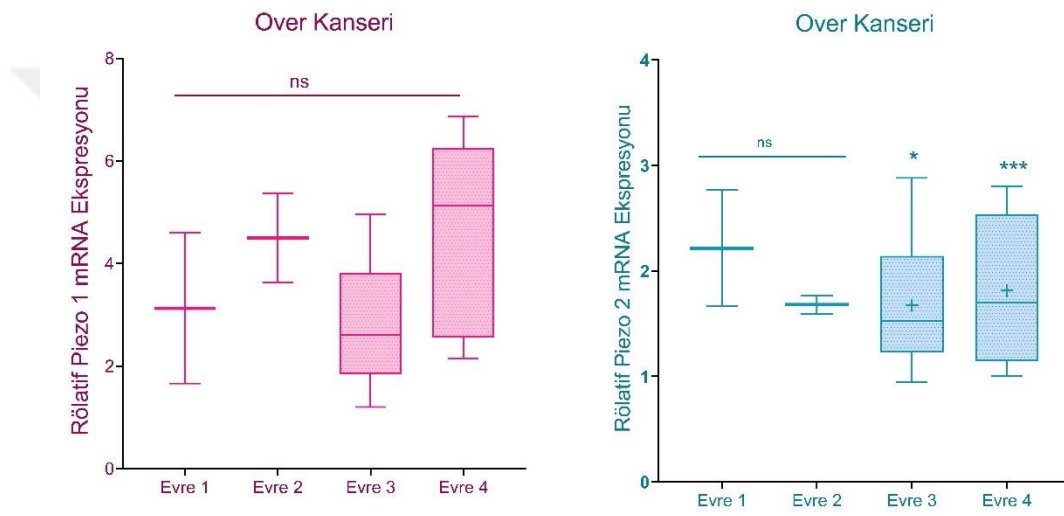
Yapılan PCR çalışmaları sonucu elde edilen over kanseri Piezo 1 ve Piezo 2 mRNA ekspresyonları değerleri ile over kanseri hastalarının perinöral invazyon varlığı birbirleri ile korelasyon değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Sonuç olarak Piezo 1 ve perinöral invazyon varlığı arasında -0,075 değerinde ihmal edilebilir derecede zayıf negatif korelasyon belirlenmiştir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 1 ve perinöral invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ve p değerinin 0,69 olduğu belirlenmiştir. Piezo 2 ve perinöral invazyon varlığı değerleri arasında 0,29 değerinde orta derece pozitif korelasyon olduğu görülmektedir. Yapılan Pearson korelasyon testi sonucuna göre Piezo 2 ve perinöral invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayıp p değeri 0,09 gelmiştir. Bu sonuç ile Piezo 2'nin yüksek ekspresyon değerlerinin olduğu hastalarda perinöral invazyon varlığının daha çok olduğu; Piezo 2'nin düşük ekspresyon değerlerine sahip olduğu hastalarda malign asit varlığının daha az görüldüğü tespit edilmiştir (Şekil 23).



Şekil 23. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Perinöral İnvazyon Varlığı Korelasyonu

4.26. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Over Kanser Evresi İlişkisi

Yapılan PCR çalışmaları sonucu elde edilen over kanseri Piezo 1 ve Piezo 2 mRNA ekspresyonları değerleri ile over kanseri evrelerinin birbirleri ile olan ilişkisi Wilcoxon Signed Rank Test ile incelenmiştir. Sonuç olarak Piezo 1 ve over kanser evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır. Piezo 2 ve over kanseri evreleri arasında evre 3 kanserin ve evre 4 kanserin istatistiksel olarak anlamlı ilişki içinde olduğu görülmüştür. (Şekil 24).



Şekil 24. Over Kanseri Piezo 1-Piezo 2 mRNA Ekspresyonları ve Over Kanser Evresi İlişkisi

5. TARTIŞMA

Küresel çapta sağlık sorunu olan jinekolojik malignitelere karşı yapılan çalışmalar her geçen gün artmaktadır(224, 225). Gerek klinik anlamda iyileştirilen ve gelişen şartlar gerekse kanser moleküler patofizyolojisine hakimiyetle gelişen terapötik hedef ve aday ilaç sayısının artışı ve kanser gelişimini ön gören biyobelirteçlerin çeşitlenmesi ile jinekolojik kanser tedavisi açısından elimiz daha da güçlüdür(1-3).

Jinekolojik onkoloji çalışmaları giderek artan bir şekilde moleküler patofizyolojinin daha da derinlemesine incelenmesini içermektedir(1-4). Çeşitli patofizyolojik yolların kanser biyolojisindeki yeri, tümör invazyonu, migrasyonu ve proliferasyonundaki olası rollerinin anlaşılması tedavi modalitelerinin gelişmesi ve kanser takibi açısından oldukça önem arz etmektedir.

Endometrium kanseri ile ilgili bilimsel çalışmalar incelendiğinde son yıllarda moleküler patofizyolojinin çok derinlemesine incelendiğini görmekteyiz. Elde edilen verilere bakıldığında RPLP1, HNF1 β , Napsin A ve P504S/Alpha-Metilaçil-KoA Racemaz gibi birçok molekül ve ilgili yolak incelenmiş olup kanser patogenezinin daha iyi anlaşılmasına sağladığı katkı görülmektedir(226, 227). Bu çalışmaların bazıları öncü çalışmalar olmakla beraber, sadece 10 yıl önce yapılmış bazı çalışmalar bugün endometrium kanseri ile ilgili tedavi protokollerinin klinikte uygulanabilir hale gelmesini sağlamıştır(228). Endometrium kanserinin üzerine yapılan bu çalışmaların ileri ki yıllarda daha da çoğalması kesinlikle ön görülebilmektedir. Yaşadığımız bilgi çağı sayesinde gelişen kompütasyonel çalışmalar ile yapılan sistematik derleme çalışmaları da endometrium kanseri ile ilgili çok önemli veriler sunmaktadır. Arşiv datası dahi olsa geçmişte çalışılmış birçok çalışma bir araya getirildiği zaman bir bütünün parçası olarak oldukça önemli katkılar sunmaktadırlar(229, 230).

Over kanseri en ölümcül malignitelerden biridir. Ortalama 5 yıllık sağ kalım beklentisi evre 3 ve 4 hastalıkta %25'tir(12). Over kanserisinin klinik özelliklerinden birisi de geç dönemde yakalanmasıdır ve bu yüzden 'sessiz katil' benzetmesi kullanılmıştır(231). Bu nedenle over kanserinin tedavisinin kuvvetli bir etkinlik beklentisi olduğu gibi over kanserinin erken teşhisini sağlayabilecek bir biyobelirteç bulunması da çok önemlidir. Bu sahada da oldukça önemli gelişmeler yaşanmaktadır. Araştırmacılar over kanserinin moleküler patofizyolojisi üzerine oldukça önemli çalışmalar yapmaktadırlar(232-234). HE4, CA125, CA199 ve TNF reseptörü 2 gibi moleküllerin over kanseri üzerindeki etkilerinin bulunması, kanser patogenezinin dair birçok kapalı alanın da aydınlanmasına vesile olmuştur(235, 236). Geç dönem hastalık ve metastatik hastalık üzerine yapılan çalışmalar da oldukça önem arz etmektedir. Over kanserinde geç dönem hastalık ile gelen hastaların etkin tedavisi üzerine olan

çalışmalar sürmektedir ve geç dönem hastalar üzerine yapılan tedavi çalışmaları olumlu ve umut verici sonuçlar doğurmuştur(237, 238).

Hastaların geç dönemde karşımıza çıkmasının asıl sebebi olan sessiz ilerleyişi çözme açısından yapılacak olan çalışmalar da over kanseri açısından oldukça önemlidir. Radyolojik taramalara gerek kalmadan erken ve kolay bir şekilde kanser biyobelirteci olarak saptanabilecek bir molekülün belirlenmesi over kanseri için devrim niteliğinde olabilir.

Piezo 1 ve Piezo 2 iyon kanalları 2013 yılında keşfedilmiş mekanosensitif iyon kanallarıdır(239). Piezo 1 ve Piezo 2 üzerine yapılan çalışmalar stomatositoz, lenfatik displazi, distal artrogripozis, kserositoz, skolyoz, kas atrofi, propriosepsiyon eksiklikleri ve geçici yenidoğan solunum yetmezliği gibi çeşitli hastalıklar ve patofizyolojik süreçlerde aldığı roller sebebiyle bu iyon kanallarını kanser araştırmaları açısından da cazip hale getirmiştir(240, 241). Yapılan çalışmalar Piezo 1 ve Piezo 2'nin mide, meme, prostat, osteosarkom, akciğer ve mesane kanseri gibi kanserlerde ekspresyon değişimlerini ve kanser patogeneziindeki çeşitli rollerini ortaya koymuştur(45).

Biz ise tezimizde henüz aydınlatılmamış bir konu olan endometrium kanseri ve over kanserinde Piezo 1 ve Piezo 2 varlığının tespitine ve bulunan ekspresyon değerleri ile hasta ve patoloji özelliklerinin arasında bir ilişki bulunup bulunmadığını incelemeye çalıştık.

Çalışmamızda endometrium kanseri ve over kanserinde hem Piezo 1'in hem de Piezo 2'nin sağlıklı dokulara göre ekspresyonunun arttığını gözlemledik. Yapılan bir çok çalışmada da Piezo 1 ve 2'nin kanserli dokularda ekspresyon artışı gösterdiği ancak akciğer kanserinde piezo ekspresyon seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir(45).

Sonuçlar incelendiğinde Piezo 1 ekspresyonunun hem endometrium kanserinde hem de over kanserinde tümör volümü-tümör çapı ile pozitif korelasyon sergilediği ve bu korelasyonun endometrium kanserinde istatistiksel olarak da anlamlı sonuç verdiği görülmektedir. Mesane tümörleri üzerine yapılan bir çalışmada da yüksek Piezo 1 ekspresyonuna sahip hastaların daha fazla tümör hacmine sahip olan hastalar olduğu görülmüştür(242). Tümör büyümesini düzenlemede mekanosensörler ve mekanotransdüser olarak görev yapan YAP/TAZ yolağı ile yapılan son çalışmalar genel olarak tümör büyümesi yönünde hizmet ettiğini göstermiştir(243). YAP sinyali yolağının Piezo 1 ekspresyonunu indükleyerek oral skuamöz hücreli karsinom hücre proliferasyonunu arttırdığı yapılan bir çalışmayla gösterilmiştir(244). Başka bir çalışmada da Piezo 1 aktivasyonunun Hippo/YAP sinyal eksenini yoluyla kolanjiokarsinom metastazını kolaylaştırdığı gösterilmiştir(245). Farklı bir çalışmada ise Piezo 1'in aşağı yönlü regülasyonu ile tümör büyümesinin inhibe olduğu gösterilmiştir(246). Çalışmamız özelinde bakacak olursak Piezo 1 artışının çeşitli mekanotransdüksiyon süreçlerini aktifleştirerek YAP/TAZ yolağının indüklenmesiyle tümör

boyutunu artırdığı gibi YAP/TAZ indüksiyonu sonucu artmış olan Piezo 1 iyon kanalı aracılığıyla da endometrium ve over kanserlerinde tümör hacmi artmış olabilir.

Çalışmamızda over kanserinde Piezo 1 ekspresyonunun hastaların yaş değerleri ile pozitif korele olduğunu tespit ettik. Yapılan çalışmalar incelendiğinde hastaların dermis fibroblastlarında ve dermis damarlarındaki Piezo 1 ekspresyonun yaşla arttığı gözlemlenmiştir(247). Ayrıca glioma tümörü ile ilgili bir çalışmada yaşlı hastalarda Piezo 1'in tümör dokusunda oldukça yüksek ekspresyonlar verdiği ve istatistiksel olarak da anlamlı korelasyon sonuçları verdiği gözlemlenmiştir. Yaş değerleri endometrium kanserinde ise Piezo 1 ekspresyonları ile negatif korelasyon verdi. Vertebral disklerde yaşlanma hasarının Piezo 1 üzerinden incelendiği bir çalışmada yaş ile birlikte Piezo 1 ekspresyonlarının azaldığı gösterilmiştir(248). Yapılan çalışmalar incelendiğinde farklı dokularda yaşla birlikte Piezo 1 ekspresyonunun artışı gözlemlendiği gibi azalışı da gözlemlenmiştir. Biz de yaptığımız çalışma ile endometrium ve over kanserinde Piezo 1 ekspresyonlarının birbirinden farklı yönde değiştiğini literatüre sunmuş olduk.

Çalışmamızın sonuçlarından biri de endometrium kanseri hastalarında Piezo 1 ekspresyonları ile myometrial invazyon derinliği arasındaki orta derecedeki negatif korelasyondur. Myometrial invazyon derinliği konusundaki çalışmalar kanser progresyonunda Piezo 1 ile yakından ilişkili YAP/TAZ yolağının aktifleşmesinin endometrium kanseri hastalarında myometrial invazyon derinliğini azalttığı ortaya konulmuştur(249). Ayrıca epitelial-mezenkimal geçişi, dolayısıyla endometrial kanserde invazyonu ve migrasyonu indükleyen ve ilerlemiş miyometrial invazyon riskini tahmin etmek için yeni biyobelirteç adayları olarak görülen PGC-1 α 'nın(250) mekanotransdüksiyon sürecinde bir aşağı akış regülatörü olabileceği yapılan çalışmayla gösterilmiştir(251). Bu da, myometrial invazyon derinliği için aday prediktör protein olan PGC-1 α 'nın mekanotransdüksiyon sürecini inhibe ettiğinin Piezo 1 iyon kanalı üzerinden de olabilme ihtimalini doğurmaktadır.

Çalışmamızın diğer önemli bulgularından biri endometrium kanseri hastalarında p53 ekspresyonu artışı ile Piezo 1 ekspresyon artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta derece pozitif korelasyon bulunmasıydı. Vertebral disklerde yapılan bir çalışmada Piezo 1'in yukarı regülasyonunun p53 ve p16'nın ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir(252). Böylelikle bulgularımızın var olan literatürle olan korelasyonu da ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızın bulgularından biri de endometrium kanseri hastalarında Piezo 1 ekspresyonlarıyla istatistiksel olarak kuvvetli negatif korelasyon gösteren ancak over kanseri hastalarında Piezo 1 ile pozitif korelasyon veren lenfovasküler invazyon değerleriydi. Literatür taramaları sonucunda 17q24.1-24.2 kromozomunun amplifikasyonunun, invaziv duktal karsinomda lenf nodu metastazı, tümör boyutu ve lenfovasküler invazyon gibi kötü prognoz

özelliklerini artıran L tipi voltaj kapılı bir kalsiyum kanalı gama alt birimi olan CACNG4 olduğu gösterilmiştir(253). Ayrıca yapılan başka bir çalışmada da Piezo1'in Pitx2 ekspresyonunu arttırarak L tipi kalsiyum kanalının downregülasyonuna yol açtığı başka bir çalışmada da gösterilmiştir(254). Piezo1'in L tipi kalsiyum kanallarına olan etkisinin CACNG4 üzerinden oluşturacağı negatif etki ile lenfovasküler invazyonu azalttığı yapılabilecek muhtemel yorumlardan bir tanesidir.

Çalışmamızda over kanseri hastalarında preoperatif CA125 değerlerinin Piezo1 ile orta şiddette negatif korelasyon verdiğini gözlemledik. Yapılan literatür araştırmalarına göre MUC16 olarak da bilinen CA125'in serbetleşmesi bir takım hücre içi sinyal yollarının düzenlenmesine bağlı olarak gelişmekte(255). Piezo1'in bu sinyal yollarına olan etkisiyle ekspresyonunun artmasıyla birlikte serum CA125 seviyelerini değiştirmesi muhtemeldir. Çalışmamızın dikkat çeken bulgularından biri de over kanseri hastalarında Piezo 2 ekspresyonlarıyla pozitif korelasyon veren perinöral invazyon varlığı artışı. Piezo 2'nin duysal organlarda yüksek derecede eksprese edildiği biliniyor. Son evresine kadar sessiz ilerleyen over kanserinin duysal nöronlarda hakimiyet kuran Piezo 2 artışı ile ağrı duyusunun azaltılması yoluyla kliniğin sessiz ilerleyişi açıklanabilir. Henüz erken olsa da bu hipoptetik görüş burada belirtilebilir.

Çalışmamızın dikkat çeken bulgularından biri de endometrium kanserinde piezo 1 mRNA ekspresyonları ile histolojik grade arasındaki negatif korelasyon arasındaki zayıf-orta derecedeki negatif korelasyondur. Piezo1 ile ilgili yapılan daha önceki kanser çalışmalarının bazısında tümöral grade ve Piezo1 arasında pozitif korelasyonlar izlenmiştir(223, 256, 257). Ancak bu çalışmalarda incelenen tümörlerin yapı olarak çok solid tümörler olduğu ve buna bağlı olarak matriks depolanmasının Piezo1 ekspresyonunu indüklediğini de yorumlarına katmışlardır. Bazı çalışmalar ise tümöral grade ile Piezo1 ekspresyonları arasında herhangi bir pozitif korelasyon olmadığını ve istatistiksel olarak da anlamlı ilişki bulunmadığını ifade etmişlerdir(258, 259). Çalışmamızın sonunda literatürde genel olan ifadeye ek olarak Piezo1 ekspresyonlarının tümöral grade ile negatif korelasyon vermiş olduğunu göstermiş olduk. Ancak doku matriks faktörlerinin incelendikten sonra daha net araştırma sonuçları ortaya konulabilir.

Çalışmamızda endometrium kanseri evreleri ile Piezo1 ve Piezo2 ilişkisini inceledik. Ancak çalışmamızda katılan endometrium kanseri hastalarının büyük bir çoğunluğu düşük evre hastalar oldukları için elde ettiğimiz sonuç sadece kendi çalışma grubumuzda Piezo1 ve evre 1 hastaların istatistiksel olarak ilişkisi olduğu yönündeydi. Bu yüzden çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonucun kanser evrelemesi ile ilişkisini göstermesi açısından çok yeterli olmadığını düşünmekteyiz. Over kanseri hastalarını incelediğimizde de evrelere göre hasta

dağılımı sonucunda bazı gruplarda oldukça az sayıda hasta olmasından dolayı çalışmamızın çok daha büyük popülasyonlarda yapılması gerekliliği ortaya çıkmıştır. Ancak elde ettiğimiz sonuçlara göre Piezo 2 ekspresyonu over kanseri hastalarında evre 3 ve evre 4 hastalarda istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Yapılan çalışmalarda da Piezo 2'nin yüksek evre kanserler de istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık görüldüğü rapor edilmiştir(219, 242).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında, Piezo 1 ve Piezo 2 mRNA ekspresyonlarının endometrium kanseri ve over kanseri hastalarındaki seviyelerinin sağlıklı dokulara göre artışı veya azalışı incelendi. Elde edilen bulgular doğrultusunda aşağıdaki sonuç ve öneriler elde edildi.

Sonuçlar;

1. Piezo 1 mRNA ekspresyonları Endometrium kanseri vakalarında artış gösterdi.
2. Piezo 1 mRNA ekspresyonları Over kanseri vakalarında artış gösterdi.
3. Piezo 2 mRNA ekspresyonları Endometrium kanseri vakalarında artış gösterdi.
4. Piezo 2 mRNA ekspresyonları Over kanseri vakalarında artış gösterdi.
5. Piezo 1 mRNA artışı Endometrium kanseri vakalarında tümör hacmi, p53 ekspresyonu ile pozitif; myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, nükleer grade ve yaş ile negatif korelasyon verdi.
6. Piezo 1 mRNA artışı Over kanseri hastalarında yaş, lenfovasküler invazyon, tümör hacmi ile pozitif; preoperatif CA125 değerleri ile negatif korelasyon gösterdi.
7. Piezo 2 mRNA artışı Endometrium kanseri vakalarında nükleer grade ile pozitif; MMR genleri ekspresyon kaybı ile negatif korelasyon verdi.
8. Piezo 2 mRNA artışı Over kanseri vakalarında nekroz varlığı ve perinöral invazyon ile pozitif; malign asit varlığı ile negatif korelasyon verdi.

Öneriler;

1. Piezo 1 ve Piezo 2 endometrium ve over kanserinde bir terapötik hedef olarak değerlendirilebilir.
2. Piezo 1 ve Piezo 2 endometrium ve over kanserinde biyobelirteç olarak değerlendirilebilir.
3. Piezo 1 ve Piezo 2 endometrium ve over kanserinde prognostik faktör olarak değerlendirilebilir.
4. Piezo 1 ve Piezo 2'nin endometrium ve over kanserindeki rolleri daha kapsamlı çalışmalar sonucu aydınlatılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(1):7-34.
2. Wang Q, Peng H, Qi X, Wu M, Zhao X. Targeted therapies in gynecological cancers: a comprehensive review of clinical evidence. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020 2020/07/29;5(1):137.
3. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Aug 25;2:16061. PubMed PMID: 27558151. Pubmed Central PMCID: PMC7290868. Epub 20160825. eng.
4. Henley SJ, Ward EM, Scott S, Ma J, Anderson RN, Firth AU, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 2020 May 15;126(10):2225-49. PubMed PMID: 32162336. Pubmed Central PMCID: PMC7299151. Epub 20200312. eng.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-49. PubMed PMID: 33538338. Epub 20210204. eng.
6. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1094-108. PubMed PMID: 26354523. Epub 20150906. eng.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jan;68(1):7-30. PubMed PMID: 29313949. Epub 20180104. eng.
8. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Aoki D, et al. Endometrial cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021 2021/12/09;7(1):88.
9. Dilara Fatma A, Özkan D. Molecular profiling of TAM tyrosine kinase receptors and ligands in endometrial carcinoma: An in silico-study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2023 2023/03/01;62(2):311-24.
10. Kato H, Saeki N, Imai M, Onji H, Yano A, Yoshida S, et al. LIM1 contributes to the malignant potential of endometrial cancer. *Frontiers in Oncology*. 2023 2023-March-10;13. English.
11. Zhao Y, Yang W, Zheng K, Chen J, Jin X. The role of BMI1 in endometrial cancer and other cancers. *Gene*. 2023 2023/03/10;856:147129.
12. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016 2016/08/25;2(1):16061.

13. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
14. Langhe R, Norris L, Saadeh FA, Blackshields G, Varley R, Harrison A, et al. A novel serum microRNA panel to discriminate benign from malignant ovarian disease. *Cancer letters*. 2015;356(2):628-36.
15. Tung K-H, Goodman MT, Wu AH, McDuffie K, Wilkens LR, Nomura AM, et al. Aggregation of ovarian cancer with breast, ovarian, colorectal, and prostate cancer in first-degree relatives. *American journal of epidemiology*. 2004;159(8):750-8.
16. Kerber RA, Slattery ML. The impact of family history on ovarian cancer risk: the Utah population database. *Archives of internal medicine*. 1995;155(9):905-12.
17. Tossetta G, Fantone S, Goteri G, Giannubilo SR, Ciavattini A, Marzioni D. The Role of NQO1 in Ovarian Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(9):7839. PubMed PMID: doi:10.3390/ijms24097839.
18. Moazzami B, Chaichian S, Nikfar B, Arbabi Bidgoli S. Modulation of microRNAs expression and cellular signaling pathways through curcumin as a potential therapeutical approach against ovarian cancer: A review. *Pathology - Research and Practice*. 2023 2023/07/01;247:154527.
19. Peng B, Li J, Yan Y, Liu Y, Liang Q, Liu W, et al. Non-coding RNAs: The recently accentuated molecules in the regulation of cell autophagy for ovarian cancer pathogenesis and therapeutic response. *Frontiers in Pharmacology*. 2023 2023-March-31;14. English.
20. Donoso MF, Sagredo MP, García-Huidobro TJ. [D. Julius y A. Patapoutian. 2021 Nobel Prize Awardees discover new ionic channels that detect temperature and mechanical stimuli]. *Rev Med Chil*. 2022 Jan;150(1):88-92. PubMed PMID: 35856969. D. Julius y A. Patapoutian. Premios Nobel de Medicina 2021, descubren nuevos canales iónicos que detectan temperatura y estímulos mecánicos. spa.
21. Li S, Song B, Jiang N, Pan C, Ren X, Dai Q, et al. The past and future of Piezo: A scientometric review. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Oct 28;101(43):e31210. PubMed PMID: 36316933. Pubmed Central PMCID: PMC9622716. eng.
22. Fang X-Z, Zhou T, Xu J-Q, Wang Y-X, Sun M-M, He Y-J, et al. Structure, kinetic properties and biological function of mechanosensitive Piezo channels. *Cell & Bioscience*. 2021 2021/01/09;11(1):13.
23. Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science*.

2010 Oct 1;330(6000):55-60. PubMed PMID: 20813920. Pubmed Central PMCID: PMC3062430. Epub 20100902. eng.

24. Solis AG, Bielecki P, Steach HR, Sharma L, Harman CCD, Yun S, et al. Mechanosensation of cyclical force by PIEZO1 is essential for innate immunity. *Nature*. 2019 Sep;573(7772):69-74. PubMed PMID: 31435009. Pubmed Central PMCID: PMC6939392. Epub 20190821. eng.

25. Gudipaty SA, Lindblom J, Loftus PD, Redd MJ, Edes K, Davey CF, et al. Mechanical stretch triggers rapid epithelial cell division through Piezo1. *Nature*. 2017 Mar 2;543(7643):118-21. PubMed PMID: 28199303. Pubmed Central PMCID: PMC5334365. Epub 20170215. eng.

26. Cahalan SM, Lukacs V, Ranade SS, Chien S, Bandell M, Patapoutian A. Piezo1 links mechanical forces to red blood cell volume. *Elife*. 2015 May 22;4. PubMed PMID: 26001274. Pubmed Central PMCID: PMC4456639. Epub 20150522. eng.

27. Alper SL. Genetic Diseases of PIEZO1 and PIEZO2 Dysfunction. *Curr Top Membr*. 2017;79:97-134. PubMed PMID: 28728825. Epub 20170228. eng.

28. Zarychanski R, Schulz VP, Houston BL, Maksimova Y, Houston DS, Smith B, et al. Mutations in the mechanotransduction protein PIEZO1 are associated with hereditary xerocytosis. *Blood*. 2012 Aug 30;120(9):1908-15. PubMed PMID: 22529292. Pubmed Central PMCID: PMC3448561. Epub 20120423. eng.

29. Andolfo I, De Rosa G, Errichiello E, Manna F, Rosato BE, Gambale A, et al. PIEZO1 Hypomorphic Variants in Congenital Lymphatic Dysplasia Cause Shape and Hydration Alterations of Red Blood Cells. *Front Physiol*. 2019;10:258. PubMed PMID: 30930797. Pubmed Central PMCID: PMC6428731. Epub 20190315. eng.

30. Chin L, Xia Y, Discher DE, Janmey PA. Mechanotransduction in cancer. *Current Opinion in Chemical Engineering*. 2016 2016/02/01;11:77-84.

31. Monteith GR, Prevarskaya N, Roberts-Thomson SJ. The calcium–cancer signalling nexus. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17(6):373-80.

32. Marchi S, Pinton P. Alterations of calcium homeostasis in cancer cells. *Current opinion in pharmacology*. 2016;29:1-6.

33. Yang XN, Lu YP, Liu JJ, Huang JK, Liu YP, Xiao CX, et al. Piezo1 is as a novel trefoil factor family 1 binding protein that promotes gastric cancer cell mobility in vitro. *Dig Dis Sci*. 2014 Jul;59(7):1428-35. PubMed PMID: 24798994. Epub 20140506. eng.

34. Zhang J, Zhou Y, Huang T, Wu F, Liu L, Kwan JS, et al. PIEZO1 functions as a potential oncogene by promoting cell proliferation and migration in gastric carcinogenesis. *Molecular carcinogenesis*. 2018;57(9):1144-55.

35. Li C, Rezania S, Kammerer S, Sokolowski A, Devaney T, Gorischek A, et al. Piezo1 forms mechanosensitive ion channels in the human MCF-7 breast cancer cell line. *Scientific Reports*. 2015 2015/02/10;5(1):8364.
36. Han Y, Liu C, Zhang D, Men H, Huo L, Geng Q, et al. Mechanosensitive ion channel Piezo1 promotes prostate cancer development through the activation of the Akt/mTOR pathway and acceleration of cell cycle. *International journal of oncology*. 2019;55(3):629-44.
37. Chen X, Wanggou S, Bodalia A, Zhu M, Dong W, Fan JJ, et al. A feedforward mechanism mediated by mechanosensitive ion channel PIEZO1 and tissue mechanics promotes glioma aggression. *Neuron*. 2018;100(4):799-815. e7.
38. Jiang L, Zhao Y-d, Chen W-x. The function of the novel mechanical activated ion channel Piezo1 in the human osteosarcoma cells. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2017;23:5070.
39. Suzuki T, Muraki Y, Hatano N, Suzuki H, Muraki K. PIEZO1 channel is a potential regulator of synovial sarcoma cell-viability. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(5):1452.
40. Gyorffy B, Surowiak P, Budczies J, Lá nczky, A.(2013). Online survival analysis software to assess the prognostic value of biomarkers using transcriptomic data in non-small-cell lung cancer. *PLoS ONE*.8:e82241.
41. Huang Z, Sun Z, Zhang X, Niu K, Wang Y, Zheng J, et al. Loss of stretch-activated channels, PIEZO1s, accelerates non-small cell lung cancer progression and cell migration. *Bioscience reports*. 2019;39(3).
42. McHugh BJ, Murdoch A, Haslett C, Sethi T. Loss of the integrin-activating transmembrane protein Fam38A (Piezo1) promotes a switch to a reduced integrin-dependent mode of cell migration. *PloS one*. 2012;7(7):e40346.
43. Pardo-Pastor C, Rubio-Moscardo F, Vogel-González M, Serra SA, Afthinos A, Mrkonjic S, et al. Piezo2 channel regulates RhoA and actin cytoskeleton to promote cell mechanobiological responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Feb 20;115(8):1925-30. PubMed PMID: 29432180. Pubmed Central PMCID: PMC5828612. Epub 20180205. eng.
44. Yang H, Liu C, Zhou R-M, Yao J, Li X-M, Shen Y, et al. Piezo2 protein: A novel regulator of tumor angiogenesis and hyperpermeability. *Oncotarget*. 2016;7(28):44630.
45. De Felice D, Alaimo A. Mechanosensitive Piezo Channels in Cancer: Focus on altered Calcium Signaling in Cancer Cells and in Tumor Progression. *Cancers*. 2020;12(7):1780. PubMed PMID: doi:10.3390/cancers12071780.

46. Etem EÖ, Ceylan GG, Özaydın S, Ceylan C, Özercan I, Kuloğlu T. The increased expression of Piezo1 and Piezo2 ion channels in human and mouse bladder carcinoma. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2018;27(8):1025-31.
47. Seyfried TN, Shelton LM. Cancer as a metabolic disease. *Nutrition & Metabolism*. 2010 2010/01/27;7(1):7.
48. Upadhyay A. Cancer: An unknown territory; rethinking before going ahead. *Genes Dis*. 2021 Sep;8(5):655-61. PubMed PMID: 34291136. Pubmed Central PMCID: PMC8278524. Epub 20200918. eng.
49. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*. 2021;127(16):3029-30.
50. Bowtell DD, Böhm S, Ahmed AA, Aspuria P-J, Bast Jr RC, Beral V, et al. Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer. *Nature reviews Cancer*. 2015;15(11):668-79.
51. 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.
52. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*. 2017 Feb;14(1):9-32. PubMed PMID: 28443200. Pubmed Central PMCID: PMC5365187. eng.
53. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1999 Mar;72(3):278-87. PubMed PMID: 10053096. eng.
54. Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2010;21:v23-v30.
55. Pignata S, Pisano C, Di Napoli M, Cecere SC, Tambaro R, Attademo L. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 2019;125:4609-15.
56. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
57. Roman A, Munger K. The papillomavirus E7 proteins. *Virology*. 2013;445(1-2):138-68.
58. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England journal of medicine*. 2003;348(6):518-27.

59. Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. *Journal of Clinical Virology*. 2016;76:S49-S55.
60. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *The Lancet*. 2016;387(10023):1094-108.
61. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2016;26(1).
62. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The lancet*. 2008;371(9612):569-78.
63. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, MacKay HJ, Church DN, Nijman HW, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Modern pathology*. 2015;28(6):836-44.
64. Levine DA, Mike 1 CGARNGscBIGGGSBCKLESASCL, Heather WUisLKCDDFRFLK-VJMMDOLMS, California UoS, 22 Laird Peter W. 22 Shen Hui 22 JHBSBBMSLPHTJTJVDBDJWDJ, 23 IfSBRMSI. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73.
65. Lee YC, Lheureux S, Oza AM. Treatment strategies for endometrial cancer: current practice and perspective. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2017;29(1):47-58.
66. Henley SJ, Ward EM, Scott S, Ma J, Anderson RN, Firth AU, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 2020;126(10):2225-49.
67. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(21):2053-64. PubMed PMID: 33207095.
68. Cherniack AD, Shen H, Walter V, Stewart C, Murray BA, Bowlby R, et al. Integrated molecular characterization of uterine carcinosarcoma. *Cancer cell*. 2017;31(3):411-23.
69. Liu Y, Patel L, Mills GB, Lu KH, Sood AK, Ding L, et al. Clinical significance of CTNNB1 mutation and Wnt pathway activation in endometrioid endometrial carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(9):dju245.
70. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2014;20(5):748-58.

71. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group. *New England journal of medicine*. 2016;375(8):794-8.
72. EVANS III AT, GAFFEY TA, MALIKASIAN Jr GD, ANNEGERS JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstetrics & Gynecology*. 1980;55(2):231-8.
73. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 1995;85(2):304-13.
74. Swerdlow AJ, Jones ME. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(5):375-84.
75. Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, Schwartz SM, Liff J, McGann-Maloney E, et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(19):1654-62.
76. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;167(5):1317-25.
77. Allen N, Yang T, Olsson H. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*. 2015;16(9):1061-70.
78. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4(8):579-91.
79. Pal N, Broaddus RR, Urbauer DL, Balakrishnan N, Milbourne A, Schmeler KM, et al. Treatment of low-risk endometrial cancer and complex atypical hyperplasia with the levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Obstetrics and gynecology*. 2018;131(1):109.
80. Westin SN, Fellman B, Sun CC, Broaddus RR, Woodall ML, Pal N, et al. Prospective phase II trial of levonorgestrel intrauterine device: nonsurgical approach for complex atypical hyperplasia and early-stage endometrial cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021;224(2):191. e1-. e15.
81. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecologic oncology*. 2012;125(2):477-82.

82. Hampel H, Frankel W, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer research*. 2006;66(15):7810-7.
83. Ryan NA, Morris J, Green K, Laloo F, Woodward ER, Hill J, et al. Association of mismatch repair mutation with age at cancer onset in Lynch syndrome: implications for stratified surveillance strategies. *JAMA oncology*. 2017;3(12):1702-6.
84. Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut*. 2018;67(7):1306-16.
85. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1625-38. PubMed PMID: 12711737. eng.
86. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15;144(8):1941-53. PubMed PMID: 30350310. Epub 20181206. eng.
87. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. PubMed PMID: 30207593. Epub 20180912. eng.
88. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*. 2014 Jun 1;74(11):2913-21. PubMed PMID: 24840647. eng.
89. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):794-8. PubMed PMID: 27557308. Pubmed Central PMCID: PMC6754861. eng.
90. Zhang S, Gong TT, Liu FH, Jiang YT, Sun H, Ma XX, et al. Global, Regional, and National Burden of Endometrial Cancer, 1990-2017: Results From the Global Burden of Disease Study, 2017. *Front Oncol*. 2019;9:1440. PubMed PMID: 31921687. Pubmed Central PMCID: PMC6930915. Epub 20191219. eng.
91. Svanvik T, Marcickiewicz J, Sundfeldt K, Holmberg E, Strömberg U. Sociodemographic disparities in stage-specific incidences of endometrial cancer: a registry-based study in West Sweden, 1995-2016. *Acta Oncol*. 2019 Jun;58(6):845-51. PubMed PMID: 30849264. Epub 20190308. eng.

92. Bain RP, Greenberg RS, Chung KC. Racial differences in survival of women with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Oct;157(4 Pt 1):914-23. PubMed PMID: 3674166. eng.
93. Chatterjee S, Gupta D, Caputo TA, Holcomb K. Disparities in Gynecological Malignancies. *Front Oncol*. 2016;6:36. PubMed PMID: 26942126. Pubmed Central PMCID: PMC4761838. Epub 20160222. eng.
94. Feinberg J, Albright B, Black J, Lu L, Passarelli R, Gysler S, et al. Ten-Year Comparison Study of Type 1 and 2 Endometrial Cancers: Risk Factors and Outcomes. *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(3):290-7. PubMed PMID: 30602164. Epub 20190102. eng.
95. Long B, Liu FW, Bristow RE. Disparities in uterine cancer epidemiology, treatment, and survival among African Americans in the United States. *Gynecol Oncol*. 2013 Sep;130(3):652-9. PubMed PMID: 23707671. Pubmed Central PMCID: PMC4074587. Epub 20130523. eng.
96. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Jan;27(1):16-41. PubMed PMID: 26634381. Epub 20151202. eng.
97. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer*. 2015 Aug;15(8):484-98. PubMed PMID: 26205341. eng.
98. Hopkins BD, Goncalves MD, Cantley LC. Obesity and Cancer Mechanisms: Cancer Metabolism. *J Clin Oncol*. 2016 Dec 10;34(35):4277-83. PubMed PMID: 27903152. Pubmed Central PMCID: PMC5562429. Epub 20161107. eng.
99. Luo J, Chlebowski RT, Hendryx M, Rohan T, Wactawski-Wende J, Thomson CA, et al. Intentional Weight Loss and Endometrial Cancer Risk. *J Clin Oncol*. 2017 Apr 10;35(11):1189-93. PubMed PMID: 28165909. Pubmed Central PMCID: PMC5455602. Epub 20170206. eng.
100. Shikata K, Ninomiya T, Kiyohara Y. Diabetes mellitus and cancer risk: review of the epidemiological evidence. *Cancer Sci*. 2013 Jan;104(1):9-14. PubMed PMID: 23066889. Pubmed Central PMCID: PMC7657146. Epub 20121206. eng.
101. Saed L, Varse F, Baradaran HR, Moradi Y, Khateri S, Friberg E, et al. The effect of diabetes on the risk of endometrial Cancer: an updated a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019 May 31;19(1):527. PubMed PMID: 31151429. Pubmed Central PMCID: PMC6544993. Epub 20190531. eng.

102. Liao C, Zhang D, Mungo C, Tompkins DA, Zeidan AM. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Gynecol Oncol*. 2014 Oct;135(1):163-71. PubMed PMID: 25072931. Pubmed Central PMCID: PMC4404750. Epub 20140727. eng.
103. Ryan NAJ, Glaire MA, Blake D, Cabrera-Dandy M, Evans DG, Crosbie EJ. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med*. 2019 Oct;21(10):2167-80. PubMed PMID: 31086306. Pubmed Central PMCID: PMC8076013. Epub 20190514. eng.
104. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *Jama*. 2011 Jun 8;305(22):2304-10. PubMed PMID: 21642682. eng.
105. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, Friebel TM, Soslow RA, Levine DA, et al. Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. *JAMA Oncol*. 2016 Nov 1;2(11):1434-40. PubMed PMID: 27367496. Pubmed Central PMCID: PMC5594920. eng.
106. Lavie O, Hornreich G, Ben-Arie A, Rennert G, Cohen Y, Keidar R, et al. BRCA germline mutations in Jewish women with uterine serous papillary carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2004 Feb;92(2):521-4. PubMed PMID: 14766242. eng.
107. Goshen R, Chu W, Elit L, Pal T, Hakimi J, Ackerman I, et al. Is uterine papillary serous adenocarcinoma a manifestation of the hereditary breast-ovarian cancer syndrome? *Gynecol Oncol*. 2000 Dec;79(3):477-81. PubMed PMID: 11104623. eng.
108. Long B, Lilyquist J, Weaver A, Hu C, Gnanaolivu R, Lee KY, et al. Cancer susceptibility gene mutations in type I and II endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019 Jan;152(1):20-5. PubMed PMID: 30612635. Pubmed Central PMCID: PMC6326093. Epub 20181026. eng.
109. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1983;15(1):10-7.
110. Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. *Seminars in Oncology Nursing*. 2019 2019/04/01;35(2):157-65.
111. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS. World Health Organisation classification of tumours of the female reproductive organs: International agency for research on cancer; 2014.

112. Obstetricians ACo, Gynecologists. Committee Opinion No. 601: tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1394-7.
113. Moore W. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. *International Journal of Gynecological Pathology.* 1997;16(3):297.
114. Boruta II DM, Gehrig PA, Fader AN, Olawaiye AB. Management of women with uterine papillary serous cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecologic oncology.* 2009;115(1):142-53.
115. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2015 Apr;125(4):1006-26. PubMed PMID: 25798986. eng.
116. Zerbe MJ, Bristow R, Grumbine FC, Montz F. Inability of preoperative computed tomography scans to accurately predict the extent of myometrial invasion and extracorporal spread in endometrial cancer. *Gynecologic oncology.* 2000;78(1):67-70.
117. Nicklin J, Janda M, Gebiski V, Jobling T, Land R, Manolitsas T, et al. The utility of serum CA-125 in predicting extra-uterine disease in apparent early-stage endometrial cancer. *International journal of cancer.* 2012;131(4):885-90.
118. Janda M, Gebiski V, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Land R, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *The lancet oncology.* 2010;11(8):772-80.
119. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(32):5331.
120. Janda M, Gebiski V, Davies LC, Forder P, Brand A, Hogg R, et al. Effect of total laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease-free survival among women with stage I endometrial cancer: a randomized clinical trial. *Jama.* 2017;317(12):1224-33.
121. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(7):695.
122. Carlson JW, Kauderer J, Hutson A, Carter J, Armer J, Lockwood S, et al. GOG 244- The lymphedema and gynecologic cancer (LEG) study: Incidence and risk factors in newly diagnosed patients. *Gynecologic oncology.* 2020;156(2):467-74.
123. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, Sandadi S, Lilja JF, Escobar PF, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine

cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(10):1394-403.

124. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *The lancet oncology*. 2017;18(3):384-92.

125. Soliman PT, Westin SN, Dioun S, Sun CC, Euscher E, Munsell MF, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2017;146(2):234-9.

126. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *International journal of gynecology & obstetrics*. 2018;143:22-36.

127. Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Uterine neoplasms, version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018;16(2):170-99.

128. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2004;92(3):744-51.

129. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2010 Mar 6;375(9717):816-23. PubMed PMID: 20206777. eng.

130. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, et al. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Jul 20;37(21):1810-8. PubMed PMID: 30995174. Pubmed Central PMCID: PMC6804858. Epub 20190417. eng.

131. Fader AN, Starks D, Gehrig PA, Secord AA, Frasure HE, O'Malley DM, et al. An updated clinicopathologic study of early-stage uterine papillary serous carcinoma (UPSC). *Gynecol Oncol*. 2009 Nov;115(2):244-8. PubMed PMID: 19712966. Epub 20090826. eng.

132. Slomovitz BM, Burke TW, Eifel PJ, Ramondetta LM, Silva EG, Jhingran A, et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. *Gynecol Oncol*. 2003 Dec;91(3):463-9. PubMed PMID: 14675663. eng.

133. Kelly MG, O'Malley D M, Hui P, McAlpine J, Yu H, Rutherford TJ, et al. Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated

with adjuvant platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2005 Sep;98(3):353-9.

PubMed PMID: 16005947. eng.

134. Dietrich CS, 3rd, Modesitt SC, DePriest PD, Ueland FR, Wilder J, Reedy MB, et al. The efficacy of adjuvant platinum-based chemotherapy in Stage I uterine papillary serous carcinoma (UPSC). *Gynecol Oncol*. 2005 Dec;99(3):557-63. PubMed PMID: 16154185. Epub 20050908. eng.

135. Powell MA, Filiaci VL, Hensley ML, Huang HQ, Moore KN, Tewari KS, et al. A randomized phase 3 trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) versus paclitaxel plus ifosfamide (I) in chemotherapy-naïve patients with stage I-IV, persistent or recurrent carcinosarcoma of the uterus or ovary: An NRG Oncology trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):5500-.

136. de Boer SM, Powell ME, Mileschkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Mar;19(3):295-309. PubMed PMID: 29449189. Pubmed Central PMCID: PMC5840256. Epub 20180212. eng.

137. de Boer SM, Powell ME, Mileschkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Sep;20(9):1273-85. PubMed PMID: 31345626. Pubmed Central PMCID: PMC6722042. Epub 20190722. eng.

138. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2317-26. PubMed PMID: 31189035. Pubmed Central PMCID: PMC6948006. eng.

139. León-Castillo A, Boer SMd, Powell ME, Mileschkin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(29):3388-97. PubMed PMID: 32749941.

140. Board PDQATE. Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.

141. Modugno F, Edwards RP. Ovarian cancer: prevention, detection, and treatment of the disease and its recurrence. Molecular mechanisms and personalized medicine meeting

- report. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Oct;22(8):S45-57. PubMed PMID: 23013733. Pubmed Central PMCID: PMC3460381. eng.
142. Mancari R, Cutillo G, Bruno V, Vincenzoni C, Mancini E, Baiocco E, et al. Development of new medical treatment for epithelial ovarian cancer recurrence. *Gland Surg*. 2020 Aug;9(4):1149-63. PubMed PMID: 32953630. Pubmed Central PMCID: PMC7475356. eng.
143. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*. 2019;11:287-99. PubMed PMID: 31118829. Pubmed Central PMCID: PMC6500433. Epub 20190430. eng.
144. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jul;68(4):284-96. PubMed PMID: 29809280. Pubmed Central PMCID: PMC6621554. Epub 20180529. eng.
145. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan;70(1):7-30. PubMed PMID: 31912902. Epub 20200108. eng.
146. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008 Jan 26;371(9609):303-14. PubMed PMID: 18294997. eng.
147. Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012 Sep;13(9):946-56. PubMed PMID: 22863523. Pubmed Central PMCID: PMC3431503. Epub 20120803. eng.
148. Bosetti C, Negri E, Franceschi S, Pelucchi C, Talamini R, Montella M, et al. Diet and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy. *Int J Cancer*. 2001 Sep;93(6):911-5. PubMed PMID: 11519057. eng.
149. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update*. 2010 Nov-Dec;16(6):631-50. PubMed PMID: 20543200. Epub 20100612. eng.
150. Bosetti C, Bertuccio P, Malvezzi M, Levi F, Chatenoud L, Negri E, et al. Cancer mortality in Europe, 2005-2009, and an overview of trends since 1980. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24(10):2657-71. PubMed PMID: 23921790. Epub 20130806. eng.
151. Pelucchi C, Galeone C, Talamini R, Bosetti C, Montella M, Negri E, et al. Lifetime ovulatory cycles and ovarian cancer risk in 2 Italian case-control studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Jan;196(1):83.e1-7. PubMed PMID: 17240246. eng.

152. La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *European Journal of Cancer Prevention*. 2017;26(1):55-62. PubMed PMID: 00008469-201701000-00007.
153. Chiaffarino F, Pelucchi C, Parazzini F, Negri E, Franceschi S, Talamini R, et al. Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer. *Annals of oncology*. 2001;12(3):337-41.
154. Venturella R, Rocca M, Lico D, Trapasso S, Di Cello A, Gizzo S, et al. Prophylactic bilateral salpingectomy for the prevention of ovarian cancers: What is happening in Italy? *European Journal of Cancer Prevention*. 2016;25(5):410-5.
155. Madsen C, Baandrup L, Dehlendorff C, Kjær SK. Tubal ligation and salpingectomy and the risk of epithelial ovarian cancer and borderline ovarian tumors: a nationwide case–control study. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2015;94(1):86-94.
156. Cancer CGoESoO. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *The Lancet*. 2008;371(9609):303-14.
157. Cancer CGoESoO. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS medicine*. 2012;9(4):e1001200.
158. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol*. 2000 Jul-Aug;19(1):3-10. PubMed PMID: 10883018. eng.
159. Prat J. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol*. 2015 Apr;26(2):87-9. PubMed PMID: 25872889. Pubmed Central PMCID: PMC4397237. eng.
160. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament: *Amer Registry of Pathology*; 1998.
161. Risch HA, Marrett LD, Jain M, Howe GR. Differences in risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic type: results of a case-control study. *American journal of epidemiology*. 1996;144(4):363-72.
162. Holschneider CH, Berek JS, editors. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Seminars in surgical oncology*; 2000: Wiley Online Library.
163. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book: Elsevier health sciences; 2014.
164. Smith LH, Morris CR, Yasmeen S, Parikh-Patel A, Cress RD, Romano PS. Ovarian cancer: can we make the clinical diagnosis earlier? *Cancer*. 2005;104(7):1398-407.

165. Ryerson AB, Ehemann C, Burton J, McCall N, Blackman D, Subramanian S, et al. Symptoms, diagnoses, and time to key diagnostic procedures among older US women with ovarian cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;109(5):1053-61.
166. Drake J. Diagnosis and management of the adnexal mass. *American family physician*. 1998;57(10):2471.
167. Barney SP, Muller CY, Bradshaw KD. Pelvic masses. *Medical Clinics of North America*. 2008;92(5):1143-61.
168. Takeshima N, Hirai Y, Umayahara K, Fujiwara K, Takizawa K, Hasumi K. Lymph node metastasis in ovarian cancer: difference between serous and non-serous primary tumors. *Gynecologic oncology*. 2005;99(2):427-31.
169. Sevinc A, Adli M, Kalender ME, Camci C. Benign causes of increased serum CA-125 concentration. *The lancet oncology*. 2007;8(12):1054-5.
170. Gynecologists ACoOa. ACOG Committee Opinion: number 280, December 2002. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2002;100(6):1413-6.
171. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(1):201-14.
172. Funt SA, Hann LE. Detection and characterization of adnexal masses. *Radiologic Clinics*. 2002;40(3):591-608.
173. Komatsu T, Konishi I, Mandai M, Togashi K, Kawakami S, Konishi J, et al. Adnexal masses: transvaginal US and gadolinium-enhanced MR imaging assessment of intratumoral structure. *Radiology*. 1996;198(1):109-15.
174. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S, editors. *Ovarian cancer: an integrated review*. *Seminars in oncology nursing*; 2019: Elsevier.
175. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *The Lancet*. 2014;384(9951):1376-88.
176. Stewart SL, Rim SH, Richards TB. Gynecologic oncologists and ovarian cancer treatment: avenues for improved survival. *Journal of women's health*. 2011;20(9):1257-60.
177. Brown J, Sood AK, Deavers MT, Milojevic L, Gershenson DM. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecologic oncology*. 2009;113(1):86-90.
178. Gray H, Garcia R. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Staging and surgical management. UpToDate Waltham, MA (cited 2019-03-24): UpToDate. 2019.
179. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Seminars in Oncology Nursing*. 2019 2019/04/01;35(2):151-6.

180. Boyd LR, Muggia FM. Carboplatin/paclitaxel induction in ovarian cancer: the finer points. *Oncology* (08909091). 2018;32(8).
181. O’Cearbhaill RE. Using PARP Inhibitors in Advanced Ovarian Cancer Running head: PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. *Oncology* (Williston Park, NY). 2018;32(7):339.
182. Penson R. Evolving Treatment Strategies in the Management of Ovarian Cancer: Expert Perspectives in PARP Inhibition. *J Managed Care Med*. 2018;21:20-3.
183. Kimyon Comert G, Turkmen O, Karalok A, Basaran D, Kilic C, Koc S, et al. Management of catheter-related complications during intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: Two case reports and review of the literature. *Marmara Medical Journal*. 2018;31(2).
184. Guo H, Guo J, Xie W, Yuan L, Sheng X. The role of vitamin D in ovarian cancer: epidemiology, molecular mechanism and prevention. *Journal of ovarian research*. 2018;11(1):1-8.
185. Jentsch TJ, Hübner CA, Fuhrmann JC. Ion channels: function unravelled by dysfunction. *Nat Cell Biol*. 2004 Nov;6(11):1039-47. PubMed PMID: 15516997. eng.
186. Bagal SK, Brown AD, Cox PJ, Omoto K, Owen RM, Pryde DC, et al. Ion Channels as Therapeutic Targets: A Drug Discovery Perspective. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2013 2013/02/14;56(3):593-624.
187. Arnadóttir J, Chalfie M. Eukaryotic mechanosensitive channels. *Annu Rev Biophys*. 2010;39:111-37. PubMed PMID: 20192782. eng.
188. Anishkin A, Loukin SH, Teng J, Kung C. Feeling the hidden mechanical forces in lipid bilayer is an original sense. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jun 3;111(22):7898-905. PubMed PMID: 24850861. Pubmed Central PMCID: PMC4050596. Epub 20140521. eng.
189. Cox CD, Bavi N, Martinac B. Bacterial Mechanosensors. *Annu Rev Physiol*. 2018 Feb 10;80:71-93. PubMed PMID: 29195054. Epub 20171201. eng.
190. Ranade SS, Syeda R, Patapoutian A. Mechanically Activated Ion Channels. *Neuron*. 2015 Sep 23;87(6):1162-79. PubMed PMID: 26402601. Pubmed Central PMCID: PMC4582600. eng.
191. Douguet D, Patel A, Xu A, Vanhoutte PM, Honoré E. Piezo Ion Channels in Cardiovascular Mechanobiology. *Trends Pharmacol Sci*. 2019 Dec;40(12):956-70. PubMed PMID: 31704174. Epub 20191105. eng.
192. Cox CD, Bae C, Ziegler L, Hartley S, Nikolova-Krstevski V, Rohde PR, et al. Removal of the mechanoprotective influence of the cytoskeleton reveals PIEZO1 is gated by bilayer tension. *Nat Commun*. 2016 Jan 20;7:10366. PubMed PMID: 26785635. Pubmed Central PMCID: PMC4735864. Epub 20160120. eng.

193. Lai A, Cox CD, Chandra Sekar N, Thurgood P, Jaworowski A, Peter K, et al. Mechanosensing by Piezo1 and its implications for physiology and various pathologies. *Biological Reviews*. 2022;97(2):604-14.
194. Guo YR, MacKinnon R. Structure-based membrane dome mechanism for Piezo mechanosensitivity. *Elife*. 2017 Dec 12;6. PubMed PMID: 29231809. Pubmed Central PMCID: PMC5788504. Epub 20171212. eng.
195. Zhao Q, Wu K, Geng J, Chi S, Wang Y, Zhi P, et al. Ion Permeation and Mechanotransduction Mechanisms of Mechanosensitive Piezo Channels. *Neuron*. 2016 Mar 16;89(6):1248-63. PubMed PMID: 26924440. Epub 20160225. eng.
196. Bae C, Suchyna TM, Ziegler L, Sachs F, Gottlieb PA. Human PIEZO1 Ion Channel Functions as a Split Protein. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151289. PubMed PMID: 26963637. Pubmed Central PMCID: PMC4786117. Epub 20160310. eng.
197. Li J, Hou B, Beech DJ. Endothelial Piezo1: life depends on it. *Channels (Austin)*. 2015;9(1):1-2. PubMed PMID: 25558961. Pubmed Central PMCID: PMC4594609. eng.
198. Wei L, Mousawi F, Li D, Roger S, Li J, Yang X, et al. Adenosine Triphosphate Release and P2 Receptor Signaling in Piezo1 Channel-Dependent Mechanoregulation. *Front Pharmacol*. 2019;10:1304. PubMed PMID: 31780935. Pubmed Central PMCID: PMC6853025. Epub 20191106. eng.
199. Alves M, Beamer E, Engel T. The Metabotropic Purinergic P2Y Receptor Family as Novel Drug Target in Epilepsy. *Front Pharmacol*. 2018;9:193. PubMed PMID: 29563872. Pubmed Central PMCID: PMC5851315. Epub 20180307. eng.
200. Burnstock G, Boeynaems JM. Purinergic signalling and immune cells. *Purinergic Signal*. 2014 Dec;10(4):529-64. PubMed PMID: 25352330. Pubmed Central PMCID: PMC4272370. Epub 20141029. eng.
201. Suzuki K, Hata S, Kawabata Y, Sorimachi H. Structure, activation, and biology of calpain. *Diabetes*. 2004 Feb;53 Suppl 1:S12-8. PubMed PMID: 14749260. eng.
202. Huang Y, Wang KK. The calpain family and human disease. *Trends Mol Med*. 2001 Aug;7(8):355-62. PubMed PMID: 11516996. eng.
203. Vanderklish PW, Bahr BA. The pathogenic activation of calpain: a marker and mediator of cellular toxicity and disease states. *Int J Exp Pathol*. 2000 Oct;81(5):323-39. PubMed PMID: 11168679. Pubmed Central PMCID: PMC2517738. eng.
204. Yu J-L, Liao H-Y. Piezo-type mechanosensitive ion channel component 1 (Piezo1) in human cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021 2021/08/01;140:111692.

205. Nakao T, Kurita N, Komatsu M, Yoshikawa K, Iwata T, Utsunomiya T, et al. Expression of thrombospondin-1 and Ski are prognostic factors in advanced gastric cancer. *International journal of clinical oncology*. 2011;16:145-52.
206. Zhang H-Y, Zheng F-S, Yang W, Lu J-B. The long non-coding RNA MIAT regulates zinc finger E-box binding homeobox 1 expression by sponging miR-150 and promoting cell invasion in non-small-cell lung cancer. *Gene*. 2017;633:61-5.
207. Sun Y, Li M, Liu G, Zhang X, Zhi L, Zhao J, et al. The function of Piezo1 in colon cancer metastasis and its potential regulatory mechanism. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2020;146:1139-52.
208. Spier I, Kerick M, Drichel D, Horpaopan S, Altmüller J, Laner A, et al. Exome sequencing identifies potential novel candidate genes in patients with unexplained colorectal adenomatous polyposis. *Familial cancer*. 2016;15:281-8.
209. Yu Y, Wu Xa, Liu S, Zhao H, Li B, Zhao H, et al. Piezo1 regulates migration and invasion of breast cancer cells via modulating cell mechanobiological properties. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 2021;53(1):10-8.
210. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*. 2011;144(5):646-74.
211. Yang X-N, Lu Y-P, Liu J-J, Huang J-K, Liu Y-P, Xiao C-X, et al. Piezo1 is as a novel trefoil factor family 1 binding protein that promotes gastric cancer cell mobility in vitro. *Digestive diseases and sciences*. 2014;59:1428-35.
212. Chesler AT, Szczot M, Bharucha-Goebel D, Čeko M, Donkervoort S, Laubacher C, et al. The role of PIEZO2 in human mechanosensation. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(14):1355-64.
213. Murthy SE, Dubin AE, Patapoutian A. Piezos thrive under pressure: mechanically activated ion channels in health and disease. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2017;18(12):771-83.
214. Ranade SS, Woo S-H, Dubin AE, Moshourab RA, Wetzel C, Petrus M, et al. Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature*. 2014;516(7529):121-5.
215. Wang L, Zhou H, Zhang M, Liu W, Deng T, Zhao Q, et al. Structure and mechanogating of the mammalian tactile channel PIEZO2. *Nature*. 2019 2019/09/01;573(7773):225-9.
216. Coste B, Houge G, Murray MF, Stitzel N, Bandell M, Giovanni MA, et al. Gain-of-function mutations in the mechanically activated ion channel PIEZO2 cause a subtype of

Distal Arthrogryposis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

2013;110(12):4667-72.

217. Schrenk-Siemens K, Wende H, Prato V, Song K, Rostock C, Loewer A, et al.

PIEZO2 is required for mechanotransduction in human stem cell–derived touch receptors.

Nature neuroscience. 2015;18(1):10-6.

218. Szczot M, Liljencrantz J, Ghitani N, Barik A, Lam R, Thompson JH, et al. PIEZO2

mediates injury-induced tactile pain in mice and humans. *Science translational medicine*.

2018;10(462):eaat9892.

219. Cheng L, Shen Z, Zhou C. Promoter hypermethylation of PIEZO2 is a risk factor

and potential clinical biomarker for laryngeal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp*

Pathol. 2017;10(12):11635-43. PubMed PMID: 31966521. Pubmed Central PMCID:

PMC6966076. Epub 20171201. eng.

220. Huang Z, Sun Z, Zhang X, Niu K, Wang Y, Zheng J, et al. Loss of stretch-activated

channels, PIEZO2s, accelerates non-small cell lung cancer progression and cell migration.

Biosci Rep. 2019 Mar 29;39(3). PubMed PMID: 30745454. Pubmed Central PMCID:

PMC6430724. Epub 20190322. eng.

221. Lou W, Liu J, Ding B, Jin L, Xu L, Li X, et al. Five miRNAs-mediated PIEZO2

downregulation, accompanied with activation of Hedgehog signaling pathway, predicts poor

prognosis of breast cancer. *Aging (Albany NY)*. 2019 May 6;11(9):2628-52. PubMed PMID:

31058608. Pubmed Central PMCID: PMC6535055. eng.

222. Liang T, Da MX. Expression and clinical significance of PIEZO2 in gastric cancer.

Comb Chem High Throughput Screen. 2023 Feb 9. PubMed PMID: 36757044. Epub

20230209. eng.

223. Singhal S, Gill M, Srivastava C, Gupta D, Kumar A, Kaushik A, et al. Simplifying

Tumor Volume Estimation from Linear Dimensions for Intra-Cranial Lesions Treated with

Stereotactic Radiosurgery. *J Med Phys*. 2020 Oct-Dec;45(4):199-205. PubMed PMID:

33953494. Pubmed Central PMCID: PMC8074724. Epub 20210202. eng.

224. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, et al. The

global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *Lancet*. 2017 Feb

25;389(10071):847-60. PubMed PMID: 27814965. Pubmed Central PMCID: PMC6191029.

Epub 20161101. eng.

225. Fader AN. Minimally Invasive Techniques for Treating Gynecologic Malignancies. *J*

Natl Compr Canc Netw. 2017 May;15(5s):730-2. PubMed PMID: 28515257. Pubmed

Central PMCID: PMC5580813. eng.

226. Peterson R, Minchella P, Cui W, Graham A, Nothnick WB. RPLP1 Is Up-Regulated in Human Adenomyosis and Endometrial Adenocarcinoma Epithelial Cells and Is Essential for Cell Survival and Migration In Vitro. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 31;24(3). PubMed PMID: 36769010. Pubmed Central PMCID: PMC9917350. Epub 20230131. eng.
227. Travaglino A, Raffone A, Arciuolo D, Santoro A, Inzani F, Di Maio A, et al. Diagnostic accuracy of HNF1 β , Napsin A and P504S/Alpha-Methylacyl-CoA Racemase (AMACR) as markers of endometrial clear cell carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2022 Sep;237:154019. PubMed PMID: 35907281. Epub 20220713. eng.
228. Dai Y, Muaibati M, Xie W, Abasi A, Li K, Tong Q, et al. PD-1/PD-L1 Inhibitors Monotherapy for the Treatment of Endometrial Cancer: Meta-Analysis and Systematic Review. *Cancer Invest.* 2022 Mar;40(3):293-309. PubMed PMID: 34825855. Epub 20211209. eng.
229. Bredin HK, Krakstad C, Hoivik EA. PIK3CA mutations and their impact on survival outcomes of patients with endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2023;18(3):e0283203. PubMed PMID: 36943861. Pubmed Central PMCID: PMC10030019. Epub 20230321. eng.
230. Zhang B, Hong CQ, Lin YW, Luo Y, Ding TY, Xu YW, et al. Association between IGFBP1 expression and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2023 Jun;9(6):e16470. PubMed PMID: 37251476. Pubmed Central PMCID: PMC10220379. Epub 20230523. eng.
231. Brown Y, Hua S, Tanwar PS. Extracellular matrix in high-grade serous ovarian cancer: Advances in understanding of carcinogenesis and cancer biology. *Matrix Biol.* 2023 Apr;118:16-46. PubMed PMID: 36781087. Epub 20230211. eng.
232. Tan S, Chen X, Liu W. Tumor-suppressive role of miR-139-5p in angiogenesis and tumorigenesis of ovarian cancer: Based on GEO microarray analysis and experimental validation. *Cell Signal.* 2023 May 25:110730. PubMed PMID: 37244634. Epub 20230525. eng.
233. Innella G, Godino L, Erini G, De Leo A, Santini D, Perrone AM, et al. Factors predicting BRCA1/2 pathogenic variants in patients with ovarian cancer: a systematic review with meta-analysis. *J Clin Pathol.* 2023 May 23. PubMed PMID: 37221047. Epub 20230523. eng.
234. Kudo Y, Suzuki H, Tanaka T, Kaneko MK, Kato Y. Development of a Novel Anti-CD44 Variant 5 Monoclonal Antibody C(44)Mab-3 for Multiple Applications against Pancreatic Carcinomas. *Antibodies (Basel).* 2023 Apr 28;12(2). PubMed PMID: 37218897. Pubmed Central PMCID: PMC10204397. Epub 20230428. eng.

235. Qing X, Liu L, Mao X. A Clinical Diagnostic Value Analysis of Serum CA125, CA199, and HE4 in Women with Early Ovarian Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:9339325. PubMed PMID: 35664644. Pubmed Central PMCID: PMC9159879. Epub 20220525. eng.
236. Kartikasari AER, Cassar E, Razqan MAM, Szydzik C, Huertas CS, Mitchell A, et al. Elevation of circulating TNF receptor 2 in cancer: A systematic meta-analysis for its potential as a diagnostic cancer biomarker. *Front Immunol*. 2022;13:918254. PubMed PMID: 36466914. Pubmed Central PMCID: PMC9708892. Epub 20221116. eng.
237. Hall JP, Chang J, Moon R, Higson O, Byrne K, Doherty JP, et al. Real-world treatment patterns in patients with advanced (stage III-IV) ovarian cancer in the USA and Europe. *Future Oncol*. 2020 May;16(15):1013-30. PubMed PMID: 32326746. Epub 20200424. eng.
238. Rutten MJ, van de Vrie R, Bruining A, Spijkerboer AM, Mol BW, Kenter GG, et al. Predicting surgical outcome in patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics stage III or IV ovarian cancer using computed tomography: a systematic review of prediction models. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 Mar;25(3):407-15. PubMed PMID: 25695545. eng.
239. Kefauver JM, Ward AB, Patapoutian A. Discoveries in structure and physiology of mechanically activated ion channels. *Nature*. 2020 Nov;587(7835):567-76. PubMed PMID: 33239794. Pubmed Central PMCID: PMC8477435. Epub 20201125. eng.
240. Beech DJ, Xiao B. Piezo channel mechanisms in health and disease. *The Journal of Physiology*. 2018;596(6):965-7.
241. Alper SL. Chapter Four - Genetic Diseases of PIEZO1 and PIEZO2 Dysfunction. In: Gottlieb PA, editor. *Current Topics in Membranes*. 79: Academic Press; 2017. p. 97-134.
242. Etem E, Ceylan GG, Özaydın S, Ceylan C, Özercan I, Kuloğlu T. The increased expression of Piezo1 and Piezo2 ion channels in human and mouse bladder carcinoma. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Aug;27(8):1025-31. PubMed PMID: 30010255. eng.
243. Zanconato F, Cordenonsi M, Piccolo S. YAP/TAZ at the Roots of Cancer. *Cancer Cell*. 2016 Jun 13;29(6):783-803. PubMed PMID: 27300434. Pubmed Central PMCID: PMC6186419. eng.
244. Hasegawa K, Fujii S, Matsumoto S, Tajiri Y, Kikuchi A, Kiyoshima T. YAP signaling induces PIEZO1 to promote oral squamous cell carcinoma cell proliferation. *J Pathol*. 2021 Jan;253(1):80-93. PubMed PMID: 32985688. Epub 20201105. eng.
245. Zhu B, Qian W, Han C, Bai T, Hou X. Piezo 1 activation facilitates cholangiocarcinoma metastasis via Hippo/YAP signaling axis. *Mol Ther Nucleic Acids*.

- 2021 Jun 4;24:241-52. PubMed PMID: 33767919. Pubmed Central PMCID: PMC7973248. Epub 20210226. eng.
246. Gao L, Ji Y, Wang L, He M, Yang X, Qiu Y, et al. Suppression of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Development by Mechanosensitive Protein Piezo1 Downregulation. *ACS Omega*. 2021 Apr 20;6(15):10196-206. PubMed PMID: 34056174. Pubmed Central PMCID: PMC8153669. Epub 20210412. eng.
247. Gunin AG, Golubtzova NN. [Role of mechanosensitive protein Piezo1 in human age-dependent changes in the number of fibroblasts and blood vessels in human skin.]. *Adv Gerontol*. 2019;32(3):357-63. PubMed PMID: 31512421. rus.
248. Shi S, Kang X-J, Zhou Z, He Z-M, Zheng S, He S-S. Excessive mechanical stress-induced intervertebral disc degeneration is related to Piezo1 overexpression triggering the imbalance of autophagy/apoptosis in human nucleus pulposus. *Arthritis Research & Therapy*. 2022 2022/05/23;24(1):119.
249. Yang J, Song DH, Kim CH, Kim MH, Jo HC, Kim H, et al. Expression of the Hippo Pathway Core Components in Endometrial Cancer and Its Association with Clinicopathologic Features. *Diagnostics*. 2022;12(12):2973. PubMed PMID: doi:10.3390/diagnostics12122973.
250. Chen L, Mao X, Huang M, Lei H, Xue L, Sun P. PGC-1 α and ERR α in patients with endometrial cancer: a translational study for predicting myometrial invasion. *Aging (Albany NY)*. 2020 Sep 13;12(17):16963-80. PubMed PMID: 32920551. Pubmed Central PMCID: PMC7521515. Epub 20200913. eng.
251. Liu L, He Z, Xu L, Lu L, Feng H, Leong DJ, et al. CITED2 mediates the mechanical loading-induced suppression of adipokines in the infrapatellar fat pad. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2019;1442(1):153-64.
252. Shi S, Kang XJ, Zhou Z, He ZM, Zheng S, He SS. Excessive mechanical stress-induced intervertebral disc degeneration is related to Piezo1 overexpression triggering the imbalance of autophagy/apoptosis in human nucleus pulposus. *Arthritis Res Ther*. 2022 May 23;24(1):119. PubMed PMID: 35606793. Pubmed Central PMCID: PMC9125856. Epub 20220523. eng.
253. Kanwar N, Carmine-Simmen K, Nair R, Wang C, Moghadas-Jafari S, Blaser H, et al. Amplification of a calcium channel subunit CACNG4 increases breast cancer metastasis. *EBioMedicine*. 2020 Feb;52:102646. PubMed PMID: 32062352. Pubmed Central PMCID: PMC7016384. Epub 20200212. eng.
254. Fang Y, Li Q, Li X, Luo G-H, Kuang S-J, Luo X-S, et al. Piezo1 Participated in Decreased L-Type Calcium Current Induced by High Hydrostatic Pressure via.

CaM/Src/Pitx2 Activation in Atrial Myocytes. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022 2022-February-17;9. English.

255. Huo Q, Xu C, Shao Y, Yu Q, Huang L, Liu Y, et al. Free CA125 promotes ovarian cancer cell migration and tumor metastasis by binding Mesothelin to reduce DKK1 expression and activate the SGK3/FOXO3 pathway. *Int J Biol Sci*. 2021;17(2):574-88. PubMed PMID: 33613114. Pubmed Central PMCID: PMC7893585. Epub 20210114. eng.

256. Bera K, Kiepas A, Zhang Y, Sun SX, Konstantopoulos K. The interplay between physical cues and mechanosensitive ion channels in cancer metastasis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022 2022-September-07;10. English.

257. Qu S, Li S, Hu Z. Upregulation of Piezo1 Is a Novel Prognostic Indicator in Glioma Patients. *Cancer Manag Res*. 2020;12:3527-36. PubMed PMID: 32547190. Pubmed Central PMCID: PMC7244349. Epub 20200518. eng.

258. Song Y, Chen J, Zhang C, Xin L, Li Q, Liu Y, et al. Mechanosensitive channel Piezo1 induces cell apoptosis in pancreatic cancer by ultrasound with microbubbles. *iScience*. 2022 Feb 18;25(2):103733. PubMed PMID: 35118354. Pubmed Central PMCID: PMC8792083. Epub 20220107. eng.

259. Hasegawa K, Fujii S, Matsumoto S, Tajiri Y, Kikuchi A, Kiyoshima T. YAP signaling induces PIEZO1 to promote oral squamous cell carcinoma cell proliferation. *The Journal of Pathology*. 2021;253(1):80-93.