

CLAUDİN-6 İLERİ EVRE SERÖZ OVER KANSERİNDE PLATİN DİRENCİ VE KÖTÜ SAĞKALIM İLE İLİŞKİLİDİR

Teyfik - Demir¹, Canan Çolak¹, Zafer Kiraz², Ayşe Rumeysa Aydoğan Demir³, Mehmet Kefeli², Güzin Demirağ¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,samsun

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı,samsun

³Samsun Şehir Hastanesi,kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı,samsun

Amaç

İleri evre yüksek dereceli seröz over kanserinde (high-grade serous ovarian carcinoma, HGSC) platin direnci sağkalımı belirleyen temel faktördür ve güvenilir biyobelirteçler sınırlıdır. Claudin-6 (CLDN6), erişkin normal dokularda minimal ekspresyon gösteren ve malign dokularda artabilen bir tight junction proteindir. Bu çalışmada, homojen ileri evre HGSC kohortunda CLDN6 ekspresyonunun platin direnci ve sağkalım ile ilişkisi değerlendirildi.

Yöntem

2015–2025 yılları arasında FIGO evre III–IV HGSC tanısı alan 119 hasta retrospektif olarak incelendi. CLDN6 ekspresyonu immünohistokimyasal olarak değerlendirildi ve $\geq 2+$ membranöz boyanma ve $\geq 50\%$ tümör hücresinde boyanma “yüksek ekspresyon” olarak tanımlandı. Primer sonlanım noktası platin direnci, sekonder sonlanım noktaları progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) idi. Lojistik regresyon ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri uygulandı.

Bulgular

Yüksek CLDN6 ekspresyonu platin direnci için bağımsız risk faktörü olarak saptandı (OR: 4.96, %95 GA: 1.59–15.45, $p=0.006$). Kaplan–Meier analizinde yüksek CLDN6 grubunda median OS 37 ay, düşük ekspresyon grubunda 47 ay idi (log-rank $p=0.038$). Çok değişkenli Cox analizinde CLDN6 ekspresyonu genel sağkalım için bağımsız prognostik faktör olarak bulundu (HR: 0.56, %95 GA: 0.32–0.97, $p=0.040$).

Sonuç

İleri evre HGSC’de CLDN6 ekspresyonu platin direnci riskini yaklaşık 5 kat artırmakta ve sağkalımı bağımsız olarak öngörmektedir. Bulgular, CLDN6’nin tümör yayılımından ziyade kemoterapi yanıtı ile ilişkili biyolojik agresifliği yansıtabileceğini göstermektedir. Devam eden CLDN6-hedefli tedaviler göz önüne alındığında, CLDN6 ekspresyonu platin dirençli hastalarda klinik olarak anlamlı bir stratifikasyon biyobelirteci olabilir.

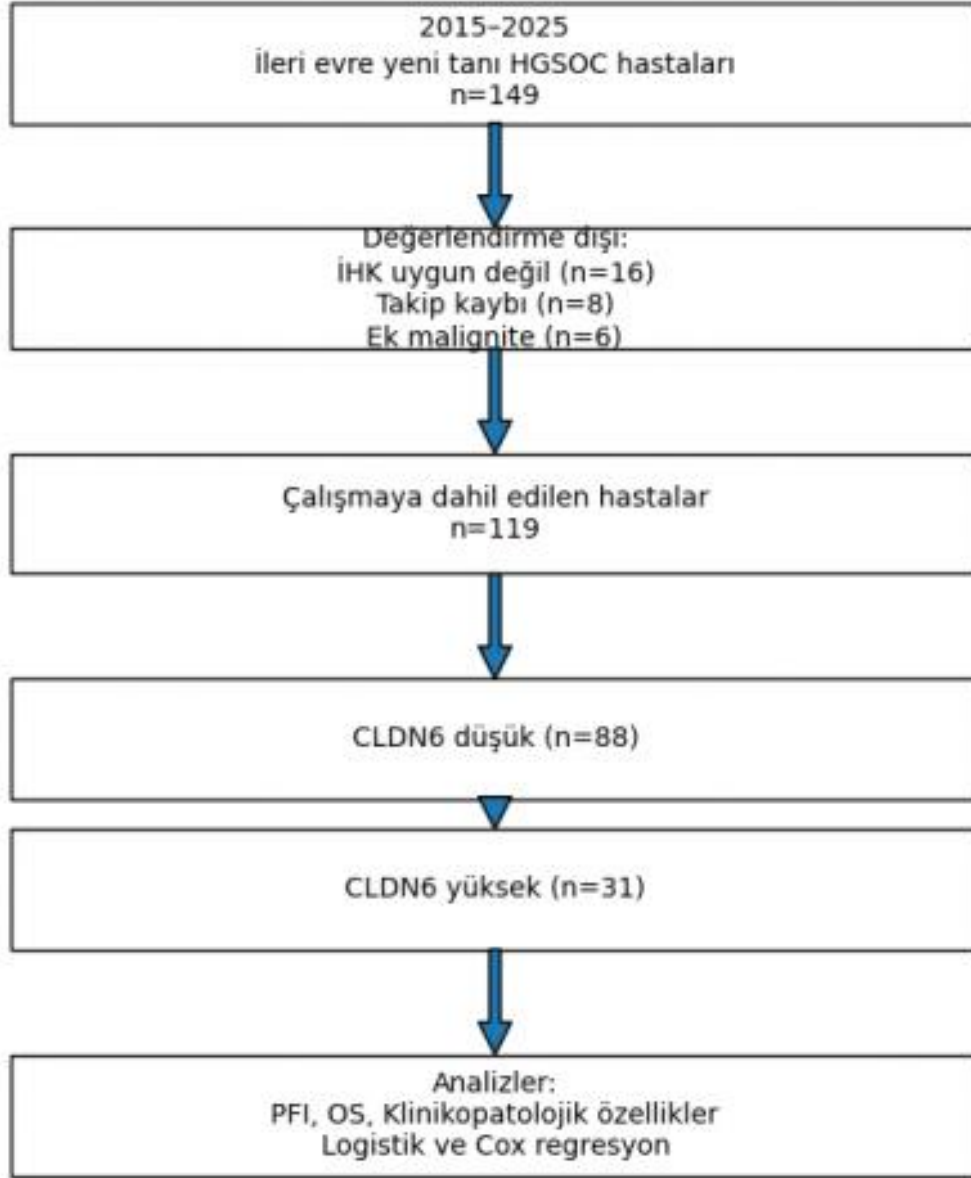
Anahtar Kelimeler : Over neoplazileri, Seröz karsinom, Claudin-6,Neoplazm ilaç direnci

Kaynakça :

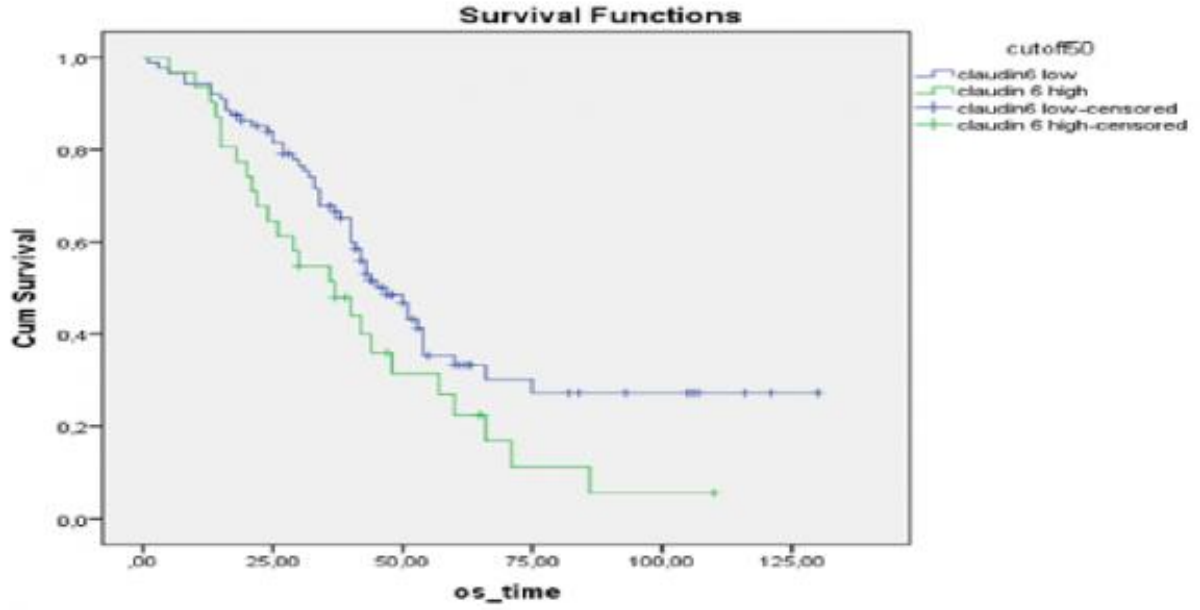
1. Zhang C, Guo C, Li Y, Liu K, Zhao Q, Ouyang L. Identification of claudin-6 as a molecular biomarker in pan-cancer through multiple omics integrative analysis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;9:726656.
2. Mackensen A, Haanen JB, Koenecke C, Alsdorf W, Wagner-Drouet E, Borchmann P, et al. CLDN6-specific CAR-T cells plus amplifying RNA vaccine in relapsed or refractory solid tumors: the phase 1 BNT211-01 trial. *Nature medicine*. 2023;29(11):2844-53.
3. Yuceer RO, Aydin S, Ozer H, Aydin AA, Yilmaz M, Kaya S, et al. The prognostic and therapeutic potential of Claudin-6 and Trop-2 expression as targeted biomarkers in serous ovarian cancer: An observational study. *Medicine*. 2025;104(26):e43110.
4. Gao P, Peng T, Cao C, Lin S, Wu P, Huang X, et al. Association of CLDN6 and CLDN10 with immune microenvironment in ovarian cancer: a study of the claudin family. *Frontiers in genetics*. 2021;12:595436.
5. Wang L, Jin X, Lin D, Liu Z, Zhang X, Lu Y, et al. Clinicopathologic significance of claudin-6, occludin, and matrix metalloproteinases– 2 expression in ovarian carcinoma. *Diagnostic pathology*. 2013;8(1):190.
6. Ito Y, Takasawa A, Takasawa K, Murakami T, Akimoto T, Kyuno D, et al. Aberrant expression of claudin-6 contributes to malignant potentials and drug resistance of cervical adenocarcinoma. *Cancer Science*. 2022;113(4):1519-30.

Resimler :

Resim Açıklaması: AKIŞ ŞEMASI



Resim Açıklaması: Claudin6 durumuna göre OS



Tables :

Claudin-6 ekspresyonuna göre klinikopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

Değişken	Claudin-6 Düşük (n=88)	Claudin-6 Yüksek (n=31)	p değeri
Yaş grubu			0,643
≤62 yaş	44 (%50,0)	17 (%54,8)	
>62 yaş	44 (%50,0)	14 (%45,2)	
CA125 grubu			0,159
Düşük	41 (%46,6)	19 (%61,3)	
Yüksek	47 (%53,4)	12 (%38,7)	
Lenf nodu metastazı			0,991
Yok	51 (%58,0)	18 (%58,1)	
Var	37 (%42,0)	18 (%58,1)	
Uzak organ metastazı*			0,492
Yok	78 (%88,6)	26 (%83,9)	

Var	10 (%11,4)	5 (%16,1)	
Neoadjuvan tedavi			0,763
Almamış	37 (%42,0)	14 (%45,2)	
Almış	51 (%58,0)	17 (%54,8)	
Cerrahi durumu			0,311
Cerrahi olmamış	9 (%10,2)	6 (%19,4)	
Primer sitoredüktif cerrahi	37 (%42,0)	14 (%45,2)	
Interval debulking cerrahisi	42 (%47,7)	11 (%35,5)	
Rezidü hastalık †			0,856
Rezidü yok	30 (%38,0)	10 (%40,0)	
Rezidü var	49 (%62,0)	15 (%60,0)	
Platin yanıtı (PFI)			0,001
Platin dirençli	25 (%28,4)	19 (%61,3)	
Platin duyarlı	63 (%71,6)	12 (%38,7)	

Platin direnci için çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	B	standart hata	p	odds ratio	%95 güven aralığı
Claudin-6 yüksek ekspresyonu	1,602	0,579	0,006	4,964	1,594 – 15,454
Yaş grubu	-0,009	0,496	0,986	0,991	0,375 – 2,620
Rezidü hastalık	2,444	0,660	0,001	11,524	3,159 – 42,042
Neoadjuvan tedavi	0,788	0,515	0,126	2,199	0,801 – 6,039
Uzak metastaz	1,050	0,782	0,180	2,857	0,616 – 13,240

Genel sağkalım için çok değişkenli Cox regresyon analizi

Değişken	b	standart hata	p	hazard oranı	%95 güven aralığı
claudin 6 yüksek	0,581	0,283	0,040	1,78	1,027-3,113

rezidü hastalık	0,869	0,288	0,003	2,1	0,238 – 3,811
uzak metastaz	-0,525	0,382	0,169	0,592	0,280 – 1,250
yaş grubu	-0,026	0,256	0,918	0,974	0,590 – 1,608