

Abstract:167

SB-38

**OVER KANSERİNDE SERUM FOLAT DÜZEYİNİN
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER VE PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Sedat Yıldız¹,Burcu Bacak¹,Meltem Baykara¹

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji BD

Giriş:

FRA, epitelial over kanserinde yaklaşık %80 oranında eksprese edilmektedir.Xiao ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada, annedeki folat eksikliği, fetal dokularda artmış hücre kaybı, yapısal anomaliler ve erken farklılaşma gibi çok sayıda anormallikle ilişkili FR ve hnRNP-E1'in seçici olarak upregülasyonuna neden olmuştur¹.Benzer bir etki Alam ve ark. tarafından da incelenmiş olup, FRA eksikliği olan farelerde upregülasyon için folik asid kullanılmıştır².Bu çalışmadaki amacımız, over kanseri tanısı almış bireylerde, tanı dönemindeki folik asid düzeylerinin hastalık progresyonu ve sağkalım ile ilişkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metod:

Çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü dosya arşivlerinde over kanseri olarak kayıtlı 230 dosya tarandı.Verilerine ulaşılabilen ve düzenli takibi olan 93 olgu ile çalışmaya devam edildi.

Bulgular

Hastalarla ilgili genel özellikler Tablo 1'de gösterilmektedir.Hastalarda median hastalıksız sağkalım (DFS) 41 ay, median genel sağkalım (OS) 59.3 ay olarak hesaplandı.Folat düzeyi için ROC analizi yapıldı.Anlamlı cut off olarak 8.61 ng/dL belirlendi (p=0.01).Düşük grupta DFS 16.3 ay olup yüksek grupta 119.8 ay olarak hesaplandı (p< 0.001).Genel sağkalım verileri değerlendirildiğinde; düşük grupta 28.4 ay iken, yüksek grupta 105.4 ay olarak gözlemlendi (p<0.001) (Şekil 1A ve 1B).DFS ve OS için yapılan Cox regresyon univaryant ve multivaryant analizleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tartışma

Çalışmalar, immünohistokimyasal olarak EOC'deki FRA ifadesi ile normal ve fallop adenokarsinomu arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir³.Folat eksikliği in vivo ve in vitro FRA ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir⁴.Hücre içi folat eksikliği, FOLR1 ekspresyonunu translayon düzeyinde upregüle edebilir⁵.Folat eksikliği ayrıca DNA metilasyonunu azaltır

ve global DNA hipometilasyonu, oldukça agresif EOC'de FRa ekspresyonunun artmasından sorumlu olabilir⁶.FRa düzeylerinin histolojik evre ve grade ile ilişkili olduğunu gösterir çalışmalar yapılmıştır⁷.Bu bilgiler ile bu çalışmada da benzer hipotez ile yola çıkılmıştır.Over kanseri tanısı alan hastalarda tanı dönemindeki folat düzeylerinin FRa üzerinde up ve down regülatör etkilerinin prognoza etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.Hastalıklı sağkalım (DFS) düşük grupta 16.3 ay olup yüksek grupta 119.8 ay olarak hesaplandı.Bu da tanıda Folat düzeyinin hastalık nüksü açısından belirgin bir fark yarattığını göstermiştir.Folat düzeyi düşük olan hastalarda beklendiği üzere daha kısa hastalıklı sağkalım ve daha hızlı nüks gözlemlendi.Genel sağkalım verileri değerlendirildiğinde; düşük grupta 28.4 ay iken, yüksek grupta 105.4 ay olarak gözlemlendi.Bu bulgu da tanıdaki Folat düzeyinin hastalık nüksünün yanı sıra bu hastaların sağkalımı için de önemli bir parametre olduğunu göstermektedir.Tanıda Folat düzeyi yüksek olan hastaların hem hastalıklı hem de genel sağkalım süreleri belirgin olarak uzamaktadır.

Kaynakça :

1. Xiao, S. et al. Maternal folate deficiency results in selective upregulation of folate receptors and heterogeneous nuclear ribonucleoprotein-E1 associated with multiple subtle aberrations in fetal tissues. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 73, 6–28 (2005).
2. Alam, C. et al. Upregulation of reduced folate carrier by vitamin D enhances brain folate uptake in mice lacking folate receptor alpha. Proc Natl Acad Sci U S A 116, 17531–17540 (2019).
3. O'Shannessy, D. J., Somers, E. B., Wang, L. C., Wang, H. & Hsu, R. Expression of folate receptors alpha and beta in normal and cancerous gynecologic tissues: Correlation of expression of the beta isoform with macrophage markers. J Ovarian Res 8, 1–9 (2015).
4. Kelemen, L. E. The role of folate receptor α in cancer development, progression and treatment: Cause, consequence or innocent bystander? Int J Cancer 119, 243–250 (2006).
5. Antony, A. C. et al. Translational upregulation of folate receptors is mediated by homocysteine via RNA-heterogeneous nuclear ribonucleoprotein E1 interactions. Journal of Clinical Investigation 113, 285–301 (2004).
6. Notaro, S. et al. Evaluation of folate receptor 1 (FOLR1) mRNA expression, its specific promoter methylation and global DNA hypomethylation in type I and type II ovarian cancers. BMC Cancer 16, (2016).
7. Bax, H. J. et al. Folate receptor alpha in ovarian cancer tissue and patient serum is associated with disease burden and treatment outcomes. Br J Cancer 128, 342–353 (2023).

Anahtar Kelimeler : Over kanseri, folat, prognoz

Resim Açıklaması: Tablo 1. Genel Karakteristik Özellikler

	Genel	Folat < 8.61 ng/dL	Folat > 8.61 ng/dL	p
Yaş	57.5 (21-82)	60.9 (21-82)	53.9 (31-78)	0.003
ECOG	0-1 (%90.3) 2-3 (%9.7)	0-1 (%85.4) 2-3 (%14.6)	0-1 (%95.6) 2-3 (%4.4)	0.098
BMI	<30 (%55.4) >30 (%44.6)	<30 (%53.1) >30 (%46.9)	<30 (%58.3) >30 (%41.7)	0.698
Komorbidite	Yok (%55.9) Var (%44.1)	Yok (%52.1) Var (%47.9)	Yok (%60) Var (%40)	0.442
Patoloji	Seröz Karsinom (%41.9) Seröz Papiller (%17.2) Endometrioid (%9.7) Diğer (%31.2)	Seröz Karsinom (%39.6) Seröz Papiller (%14.6) Endometrioid (%6.3) Diğer (%39.5)	Seröz Karsinom (%44.4) Seröz Papiller (%20) Endometrioid (%13.3) Diğer (%22.3)	0.172
Grade	1 (%14.8) 2 (%13.1) 3 (%72.1)	1 (%13.8) 2 (%10.3) 3 (%75.9)	1 (%15.6) 2 (%15.6) 3 (%68.8)	0.793
Evre	1 (%26.9) 2 (%4.3) 3 (%55.9) 4 (%12.9)	1 (%14.6) 2 (%2.1) 3 (%64.6) 4 (%18.8)	1 (%40) 2 (%6.7) 3 (%46.7) 4 (%6.7)	0.014
Tanıda metastaz	%12.9	%18.8	%6.7	0.08
CEA	Düşük (%98.9) Yüksek (%1.1)	Düşük (%97.9) Yüksek (%2.1)	Düşük (%100) Yüksek (%0)	0.331
CA125	Düşük (%20.4) Yüksek (%79.6)	Düşük (%16.7) Yüksek (%83.3)	Düşük (%24.4) Yüksek (%75.6)	0.353
LDH	Düşük (%25.8) Yüksek (%74.2)	Düşük (%20.8) Yüksek (%79.2)	Düşük (%31.1) Yüksek (%68.9)	0.258
Anemi	Yok (%60.2) Var (%39.8)	Yok (%60.4) Var (%39.6)	Yok (%60) Var (%40)	0.967
Adjuvan KT	<6 (%22.6) =6 (%77.4)	<6 (%27.5) =6 (%72.5)	<6 (%18.2) =6 (%81.8)	0.308
Sitopeni Gelişimi	Yok (%66.7) Var (%33.3)	Yok (%70) Var (%30)	Yok (%63.6) Var (%36.4)	0.537
Sitopeni Nedenli Doz Erteleme	Yok (%69) Var (%31)	Yok (%70) Var (%30)	Yok (%68.2) Var (%31.8)	0.857

Resim Açıklaması: Tablo 2. Değişkenlerin DFS ve OS'ye göre Cox regresyon analizleri

Değişkenler	DFS				OS			
	Univaryant HR (95% CI)	p	Multivaryant HR (95% CI)	p	Univaryant HR (95% CI)	p	Multivaryant HR (95% CI)	p
Yaş (<65 vs ≥65)	1.96 (1.01-3.8)	0.046	2.92 (1.04-8.15)	0.040	2.47 (1.42-4.30)	0.001	1.09 (0.35-3.37)	0.88
BMI (<30 vs ≥30)	1.04 (0.482-2.25)	0.914			1.09 (0.52-2.27)	0.81		
Komorbidite (yok vs var)	1.19 (0.63-2.22)	0.580			2.01 (1.16-3.49)	0.013	1.74 (0.67-4.53)	0.25
ECOG (0-1 vs 2-3)	4.36 (0.97-19.6)	0.055			6.55 (3.01-14.2)	<0.001	1.55 (0.29-8.26)	0.60
Patolojik tanı (seröz vs non-seröz)	2.36 (1.16-4.81)	0.018	4.78 (0.94-24.1)	0.058	1.37 (0.77-2.43)	0.27		
Grade (1-2 vs 3)	5.94 (1.75-20)	0.004	2.42 (0.62-9.41)	0.201	4.99 (1.67-14.8)	0.004	1.95 (0.55-6.84)	0.29
Tanı evresi (Evre 1-2 vs 3-4)	9.92 (3.83-25.6)	<0.001	10.3 (2.27-47)	0.003	11.19 (3.98-31.4)	<0.001	6.53 (1.59-26.8)	0.009
Tanıda metastaz (yok vs var)					1.95 (0.97-3.9)	0.058		
Folat düzeyi (yüksek vs düşük)	2.78 (1.50-5.14)	<0.001	4.44 (1.8-10.8)	0.001	3.27 (1.83-5.82)	<0.001	3.60 (1.46-8.8)	0.005
B12 düzeyi (yüksek vs düşük)	1.19 (0.42-3.34)	0.737			1.57 (0.67-3.69)	0.296		
CA125 seviyesi (düşük vs yüksek)	3.62 (1.42-9.22)	0.007	5.11 (1.48-17.5)	0.01	3 (1.19-7.56)	0.019	1.18 (0.41-3.38)	0.74
Hgb düzeyi (düşük vs yüksek)	0.71 (0.38-1.31)	0.281			1.66 (0.96-2.87)	0.07		
LDH düzeyi (düşük vs yüksek)	0.58 (0.28-1.23)	0.163			1.72 (0.80-3.72)	0.164		