

**T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. Lema TAVLI
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**SERÖZ VE MÜSİNÖZ OVER TÜMÖRLERİNDE C-ERB B-2, CYCLİN
D1 VE SURVİVİN EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gülay TURAN

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Lema TAVLI**

**KONYA
2011**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iii
RESİMLER DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
GRAFİK DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OVERİN EMBRİYOLOJİSİ.....	3
2.2. OVERİN ANATOMİSİ.....	3
2.3. OVERİN HİSTOLOJİSİ.....	4
2.4. EPİDEMİYOLOJİ.....	6
2.5. OVER KANSERİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ VE KORUYUCU FAKTÖRLER.....	7
2.5.1. Risk Faktörleri.....	7
2.5.2. Koruyucu Faktörler.....	8
2.6. PATOGENEZ.....	9
2.6.1. Histopatolojik Prekürsör Olabilecek Lezyonlar.....	9
2.6.2. Hormonal Faktörler.....	9
2.6.1.1. Yüzey Epitelyal Displazi.....	10
2.6.1.2. Germinal Epitelyal İnküzyonlar.....	10
2.6.1.3. Endometriozis.....	10
2.6.1.4. Benign ve Atipik Proliferatif Lezyonlar.....	11
2.7. PROGNOTİK FAKTÖRLER.....	11
2.7.1. Evre.....	11
2.7.2. Peritoneal Sıvı Sitolojisi.....	13
2.7.3. Derece.....	13
2.7.4. Rezidüel Tümör Volümü.....	14
2.7.5. Serum CA-125 Seviyeleri.....	14
2.7.6. Yaş.....	14
2.8. OVER YÜZEY EPİTELYAL STROMAL TÜMÖRLER.....	15

2.8.1. Seröz Tümörler.....	18
2.8.1.1. Benign Seröz Tümörler	18
2.8.1.2. Borderline Seröz Tümör	19
2.8.1.3. Seröz Adenokarsinom	22
2.8.2. Müsinöz Tümörler.....	23
2.8.2.1. Benign Müsinöz Tümörler	24
2.8.2.2. Borderline Müsinöz Tümörler	24
2.8.2.3. Müsinöz Karsinom	26
2.9. CerbB-2 (HER2/neu veya HER 2).....	28
2.10. SİKLİN D1	29
2.10.1. Karsinogenez.....	29
2.10.2. Siklinler, Siklin Bağımlı Kinazlar (CDK) ve İnhibitörleri.....	31
2.10.3. Siklin D1	32
2.11. SURVİVİN YAPI VE FONKSİYONU.....	33
2.11.1. Hücre Ölümünde Survivin Rolü.....	33
2.11.2. Hücre Bölünmesinde Survivin Rolü	34
2.11.3. Survivinin Kanserde Seçici Ekspresyonu	35
2.11.4. Survivin ve Kanserin Moleküler Tanısı	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Olgu Seçimi	38
3.2. İmmünohistokimyasal boyama	38
3.3. İmmünohistokimyasal markerların boyanma skorları	40
3.4. İstatistiksel analiz.....	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇLAR.....	67
7. ÖZET	70
8. ABSTRACT	71
9. KAYNAKLAR.....	72
10. TEŞEKKÜR	85

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CDK	: Siklin bağımlı kinazlar
cm	: Santimetre
FIGO	: Jinekoloji ve Obstetrik Uluslararası Federasyonu
H&E	: Hemotoksilen Eozin
İHK	: İmmünohistokimyasal
mm	: Milimetre
PBS	: Phosphate buffered saline
SD1	: Siklin D1
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

RESİMLER DİZİNİ

Resim 4.1.: Benign müsinöz tümörde survivin negatifliği	54
Resim 4.2.: Benign müsinöz tümörde siklin D1 negatifliği	54
Resim 4.3.: Benign müsinöz tümörde ceb-B2 negatifliği.....	54
Resim 4.4.: Borderline musinöz tümörde survivin nükleer boyanması.....	54
Resim 4.5.: Borderline musinöz tümörde siklin D1 nükleer boyanması	55
Resim 4.6.: Borderline musinöz tümörde cerbB-2 boyanması	55
Resim 4.7.: Müsinöz karsinomda survivin nükleer boyanması	55
Resim 4.8.: Müsinöz karsinomda siklin D1 nükleer boyanması	55
Resim 4.9.: Müsinöz karsinomda cerbB-2 boyanması	56
Resim 4.10.: Benign seröz tümörde survivin negatifliği	56
Resim 4.11.: Benign seröz tümörde siklin D1 negatifliği.....	56
Resim 4.12.: Benign seröz tümörde cerb-B2 negatifliği.....	56
Resim 4.13.: Borderline seröz tümörde survivin nükleer boyanması.....	57
Resim 4.14.: Borderline seröz tümörde siklin D1 nükleer boyanması	57
Resim 4.15.: Borderline seröz tümörde cerbB-2 boyanması	57
Resim 4.16.: Seröz karsinomda artmış survivin nükleer boyanması	57
Resim 4.17.: Seröz karsinomda artmış siklin D1 nükleer boyanması	58
Resim 4.18.: Seröz karsinomda cerbB-2 boyanması	58

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1.: TNM ve FIGO klasifikasyonu	12
Tablo 2.2.: Silverberg dereceleme sistemi.....	14
Tablo 2.3.: Over yüzey epitelyal stromal tümörlerin sınıflaması	15
Tablo 4.1.: Vakaların histopatolojik dağılımı.....	43
Tablo 4.2.: Grupların dağılımı	43
Tablo 4.3.: Histopatolojik tip ile yaş ve tümör çapının değerlendirilmesi	44
Tablo 4.4.: Histopatolojik tiplerin yerleşimleri	44
Tablo 4.5.: Survivin boyanma yaygınlığı	45
Tablo 4.6.: Survivin boyanma şiddeti.....	45
Tablo 4.7.: CerbB-2 boyanma yaygınlığı	48
Tablo 4.8.: CerbB-2 boyanma şiddeti.....	48
Tablo 4.9.: Siklin D1 boyanma yaygınlığı	51
Tablo 4.10.: Siklin D1 boyanma şiddeti	51

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 4.1.: Benign borderline ve malign grupta survivin boyanma yaygınlığı	47
Grafik 4.2.: Benign, borderline ve malign grupta survivin boyanma şiddeti.....	47
Grafik 4.3.: Benign, borderline ve malign grupta cerbB-2 boyanma yaygınlığı	50
Grafik 4.4.: Benign, borderline ve malign grupta cerbB-2 boyanma şiddeti.....	50
Grafik 4.5.: Benign, borderline ve malign grupta siklin D1 boyanma yaygınlığı.....	53
Grafik 4.6.: Benign, borderline ve malign grupta siklin D1 boyanma şiddeti	53

1. GİRİŞ

Over kanseri kadınlar da kansere bağlı ölümlerin beşinci en sık nedenidir (1). Over kanserleri kadınlarda en ölümcül tümörlerden biri olup, dünyada her yıl yaklaşık 205.000 yeni olgu tanımlanmaktadır (2). Jinekolojik malignitelerin %30'unu oluşturan over kanserleri, jinekolojik malignitelere bağlı ölümlerin ise en sık nedenidir. Gelişmiş ülkelerde korpus uteri (%35) ve invaziv serviks kanseri (%27) kadar sık rastlanmaktadır (3).

Over tümör patogenezinde son yıllarda iki farklı yoldan söz edilmekte ve bu modelde yüzey epiteli kökenli over tümörleri iki ana kategoriye ayrılmaktadır. Tip I, Tip II olarak ayrılan bu tümörler patogenezinde iki farklı yoldan gelişmektedir. Tip I tümörler düşük dereceli tümörlerdir ve bunların borderline tümörlerden geliştikleri düşünülmektedir. Tip II tümörler ise yüksek dereceli tümörler olup bu tümörlerin tanımlanabilir bir prekürsör lezyonları bulunamamıştır. Seröz tümörler, overin en sık izlenen epitelyal tümörleri oldukları için düşük dereceli seröz karsinomlar tip I tümörlerin prototipini oluştururlar. Yüksek dereceli seröz karsinomlar da tip II tümörlerin prototipidir. Düşük dereceli seröz karsinomlar yanı sıra müsinöz karsinomlar, endometrioid karsinomlar, malign brenner tümörleri ve clear hücreli karsinomlar da tip I tümörlerdendir. Farklı epitel türlerinden oluşan bu tümörler de kendi içlerinde benign, borderline ve malign olarak ayrılmıştır. Müsinöz ve endometrioid borderline tümörler çoğu kez invaziv karsinomlarla birliktelik gösterirlerken, seröz borderline tümörlerde böyle bir ilişki izlenmemiştir. Bu nedenle seröz borderline ve seröz karsinomların ilişkisiz oldukları düşünülmüştür (4).

Dünyada her 100.000 kadından yaklaşık 11'inde bu hastalık görülmektedir (5). Over karsinomlarının büyük bölümü yüzey epitel kaynaklı karsinomlardan oluşturmaktadır. Son 30 yıldır bu hastalıkta ortalama yaşam süresindeki artışa rağmen, erken evrede semptom vermemesi ve kötü prognozu yüzünden sağ kalım oranları hala çok düşüktür. Over kanserinin mortalitesini azaltmadaki başarısızlığın nedeni patogenezinin henüz tam olarak aydınlatılmamış olmasıdır. Tümör biyoloji ve davranışını etkileyen moleküler değişiklikleri daha iyi anlamak için yeni çalışmalara gereksinim vardır. Epitelyal tümörler benign, borderline ve malign tümörleri içermektedir. Bu tümörlerin çok sayıda onkogen ve tümör süpressör genin neden olduğu değişiklikler sonucu geliştiği düşünülmektedir. Bu genetik mekanizmalar hakkında bilgiler oldukça kısıtlıdır. Bu çalışmada benign, borderline, malign

seröz ve müsinöz over tümörü tanısı almış vakalarda cerbB-2, cyclin D1 ve survivin ekspresyonu belirlenerek; benign, borderline ve malign tümörler arasındaki ekspresyon farklılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

İyi tanımlanmış bir protoonkogen olan “cerb-B2”nin artmış ekspresyonu over ve meme kanserlerinde agresif davranış ve kötü prognozla ilişkili olarak bilinmektedir. cerb-B2 ekspresyonu benign tümör ve normal over epiteline göre belirgin olarak yüksektir (6).

cerbB-2'nin over tümörlerinde prognoza ve tedaviye yön vermesi açısından potansiyel etkisi olabileceği düşünülmüştür (7). Yapılan çalışmalarda over karsinomlarında % 27,6 borderline tümörlerde % 15 oranında cerb-B2 ekspresyonu tespit edilmiş ve sağ kalım ile yakından ilişkili olduğu düşünülmüştür (7). Ayrıca cerbB-2 ekspresyonunun yüksek olduğu over karsinomlarının kemoterapiye dirençli olduğu ve kötü yanıt verdiği kabul edilmektedir (8).

G1 düzenleyicilerinden olan siklin D1 over kanser gelişiminde önemli rol oynar (9).

Survivin apoptoz inhibitör ailesinin yeni tanımlanan anti apoptotik proteindir. Epitelyal over karsinomlarında nükleer veya sitoplazmik artmış survivin immünoaktivitesi saptanmıştır (10). Yapılan çalışmalarda benign, borderline ve malign tümörlerde survivin ekspresyonlarının farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir. Over karsinomlarında survivin ile boyanan hücrelerin yüzdesi ve histolojik sınıflaması, klinik evre, histolojik grade ve klinik sonuçlar gibi özellikler arasında ilişki saptanmıştır (11).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OVERİN EMBRİYOLOJİSİ

Fertilizasyondan yaklaşık 5 hafta sonra çöломik epitelin (mezotelyum) mezonefrozun medial ve ventral sınırları boyunca kalınlaşması sonucu genital çatı formasyonu oluşur. Mezenkimden köken alan bu epitelin sürekli proliferasyonu sonucu gonadal organlar meydana gelir. Aynı dönemde embriyonik yaşamın 5-6. haftalarında yolk salk endodermden gonadlara primordial germ hücrelerinin göçü olur. Bu hücreler (oogonia) mitotik aktivite geçirir ve gestasyonun ortasında sayıları artar. Ancak 2/3'ü termde atreziye uğrar. Gestasyonun 12-15. haftalarında oogonialarda mayoz bölünme başlar ve mayotik profazda durur. Bu dönemde bu hücreler primer oocytler olarak bilinirler (12).

2. ayda primitif gonad over olarak tanımlanır. Gestasyonun 7-9. haftalarında overin dıştaki zonu son korteks şekline doğru genişler ki bu az sayıda küçük pregranüloza hücreleri ile karışık primitif germ hücre tabakalarının rastgele karışması ile meydana gelir. Vasküler bağ doku septaları 12-15. haftalarda korteksin iç kısmında bulunan medüller mezenkimden yayılmaya başlar ve 20. haftada korteksin yüzeyel kısmına yayılır. Oocytler ve pregranüloza hücrelerinden meydana gelen hücresel grupların ayrılması suretiyle korteks oluşur. Eş zamanlı pregranüloza hücreleri tek germ hücrelerinin çevresinde primordial folliküllere dönüşmeye başlar. Follikülogenezis gestasyonun 14-20. haftalarında korteksin iç kısmında başlar ve yavaş yavaş erken neonatal dönemde dış kortekse doğru ilerler (12).

2.2. OVERİN ANATOMİSİ

Overler çift pelvik organlardır. Uterusun her iki tarafında uzanırlar, lateral pelvik duvarı kapatırlar. Broad ligamanın arkasında ve rektumun önündedir (12).

Overin kendisi peritonla sarılı değildir fakat direkt olarak peritoneal kaviteye ekspozedir (13). Herbir over ön (hiler) kenardan, peritonun çift kıvrımı olan broad ligamanın arka yüzüne birlikte bağlanır. 2.5-5 cm uzunluk, 1.5-3 cm genişlik ve 0.7-1.5 cm kalınlık gösterir. 4-8 gr ağırlığındadır. İç yüzünün üst kısmı fimbrialarla örtülüdür, kalan kısmı ince barsak kıvrımları ile komşudur. Ön kenarına mezoovaryum tutunur. Damarlar, sinirler ve lenfatikler organa bu

kenardan girerler. Buraya hilus adı verilir. Arka kenarı excavatio rektouterinaya bakar. Üst ucuna ligamentum suspensorium ovarii tutunur. Bu ligamentin içinden a. ve v. ovarica ile plexus ovaricus geçerler. Alt ucuna ligamentum ovarii proprium tutunur (14).

Overin arterleri aortanın dalıdır. İfundibulopelvik ligament ve mezoovarial sınır boyunca seyreder. Uterin arterin ovarian kolları ile anastomozlaşır. Yaklaşık 10 arteriel dal over hilusuna penetre olur. İntraovarian venler arterlere eşlik eder. Overin içindeki venler hilustaki ağa direne olur sonra mezoovaryumu çaprazlar ve infundibulopelvik ligament boyunca yol alır. Overin venleri bir de uterin venlerin kolları ile anastomozlaşır. Sol ovarian ven sol renal vene, sağ ovarian ven vena kava inferiora direne olur (12).

Overin lenfatikleri esas olarak follikülün teka tabakalarından köken alır. Olgun follikülün granüloza tabakası lenfatiklerden yoksundur. Aksine korpus luteum zengin lenfatik dolaşıma sahiptir. Overin venleri psoas kasın yanından böbreğin alt polü seviyesindeki süperior paraaortik lenf nodlarına direne olur. Overin major lenfatik drenajı paraaortik nodlara olur. Bununla birlikte aksesuar kanallar subovarian pleksusu atlayıp, broad ligamentini geçerek internal iliak, eksternal iliak ve interaortik lenf nodlarına veya bazı kadınlarda round ligament yolu ile iliak ve inguinal lenf nodlarına direne olur (12).

2.3. OVERİN HİSTOLOJİSİ

Overin içteki bölgesi (medüller bölge) gevşek bir bağ dokusu ve damardan zengin bir yapı gösterirken dıştaki bölgesi (kortikal bölge) bol miktarda ovaryum folliküllerini bulundurur. Korteks ile medulla bölgeleri arasında kesin bir sınır görülmez. Korteks bölgesinin stroması ince uzun şekilli özelliğiyle fibroblastlardan zengindir. Bu hücreler hormonal etki gösterirler (15).

Overin yüzey epiteli modifiye peritoneal hücrelerin genellikle tek sıralı, fokal psödostratifiye diziliminden oluşur. Hücreler basıktan küboidal, kolumnar epitele değişkenlik gösterir. Yüzey epiteli alttaki stromadan ince bazal membran ile ayrılır (12,16). Overin yüzey epitelinde esasen mitoz yoktur (17). Histokimyasal çalışmalarda yüzey epitelinin sitoplazmalarında glikojen, asid ve nötral mukopolisakkaridlerin varlığı gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal metodlarla sitokeratin, Ber-EP4, dezmozoplakin, vimentin, transforming growth faktör- α , östrojen, progesteron ve epidermal growth faktör pozitiftir. Epitelial

inklüzyon glandları ve kistleri yüzey epitelinin kortikal invajinasyonu sonucu olur ve herhangi bir yaş grubunda görülebilir (12).

Kortikal ve medüller stroma dar sitoplazmalı iğsi şekilli stromal hücrelerden oluşur ve tipik olarak sarmal yapılar veya storiform pattern oluşturur. Özellikle geç reproduktif ve postmenapozal dönemde ince sitoplazmik lipid damlaları özel boyalarla gösterilebilir. İmmünohistokimyasal boyamada vimentin, aktin ve desmin sitoplazmik pozitifliği görülür. Stromal hücreler yoğun retiküler ağ ile ayrılır.

Luteinize stromal hücreler tek tek veya küçük gruplar halinde medullada sıklıkla bulunur. Karakteristik olarak poligonal şekilli, geniş eozinofilik berrak sitoplazmalı, değişen miktarlarda lipid içeren, santral yuvarlak nüveli ve belirgin nükleollü hücrelerdir. Testosteronun sitoplazmik immünreaktivitesi gösterilmiştir. Gebelik ve postmenapozal dönemde luteinize stromal hücrelerin sayısı artar (12). Luteinize stromal hücreler sitoplazmik olarak inhibin ile immünreaktiftir (16).

Doğumda yaklaşık 400.000 primordial follikül over korteksinde mevcuttur. Doğumdan sonra atrezi ve follikülogenezise bağlı olarak sayıları azalır ve menapozda biter. Primordial folliküller primer oocytleri içerir. İnce bazal laminanın üzerinde tek tabakalı, basık, mitotik olarak inaktif granüloza hücreleri ile çevrilidir. Oocytler doğumda mayotik profazda durmuştur. Oocyt sitoplazmasında bulunan paranükleer, eozinofilik, hilal şekilli organel kompleksi Balbiani'nin vitellin cismi olarak bilinir (12).

Follikülogenezis folliküler matürasyonun başında luteal faz ve devamında folliküler faz olarak devam eder. Her ay sadece bir follikül komplet matürasyona uğrar ve ovülasyonla sonuçlanır. Matürasyon sürecindeki diğer folliküller erken dönemde atreziye uğrar (12).

Tipik olarak 28 günlük menstrüel siklusun 14. günündeki ovülasyondan sonra eğer fertilizasyon olmamışsa ovulatuar follikül kollabe olur ve korpus luteumu oluşturur (12). Doğumda bulunan 400.000 primordial follikülden yaklaşık 400'ü ovülasyonda olgunlaşır. %99.9'u atreziye uğrar (12).

Overin hilus hücreleri morfolojik olarak testiküler leydig hücrelerine benzer. Fetal yaşamda vardır fakat çocukluk döneminde yoktur. Pubertede tekrar görülür ve tüm postmenapozal kadınlarda görülür. Sayısı ve lokalizasyonu oldukça değişkendir, gebelikte ve

menapozdan sonra sayısı artar. Hilus hücre kümeleri değişen boyut ve şekilde olup tipik olarak ovarian hilus ve mezoovaryum komşuluğunda görülür (12).

Rete ovarii rete testisin overdeki analogudur. Tüm overlerin hiluslarında mevcuttur. Düzensiz yarıklar, tubuller, kistler ve intraluminal papillalardan oluşur. Epiteli değişken olup basık, küboidal yada kolumnar olabilir. Hücreler sitokeratin, vimentin ve dezmoplakin ile sitoplazmik immünreaktivite gösterir (12).

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

Tüm Dünyada kadınlarda en sık görülen 5. kanserdir. Bütün kanserlerin yaklaşık %5'ini oluşturur. Batı ülkelerinin pek çoğunda en yaygın 5. malignite iken, jinekolojik kanserden ölümlerin ise en sık sebebidir (1,18). Dünyada her 100000 kadından yaklaşık 11'inde bu tümörler görülmektedir (5). Tedavi yaklaşımlarındaki tüm ilerlemelere rağmen, erken evrede semptomların yokluğu ve kötü prognozu yüzünden 5 yıllık yaşam hala %30'dan daha azdır (5). Hastaların yaklaşık %70'i tanı sırasında ileri evrelerde, üst abdomen veya abdominal kaviteye metastaz yaptıktan sonra yakalanmaktadır(19, 20,21,22). 5 yıllık survi yaşla belirgin olarak azalır, 45 yaş altında %70 iken, 75-99 yaş grubunda %20'dir (5).

Over kanseri kadın genital organ kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur. Gelişmiş ülkelerde korpus uteri (%35) ve invaziv serviks kanseri (%27) kadar yaygındır (23).

Düşük doğum oranının bulunduğu endüstriyel ülkelerde daha sık gözlenmektedir. Yıllık oran Brezilya, Tayland, Hindistan ve Cezayir gibi ülkelerde 100.000'de 5'in altında bildirilirken, İngiltere, Amerika, Almanya, Norveç, Danimarka ve İsveç gibi ülkelerde ise 100.000'de 13'ün üzerinde izlenmektedir (2). İnsidans oranları birçok batı ülkesinde stabilken veya hafif artış göstermekteyken Doğu Asya'da sabit bir artış görülmektedir(20). Ortalama görülme yaşı 60'tır (24). Sadece %1'den azı 20 yaşından küçüktür. (25). Over kanserlerinin büyük kısmı sporadik olup %5-10'u aileseldir (25).

2.5. OVER KANSERİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ VE KORUYUCU FAKTÖRLER

Over kanseri için tanımlanmış pekçok risk faktörü ve koruyucu faktör mevcuttur.

2.5.1. Risk Faktörleri

1- Yaş ve genetik faktörler

Over tümörleri görülme sıklığı yaş ile artar. Over kanserlerinin izlendiği ortalama yaş grubu ise 60'dır. Over kanserlerinin yaklaşık %10'unda genetik geçiş mevcuttur ve bunların %90'ında BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları gözlenmektedir. BRCA1 ve BRCA2, DNA hatalarının iletiminde, DNA tamirinin aktivasyonunda, apoptozisin indüksiyonunda ve hücre siklus kontrol noktalarında önemli görevlere sahiptir (2). Olguların en az 2/3'ü 17q kromozomundaki BRCA1 gen mutasyonu ve 1/3'ü 13q kromozomunda lokalize BRCA2 mutasyonu ile ilişkilidir (25). Familial over kanserli hastalarda BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarının prevalansı yaklaşık %40 ve %25'dir (26). Herediter over karsinomlarının yaklaşık %10'u, DNA tamir mekanizmalarının bozulduğu, Lynch sendromu veya herediter non-polipozis kolon kanseri sendromlarında izlenmektedir. Bu sendromlara sahip hastalarda over karsinomu riski %12 olarak bildirilmektedir (27). Diğer familial sendromlar ise Peutz-Jeghers Sendromu (STK 11 geni mutasyonu, %21 risk) ve Gorlin Sendromudur (PTCH mutasyonu, %20 risk). BRCA mutasyon taşıyıcılarında yapılan gen ve populasyon çalışmalarında tüm yaşam boyunca risk %16-%63 arasında değişmektedir (28).

2- Reprodüktif faktörler ve farmakolojik ajanlar

“Aralıksız ovulasyon” hipotezi, ovulasyon sayısı ile over kanser riskinin arttığını kabul eder (18). Ovulasyonun over yüzey epitelini travmatize ederek, proliferasyonu stimüle ettiği ve aktif proliferasyon epitelde malign transformasyonun görülebileceği öne sürülmektedir (29,30,31). Erken menarş yaşı over kanseri için risk kabul edilirken bunu desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (32). Bununla birlikte geç menopoz over kanseri riskinde hafif yükseklikle ilişkili olabilir. Nulliparite ve infertilite over kanseri için anlamlı risk faktörleridir. Fertilité ajanlarının kullanımıyla over kanseri riski arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (25). İnfertilite tedavisine bağlı olarak da epitelyal over karsinomu riskinin 2,8 kat ve borderline tümör riskinin ise 4 kat arttığı savunulmaktadır (29). Clomiphene kullanan infertil kadınlarda borderline ve invaziv over tümörü gelişim riski artmıştır (33). Hormon

replasman tedavisi ve over kanseri meta-analizi hormon replasman tedavisinin her kullanımıyla riskin hafifçe arttığını göstermiştir. İstatistiksel olarak sınırlı bir anlamı vardır (34).

3- Diyet, çevresel ve kişiye ait faktörler

Over kanserlerinin hormon replasman tedavisi, emzirme öyküsü, kilo, diyet, talk, sigara kullanımı, çocukluk çağında geçirilmiş belirli viral enfeksiyonların varlığı ve iyonize radyasyon gibi daha bir çok faktör ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (29, 30, 31).

Vücut kitle indeksi ve over kanseri riski arasında bir ilişki vardır. Ayrıca pelvik inflamatuvar hastalık hikayesi, polikistik over sendromu ve endometriozis artmış over kanseri riskiyle ilişkili bulunmuştur (25, 34).

Geniş çaplı bir çalışma, sigara kullanımının over kanseri riskini arttırdığını, özellikle de bu artışın müsinöz tip tümörlerde olduğunu göstermiştir (35).

2.5.2. Koruyucu Faktörler

1- Reprodüktif yaşam

Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada paritenin over kanserine karşı koruyucu etkisi olduğu ispatlanmıştır. Multiparlar nulliparlarla karşılaştırıldığında bu risk %40-%60 oranında azalmıştır. Laktasyonun over kanser riskinde hafif bir azalmaya yol açtığı bildirilmektedir (25, 34).

2- Farmakolojik ajanlar

Oral kontraseptif kullanımı ve over kanseri arasında güçlü bir koruyucu etki vardır. Oral kontraseptif kullanımının koruyucu etkisi nonmüsinöz tümörlerde belirgin olup, müsinöz tümörlerde over kanseri riskinde anlamlı azalma izlenmemiştir (34). Over kanseri riski oral kontraseptif kullanım süresinin artmasıyla azalır. Oral kontraseptif kullanımı over kanseri riskini % 7 oranında düşürmektedir (36). Gebeliğin ve oral kontraseptif kullanımının koruyucu etkisi, hastalıkta ovulasyonun direkt rolü olduğunu düşündürmektedir (20). BRCA1 ve

BRCA2 mutasyonlu yüksek riskli hastalarda 6 veya daha fazla yıl oral kontraseptif kullanımıyla risk %60 azalır (25). Son çalışmalarda analjeziklerin azalmış over kanseri riski ile ilişkili olabildiği öne sürülmüştür. 547 primer epitelyal over kanseri vakasında düzenli aspirin ve asetaminofen kullanımının önemi araştırılmış ve düzenli aspirin kullanımı ile over kanseri riski arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Düzenli asetaminofen kullanımı ile over kanseri riskinin azalması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş. Over kanseri riskinde asetaminofen kullanımının potansiyel koruyucu etkisini gözlemlemiştir (37). Cramer ve ark. asetaminofenin antigonadotropik etkisinden dolayı over kanseri riskini azaltabileceğini öne sürmüşlerdir (38).

3- Tubal ligasyon ve histerektomi

Çok sayıda kohort ve olgu-kontrol çalışmasında tubal ligasyon ve histerektominin over kanseri riskinde ortalama %67 risk azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (25-34).

2.6. PATOGENEZ

Over kanseri mortalitesini azaltmadaki başarısızlığın nedeni patogenezinin henüz tam olarak aydınlatılmamış olmasındandır (34).

Overlerin tarama için kolaylıkla ulaşılabilir olmaması ve karsinomların sıklıkla ileri evrede karşımıza çıkması prekürsör lezyonları yakalayabilmemizi güçleştirmektedir (39).

Patogenezden sorumlu olabilecek faktörler şunlardır:

2.6.1. Histopatolojik Prekürsör Olabilecek Lezyonlar

Yüzey epitel displazisi (36), müllerian metaplazi (40, 41), epitelyal inklüzyonlar, endometriozis, benign ve atipik proliferatif neoplaziler (24).

2.6.2. Hormonal Faktörler

1. Hipotez; sürekli ovulasyon hipotezidir. Bu hipoteze göre ovulasyon sonucunda overin yüzey epitel hücreleri tekrarlayan minör travmaya maruz kalır. Her ovulasyon sonrasında

yüzey epiteli proliferasyon ve tamir süreci geçirir. Bu tamir olayının sayıca fazlalığı ve artmış tamir süreçleri malign hücre oluşumuna yol açabilir, aktif proliferasyon olan epitelin malign transformasyon eğilimi artar (36, 42, 43).

2. Hipotez gonodotropin hipotezidir. Buna göre kanda yüksek oranda dolaşan gonodotropin bulunması östrojen prekürsörleri ve östrojen üretimine neden olur, bu da inklüzyon kistlerinde epitelin artmış proliferasyonu sonucu malign transformasyona sebep olur (36).

2.6.1.1. Yüzey Epitelyal Displazi

Pek çok araştırmacı karsinomlara komşu overyan yüzey epitelinde, kontrol overlerle karşılaştırıldığında atipik sellüler ve nükleer özellikler bildirmişler ve “overyan displazi” olarak tanımlamışlardır (34).

Bir çalışmada epitelde sıralanma artışı, tomurcuklanma, nükleer boyut, nükleer kontür düzensizliği, nükleus/sitoplazmik oranda artış, sellüler pleomorfizm, nükleolun varlığı ve boyutu, mitotik figürlerin varlığı overyan displazi için morfolojik kriterler olarak kabul edilmiş ve benign nedenlerle çıkarılan overlerde bu kriterler değerlendirilerek morfolojik skor verilmiştir (39).

2.6.1.2. Germinal Epitelyal Inklüzyonlar

Yüzey epiteliyle döşeli overyan korteksin invaginasyonu ile meydana gelir. Ovulasyon ile ilişkili değildir. Her ne kadar over karsinomlarının genellikle yüzey epitelinden geliştiği bilirse de, gözlemler overin küçük epitelyal tümörlerinde, özellikle kistik formlarında germinal inklüzyonların içinden daha sık geliştiğini göstermiştir (34).

2.6.1.3. Endometriozis

Her ne kadar over kanseri için prekürsörlerin büyük kısmı bilinmese de, endometriozis en iyi dökümanente edilmiş prekürsör lezyondur. Endometriozis kadınların %7-%20'sinde

görülür. Endometriozisin en fazla endometrioid ve berrak hücreli karsinomlarla, nadiren de seröz karsinomlarla ilişkisi gösterilmiştir (39).

Bütün over kanserlerinin yaklaşık %6'sı overdeki endometriozisle ilişkilidir. Önemli bir nokta endometriozis son derece yaygındır ve bu lezyondan over kanseri gelişme riski son derece düşüktür (34).

2.6.1.4. Benign ve Atipik Proliferatif Lezyonlar

Pek çok organda benign neoplazmların değişen sıklıkta malign transformasyon gösterdiği saptanmıştır. Ancak overlerde malign transformasyon sıklığı bilinmemektedir. Benign görünümlü epitelin bir prekürsörden daha çok neoplazmın iyi differansiye bir kısmını oluşturduğunu gösteren çalışmalarda bildirilmiştir. Benign, atipik proliferatif, malign overyan epitelyal tümörlü kadınların yaş ortalamalarındaki progressif artış, tümör progresyonunu düşündürülen bulgulardandır (34).

2.7. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.7.1. Evre

FIGO evreleme sistemi overyan kanserin prognozunu belirlemede en önemli göstergedir. Diğer olası prognostik faktörler evreyle karşılaştırıldığında çok az öneme sahiptir (34).

Over tümörleri raporlanırken TNM ve FIGO evreleme sistemi kullanılarak evrelenmektedir. Tablo 2.1'de TNM ve FIGO evreleri gösterilmiştir.

Yapılan pek çok çalışmada evre, over kanserlerinde en önemli prognostik faktör olarak gösterilmiş, evre arttıkça toplam yaşam süresi ve hastaliksız sağ kalım süreleri azalmıştır (44, 45).

Tablo 2.1.: TNM ve FIGO klasifikasyonu

TNM Kategorileri	FIGO Evreleri	
Tx	-	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	-	Primer tümör kanıtı yok
pT1	I	Tümör overlere sınırlı
pT1a	IA	Tümör bir overe sınırlı; kapsül intakt. Over dış yüzeyinde tümör yok ve asit veya peritoneal yıkamada malign hücre yok
pT1b	IB	Tümör her iki overe sınırlı; kapsül intakt. Over dış yüzeyinde tümör yok ve asit veya peritoneal yıkamada malign hücre yok
pT1c	IC	Tümör bir veya her iki overe sınırlı, overin yüzeyinde tümör var, veya kapsül rüptüre, malign hücreler içeren asit veya pozitif peritoneal yıkama var
pT2	II	Tümör bir veya her iki overi de tutmuş, ancak pelvik yayılım var
pT2a	IIA	Uterus ve/veya tüplere yayım ve/veya implant; asit veya peritoneal yıkamada malign hücre yok
pT2b	IIB	Diğer pelvik dokulara yayım; asit veya peritoneal yıkamada malign hücre yok
pT2c	IIC	Tümör evre IIA veya IIB, asit veya peritoneal yıkamada malign hücreler var
pT3 ve/veya N1	III	Tümör bir veya her iki overi de tutmuş, histolojik olarak doğrulanmış pelvis dışında peritoneal metastaz ve/veya bölgesel lenf nodu metastazı
pT3a	IIIA	Pelvis dışına mikroskopik peritoneal metastaz
pT3b	IIIB	En büyük boyutu 2 cm veya daha az olan pelvis dışına makroskopik peritoneal metastaz
pT3c ve/veya N1	IIIC	En büyük boyutu 2 cm'den daha fazla pelvis dışına peritoneal metastaz ve/veya bölgesel lenf nodu metastazı
M1	IV	Peritoneal metastaz dışında uzak metastaz

2.7.2. Peritoneal Sıvı Sitolojisi

Erken evre over kanserinde (FIGO I ve II) peritoneal yıkamada veya asitte malign hücrelerin varlığı olguyu Evre IC veya IIC yapar. Evre IC over kanserli hastaların prognozu Evre IA ve IB'den daha kötüdür. Buna ek olarak pozitif sitolojili Evre III olguların prognozu, negatif sitolojili olgulardan daha kötüdür (34).

2.7.3. Derece

Yapılan çalışmaların pek çoğunda nasıl bir dereceleme sistemi kullanıldığı belirtilmemektedir (34). FIGO'nun önerdiği derecelendirme sisteminde yapısal özellikler dikkate alınmıştır (46). FIGO dereceleme sisteminde glandüler veya papiller yapıların solid tümöre oranı esas alınmıştır.

Derece I: solid tümör gelişimi %5'in altındadır.

Derece II: solid tümör gelişimi %5-50 arasındadır

Derece III:solid tümör gelişimi %50'nin üzerindedir (46).

WHO dereceleme sisteminde ise hem yapısal hem nükleer özellikler göz önüne alınmış ancak kantitatif değerler tanımlanmamıştır. Bu da tekrarlanabilirliğini ve patologlar arasındaki uyumu güçleştirmektedir (23).

Silverberg grubu, yapısal patern, nükleer atipi ve mitotik aktiviteyi değerlendiren üçlü bir dereceleme sistemi önermişlerdir (Tablo 2.2). Daha sonra yapılan geniş çaplı çalışmalarla meme karsinomundaki derecelendirme sisteminin bir modifikasyonu olan bu yeni dereceleme sisteminin iyi bir prognostik gösterge olduğu kabul edilmiştir (47, 48).

Tablo 2.2.: Silverberg dereceleme sistemi (49)

Skor	Baskın yapısal patern	Sitolojik atipi	10 büyük büyütme alanında mitoz
1	Glandüler	Hafif	0-9
2	Papiller	Orta	10-24
3	Solid	Şiddetli	>25

Toplam skor 3-5:derece I, 6-7:derece II, 8-9:derece III olarak değerlendirilmektedir.

2.7.4. Rezidüel Tümör Volümü

İlk sitoredüktif cerrahiye takiben rezidüel tümör volümü, tedavi eden doktorun kontrol edebildiği başlıca prognostik değişkenlerden biridir. Rezidüel hastalığın miktarı ile hasta yaşam süresi arasında ters bir ilişki vardır (25, 34, 44, 50).

2.7.5. Serum CA-125 Seviyeleri

Tedavinin değerlendirilmesi ve rekürrenslerin tespit edilmesi kadar, over kanserinde prognostik bir faktör olarak da kullanılabilir (51). Epitelyal overyan kanserlerin %75-90'ında CA-125 seviyeleri artar (25, 52). CA-125 seviyeleri tümörün volümü, evresi ve histolojisiyle orantılıdır. Her ne kadar yüksek CA-125 seviyeleri inoperabilite ve kötü prognozu gösterebilse de, postoperatif CA-125 seviyesinin prognostik anlamı daha fazladır (52, 53).

2.7.6. Yaş

Yaşlı hastaların daha geç ve daha ileri evre tanı aldığı bu nedenle kötü prognozlu olduğu düşünülmektedir. 45 yaşından genç kadınlarda 5 yıllık yaşam süresi %67 iken, 80 yaşın üzerindeki kadınlarda %12'dir (25, 50). Evre III ve IV olguların alındığı bir çalışmada 50 yaşın altındaki kadınlarda prognozun, 50 yaşın üzerindeki kadınlara göre anlamlı derecede iyi olduğu bulunmuştur (54). Tüm bu çalışmalara karşın yaşın prognostik bir faktör olmadığını gösteren çalışmalar da bildirilmiştir (44, 45).

2.8. OVER YÜZEY EPİTELYAL STROMAL TÜMÖRLER

Yüzey epitelyal–stromal tümörler overin en yaygın neoplazileridir. Yüzey epitelyal-stromal tümörler, tüm over tümörlerinin yaklaşık 2/3'ünü ve tüm over kanserlerinin %90'ını oluşturur (55). Histolojik olarak bir veya daha fazla farklı tipte epitel ve değişen miktarda stroma içerir (23). Doğurganlık çağında ve daha ileri yaşlarda over yüzeyini döşeyen çöломik epitelden köken alırlar. Bu yüzey epiteli multipotenttir; müllerien veya endometrial, endoservikal, tubal ve intestinal gibi diğer tip epitellere differansiasyon gösterebilir (23)

Epitelyal over kanserleri etkili erken tanı yönteminin olmaması nedeni ile jinekolojik kanserlerden ölümden en önemli nedendir. Over kanserlerinde *cerb-B2*, *c-myc* ve *p53* gibi birçok gen değişimi tanımlanmıştır (56).

Over yüzey epitelyal stromal tümörlerin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2004 sınıflaması Tablo 2.3'te verilmiştir (23).

Tablo 2.3: Over yüzey epitelyal stromal tümörlerin sınıflaması

SERÖZ TÜMÖRLER
<i>Malign</i>
Adenokarsinom
Yüzey papiller adenokarsinom
Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)
<i>Borderline tümör</i>
Papiller kistik tümör
Yüzey papiller tümör
Adenofibrom, kistadenofibrom
<i>Benign</i>
Kistadenom
Papiller kistadenom
Yüzey papillom
Adenofibrom ve kistadenofibrom

MÜSİNÖZ TÜMÖRLER

Malign

Adenokarsinom

Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)

Borderline tümör

İntestinal tip

Endoservikal benzeri

Benign

Kistadenom

Adenofibrom ve kistadenofibrom

Mural nodüllü müsinöz kistik tümör

Pseudomiksoma peritonei yapan müsinöz kistik tümör

SKUAMÖZ DİFFERANSİYASYONLU VARYANLARI İÇEREN ENDOMETRİOİD TÜMÖRLER

Malign

Adenokarsinom, NOS

Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)

Malign müllerian mikst tümör (karsinosarkom)

Adenosarkom

Endometrioid stromal sarkom (düşük dereceli)

Andifferansiye overyan sarkom

Borderline tümör

Kistik tümör

Adenofibrom ve kistadenofibrom

Benign

Kistadenom

Adenofibrom ve kistadenofibrom

BERRAK HÜCRELİ TÜMÖRLER

Malign

Adenokarsinom

Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)

Borderline tümör

Kistik tümör

Adenofibrom ve kistadenofibrom

Benign

Kistadenom

Adenofibrom ve kistadenofibrom

TRANSİZYONEL HÜCRELİ TÜMÖRLER

Malign

Transizyonel hücreli karsinom (non-Brenner tip)

Malign Brenner tümörü

Borderline

Borderline Brenner tümör

Prolifere varyant

Benign

Brenner tümör

Metaplastik varyant

SKUAMÖZ HÜCRELİ TÜMÖRLER

Skuamöz hücreli karsinom

Epidermoid kist

MİKST EPİTELYAL TÜMÖRLER

Malign

Borderline

Benign

İNDİFFERANSİYE VE SINIFLANDIRILAMAYAN TÜMÖRLER

İndifferansiye karsinom

Adenokarsinom, NOS

2.8.1. Seröz Tümörler

Yüksek kolumnar epitel ile döşeli bu kistik tümörler overin en sık görülen tümörleridir (65-70%). Çoğu kistik yapıdadır. 60% kadarı benign, 15%'i borderline, 25%'i maligndir. Seröz tümörlerin yaklaşık %30-50'si bilateraldir. Vakaların yaklaşık %30'unda psammom cisimleri vardır (33).

2.8.1.1. Benign Seröz Tümörler

Benign seröz tümörler; kistadenom, adenofibrom, kistadenofibrom ve yüzey papillomunu içerir. Benign overyan neoplazmların yaklaşık %25'ini ve bütün seröz tümörlerin %58'ini oluşturur. Benign seröz tümörlerin çoğu 4-6. dekatlarda ortaya çıkar. Buna karşın 8-20 yaş arasında da görülebilir (23). Ortalama görülme yaşı 41'dir. Benign seröz tümörler overin özellikle korteksinde veya yüzeyinde ortaya çıkar (%8). Özellikle yaşlı kadınlarda sık olmak üzere olguların %12-23'ü bilateraldir (23). En yaygın semptomlar ağrı, vajinal kanama ve abdominal şişmedir. Ancak genellikle asemptomatiktir ve diğer jinekolojik hastalıkların USG ile araştırılması sırasında tesadüfen tespit edilirler (23).

Makroskopik olarak benign seröz tümörler sıklıkla 1-10 cm çapındadır, fakat bazen 30 cm veya daha fazla çapa ulaşabilirler. Tipik olarak uniloküler veya multiloküler dış yüzeyi düzgün ve iç yüzeyi ise düzgün veya küçük papiller çıkıntılara sahip kistik lezyonlardır. Kist içeriği sulu ve çok nadiren bulanık veya kanlıdır (23). Adenofibromlar soliddir, renksiz sıvı ile dolu küçük kistler kesit yüzüne süngerimsi bir görünüm verebilir. Kistadenofibromlar hem solid hem de kistik alanlar içerir. Yüzey papillomları, over yüzeyinde siğil benzeri çıkıntılar olarak izlenirler (23).

Mikroskopik olarak benign seröz tümörler tipik olarak silialı tuba epiteline, daha az sıklıkla silialı olmayan sekretuar hücrelere benzeyen epitelle döşelidir (23).

Hücreler sıklıkla kistik boşluklara sekrete edilen müsin üretse de, müsinöz neoplazmların karakteristiği olan bazofilik sitoplazmik vakuoller mevcut değildir. Büyük kistlerde kist sıvısının basısına bağlı olarak epitel yassılaştırılabilir ve nadiren epitel dökülebilir. Tek katlı olan yüzey epiteli psödostratifikasyon odakları gösterebilir. Mitoz ve nükleer atipi izlenmez.

Kistadenomlarda %15 oranında psammom cisimleri görülebilir. Benign seröz tümörlerin stroması normal over stromasına benzer veya biraz daha fibrözdür. Bazen ödem görülebilir.

Stroma çok sellüler ve fibröz olduğunda tümör adenofibrom olarak isimlendirilebilir (34). Over yüzey epitelinin proliferasyonu ve korteks içine invaginasyonu sonucu oluşurlar (23). Tedavide kistektomi veya unilateral salpingo-ooferektomi uygulanır (19)

2.8.1.2. Borderline Seröz Tümör

Bu tümörler 1973'de WHO sınıflamasında "borderline" veya "düşük malign potansiyelli tümörler" olarak isimlendirmişlerdir. WHO'ya göre borderline tümörler stromaya belirgin invazyon oluşturmayan, mitotik aktivite gösteren ve nükleer değişiklikleri benign ve malign arasında olan tümörler olarak tanımlanmıştır (57). Tüm seröz tümörlerin yaklaşık %15'i borderline tümördür (33). Bu tümörler daha genç yaşta görülmekte olup ortalama yaş 38'dir (17-77 yaş arası). FIGO evreleme sistemine göre %68'i Evre I, %11'i Evre II, %21'i Evre III ve %1'den azı Evre IV'dür (58).

Makroskopik olarak çoğunlukla kistik ve papiller, 2-25 cm arasında değişen (ortalama 10 cm) çaplarda büyük, genellikle multiloküler kistik neoplazilerdir. 48% vakada eksternal yüzde tümör izlenebilmektedir (Evre Ic). 34-40% bilateraldirler (59). Papiller seröz kistadenokarsinom veya papiller kistadenomlardan makroskopik olarak ayrılamazlar. Karsinomların tersine nekroz ve hemoraji içermezler. Kistler genellikle seröz sıvı içerir, ancak nadiren bu sıvı müsinöz olabilir (23).

Histolojik olarak tipik borderline seröz tümörler yoğun ve kompleks hiyerarşik dallanma gösteren multipl fibröz papillalarla karakterizedir. Papillalar sıralanma artışı gösteren epitel ile dōşeli fibrovasküler kora sahiptir. Papilladan hücre kümelerinin düşmesi ve ayrılması karakteristiktir. Düşen hücrelerin bazıları eosinofilik ve yuvarlak şekillidir. Papillayı dōşeyen epitelyal hücrelerin büyük bölümü silyalıdır. Düşük dereceli nükleer atipi gösteren tümör hücreleri genellikle eozinofilik sitoplazmalı olarak izlenirler. Gebelerde eozinofilik sitoplazma daha belirgin olarak karşımıza çıkmaktadır. Epitelyal hücreler genellikle hafif-orta dereceli nükleer atipi gösterir. Mitotik figürler yoktur veya çok az sayıda bulunur. %5 kadar tümörde 10BBA'da 4'ten fazla mitoz gözlenir. Anormal mitotik figürler genellikle gözlenmezler. Psammom cisimleri stromal mikroinvazyon odaklarında, peritoneal tümör implantlarında, komşu fallopian tüp lümeni içinde ve kist sıvısı içine dökülmüş hücre kümelerinde sık görülür (58). Seröz borderline tümörler tipik ve mikropapiller tip olarak ayrılırlar. Tipik olan form, seröz borderline tümörlerin %90'ını oluşturur ve klasik dallanan papiller yapılar ve papiller

yapılarda epitel kümelenmeleri vardır. Mikropapiller tip küçük bir kısmını oluşturur (%5-10) (23).

Mikropapiller varyant: Farklı vaka serilerinde %6 ve %12-18 oranlarında bildirilmiştir (59,60). Tipik borderline tümörler ile karşılaştırıldığında, mikropapiller tümörlerin daha çok bilateral oldukları, over yüzeyinde daha çok ekzofitik gelişim gösterdikleri ve daha ileri evre oldukları savunulmaktadır. Fibröz papilla yüzeyinden veya direkt kist duvarından çıkan, hiyerarşik dallanma paterni göstermeksizin gelişen, ince papiller hücre proliferasyonu şeklinde izlenirler. Prolifere hücreler uzun ince papiller yapılar meydana getirirler.

Papillaların uzunluğu, eninden en az 5 kat daha fazla olmalıdır. Yüksek nükleer atipi beklenmez. Kübik, “hobnail” şekilli uniform nükleuslu, seyrek mitoz gösteren hücrelerden oluşurlar (61).

Stromal mikroinvazyon: Borderline seröz tümörlerin yaklaşık %10’unda izole mikroinvazyon odakları bulunur (58). Bu limit maksimum 3 mm uzunluk veya 10 mm² ‘lik alan olarak belirlenmiştir (62). Bir yada daha fazla odak olabilir ama hiçbirinin 10 mm²’yi aşmaması gerekir (23). Ortalama yaş 34.5 olup 17-83 yaş arasındaki kadınlarda görülür (23). Mikroinvaziv borderline tümörlerin, borderline tümörde küçük bir odak halinde gelişmiş karsinomlardan ayırte edilmesi gerekmektedir. Gebelerde stromal mikroinvazyon daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır (63). Mikroinvaziv odaklarda farklı iki patern izlenir.

İlki ve en sık izlenen; eozinofilik sitoplazmalı yuvarlak veziküle nükleuslu belirgin nükleollü atipik hücrelerin küçük kümeler ve kordlar halinde gelişigüzel kist duvarının veya bir papillanın fibröz stromasına dağılması ile ortaya çıkar. Genellikle bu hücreler etrafında stromal reaksiyon gözlenmez. Mikroinvaziv odak çevresinde şeffaf zon veya yarıklar izlenebilmektedir.

İkinci patern ise stromal invazyon papilla, küçük glandlar, kord veya epitelyal hücre yuvaları şeklindedir (64). Tümör hücreleri çevresinde inflamasyon veya fibröz stroma izlenir. Küçük şeffaf boşluklar çevreler. Bu paternde mikroinvazyon izlendiği zaman daha ekstensif alan varlığı ve net invazyon varlığı mutlak daha ayrıntılı incelenmelidir. Vakaların %10’unda vasküler invazyon görülür (23). Mikroinvazyonlu borderline seröz tümörlerin prognozu mikroinvazyonsuz olanlara benzer (23, 58). Mikroinvazyon veya lenf nodu tutulumuyla rekürrens arasında anlamlı farklılıklar yoktur (65).

Peritoneal implantlar: Serozada veya omental yüzeyde peritoneal implantlar olguların %20-46'sında ilk cerrahi sırasında bulunur. Overyan yüzeyde ekzofitik gelişen tümörler ile daha sık birliktedir. Ekzofitik yüzey komponentine sahip overyan tümörlü hastaların yaklaşık 2/3'ünde implant vardır ve implant içeren vakaların %94'ü over tümörlerinde ekzofitik yüzey komponentine sahiptir. Sonuç olarak, overyan ekzofitik komponent eş zamanlı ekstraoveryan peritoneal hastalık için kuvvetli bir göstergedir (58). Peritoneal implantlar invaziv ve noninvaziv olarak sınıflandırılmışlardır.

Non-invaziv implantlar da epitelyal, desmoplastik veya her ikisi olmak üzere ayrılırlar. %83-96 oranında peritoneal implantlar non-invazivdir. İnvaziv büyüme, ağır sitolojik atipi ve mitoz varlığı kötü prognozu işaret etmektedir (66). Non-invaziv implantlar yüzeye yapışmış gibi görünürler. Desmoplastik non-invaziv implantlar selüler fibröz doku veya granülasyon dokusu benzeri bir görünüm ile küçük tümör grupları, papilla veya belirgin eozinofilik sitoplazmalı tek hücre şeklinde izlenirler. İnvaziv implantlarda neoplastik epitelyal hücreler daha geniş, kompleks glandüler, mikropapiller ve kribriform yapılar meydana getirirler (67).

İnvaziv implantlar genellikle desmoplastiktir. Noninvaziv implantların tersine, invaziv implantlar omental yağ dokuyu yutar ve/veya yerini alır. Bazen tümör tek tek yağ hücreleri arasında infiltre etmiş gibi görünebilir (58).

Noninvaziv peritoneal implantların 10 yıllık survi oranlarına etkisi yoktur (23). İnvaziv formu ise kötü prognozla ilişkilidir, %50'den fazla rekürrens oranı varken 10 yıllık survi sadece %35'dir. Bu yüzden peritoneal implantların morfolojisi Evre II-III borderline seröz tümörlü hastalarda temel prognostik faktördür. Bu yüzden aynı hastada hem invaziv hem de noninvaziv implantın birlikte bulunabileceği düşünülerek pek çok implanttan örnekleme yapılmalıdır. Omentum invaziv implantın en sık gözlendiği bölge olduğundan cerrah noninvaziv-invaziv implant ayrımını yapabilmek için patologa yeterli omental doku göndermelidir. Patolog da makroskopik olarak normal görünümlü omental dokudan bile çok sayıda örnek alarak yeterli araştırma yapmalıdır (23).

İnvaziv implantlar benign epitelyal inklüzyonlar ve endosalpingiozis odaklarından ayrılmalıdır. Benign epitelyal inklüzyonlar, fibröz stroma içinde atipi veya mitotik aktivite içermeyen düz veya düşük kolumnar tek tabakalı hücrelerle dōşeli genellikle yuvarlak

glandlarla karakterizedir. Küçük yuvarlak glandlar endosalpingiozis için de karakteristiktir. Fakat papiller olabilir ve döşeyen hücreler tipik tubal epitel görünümündedir (23, 34, 58).

Lenf nodu tutulumu: Pelvik ve paraaortik lenf nodülü invazyonu %7-23 oranında, cerrahi olarak lenf nodu diseksiyonu yapılan hastada mevcuttur. Çok az hastada da post operatif servikal ve skalen lenf nodülünde invazyon gözlenebilir (68, 69). Bu lezyonlar periferik sinüslerde gerçek metastaz olabileceği gibi, tümör hücreleriyle karışabilecek mezotelyal hücreler veya müllerian inklüzyon glandlarından köken alan bağımsız primer borderline seröz tümör olabilir (23).

2.8.1.3. Seröz Adenokarsinom

Over kanserlerinin en sık görülen şeklidir. Overin invaziv epitelyal tümörlerinden olup iyi differansiye tümörlerde tuba epiteline benzer görünümde hücre gruplarından oluşur. Az differansiye tümörlerde ise şiddetli nükleer atipi içeren anaplastik epitelyal hücreler mevcuttur (23). Seröz kistadenokarsinomlar tüm over kanserlerinin yaklaşık %40'ı olup en sık malign over tümörüdür (70).

Makroskopik özellikler:

Mikroskopik boyutlu tümörler olabileceği gibi 20 cm ve daha büyük boyutlara ulaşan tümörler şeklinde görülebilirler. Tüm vakaların 2/3'ü bilateraldir. Evre I vakalarda ise bilateralite 1/3 oranındadır (71). Makroskopik olarak kistik ve/veya solid yapıda karşımıza çıkarlar. Kistik yapılar daha sıklıkla multilokülerdir. İyi differansiye tümörler solid ve kistik olup kistik yapılar içinde ya da yüzeyde yumuşak papillalar içerir. Bunlar borderline tümörlere göre daha yumuşak ve birbirleriyle daha fazla devamlılık gösteren özelliktedir. Az differansiye tümörler ise solid, kolay parçalanır multinodüler kitleler olup, nekroz ve kanama içerir ve diğer türlerden ayırtedilemez (34).

Mikroskopik özellikler:

Glandüler, papiller ve solid yapılardan oluşur. Borderline tümörlere göre daha belirgin nükleer atipi ve tomurcuklanmalar içerirler. Tümör glandüler, papiller ve solid yapıda olabilir. Glandlar tipik olarak yarı benzeri veya düzensizdir. Papiller yapılar genellikle düzensiz dallanır ve oldukça sellülerdir. Az differansiye tümörlerde solid alanlar genellikle baskındır.

Az differansiye hücre tabakaları ile küçük papiller kümeler miksoid yada hyalen stroma ile ayrılır. Çeşitli sayıda psammom cisimleri bulunabilir. Stroma az yada desmoplastik olabilir. Seröz psammokarsinom, seröz karsinomların nadir bir varyantıdır. Büyük psammom cisim formasyonu ve low grade sitolojik görünüm ile karakterizedir. Epitel dizilimi küçük nestler şeklindedir ve solid epitelyal proliferasyon alanları içermez. Epitelyal nestlerin en az %75'i psammom cisim formasyonları ile ilişkilidir (23). Seröz karsinomlar daima sitokeratin 7 pozitif ve sitokeratin 20 negatiftir. Ayrıca EMA, CAM5.2, AE1/AE3, B72.3 ve Leu M1 pozitiftir. CA 125 ise vakaların %85'inde pozitiftir. Kalretinin ve diğer mezotelyal markerler ekspresyon göstermezler (23).

Seröz adenokarsinomların patogeneğinde baskın görüş over yüzey epitelinin invajinasyonu yada epitelyal inklüzyonlardır. İleri evre seröz over karsinomlu hastaların yaklaşık %60'ında P53 mutasyonu mevcuttur. Seröz borderline tümörlerin noninvaziv ve invaziv mikropapiller tipleri sıklıkla KRAS mutasyonu gösterir, fakat nadiren P53 mutasyonu mevcuttur. KRAS mutasyonu seröz karsinomlarda çok nadirdir fakat %60'ında P53 mutasyonu gözlenir. Bir de BRAF gen mutasyonu saptanmıştır. BRAF geni KRAS'ın mediatörüdür (23).

BRCA 1 mutasyonu olan kadınlarda sıklıkla ovarian, tubal ve peritoneal seröz karsinom gelişebilir (23).

Prognoz: 5 yıllık sağkalım yaklaşık %40'dır. Vakaların %85'inde yaygın metastatik hastalık mevcuttur ve bu grupta 5 yıllık sağkalım %10-20'dir. Hastalık over veya pelvisde sınırlı ise 5 yıllık sağkalım %80'dir. Seröz psammokarsinom hastaları göreceli olarak iyi prognozludur. Klinik davranışı tipik seröz karsinomlardan çok seröz borderline tümörlere benzer (23).

2.8.2. Müsinöz Tümörler

Tamamı veya bir kısmı intrasitoplazmik müsin içeren epitelyal hücrelerden oluşan over tümörleridir. Bu hücreler endoservikal, gastrik pilor veya intestinal tipte epitele benzeyebilirler. Bazı tümörlerde epitelde dağınık goblet hücreleri mevcuttur (23). %10-20 vaka bilateraldir. Tüm over tümörlerinin %25'ini oluşturur. Tüm over kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur (70).

2.8.2.1. Benign Müsinöz Tümörler

Müsinöz kistadenom ve adenofibromlar benign over tümörlerinin %41'ini ve müsinöz tümörlerin %76'sını oluşturur. Ortalama görülme yaşı 43'dür. Küçük tümörler genellikle rastlantısal olarak saptanırken büyük tümörler pelvik veya abdominal kitle olarak bulgu gösterirler (34). Bilateralite nadirdir, olguların %2-%5'inde görülür. Endoservikal veya gastrointestinal epitele benzeyen epitelle döşelidir. Hemen hemen daima goblet hücreleri içerir, genellikle nöroendokrin hücreler ve Paneth hücreleri içerebilir (23).

Makroskopik olarak müsinöz kistadenomlar, tipik olarak içeriğinde sulu veya koyu mukoid materyal bulunan büyük multiloküle kistik tümörlerdir. Ortalama boyutları 10-30 cm olup, 50 cm'ye ulaşan ve ağırlığı 100 kg'dan fazla olan vakalar bildirilmiştir (34).

Mikroskopik olarak benign müsinöz tümörler; kistadenomlar, kistadenofibromlar ve adenofibromları içerir. Müsinöz kolumnar epitelle döşeli gland ve kistlerden oluşur. Hücresel sıralanma artışı minimaldir ve nükleus bazalde lokalizedir. Atipi yoktur veya çok hafiftir. Kistadenomlarda müsin ekstrasvazyonu olabilir, stromal reaksiyon olur veya olmaz. %3-5 vakada aynı tarafta dermoid kist bulunur. Sık olmayarak müsinöz adenofibromlarda fibromatöz stroma baskındır (23).

2.8.2.2. Borderline Müsinöz Tümörler

Borderline müsinöz tümörler hakkında ilk geniş tanımlama 1973 yılında WHO tarafından yapılmıştır. Benign müsinöz tümörden daha fazla epitelyal proliferasyon gösteren; müsinöz tip hücrelerle döşeli, destrüktif stromal invazyon göstermeyen düşük malignite potansiyeli olan tümörlerdir (20). Epitelyal komponente göre intestinal tip ve endoservikal benzeri olmak üzere ikiye ayrılırlar.

İntestinal tip borderline müsinöz tümör

Borderline müsinöz tümörlerin %85-90'ını oluşturur. Olguların yaklaşık %5'i bilateraldir. Ortalama görülme yaşı 35'dir (23, 58). Epitelyal komponent intestinal tipe benzer, hemen hemen daima goblet hücreleri içerir. Genellikle nöroendokrin hücreler ve nadiren Paneth hücreleri içerir (23).

Makroskopik olarak genellikle büyük, sulu veya visköz mukoid materyal içeren multiloküler veya uniloküler kistik kitlelerdir. Ortalama çap 17 cm'dir. Hemorajik, nekrotik, solid veya papiller alanlar nadiren görülür (23). Overyan yüzey ve kistin iç yüzü genellikle düzdür. Bazı kistler kalınlaşmış, kadifemsi bir görünüme sahip olabilir ve makroskopik olarak görünebilen birkaç papilla içerebilir. Belirgin intrakistik ve ekzofitik papiller yapılar seröz borderline tümör ve endoservikal tip borderline müsinöz tümörlerde yaygın iken intestinal tip borderline müsinöz tümörde tipik olarak yoktur. Genel kural olarak invaziv karsinomu ekarte edebilmek için tümörün en büyük çapının her 1 cm'si için bir doku bloğu alınmalıdır. Borderline müsinöz tümörlerin büyük boyutu yüzünden örnekleme invaziv karsinom komponentini tespit etmekte yetersiz kalabilir (58).

Mikroskopik olarak müsinöz kistadenomlara benzeyen alanlar sıktır. Borderline alanlarda kisti döşeyen hücrelerde sıralanma artışı (genellikle 3 tabakadan fazla değildir) ve minimal stromal destek içeren ip şeklinde intrakistik papiller yapılar vardır. Nükleus kistadenomlardan hafifçe büyüktür ve mitoz artmıştır. Goblet hücreleri ve bazen Paneth hücreleri bulunur (23).

Bazen intestinal tip borderline müsinöz tümörlerde kistleri döşeyen epitelyal hücrelerin bir kısmı veya büyük çoğunluğu sitolojik olarak malign görünebilir. Solid, papiller veya kribriform paternde 4 veya daha fazla sıralı olabilir. Gland lümenlerinde stromal kor içermeyen mikropapillalar, gland içi köprüleşmeler ya da gerçek kribriform yapılar dikkat çekebilir. Mitoz çok sayıdadır. Bu özellikler "**intraepitelyal karsinom**" varyantı olarak tanımlanmalıdır (23, 34, 58) İntraepitelyal karsinom varyantı en sık olarak intestinal tipte görülür (23, 58). Müsinöz tümörlerde mikroinvazyon tanısı için en yaygın olarak kabul edilen görüşe göre, her bir infiltratif odağın en geniş çapı 3 mm nin altında olmalı, ya da iki lineer çapın her birinin 3 mm den az olması koşulu ile 10 mm² lik alandan daha az yer kaplamalıdır (58).

Prognoz: Evre I tümörler overde sınırlıdır ve prognoz çok iyidir, nadiren rekürrens bildirilmiştir. İntestinal tipte müsinöz borderline tümörlerin çoğuna yakını psödomiksoma peritonei ile ilişkilidir. İleri evre vakalarda metastazlar psödomiksoma peritoneiden ziyade sıklıkla invaziv pelvik veya abdominal implantlar şeklindedir. Bu vakalarda prognoz metastatik over müsinöz karsinomlarına benzer (23).

Endoservikal tip (müllerian) borderline müsinöz tümör

Tüm borderline müsinöz tümörlerin yaklaşık %15'ini oluşturur. Ortalama görülme yaşı 34'tür. Olguların %77'si evre I, %40'ı bilateraldir. Olguların %30'u endometriozisle ilişkilidir. Hastaların 2/3'ünde endometriotik kistin atipik epitelyal komponentinden direkt olarak geliştiği gözlenmiştir (23, 34).

Makroskopi: İntestinal tipe göre daha küçük çaplıdır. Ortalama tümör çapı 7-8 cm'dir. genellikle multiloküler veya uniloküler kistik kitlenin içeriği sulu veya yapışkan mukoid materyaldir. Kanamalı, nekrotik, solid yada papiller alanlar olabilir. Vakaların yaklaşık %40'ı bilateraldir. Abdominal veya pelvik implantlarla birlikte olabilir (23).

Mikroskopik olarak intestinal tipten farkı intrakistik büyüyen seröz borderline tümöre benzeyen geniş, şişkin papiller yapılar içermesidir. Papiller yapıyı döşeyen epitelyal hücreler kolumnar, müsinöz ve eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak hücrelerdir. Hücre kümelerinde belirgin sıralanma artışı sıklıkla tespit edilir. Nükleus sadece hafifçe atipiktir. Karakteristik olarak papillalarda veya serbest ekstrasellüler yüzeyde çok sayıda akut inflamatuvar hücreler bulunur (23). Bunlar başlıca nötrofillerden oluşmuş olup bazı olgularda ise eozinofiller çok sayıdadır (23, 34).

Prognoz: Abdominal veya pelvik implantlarla birlikte olabilir, fakat klinik olarak yavaş seyirlidir (23).

2.8.2.3. Müsinöz Karsinom

Over tümörlerinin %12-15'i müsinöz tümörlerdir. Müsinöz karsinomlar overyan epitelyal neoplazmların yaklaşık %3,6'sını, overyan müsinöz neoplazmların %12'sini oluşturur. 4-7. dekadlardaki kadınlarda gözlenir. Ortalama görülme yaşı 53'tür (34).

Overin müsinöz adenokarsinomları borderline tümörlerden overde stromal invazyonun tespit edilmesi ile ayrılırlar (23).

Makroskopik olarak, sulu veya visköz materyal içeren multiloküler veya uniloküler genellikle büyük, tek taraflı, düzgün yüzeyli, kistik kitleler olarak karşımıza çıkar. Yaklaşık %5'i bilateraldir. Hemorajik, nekrotik, solid veya papiller alanlar sıktır ve bazı tümörler

baskın olarak solid görünümündedir. Makroskopik olarak tüm şüpheli alanların örneklenmesi önerilir (23).

Mikroskopik olarak müsinöz karsinomlar ekspansil ve infiltratif tip olmak üzere iki alt gruba ayrılabilir (23). Stroma içermeksizin veya minimal stromal komponente sahip papiller alanlar veya sırt sırta vermiş malign görünümlü hücrelerle döşeli glandlar, kistler ve papillalar ekspansil tip olarak değerlendirilir. Yukarıda tanımlanan bulguları içeren alan en az 10 mm² olmalıdır (23, 71). İnfiltratif tipte ise overyan stroma veya desmoplastik stromayı infiltre eden glandlar, tübüller, kordonlar veya hücre adaları vardır. Bu tümörler erken evrede yakalansalar bile oldukça agresiv bir biyolojik davranışa sahiptirler (71).

Tümör heterojenitesi yaygındır ve olasılıkla müsinöz karsinomların gelişiminde benign lezyonlardan malign lezyonlara progresyonu yansıtır. Son çalışmalar intraepitelyal karsinom ve saf ekspansil karsinomun, müsinöz karsinogenezisde benign ve borderline müsinöz tümörlerden infiltratif karsinoma dönüşümde bir geçiş evresi olduğunu kuvvetle düşündürmüştür (23). Müsinöz over karsinomlarının en önemli ayırıcı tanısı metastatik müsinöz karsinomlardır ve klinik olarak primer over tümörü olarak sunulabilir. Orjini genellikle kalın barsak, appendiks, pankreas, safra yolu, mide veya servikstir.

Primer müsinöz karsinomların yaygın şekli ekspansil invazyon patterni ve kompleks papiller patternidir. Metastatik müsinöz karsinomların yaygın şekli bilateralite, mikroskopik olarak multinodüler gelişim patterni, histolojik olarak yüzey implantları ve vasküler invazyondur (23). Müsinöz karsinomlarda kodon 12/13 KRAS mutasyonları sıklıkla artmıştır. KRAS mutasyonal aktivasyonu müsinöz ovarian tümörigenezin erken kanıtıdır. Müsinöz borderline tümörlerde KRAS mutasyonu müsinöz kistadenomlardan daha siktir fakat müsinöz karsinomlardan daha azdır (23).

Prognoz: Klinik kriterler: Evre I müsinöz karsinomlar çok iyi prognozludur. Bununla birlikte ekstraovarian yayılımında prognoz çok kötüdür (23).

Histopatolojik kriterler: Müsinöz karsinomlarda grade'in cerrahi evreden bağımsız olarak tedaviye cevabın yada davranışın göstergesi olmadığı gösterilmiştir. İnfiltratif stromal invazyon varlığı biyolojik olarak ekspansil invazyondan daha agresivdir. 10 mm²'den daha küçük, tek invaziv odak varsa mikroinvaziv olarak değerlendirilir ve bu vakalarda sonuç iyidir (23).

2.9. CerbB-2 (HER2/neu veya HER 2)

Hücre bölünmesi ve çoğalmasını pozitif yönde kontrol eden genler onkogenlerdir. Onkogenler dört gruptur;

- a- büyüme faktörleri,
- b- büyüme faktörü reseptörleri,
- c- sitoplazmik sinyal iletili proteinler,
- d- nükleer düzenleyici proteinler.

İnsan kanser modelinde CerbB-2 reseptör overekspresyonu ve gen amplifikasyonu onkojenik transformasyon ve tümörögenezisde rol oynar. CerbB-2 geni, ErbB-2, ErbB2, ErbB2, c-erbB2/neu, HER2/neu, p185 olarak da adlandırılan 17. kromozomun uzun kolunda lokalize bir protoonkogendir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ailesi veya HER ailesinin [HER-1 (c-erbB-1,EGFR), HER-2 (c-erbB-2), HER-3 (c-erbB-3), HER-4 (c-erbB-4)] dört üyesinden biri olan HER2/neu 185 kDa ağırlığında tirozin kinaz aktivitesi olan transmembran glikoproteini kodlar. Bu transmembran glikoprotein 119 bölümden oluşur, ekstraselüler ligand bağlayan alan transmembran alan ve intraselüler tirozin kinaz aktivitesi olan alan cerbB-2 için tanımlanmış ligand proteini yoktur. Ancak ayrı aileden diğer 119 büyüme faktörü reseptörü için, EGF, nörogulin (heregulin), TGF-alfa, amfiregulin, heparin bağlayan EGF, beta-selülin, epiregulin, kripto-1 içeren ligand proteinleri tanımlanmıştır (72).

Reseptör aktivasyonu için ligand, reseptör, dimer oluşumu gibi üç değişkene ihtiyaç vardır (72). Ligand reseptöre bağlandıktan sonra, bu reseptör HER-1, HER-2, HER-3 ve HER-4 reseptörlerinden biri ile bağlanarak dimer oluşturur. Dimer oluşumu iki aynı reseptör (homodimer) ile veya iki farklı reseptör (heterodimer) ile olabilir. Daha sonra intraselüler bölgede yer alan tirozin kinaz fosforile olur ve sinyal iletim yolları ligand ve dimer tipine bağlı olarak aktive olur. Nükleusda bazı genler aktive olarak hücre bölünmesi gerçekleşir. HER2' nin belli bir ligandı olmamasına karşın, HER2 heterodimerleri uzun süreli ve potent etkiye sahip olduklarından HER2 ailenin diğer üyeler tarafından dimerleşme için tercih edilir (73). Bu durum HER2' nin tümörögenezisdeki önemini açıklamaktadır, çünkü ortamda HER2 ne kadar fazla ise oluşan heterodimer sayısı, iletilen sinyalin süresi ve gücü o oranda artmaktadır.

CerbB-2 Tespit Yöntemleri: Normal hücrelerde HER2' nin iki gen kopyası bulunmaktadır. Kanserli hücrelerde gen kopya sayısı bu rakamın çok üzerindedir. HER2 tespitinde en sık kullanılan iki yöntem; immünohistokimya ve Floresan in situ hibridizasyon dur (73)

İmmünohistokimya, büyüme faktörü reseptörü olarak görev yapan ve hücre yüzeyinde yer alan sayıca artmış gen ürünü olan proteinleri HER2 için geliştirilmiş antikorlar kullanarak tespit eden bir yöntemdir. Formalinde tespit edilmiş dokulara ait parafin bloklar kullanılarak protein düzeyinde inceleme sağlanması, patoloji laboratuvarları açısından pratik, hızlı ve ucuz olması avantajlarıdır. HER2/neu' ya karşı geliştirilmiş 30' dan fazla monoklonal fare ve poliklonal tavşan antikorları mevcuttur. Bu antikorlar oldukça farklı sensitivite ve spesifite gösterirler. Kullanılan antikora bağlı olarak sensitivitesi %6-82 arasında değişir (74). Meme kanserinde tümör hücrelerinde sadece hücre membran boyanması HER2 overekspresyonu ile ilişkilidir. Nükleer ve sitoplazmik boyanmalar anlamlı değildir (74). Boyanma paternine göre belirlenmiş ve asıl olarak Hercep Test™ için geliştirilmiş dört aşamalı skorlama sistemi başka antikorlar ile yapılan değerlendirmelerde de yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tümör hücrelerinde membran boyanması yok veya hücrelerin %10' undan azında membran boyanması varsa sıfır (0), Hücrelerin %10' undan fazlasında hafif ve parsiyel membran boyanması varsa +1, Hücrelerin %10' undan fazlasında hafif ve orta siddette komplet membran boyanması varsa +2, Hücrelerin %10' undan fazlasında kuvvetli komplet membran boyanması varsa +3 olarak skorlanır.

2.10. SIKLİN D1

2.10.1. Karsinogenez

Karsinogenezin temelinde ölümcül olmayan genetik bir hasar vardır. Somatik hücrelerin genomunda ortaya çıkan mutasyon sonucu tek bir öncü hücrenin klonal artımı ile tümöral kitle gelişmeye başlar. Fenotipik ve genotipik olarak çok basamaklı bu olayın yol açtığı değişimler, tümör hücrelerinin hızla ve sınırsız çoğalmasına ve çevre dokuya yayılmasına neden olur (75). Bu sırada gelişen ek mutasyonlar sonucu birbirlerinden farklı özellikli hücreler ortaya çıkar ve tümörün heterojenitesi oluşur. Ayrıca bu hücreler özgün mikroçevreden bağımsız olarak yaşamını devam ettirme ve metastaz yapma özelliğine

sahiptirler. Protoonkojenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin seri mutasyonları farklı mekanizmalar aracılığı ile malign fenotipin oluşumuna katkıda bulunur (76). Normal bir hücre siklusunda presentetik faz G1, DNA sentez fazı S, premitotik faz M fazıdır. Hücre büyümesinde growth faktör (GF) normal büyüme kontrol yoluyla ilişkili genlerin salınımını etkileyerek hücre proliferasyonuna yol açar. Büyüme kontrol yoluyla ilişkili genler protoonkojenlerdir. Bu genlerin salınımı normal büyüme ve rejenerasyon boyunca sıkı kontrol altındadır. Bu tür protoonkogenlerin yapısında oluşacak değişiklik kanserin karakteristiği olan kontrolsüz hücre büyümesini sağlayan onkogenlere dönüşümü sağlar. Gerek normal hücre siklusu için gerekse kanser oluşum basamaklarında önemli olan üç sistem vardır.

1. Hücre yüzey reseptörleri
2. Sinyal iletim sistemi
3. Transkripsiyon faktörleri

Sonuçta büyüme faktörleri reseptörlerine bağlanır ve onları aktive eder, uyarı iletiminde görevli proteinler fosforile olur, kinazlar serisi aracılığı ile sinyal nükleusa iletilir, transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu DNA sentezi başlar ve hücre S fazına girer (77,78). Normalde tümör gelişimini inhibe eden tümör supresör genler; kimyasal maddeler, radyasyon ve bazı virüslerin etkisiyle genetik hasar ya da mutasyonlara uğrayabilir. Bu hasar kalıtsal olarak gen dizilerinde de bulunabilir ve en çok hücre siklusunu düzenleyen genlerde olur.

- Büyümeyi sağlayıcı genlerin (protoonkojenler) aktivasyonu
- Büyümeyi inhibe edici genlerin (tümör supresör) inaktivasyonu
- Programlanmış hücre ölümünü kontrol eden genlerin (apoptosis) inaktivasyonu

Organizmada çoğalmayı ve diferansiasyonu kontrol eden protoonkojenlerin anormal ekspresyonu, karsinogenezde rol oynar. Protoonkojenlerin, onkojenlere dönüşümü nokta mutasyonu, gen amplifikasyonu ve kromozomlarda yeniden düzenlemelerle oluşabilir. Nokta mutasyonunda, miktarı normal hiperaktif bir protein üretilir. Gen amplifikasyonunda ise, normal protein aşırı miktarda üretilir. Kromozomlarda yeniden düzenlemede, normal proteinin fazla üretimi veya füzyon proteinininin oluştuğu görülür.

Karsinogeneziste etkili olan onkojenler beş gruptur;

1. Büyüme faktörleri
2. Büyüme faktörlerinin reseptörleri
3. Sinyal iletilici proteinler
4. Nükleus düzenleyiciler
5. Siklinler

Bunların normal protoonkojenlerden farkı; düzenleyicilerinin olmaması ve üretimlerinin büyüme faktörleri veya diğer dış uyarılara bağımlı olmamasıdır. Büyüme faktörlerinin hücre siklusuna girmesini regüle eden kontrol mekanizmaları şunlardır;

2.10.2. Siklinler, Siklin Bağımlı Kinazlar (CDK) ve İnhibitörleri

Hücrenin siklusa girmesi ve progresyonları siklinlere bağlıdır. Siklinler etkilerini siklin bağımlı kinazlarla kompleks yaparak gerçekleştirir. Siklusun her fazında farklı siklinler etkindir. Örneğin G1 den S fazına geçişte Siklin D, G2' den M fazına geçişte siklin B' ler etkindir. Hücre siklusunda G1' den S fazına geçişte hücreye çoğalması için veya durması için uyarı gider. Bunun kontrolünü sağlayan ise tümör supresör bir gen olan Retinoblastom (Rb) genidir. G1 progresyon gösterirse siklinlerden D grubu birikir. Bunlar CDK' ları aktive eder. Oluşan Siklin/CDK kompleksi retinoblastom geninin fosforile olmasını sağlar. Retinoblastom geninin aktif hali az fosfor taşıyan yapıdadır ve E2F ailesi transkripsiyon faktörlerini bağlayarak hücre bölünmesini engellemektedir. Siklin ve CDK komplekslerinden fosfor alarak hiperfosforile olan Rb geni inaktive olduğunda E2F proteinlerini serbest bırakarak hücrenin S fazına girişi için gerekli genlerin transkripsiyonunu sağlar. Böylece hücre S fazına girer ve DNA sentezi gerçekleşir. Hücre bir kez S fazına girerse büyüme faktör stimülasyonu olmasa da bölünmeye devam eder. M fazında ise Rb molekülünden fosfor alınarak tekrar defosforile hale getirilmektedir. Ailevi retinoblastom gen delesyonlarında erken yaşta, bilateral ve multipl retinoblastomlar, daha az sayıda da osteosarkomlar oluşmaktadır. Somatik retinoblastom mutasyonları ise meme, mesane kanserleri, glioblastom ve akciğerin küçük hücreli kanserlerinde bildirilmiştir (79).

Siklin/CDK kompleksinin etkileri CDK inhibitörleri ile ortadan kaldırılır. Bunlar p21, p27, p16, p57, p15, p18, p19' dur. Siklusta bu inhibitörlerle siklusun normal dengesi sağlanmaya çalışılır. Uyarı çoğalma yönünde ise siklinler aktive olur. Durma yönünde ise inhibitörler aktive olur. Siklin aktivasyonunu bozan mutasyonlar hücre çoğalmasına uygun zemin hazırlar. Siklin D gen proteini meme, özofagus, karaciğer kanseri, mantle zon lenfoma gibi hastalıklarda aşırı salınır.

p21, GTPaz aktivatörü olup hücre morfogenezi, hücre motilitesi, hücre canlılığı, anjiogenez ve mitoz gibi pek çok hücreyel fonksiyonda görev alır. Hücre motilitesine ek olarak p21' in artmış aktivitesi meme kanseri hücrelerinin invazivliği ile koreledir (80). Bazı çalışmalarda p21 aktivasyonunun meme kanserlerinde SD1 ekspresyonu ile korelasyonu da bildirilmiştir (81).

2.10.3. Siklin D1

SD1, 36kDa ağırlığında, siklin bağımlı kinazlar CDK4 ve CDK6 ile aktif enzim kompleksleri oluşturarak hücre siklusunun G1 fazından S fazına ilerlemesini düzenleyen, G1siklinler ailesine ait nükleer bir proteindir (82, 83, 84). SD1 proteininin hücre siklusunun ilerlemesinde kritik bir rolü vardır. Bu proteinin ekspresyonunun regülasyonunun bozulması, over kanserini de içeren birçok malign tümöral gelişimden sorumlu tutulmaktadır (85,86). SD1 aşırı ekspresyonu ile prognoz arasındaki ilişki tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bazı çalışmalarda primer over kanseri ile SD1 aşırı ekspresyonu arasında ilişki saptanırken, bir kısım çalışmada ise bu iki antite arasında bağlantı bulunamamıştır (87, 88, 89). SD1 aşırı ekspresyonunun kötü prognoz, daha agresif ve metastatik tümör davranışı ile ilişkili olduğu belirtilmekle birlikte, iyi prognoz göstergesi olan iyi differansiye karsinomlar ve östrojen pozitifliği ile ilişkili bulunduğu çalışmalar da mevcuttur (90, 91). SD1' in majör insan onkogeni olması ve birçok over kanserinde patojenik bir köşetaşı rolü oynaması nedeniyle, seçilmiş uygun tümörlerin gelecekte anti-SD1 tedavisinden yarar göreceği öngörülmektedir (92). Literatürde SD1 ekspresyonu % 20-81 arasında değişmektedir (88, 93, 94, 95). Düşük dereceli invaziv karsinomlarda SD1 ekspresyonunun daha sık olduğu bildirilmiştir (88, 95).

2.11. SURVİVİN YAPI VE FONKSİYONU

Survivin yapısal ve fonksiyonel olarak sadece bir BIR (Baculovirüs IAP repeat) bölgesi ve uzamış –COOH terminal alfa-helix sarmal bölgesi içeren, solusyonda bir dimerik organizasyon, ve mitozda pik yapan hücre siklusu ile düzenlenmiş ekspresyonu olan IAP gen ailesinin tek üyesidir. Survivin geni insan kromozomunun 17q25 üzerinde bulunur ve 16,5 KD proteini kodlar (A1). İnsan genomunun hibridizasyon ve filtrasyon yolu ile Altieri tarafından Yale Üniversitesinde elde edilmiştir (A5). İnterfazda survivin ubiquitinasyon ve proteazom bağımlı destruksiyon ile ayrılır ve daha sonra ekspresyonu hücre siklus perodisitesine katkıda bulunur. G2/M de >40 kat gen ekspresyonu ile survivin mitotik aparatın değişik bölümlerine lokalize olur. Bunlar mikrotübül organize merkezleri olarakta adlandırılan sentrozomlar, metafaz ve anafaz spindl (iğ) mikrotübülleri ve mitotik aparatın kalıntıları (örneğin telofazda midbodiler) dir. Son zamanlarda, hücresel survivin havuzunun Aorora B kinaz ile ilişkili olarak metafaz kromozomların kinetokorlarına ve merkezi spindl orta bölgesine lokalize olduğu gösterilmiştir. Çeşitli hücresel survivin havuzları biyokimyasal olarak farklıdır ve epitop erişilebilirliğini ayarlayan post-translasyonel modifikasyonlar ve matür proteinlerin hücre içi geliş gidişini yansıtır. Bununla beraber daha önceki bulgular ile varılan anlaşmada baskın survivin havuzunun kinetokorlardan ziyade spindl mikrotübülleri ile ilişkili olduğu ve metafaz progresyon kontrolünü sağladığı bulunmuştur. Survivin sitoplazmik lokalizasyonu ile bağımlı terminal alfa-heliksi kapsayan CRM1 aracılı nükleer export yolu gösterilmiştir. Survivin iki izoformu, alternatif exon ilavesi ile survivin-2B, yada exon3 uzaklaştırılması ile survivin-ΔEx-3 üretilmiştir. Sadece survivin ve survivin-ΔEx-3 ün apoptozdan engellenmesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Survivin-ΔEx-3 te, çerçeve yerdeğiştirmesi ile üretilen tek –COOH terminal dizisinin iki parçalı nükleer sınırlı dizi içerdiği yakın dönemlerde gösterilmiş olup survivinin bu izoformunun nükleer birikiminin engellenmesine aracılık eder.

2.11.1. Hücre Ölümünde Survivin Rolü

Survivin apoptoz inhibisyonundaki rolü üç farklı deneysel kanıt yolu desteklenir. Birincisi, hücre kültür sistemlerinde rekombinant survivin ekspresyonunun ekstrinsik yada intrinsik yolla hücre ölümünü baskıladığı gösterilmiştir. İkincisi, 30 survivinin anti-apoptotik fonksiyonu genetik olarak düzenlenen hayvanlar kullanılarak in vivo gösterilmiştir.

Sitokeratin-14 düzenleyici kontrolü altında epidermin bazal tabakasında survivin ekspresyonu keratinosit diferansiasyon yada proliferasyonunda değişiklikle sonuçlanmamıştır ama in vivo ultraviyole radyasyonun neden olduğu apoptoz inhibisyonu ve in vitro izole edilmiş keratinositler ile sonuçlanmıştır. Fare p53 ile çaprazlaştırıldığında, ultraviyoleB ile indüklenen apoptozun azalmasına katkıda bulunur ve ikinci p53 alel kaybının yerine geçerek apoptoz direncinin yaklaşık olarak tamamlanmasına destek olur. Üçüncü olarak, survivin moleküler antagonistlerinin yolu, anlamsız oligonükleotidler yada baskın negaf mutantlar (ör, Cys84→Ala) in vitro spontan Kaspaz bağımlı apoptoz ve hayvan modellerinde tümör büyümesi ile sonuçlandı. Survivin apoptozu inhibe etme fonksiyonu Drosophilada survivin homoloğu Deterin ile devam eder. Deterin sineklerde apoptozu bloke eder. Ayrıca, survivin ve Deterin fonksiyonel olarak memeli ve böceklerde apoptoz inhibisyonunda birbiri ile yerdeğiştirebilir. Survivin ve kaspazlar arasında fonksiyonel bir ilişki ileri sürülmüş olsada, invitro survivinin kaspaz-3 aktivitesini inhibe etme yeteneğinin fizyolojik anlamlılığı araştırıldı. Ek olarak, survivinin kristal yapısının diğer IAP lerde kaspaz bağlanmasına aracılık eden “çengel” bölgesine sahip olmaması, survivin-kaspaz komplekslerinin kendine özgü yapısal gereksinimleri içerdiğini düşündürmektedir.

2.11.2. Hücre Bölünmesinde Survivin Rolü

Spontan apoptoza ilave olarak, kanser hücrelerinde survivinin supresyonu normalden fazla sentromerler, sitokinezin başarılması, multipolar mitotik spindl formasyonu ve çok hücreli hücrelerin üretimi ile karakterize anormal mitoz progresyonuna neden olur. Survivin mitozdaki kritik rolü gelişimsel olarak zaruridir. Farelerde embriyonik 3-5 günün başlangıcında survivin geni delesyonu, mitotik spindl yokluğu ile mikrotübüllerin toparlanmasında katastrofik bir bozukluk, multinukleuslu hücrelerin oluşumu, ve 4-5 günde %100 embriyonik öldürücülükle sonuçlandı. Benzer şekilde, c. elegans ve tomurcuklanan ve bölünen mayada survivin benzeri IAP moleküllerinin ablasyonu sonrası mayotik ve mitotik bozukluklar gözlemlendi. Bununla beraber, c. elegans ve mayada IAP proteinlerinin gerçekten survivinin fonksiyonel ortologu olup olmadığı gösterilememiştir. Aslında, IAP proteinlerden farklı olarak, sitokinez fazında olmayıp, hücre bölünmesinin daha erken fazlarında rol aldığı gösterilmiştir. Survivin spindl mikrotübülde baskın lokalizasyonu ile bağıntılı olarak, antikorların survivine mikroenjeksiyonu, spindl oluşumu ve anormal metafaz progresyonunda

hayati bozukluklar ortaya çıkarmıştır. Bu kardeş kromatidlerin erken ayrılması ve mikrotübül zehirlerine yanıtta spindl denetim noktası aktivasyonunda düzenleme bozukluğuna neden olur. Ayrıca, immünokimyasal olarak farklı tüm survivin havuzlarını tanıyan bir antikörün mikroenjeksiyonu, sıklıkla apoptozun takip ettiği uzamış ve güçlendirilmiş metafaz arresti ile sonuçlanmıştır. Survivine mikroenjekte edilen antikörle hücreler mikrotübüllerin tükendiği kısa mitotik spindller gösterirken, GFP-survivin aşırı ekspresyonu spindl mikrotübül dinamiklerini değiştirmiştir. Benzer gözlemler survivinin retroviral ekspresyonunun apoptozu önlediği ve spindl zehirlerine karşı mikrotübül bütünlüğünü koruduğu endotel hücrelerindeki rapor edilmiştir.

2.11.3. Survivinin Kanserde Seçici Ekspresyonu

Survivinin en önemli özelliklerinden bitanesi normal dokulara karşı kanserdeki ayırıcı ekspresyonudur. “onko-fetal” antijenlerin benzeri, survivin embriyonik ve fetal organlarda kuvvetle eksprese olurken, normal diferansiye olan dokuların çoğunda saptanamaz. Erişkin normal dokulardan timus, düşük seviyelerde CD34+ kemik iliğinden türetilen stem hücreleri, ve kolon bazal epitelinde survivin ekspresyonu rapor edilmiştir. Aksine, survivinin dramatik aşırı ekspresyonu akciğer, meme, kolon, mide, ösefagus, pankreas, karaciğer, uterus, over tümörleri, büyük hücreli Non-Hodgkin Lenfoma, lösemiler, nöroblastoma, yumuşak doku sarkomları, melanoma, ve melanoma dışı deri kanserlerinde gösterilmiştir. Genom kapsamlı araştırmalarda, survivin kolon, akciğer, beyin, meme ve melanomada eksprese olan fakat aynı organların normal dokularında saptanamayan yada çok düşük miktarlarda bulunan, en üst dördüncü “transkriptom” olarak tanımlanmıştır.

Survivinin mitozdaki rolüne rağmen, tümörlerde aşırı ekspresyonu sadece daha fazla sayıda çoğalan hücre varlığını yansıtmaz. Meme kanser modellerinin immunohistokimyasal analizi ile belgelendiği gibi survivin tipik olarak tümör hücrelerinin çoğunluğunda gözlenmiştir. Benzer sonuçlar survivin ekspresyonunun düşük yada yüksek mitotik indekse sahip vakalar arasında farksız olduğu melanomada elde edilmiştir. Ayrıca, son zamanlarda kanser-spesifik survivin gen ekspresyonu in vitro ve in vivo gösterilmiştir. Hepsi birlikte, bu veriler survivin gen ekspresyonunun kanserde global olarak regülasyonunun bozulduğunu, sadece mitozda değil, hücrenin tüm siklus fazlarında aynı tarzda arttığını öne sürmektedir .

Kanserde yaygın moleküler anormallikler, regülasyonu bozuk survivin gen ekspresyonuna katkıda bulunabilir. Birincisi, nöroblastomada survivin aşırı ekspresyonu 17q25 üzerindeki survivin lokusunun büyümesi ile ilişkili ve kromozom 17q elde edilmesi nöroblastomada görülen en yaygın genetik anormalliktir. İlave olarak, survivin exon 1 dizileri normal overlerde metilasyon ile bastırılmışlardır, ama over kanserlerinde metile edilmediği için transkripsiyonel olarak aktif olup survivin eksprese edilir. Ayrıca son dönemlerde survivin p53 tarafından suprese edilen hedef genlerden birtanesi olarak tarif edilmiştir. Survivin gen transkripsiyonunun p53 supresyonu için direk yada indirek mekanizmayı hesaba katmadan, survivin ekspresyonu kuvvetle p53-bağımlı apoptozu etkisiz hale getirirken en azından bir kısımda p53 nedeni ile olan survivin kaybı p53 bağımlı apoptoza katkıda bulunur. Kanserde en yaygın genetik anormalliklerden bir tanesi p53 kaybı olduğu halde, bu çalışmalar birçok farklı tümör çeşitinde, survivin aşırı ekspresyonunun nedenini açıklamada potansiyel bir iskelet oluştururlar. Son olarak, Wnt/ β -catenin sinyal yolu ile aktive edilen survivin hedef gen olarak önerilmiş ve survivinin kolorektal kanserde fazla düzenlenmesi, APC mutasyonlarının sonucu ve β -catenin sinyalinin anormal stabilizasyonu ile olduğu düşünülmüştür.

2.11.4. Survivin ve Kanser Moleküler Tanısı

Retropektif çalışmalarda, survivin ekspresyonu olan hastalarda, hastalık progresyonun olumsuz markırları, artmış rekürrens ve tedaviye artmış direnç ile ilişkili olarak kısalmış yaşam süresi gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda, survivin ekspresyonu bcl-2 yada düşük apoptotik indeksle ilişkili bulunmuştur. Bundan dolayı, survivin proteinin immunohistokimyasal yada tümör örneklerinde RT-PCR ile saptanması agresiv hastalığın başangıç göstergesi olabilir, daha ayrıntılı takip protokolleri yada alternatif tedavi rejimlerini onaylayabilir.

Kanser tanısında survivin kullanımı için ilave bir strateji, kanser hastalarında survivine karşı potansiyel immün cevap değerlendirmesini içerir. Tümörlerde seçici ekspresyonundan dolayı, kanser hastaları survivini yabancı bir protein gibi tanıyabilir ve ona bir immün cevap başlatabilir. Gerçekten, survivine karşı dolaşan antikorlar, gastrointestinal ve akciğer kanserli hastalarda gösterilmiştir, ama normal gönüllülerde gösterilmemiştir. Bu bulgularla bağlantılı olarak, T hücrelerinin in vitro ve in vivo, survivin peptidlerine güçlü sitolitik cevap

başlattıkları gösterilmiş ve survivin peptidlerine karşı HLA sınıf-1 kısıtlı sitolitik T hücreleri in vivo meme kanseri, lösemi ve melanoma hastalarında bulunur. Bu veriler survivine kanser spesifik immün yanıtın, hem moleküler tanı hemde kanserin immün tedavisinde kullanılabilme ihtimalini, daha da ötede otoimmün etkilerin risklerini en aza indirgeyebileceğini akla getirmektedir.

Üçüncü strateji, kanser hastalarının bitolojik sıvılarında survivinin direk olarak saptanmasıdır. Bu hipotez, yüksek rekurrens hızı (>%80) ve optimalden az takip protokolleri olan mesane kanserinde onaylanmıştır. Survivin yeni yada rekurren mesane kanserli tüm hastaların idrarında saptanırken (%100 spesiflik), gönüllüler ve neoplastik olmayan genitoüriner hastalık yada mesane dışı genitoüriner kanserli hastaların idrarında survivin negatif test edilmiştir. İlave çalışmalar, hastalardan toplanan diğer biyolojik sıvılarda (ör, balgam yada serum) survivin pozitifliğini belirleme yolundadır (96).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Çalışmamızda 05.01.2006-22.06.2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Bölümüne total abdominal histerektomi-bilateral salpingooferektomi, unilateral salpingooferektomi, ovaryal kist ekstrepsyonu yapılarak seröz ve müsinöz tümör tanısı alan hastalar alındı. 154 adet hastaya ait parafin bloklar immünohistokimyasal çalışma yapmak için, hematoksilen eosin boyalı eski preparatlar biri uzman patolog, diğeri araştırma görevlisi iki kişi tarafından ortak olarak benign, borderline ve malign sınıflaması açısından tekrar değerlendirildi. İmmünohistokimyasal 3 ayrı antikor için tümör içeren 10'u benign seröz tümör, 10'u borderline seröz tümör, 10'u seröz karsinom, 10'u benign müsinöz tümör, 10'u borderline müsinöz tümör ve 10'u müsinöz karsinom tanısı almış 60 olgu belirlendi. Tüm olgularda uygun sayıda blok seçilerek geride parçası kalacak şekilde 4 mikrometrelilik birer adet kesit alındı. İşlem sonrası sonuçlar aynı iki kişi tarafından ışık mikroskopik olarak değerlendirildi. korelasyon istatistiksel analizler kullanılarak tespit edildi. Benign müsinöz tümör (Grup I), borderline müsinöz tümör (Grup II), müsinöz karsinom (Grup III), 10'u benign seröz tümör (Grup IV) borderline seröz tümör (Grup V), seröz karsinom (Grup VI) olmak üzere altı grup oluşturuldu (Tablo 4.2'de belirtilmiştir). Aşağıdaki parametreler göz önüne alınarak 154 olgu incelendi;

1. Yaş
2. Sağ ya da sol overde yerleşim
3. Maksimum tümör boyutu
4. Histopatolojik tip
5. FIGO evresi
6. Derece

3.2. İmmünohistokimyasal boyama

60 olgu seçilerek Survivin Rabbit Monoclonal Antibody, c-erbB-2 Ab-17 (cocktail), Cyclin D1/Bcl-1 (SP4), antikorları kullanılarak İHK olarak 180 lam boyandı. Bunun için doku

bloklarından 4 mikron kalınlığında kesitler yapıp Surgipath marka double adhezivli lamlara alındı. Kesitlerde rutin deparafinizasyon işlemi aşağıdaki şekilde uygulanmıştır:

1. Bir gece boyunca 37 derecelik etüvde ve sabah 1,5-2 saat 56 derecelik etüvde inkübasyon.

2. Üç kez altışar dakika ksilen banyosu.

3. Üç kez altışar dakika sırası ile 96, 80, 70 derecelik etil alkol banyosu.

4. Distile su banyosu.

Deparafinizasyon işlemi sonrası Survivin, SD1, cerb-b2 için İHK boyama işlemi:

Antijenin yeniden kazanılması için, antikorun uygulanacağı kesitlerin bir litrelik sitrat solüsyonu içinde düdüklü tencerede 20 dakika işleme tutulmuştur. Soğuması için 20 dakika sitrat solüsyonu içinde bekletilmiştir.

Her 3 antikor için aşağıdaki basamaklardan geçirilerek boyama işlemi yapılmıştır.

1. 5 dakika distile suda bekletilerek rehidratasyon

2. Dokunun kenarları kalem ile çizildikten sonra Phosphate buffered saline (PBS) ile 5 dakika yıkama

3. %3' lük hidrojen peroksit ile 5 dakika inkübasyon ile endojen peroksit aktivitesinin ortadan kaldırılması

4. Distile su ile yıkama ve 5 dakika PBS banyosu

5. 10 dakika blokaaj (UV blok)

6. PBS' den hızla geçirildi

7. Primer antikor uygulanması; her örnek için 100-150 mikron 1/300 dilüsyonda hazırlanan primer antikorda 60 dakika inkübasyon

8. PBS ile 5 dakika yıkama

9. Biyotinlenmiş sekonder antikor ile 10 dakika inkübasyon

10. PBS ile 5 dakika yıkama

11. Streptavidin-Horseradish peroksidaz ile 10 dakika inkübasyon

12. PBS ile 5 dakika yıkama

13. AEC substrate sistem ile 8 dakika süren inkübasyon
14. Distile su ile yıkama
15. Zemin boyaması için Mayers hemotoksilende 5 dakika bekletme
16. Musluk suyu ile 5 dakika yıkama
17. Distile suda 5 dakika bekletme
18. Su bazlı kapama malzemesi (large volume vision mount) ile kapatma

3.3. İmmünohistokimyasal markerların boyanma skorları

İHK incelemede survivin ve siklin D1 için nükleer boyanma c-erbB2 için ise sadece hücre membran boyanması pozitif kabul edildi.

Yaygınlık ve şiddet olmak üzere iki parametre olarak boyanmaları skorlanmıştır. Her üç marker için de aynı skorlama sistemi kullanılmıştır. Her üç antikor için de, ışık mikroskopunda en yoğun boyanan alanlarda 40x büyütmede 1000 hücre sayıldı ve yüzde olarak belirtildi.

Nükleer/ membran Boyanma Yaygınlık;

0: Hiç boyanma yok

+1: %1-25 oranında boyanma var

+2: %26-50 oranında boyanma var

+3: %51-75 oranında boyanma var

+4: %76-100 oranında boyanma var

Nükleer/ membran Boyanma Şiddet;

0: Hiç boyanma yok

+1: Hafif şiddette boyanma var

+2: Orta şiddette boyanma var

+3: Şiddetli boyanma var

3.4. İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, Mann-Whitney U kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık değeri olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 05.01.2006-22.06.2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Bölümüne total abdominal histerektomi-bilateral salpingooferektomi, unilateral salpingooferektomi, ovaryal kist ekstirpasyonu yapılarak seröz ve müsinöz tümör tanısı alan hastalar alındı. 154 adet hastaya ait parafin bloklar immünohistokimyasal çalışma yapmak için, hematoksilen eosin boyalı eski preparatlar biri uzman patolog, diğeri araştırma görevlisi iki kişi tarafından ortak olarak benign, borderline ve malign sınıflaması açısından tekrar değerlendirildi. Tümör içeren 10'u benign seröz tümör, 10'u borderline seröz tümör, 10'u seröz karsinom, 10'u benign müsinöz tümör, 10'u borderline müsinöz tümör ve 10'u müsinöz karsinom tanısı almış her biri İHK olarak Survivin, Siklin D1, CerbB-2 ile boyanmış 180 vaka değerlendirilmiştir.

Bütün gruptaki hastaların yaşları değerlendirildiğinde minimum 13 maksimum 94 olup ortalama yaş 47.1 ± 16.7 idi. Minimum tümör çapı 3, maksimum tümör çapı 29 cm, ortalama çap 12.1 ± 6.1 idi. Benign tanısı alan olguların yaşları 13-94 arasında (ortalama 45,86), borderline tanısı alan olguların yaşları 17-77 arasında (ortalama 44, 86), malign tanısı alan olguların yaşları 16-84 arasında (ortalama 53,22) idi. En yüksek yaş ortalaması karsinom olgularında görülmüştür. Benign, borderline ve malign tanısı alan gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Malign tanısı alan grup ile benign ve borderline tanısı alan gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,011$). Benign ve borderline tanısı alan gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Minimum tümör çapı 3, maksimum tümör çapı 29 cm, ortalama çap 12.1 ± 6.1 idi. Benign, borderline, malign gruplar ile tümörün boyutu arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Benign grupta ortalama tümör boyutu 10,9 cm iken, borderline grupta boyut ortalama 12,9 cm, malign grupta 13,8 cm di. Boyutlar arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.1: Vakaların histopatolojik dağılımı

Tümör/ histopatolojik tip	Vaka sayısı (n)	Yüzde (%)
Benign müsinöz tümör	60	38.96
Borderline müsinöz tümör	21	13.63
Müsinöz karsinom	25	16.23
Benign seröz tümör	19	12.34
Borderline seröz tümör	14	9.1
Seröz karsinom	15	9.74
TOPLAM	154	100

Tablo 4.2: Grupların dağılımı

Gruplar	Olgular	Olgu sayısı (%)
Grup I	Benign müsinöz tümör	10 (%16,6)
Grup II	Borderline müsinöz tümör	10 (%16,6)
Grup III	Müsinöz karsinom	10 (%16,6)
Grup IV	Benign seröz tümör	10 (%16,6)
Grup V	Borderline seröz tümör	10 (%16,6)
Grup VI	Seröz karsinoma	10 (%16,6)

Çalışma grubunda yer alan toplam 154 olgu içerisinde 60 benign müsinöz tümör, 21 borderline müsinöz tümör, 25 müsinöz karsinom, 19 benign seröz tümör, 14 borderline seröz tümör, 15 seröz karsinom vakası mevcuttu. Benign müsinöz tümör vakalarının yaş ortalaması $42,7 \pm 16,4$ (13-94) ortalama çap $12,3 \pm 5,9$ (4-29), borderline müsinöz tümör vakalarının yaş ortalaması $50,43 \pm 18,5$ (17-77) ortalama çap $16 \pm 6,2$ (7-28), müsinöz karsinom vakalarının yaş ortalaması $51,2 \pm 18,3$ (16-84) ortalama çap $14,6 \pm 6,7$ (4-25), benign seröz tümör vakalarının yaş ortalaması $53,3 \pm 18,1$ (21-82) ortalama çap $7,0 \pm 3,3$ (3-15), borderline seröz tümör vakalarının yaş ortalaması $39,43 \pm 10,9$ (20-60) ortalama çap $9,2 \pm 4,7$ (5-23), seröz karsinom vakalarının yaş ortalaması $53,13 \pm 6,4$ (43-65) ortalama çap $11 \pm 4,5$ (6-20) idi.

Tablo 4.3: Histopatolojik tip ile yaş ve tümör çapının değerlendirilmesi

Histopatolojik tip	Yaş (yıl), ortalama	Çap (cm), ortalama
Benign müsinöz tümör	42,7±16,4 (13-94)	12,3±5,9 (4-29)
Borderline müsinöz tümör	50,43±18,5 (17-77)	16±6,2 (7-28)
Müsinöz karsinom	51,2±18,3 (16-84)	14,6±6,7 (4-25)
Benign seröz tümör	53,3±18,1 (21-82)	7,0±3,3 (3-15)
Borderline seröz tümör	39,43±10,9 (20-60)	9,2±4,7 (5-23)
Seröz karsinom	53,13±6,4 (43-65)	11±4,5 (6-20)

Tümör lokalizasyonlarına gelince 60 benign müsinöz tümör vakalarının 28'i sağ (%46,7) 30'u sol (%50), 2'si bilateral (%3.3) yerleşimlidir. 21 borderline müsinöz tümör vakalarının 11'i sağ (%52.4), 8'i sol (%38.1), 2'si bilateraldir (%9.5). 25 müsinöz karsinom vakalarının 10'u sağ (%40), 7'si sol (%28), 8'i bilateraldir (%32). 19 benign seröz tümör vakalarının 10'u sağ (%52.6), 6'sı sol (%31.6), 3'ü bilateraldir (%15.8). 14 borderline seröz tümör vakalarının 6'sı sağ (%42.9), 5'i sol (%35.7), 3'ü bilateraldir (%21.4). 15 seröz karsinom vakalarının 6'sı sağ (%40), 6'sı sol (%40), 3'ü bilateraldir (%20).

Tablo 4.4: Histopatolojik tiplerin yerleşimleri

Histopatolojik tip	Sağ ,(%)	Sol, (%)	Bilateral, (%)
Benign müsinöz tümör	28 (%46,7)	30 (%50)	2 (%3.3)
Borderline müsinöz tümör	11 (%52.4)	8 (%38.1)	2 (%9.5)
Müsinöz karsinom	10 (%40)	7 (%28)	8 (%32)
Benign seröz tümör	10 (%52.6)	6 (%31.6)	3 (%15.8)
Borderline seröz tümör	6 (%42.9)	5 (%35.7)	3 (%21.4)
Seröz karsinom	6 (%40)	6 (%40)	3 (%20)

Seröz karsinomlu olgular TNM evreleme sistemine göre 15 olgunun 6'sı Evre II (%40), 9'ü Evre III (%60) idi. Müsinöz karsinomlu olgular TNM evreleme sistemine göre 25 olgunun 12'si Evre I (%48), 7'si Evre II (%28), 6'sı Evre III (%24) idi.

Seröz karsinomlu 15 olgunun 3'ü Derece I (%20), 11'iderece II (%73,3), 1'i derece III(6,7) . Müsinöz karsinomlu 25 olgunun 19'ü Derece I (%76), 6'sı derece II (%24) idi. Derece III karsinomlu olgumuz yoktu. Olgular evre ve derecelerine göre yaş ve çap açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.5: Survivin boyanma yaygınlığı

Survivin yaygınlık	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		Grup V		Grup VI	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Negatif	9	90					7	70	1	10		
1 (+)	1	10	7	70			3	30	7	70		
2 (+)			3	30	6	60			2	20	4	40
3 (+)					2	20					6	60
4(+)					2	20						

Tablo 4.6: Survivin boyanma şiddeti

Survivin şiddet	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		Grup V		Grup VI	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Negatif	9	0					7	70	1	10		
1 (+)	1	10	1	10			3	30	6	60		
2 (+)			9	90	4	40			3	30	4	40
3 (+)					6	60					6	60

Grup I ve grup III arasında survivin yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,001$). Grup III'de survivin yaygınlık ve şiddeti daha belirgindi. Grup I ve grup II arasında survivin yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,001$). Grup II'de survivin yaygınlık ve şiddeti daha belirgindi.

Grup II ve grup III arasında survivin yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,001$). Grup III'te survivin yaygınlık ve şiddeti daha

belirgindi. Grup III'te derece I, derece II, derece III ve evre I, evre II, evre III arasında survivin yaygınlık ve şiddet boyanmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Grup IV ve grup VI arasında survivin boyanmasında yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,001$). Grup VI'da survivin yaygınlık ve şiddeti daha belirgindi.

Grup IV ve grup V arasında survivin yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,005$). Grup V'de survivin yaygınlık ve şiddeti daha belirgindi.

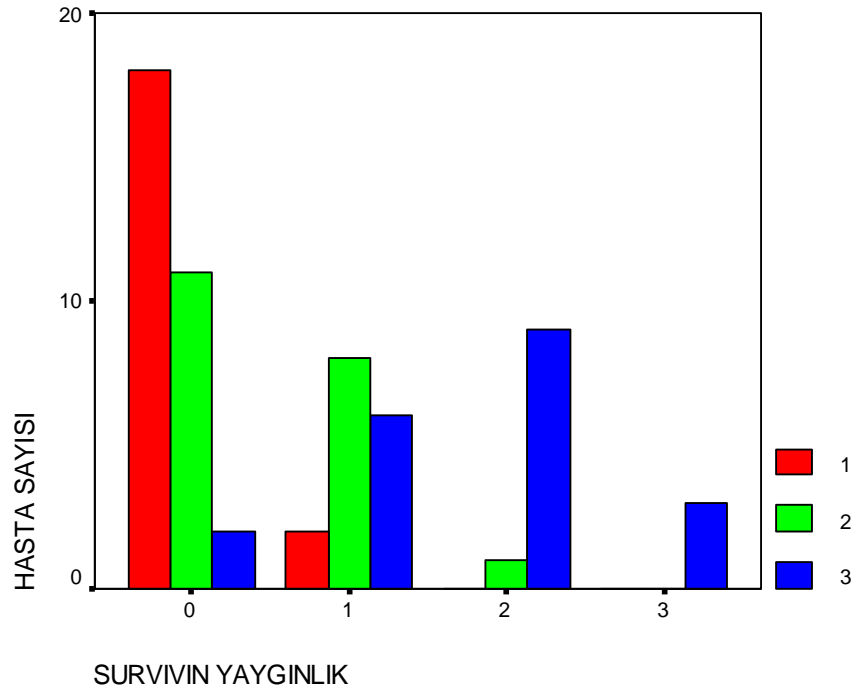
Grup V ve grup VI arasında survivin yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,001$). Grup VI'da survivin yaygınlık ve şiddeti daha belirgindi.

Grup VI'da derece I, derece II, derece III ve evre I, evre II, evre III arasında survivin yaygınlık ve şiddet istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,005$).

Grup I ve grup IV arasında survivin boyanmasında yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

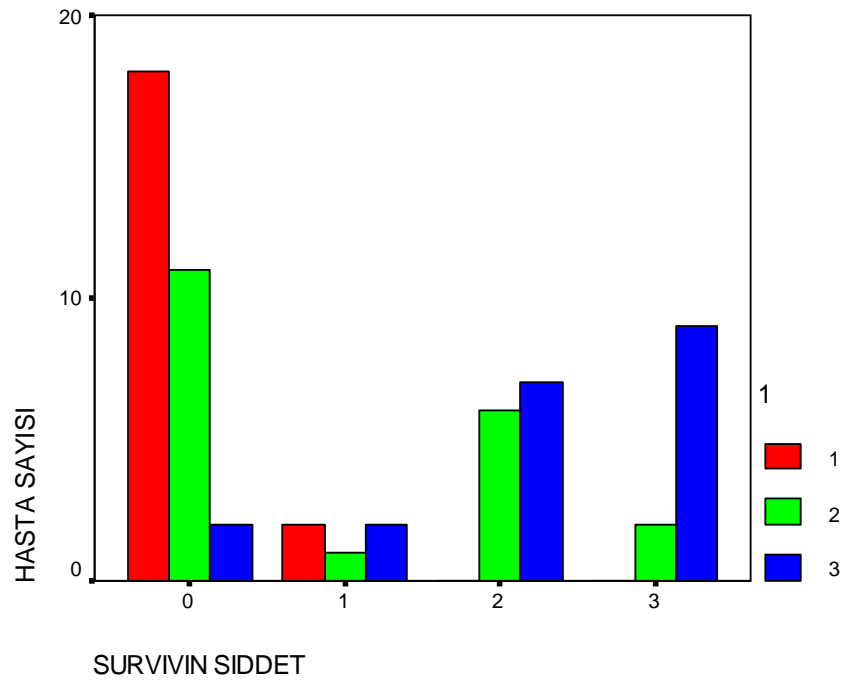
Grup II ve grup V arasında survivin şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,007$). Survivin yaygınlık açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Grup III ve grup VI arasında survivin boyanmasında yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).



1-benign grup, 2-borderline grup 3-malign grup

Grafik 4.1: Benign borderline ve malign grupta survivin boyanma yaygınlığı



Grafik 4.2: Benign, borderline ve malign grupta survivin boyanma şiddeti

Tablo 4.7: CerbB-2 boyanma yaygınlığı

CerbB-2 Yaygınlık	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		Grup V		Grup VI	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Negatif	3	30					6	60	1	10		
1 (+)	4	40	3	30	1	10	3	30	1	10		
2 (+)	3	30	6	60	2	20	1	10	6	60	1	10
3 (+)			1	10	3	30			2	20	4	40
4(+)					4	40					5	50

Tablo 4.8: CerbB-2 boyanma şiddeti

CerbB-2 Şiddet	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		Grup V		Grup VI	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Negatif	3	30					7	70	1	10		
1 (+)	3	30	4	40	1	10	1	10	1	10		
2 (+)	4	40	6	60	2	20	2	20	7	70	3	30
3 (+)					7	70			1	10	7	70

Grup I ve grup III arasında cerbB-2 yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,001$). Grup III'te cerbB-2 yaygınlık ve şiddeti daha belirgindi. Grup I ve grup II arasında cerbB-2 yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Grup II ve grup III arasında cerbB-2 yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,011$). Grup III'te cerbB-2 yaygınlık ve şiddeti daha belirgindi. Grup III'te derece I, derece II, derece III ve evre I, evre II, evre III arasında cerbB-2 yaygınlık ve şiddet boyanmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Grup IV ve grup VI arasında cerbB-2 yaygınlık ve şiddet açısından

istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,001$). Grup VI'da cerbB-2 yaygınlık ve şiddeti daha belirgindi.

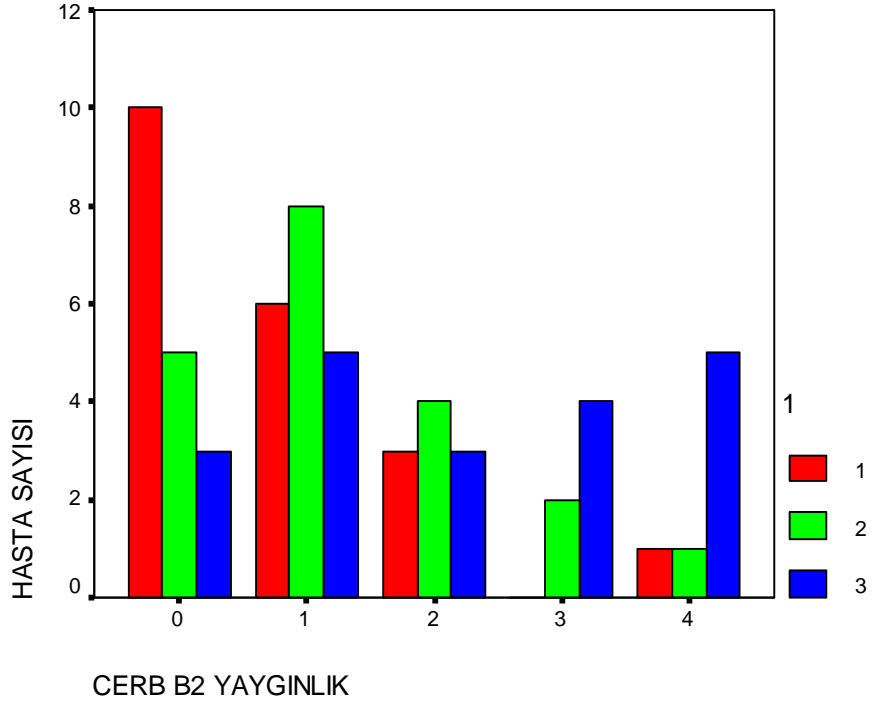
Grup IV ve grup V arasında cerbB-2 yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,006$). Grup V'de cerbB-2 yaygınlık ve şiddeti daha belirgindi.

Grup V ve grup VI arasında cerbB-2 yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,001$). Grup VI'da cerbB-2 yaygınlık ve şiddeti daha belirgindi.

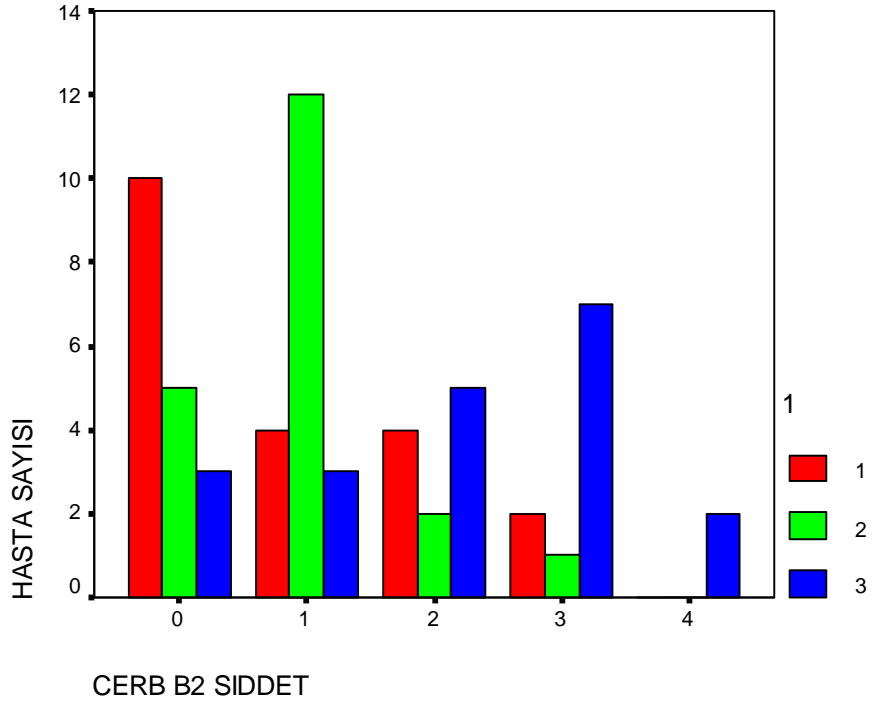
Grup VI'da derece I, derece II, derece III ve evre I, evre II, evre III arasında cerbB-2 yaygınlık ve şiddet boyanmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,005$).

Grup I ve grup IV arasında cerbB-2 yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). yaygınlık

Grup II ve grup V arasında cerbB-2 yaygınlık ve şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Grup III ve grup VI arasında cerbB-2 yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).



Grafik 4.3: Benign, borderline ve malign grupta cerbB-2 boyanma yaygınlığı



Grafik 4.4: Benign, borderline ve malign grupta cerbB-2 boyanma şiddeti

Tablo 4.9: Siklin D1 boyanma yaygınlığı

Siklin D1 yaygınlık	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		Grup V		Grup VI	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Negatif	3	30					5	50	1	10		
1 (+)	4	40	2	20	1	10	3	30	1	10		
2 (+)	3	30	6	60	3	30	2	20	3	30	4	40
3 (+)			2	20	3	30			5	50	4	40
4(+)					3	30					2	20

Tablo 4.10: Siklin D1 boyanma şiddeti

Siklin D1 şiddet	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		Grup V		Grup VI	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Negatif	3	30					5	50	1	10		
1 (+)	4	40	3	30	1	10	5	50	1	10		
2 (+)	3	30	2	20	3	30			3	30	1	10
3 (+)			5	50	6	60			5	50	9	90

Grup I ve grup III arasında siklin D1 yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,002$). Grup III'te siklin D1 yaygınlık ve şiddeti daha belirgindi. Grup I ve grup II arasında siklin D1 yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,012$).

Grup II ve grup III arasında siklin D1 yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Grup III'te derece I, derece II, derece III ve evre I, evre II, evre III arasında siklin D1 yaygınlık ve şiddet boyanmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Grup IV ve grup VI arasında siklin D1 yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,001$). Grup VI'da siklin D1 yaygınlık ve şiddeti daha belirgindi.

Grup IV ve grup V arasında siklin D1 yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,002$). Grup V'de siklin D1 yaygınlık ve şiddeti daha belirgindi.

Grup V ve grup VI arasında siklin D1 yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

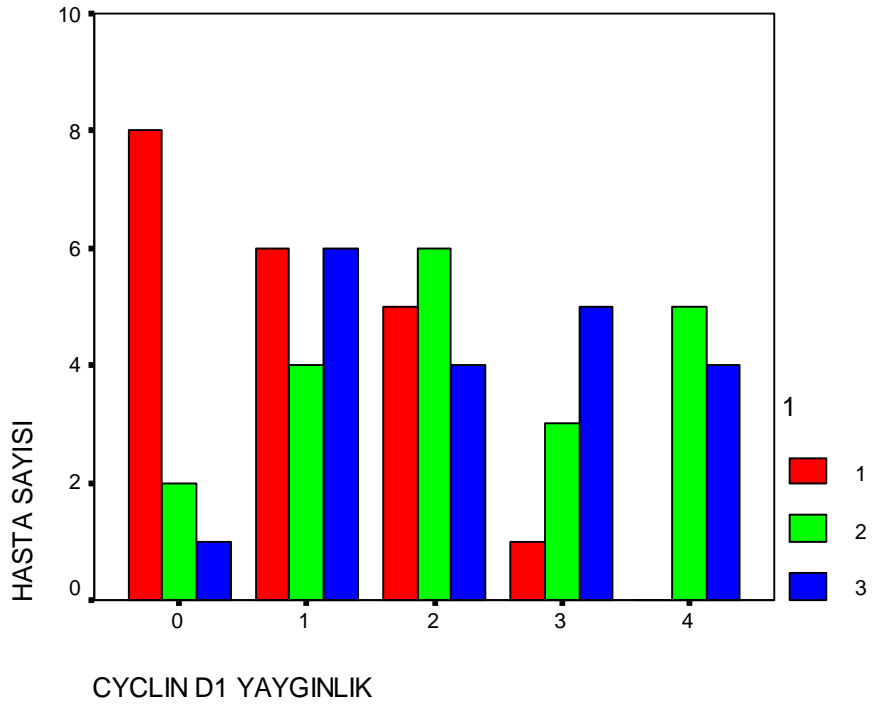
Grup VI'da derece I, derece II, derece III ve evre I, evre II, evre III arasında siklin D1 yaygınlık ve şiddet boyanmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,005$).

Grup I ve grup IV arasında siklin D1 yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

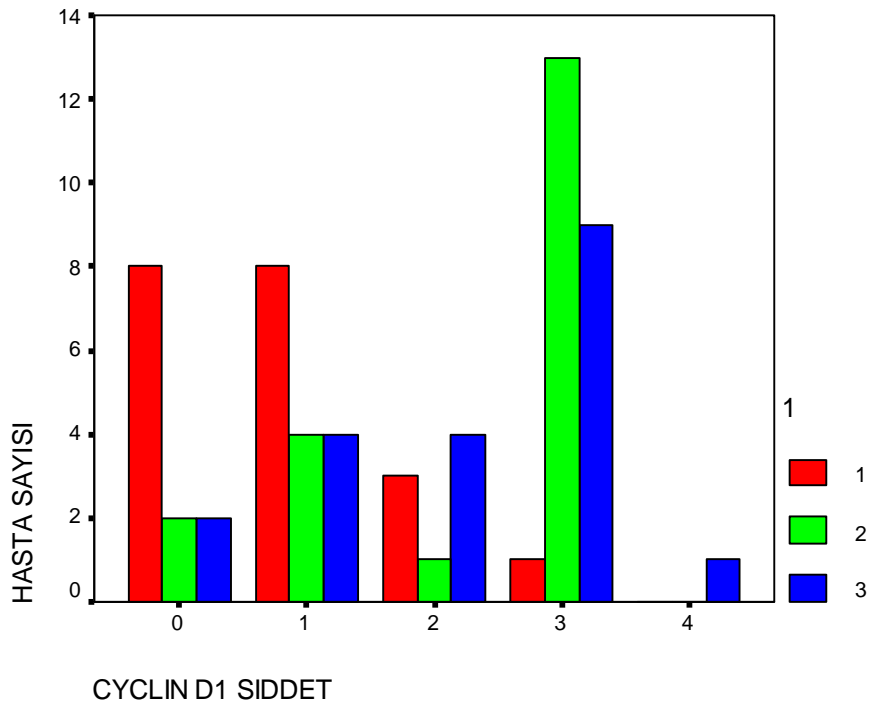
Grup II ve grup V arasında siklin D1 yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Grup III ve grup VI arasında siklin D1 yaygınlık ve şiddet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

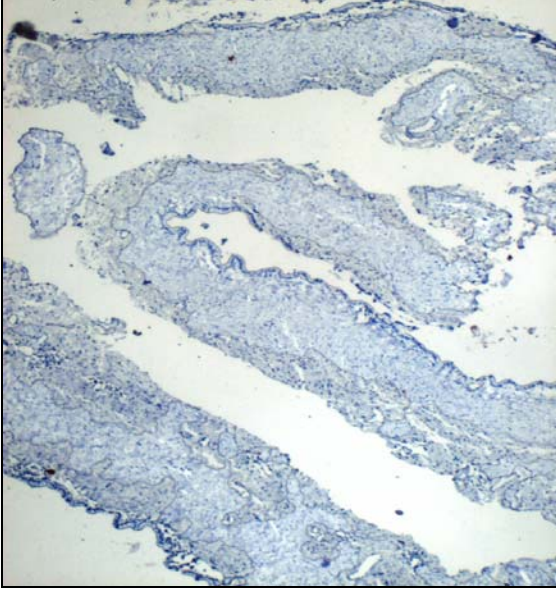
Benign, borderline ve karsinom tanısı alan gruplar survivin yaygınlık ve şiddet, siklin D1 yaygınlık ve şiddet ve cerbB-2 yaygınlık ve şiddet açısından karşılaştırılmıştır. Benign ve borderline tanısı alan gruplar karşılaştırıldığında survivin yaygınlık ve şiddeti, siklin D1 yaygınlık ve şiddeti açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,013$, $p=0,007$, $p=0,002$, $p=0,001$). Borderline ve karsinom tanısı alan gruplar karşılaştırıldığında survivin yaygınlık ve şiddeti, cerbB-2 şiddeti açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,002$, $p=0,003$). Benign ve karsinom tanısı alan gruplar karşılaştırıldığında survivin yaygınlık ve şiddeti, cerbB-2 yaygınlık ve şiddeti ve siklin D1 yaygınlık ve şiddeti, açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,003$, $p=0,004$, $p=0,002$, $p=0,001$).



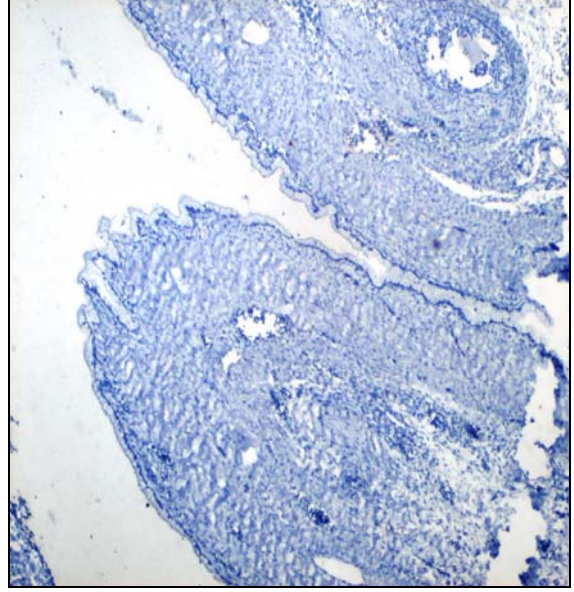
Grafik 4.5: Benign, borderline ve malign grupta siklin D1 boyanma yaygınlığı



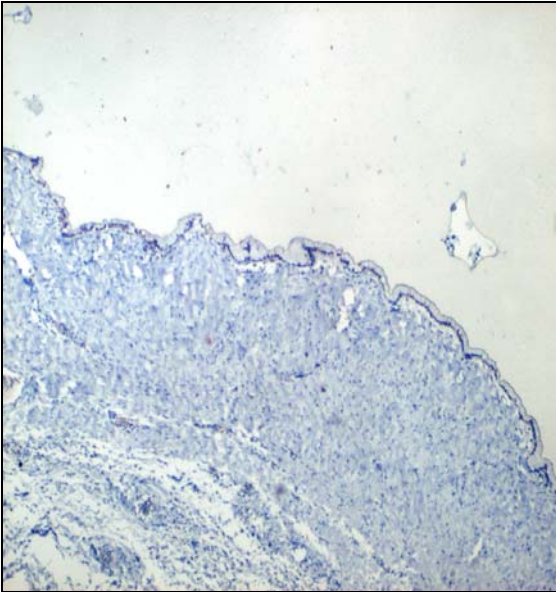
Grafik 4.6: Benign, borderline ve malign grupta siklin D1 boyanma şiddeti



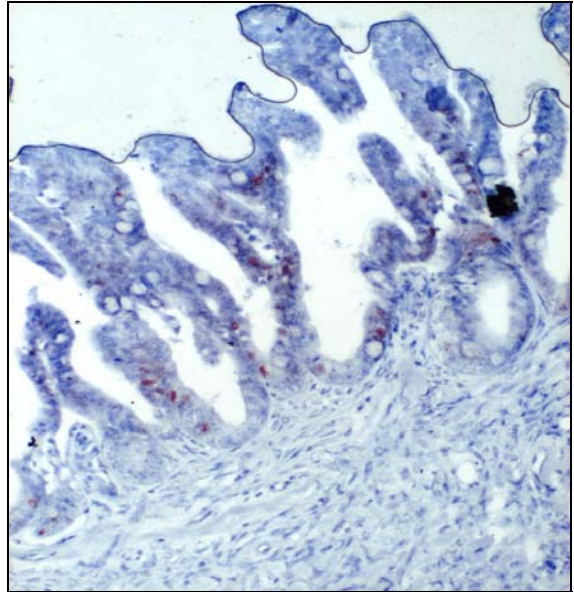
Resim 4.1: Benign müsinöz tümörde survivin negatifliği



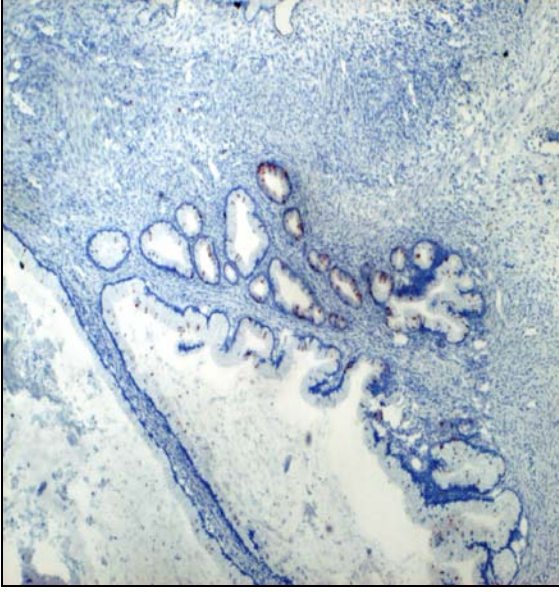
Resim 4.2: Benign müsinöz tümörde siklin D1 negatifliği



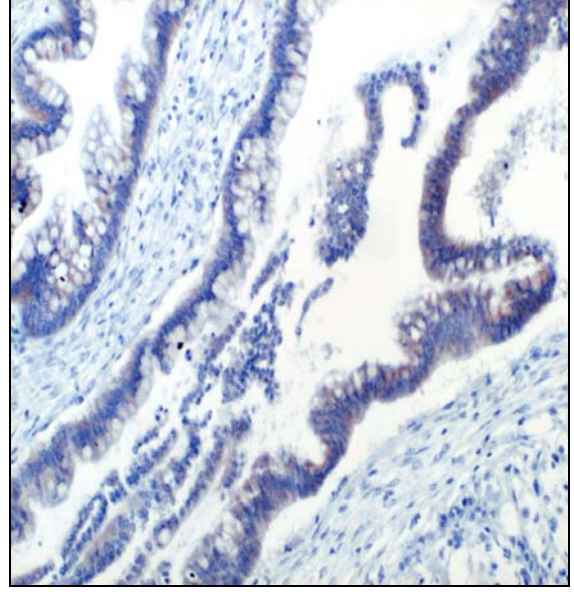
Resim 4.3: Benign müsinöz tümörde cerb-B2 negatifliği



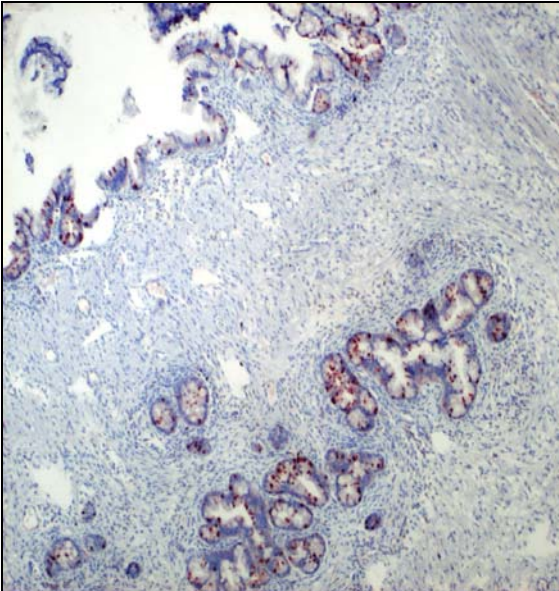
Resim 4.4: Borderline musinöz tümörde survivin nükleer boyanması



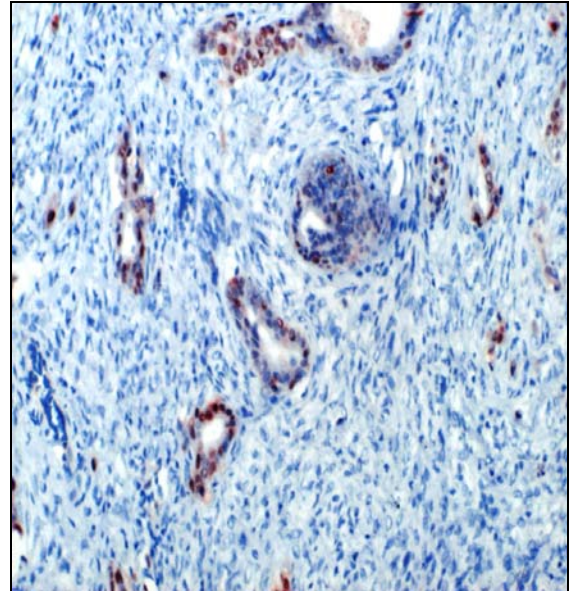
Resim 4.5: Borderline musinöz tümörde siklin D1 nükleer boyanması



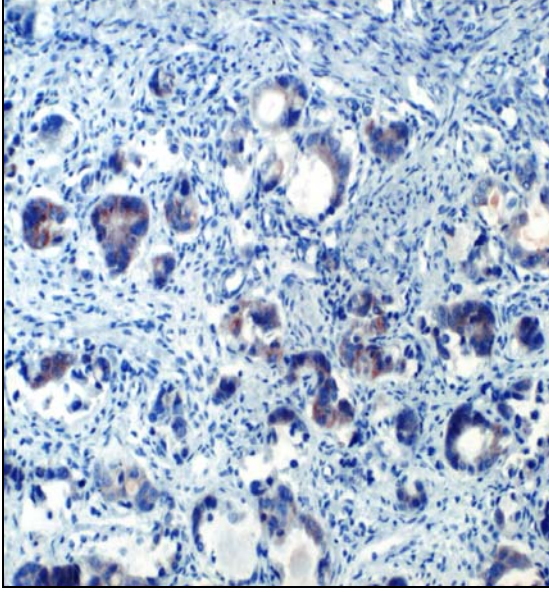
Resim 4.6: Borderline musinöz tümörde cerbB-2 boyanması



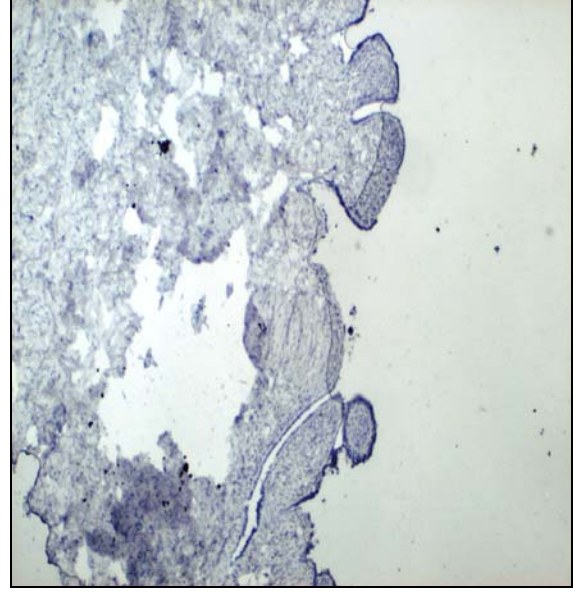
Resim 4.7: Müsinöz karsinomda survivin nükleer boyanması



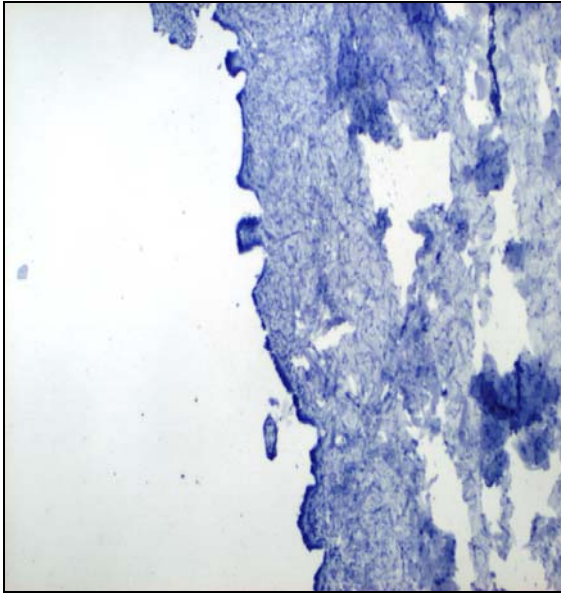
Resim 4.8: Müsinöz karsinomda siklin D1 nükleer boyanması



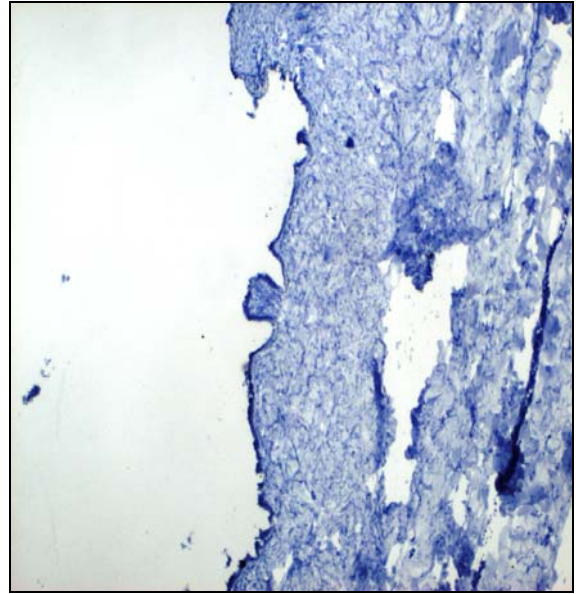
Resim 4.9: Müsinöz karsinomda cerbB-2 boyanması



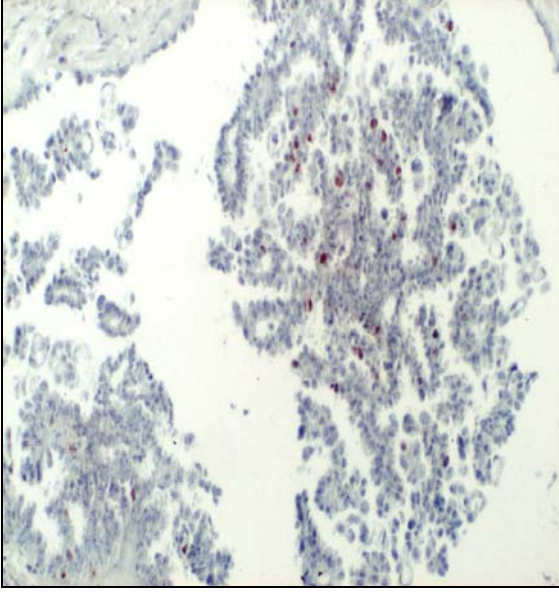
Resim 4.10: Benign seröz tümörde survivin negatifliği



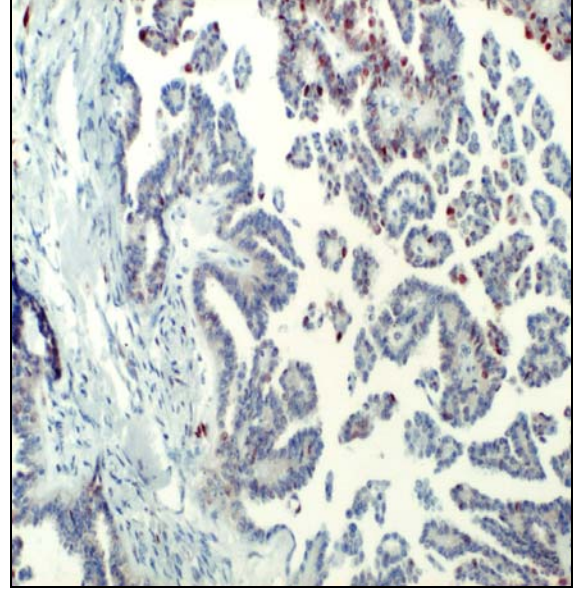
Resim 4.11: Benign seröz tümörde siklin D1 negatifliği



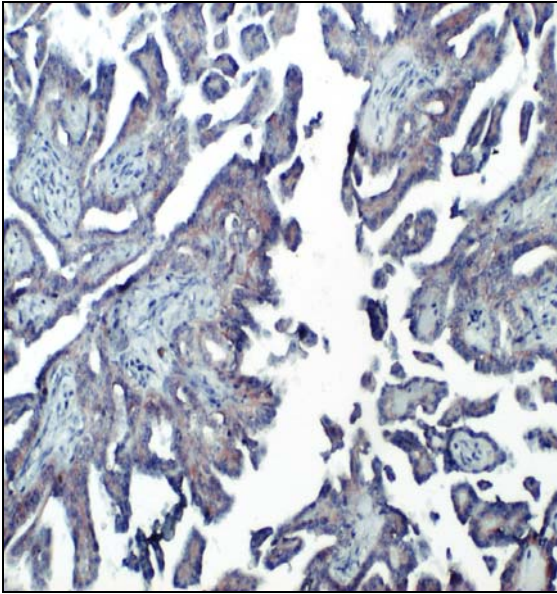
Resim 4.12: Benign seröz tümörde cerb-B2 negatifliği



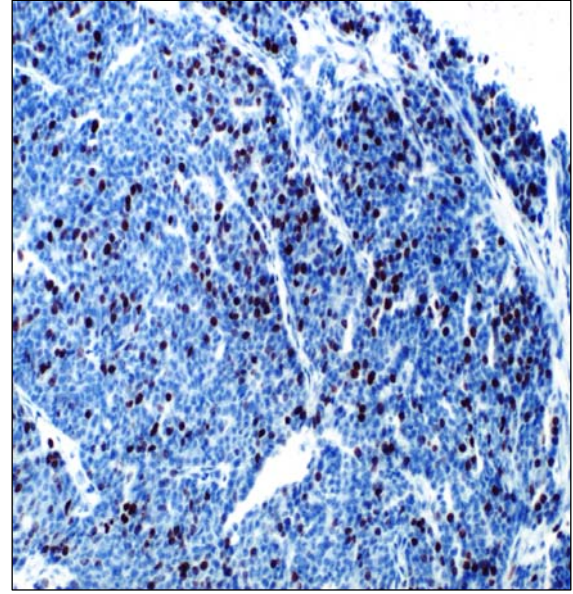
Resim 4.13: Borderline seröz tümörde survivin nükleer boyanması



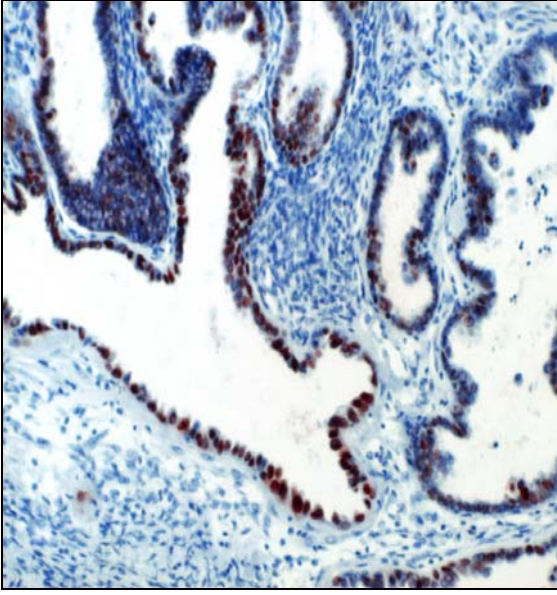
Resim 4.14: Borderline seröz tümörde siklin D1 nükleer boyanması



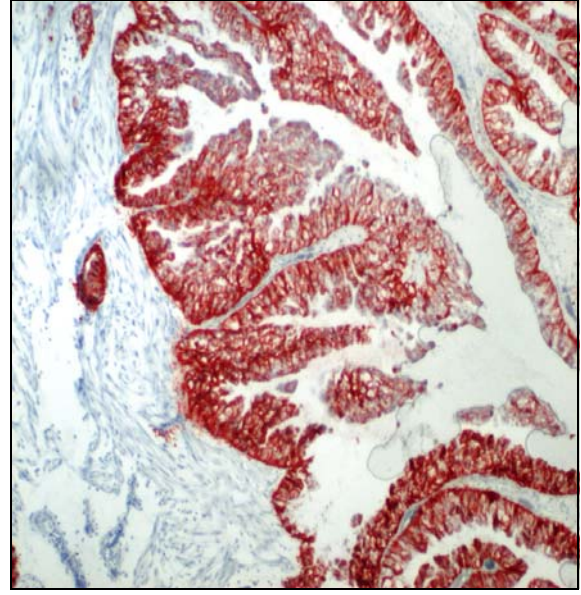
Resim 4.15: Borderline seröz tümörde cerbB-2 boyanması



Resim 4.16: Seröz karsinomda artmış survivin nükleer boyanması



Resim 4.17: Seröz karsinomda artmış siklin D1 nükleer boyanması



Resim 4.18: Seröz karsinomda cerbB-2 boyanması

5. TARTIŞMA

Over kanseri kadınlar arasında kanserden ölümün beşinci en sık nedenidir ve batı ülkelerinde en sık ölüme neden olan jinekolojik malignitedir (1). Son 30 yıldır bu hastalıkta ortalama yaşam süresindeki artışa rağmen, kür oranları hala çok düşüktür.

Overyan kanser mortalitesini azaltmadaki başarısızlığın nedeni patogenezi henüz tam olarak anlayamamış olmamızdan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle tümör biyoloji ve davranışını etkileyen moleküler değişiklikleri daha iyi anlamak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (39, 97, 98, 99). Over karsinomu gelişimindeki moleküler yolları belirlemek yeni tanısal yaklaşım ve tedavi yaklaşımlarını oluşturabilmek için önemlidir. Birçok moleküler model oluşturulmasına karşın hala karsinomların patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır.

Benign, borderline ve malign tanısı alan gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Malign tanısı alan grup ile benign ve borderline tanısı alan gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu. Benign ve borderline tanısı alan gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık mevcut değildi.

Kanser oluşumu ve gelişiminde apoptoz mekanizmasındaki bozukluklar önemli rol oynamaktadır. Apoptozis, değişik aktive ve inhibe edici faktörler tarafından sıkı kontrol altında tutulan önemli bir olaydır. Kanserde ise antiapoptotik proteinler aracılığıyla apoptozisin inhibisyonu söz konusudur. Survivin, bcl-2 ve diğer apoptozis inhibe eden proteinlerin (IAP) aksine farklılaşmasını tamamlamış normal yetişkin dokularda belirlenemeyen, ancak çeşitli kanser tiplerinde eksprese edilen bir proteindir. Diğer apoptozisi inhibe eden proteinlerde de (IAP) bulunan BIR (baculovirus IAP repeat) bölgesi ile kaspazlara bağlanarak etkisini göstermektedir. Yapılmış birçok çalışmada çeşitli solid tümörlü hastalardaki kötü prognozun survivin ekspresyonu ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir. Survivin nukleusta sentez edilip sitoplazmaya aktif olarak salınmaktadır.

Çalışmamızda benign seröz tümör ve borderline seröz tümör arasında survivin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,005$). Borderline seröz tümör ve seröz karsinomlar arasında survivin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,001$). Benign müsinöz tümör ve borderline müsinöz tümör arasında survivin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu

($p=0,001$). Borderline müsinöz tümör ve müsinöz karsinomlar arasında survivin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,001$). Benign seröz tümör ve benign müsinöz tümör arasında survivin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$). Borderline seröz tümör ve borderline müsinöz tümör arasında survivin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,005$). Seröz karsinomlar ve müsinöz karsinomlar arasında survivin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$). Seröz ve müsinöz tümörlerde benign lezyonlardan malign lezyonlara doğru gidildikçe survivin pozitif olgu sayısında artış görülmüştür.

Bizim çalışmamızda seröz ve müsinöz karsinomlarda derece I, derece II, derece III ve evre I, evre II, evre III arasında survivin yaygınlık ve şiddet boyanmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Müsinöz ve seröz benign, borderline ve karsinom olguları karşılaştırıldığında survivin pozitifliği açısından histopatolojik tipler arasında farklılık saptanmadı. Literatürde survivin ve epitelyal over tümörleri prognostik faktörleri arasındaki ilişkiye değinen farklı sonuçlar mevcuttur. Bunlardan bazıları şöyledir;

Primer over karsinomlarında survivin protein ekspresyonu ile ilgili yapılan birçok çalışmada bunun klinik rolu hakkında kesin bir sonuca varılamamıştır (100). Antiapoptotik bir protein olan survivinin malign tümörlerde artmış ekspresyonu beklenen bir sonuç iken yapılan bazı çalışmalarda malign tümörlerde survivin ekspresyonu düşük olarak bildirilmiştir. Malign tümörlerde beklenmeyen düşük survivin ekspresyonunun uygulanan teknik sebeplere, coğrafik dağılım yada genetik faktörlere bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Yoshida ve ark. (2001) yaptıkları çalışmada overin seröz adenokarsinomunda survivin nükleer boyanmasının diğer histopatolojik tiplere (clear ceel adenokarsinom) göre anlamlı ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir (100)

Bizim çalışmamızda survivin nükleer boyanmasında histopatolojik tipler arasında farklılık mevcut değildi.

Ferrandina ve ark. yaptıkları çalışmada 110 primer over karsinomu olan olguda sitoplazmik ve nükleer survivin ekspresyonunun prognostik öneminin olmadığını bildirmişlerdir (101).

2004 yılında Tringler ve ark. yaptıkları 42 seröz over tümörü olgusundaki çalışmada benign ve borderline seröz tümörlerde survivin nükleer boyanması daha belirgin iken malign tümörler de ise bu boyanmanın daha hafif olduğu belirtilmiştir. Karsinomlarda %42, benign/borderline tümörlerde %87 survivin nükleer boyanması tespit edilmiştir (102). Bizim çalışmamız bu çalışma ile uyumlu olmayıp benign lezyonlardan malign lezyonlara doğru gidildikçe survivin pozitif olgu sayısında artış görülmüştür.

Ma ve ark. 84 over kanseri, 39 benign over tümör ve 20 normal over dokusu olgularında 2004 yılında yaptıkları çalışmada survivin ekspresyonunun over kanserlerinde %63,1 benign over tümörlerinin %30,8'inde normal over dokusunda %0 olduğunu, klinik stage ve zayıf diferansiyasyon ile güçlü korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (103).

Yin ve ark. 2006 yılında yaptıkları çalışmada 21 borderline over tümörü, 38 seröz kistadenom ve 10 normal over dokusunu değerlendirmiş, survivin ekspresyonu seröz kistadenomlarda %76.3 tespit edilmiş ve istatistiksel olarak borderline tümörlerden daha fazla ekspresyonu olduğu görülmüştür. Survivin ekspresyonunun tümörün stage, histolojik grade ve lenf nodu metastazı ile pozitif korelasyonu bildirilmiştir (104).

2008 yılında Athanssiadou ve ark. 100 over karsinomu olgusunda yaptıkları çalışmada güçlü survivin ekspresyonunun artmış stage, artmış histolojik grade ve azalmış survi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir(105). Bizim çalışmamızda survivin ekspresyonunun artmış stage, artmış histolojik grade ile ilişkisi saptanmadı.

Sui ve ark. 103 epitelyal over tümörü vakasında yaptıkları çalışmada malign ve borderline tümörlerde survivin ekspresyonunun benign tümörlere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Survivin ekspresyonu benign tümörlerde %21.2, borderline tümörlerde %47.8, karsinomlarda %51.1 olarak bildirilmiştir (106). Bizim çalışmamız ile uyumlu olup benign lezyonlardan malign lezyonlara doğru gidildikçe survivin pozitif olgu sayısında artış görülmüştür.

Takai ve ark. yaptıkları çalışmada 26 over karsinomu ve 10 benign kistadenom olgusunda survivin ekspresyonunun benign over kistadenomlarında zayıf, karsinom olgularında ise nükleer ve sitoplazmik olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (107).

Siklin D1 aşırı salınımının karsinogenesisine katkısı olur (108). Bulgular siklin D1 salınımındaki defekt sonucu ovarian karsinom geliştiğini göstermiştir.(109,110). SD1 aşırı salınımının hızlı ilerleyen yumuşak doku sarkomları, baş-boyun, özefagiyal, meme ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (111-112).

Çalışmamızda benign seröz tümör ve borderline seröz tümör arasında siklin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,002$). Borderline seröz tümör ve seröz karsinomlar arasında siklin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$). Benign müsinöz tümör ve borderline müsinöz tümör arasında siklin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,012$). Borderline müsinöz tümör ve müsinöz karsinomlar arasında siklin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$). Benign seröz tümör ve benign müsinöz tümör arasında ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$). Borderline seröz tümör ve borderline müsinöz tümör arasında siklin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$). seröz karsinomlar ve müsinöz karsinomlarda arasında siklin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$).

Kusume ve ark. immunhistokimyasal teknikle hücre döngüsünün G1 fazında anormal protein üretimi olan 59 over kanserli hastayı değerlendirilmiş ve en az bir bozukluk p 16-siklin D1 /CDK4-pRB olduğu, bununda normal G1 fazında olanlara göre önemli ölçüde kötü klinik sonuçları olduğunu göstermiştir (113).

Geniş hasta serileri ile yapılmış 2 çalışmada SD1 ekspresyonu Western blot tekniği ile değerlendirilmiş malignensi ve rekürrens ile alakasının çok güçlü olduğu gösterilmiştir (114,115).

Bizim çalışmamızda seröz ve müsinöz karsinomlarda SD1 ekspresyonu çok belirgindi. Benign tümör ve karsinomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut iken borderline tümörler ile karsinom olguları arasında SD1 yaygınlık ve şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Seröz ve müsinöz karsinomlarda derece I, derece II, derece III ve evre I, evre II, evre III arasında SD1 yaygınlık ve şiddet boyanmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Müsinöz ve seröz benign, borderline ve karsinom olguları karşılaştırıldığında SD1 pozitifliği açısından histopatolojik tipler arasında farklılık saptanmadı. Literatürde SD1 ve epitelyal over tümörleri prognostik faktörleri arasındaki ilişkiye değinen farklı sonuçlar mevcuttur. Bunlardan bazıları şöyledi;

Keisuke ve ark. yaptıkları çalışmada over kanserlerinde SD1'in %71 oranında artmış ekspresyonunu göstermişlerdir (116). Bizim çalışmamız ile uyumluydu.

Barbieri ve ark. 2004 yılında yaptıkları çalışmada SD1 güçlü ekspresyonunun over karsinomlarında kötü prognoz ve agresif tümör fenotipi ile yakından ilişkili ve yüksek derecede SD1 ekspresyonu gösteren tümörlü hastaların tüm sağ kalımlarının diğer hastalara göre daha düşük olduğu bildirmişlerdir (117).

Worsley ve ark. yaptıkları çalışmada 43 over kanseri olgusunda SD1'in artmış ekspresyonunu göstermiş ve SD1 artmış ekspresyonunun borderline ve iyi difarensiyasyonlu grade I tümörlerde bildirmişlerdir. Ancak artmış ekspresyonun histolojik tip, cerbB-2'nin artmış ekspresyonu ve östrojen reseptör varlığı ile doğrusal bir korelasyonunun olmadığını belirtmişlerdir (118).

Chen ve ark. 2005 yılında yaptıkları çalışmada seröz, müsinöz, endometroid, clear cell over karsinomlarında SD1'in artmış ekspresyonunun değerlendirilmiş ve histolojik subtipler arasında farklılık tespit etmemişlerdir (119). Bizim çalışmamızda da histolojik tipler arasında boyanma farklılığı mevcut değildi.

Çalışmamızda benign seröz tümör ve borderline seröz tümör arasında cerbB-2 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,006$). Borderline seröz tümör ve seröz karsinomlar arasında cerbB-2 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,001$). Benign müsinöz tümör ve borderline müsinöz tümör arasında cerbB-2 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,001$). Borderline müsinöz tümör ve müsinöz karsinomlar arasında cerbB-2 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,011$). Benign seröz tümör ve benign müsinöz tümör arasında cerbB-2 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı

farklılık mevcut değildi ($p>0,05$). Borderline seröz tümör ve borderline müsinöz tümör arasında cerbB-2 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$). Seröz karsinomlar ve müsinöz karsinomlarda arasında cerbB-2 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$). Seröz ve müsinöz tümörlerde benign lezyonlardan malign lezyonlara doğru gidildikçe cerbB-2 pozitif olgu sayısında artış görülmüştür.

Çalışmamızda seröz ve müsinöz karsinomlarda cerbB-2 ekspresyonu çok belirgin olup benign ve borderline tümörler ile arasında anlamlı farklılık mevcuttu.

Seröz ve müsinöz karsinomlarda derece I, derece II, derece III ve evre I, evre II, evre III arasında cerbB-2 yaygınlık ve şiddet boyanmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Müsinöz ve seröz benign, borderline ve karsinom olguları karşılaştırıldığında cerbB-2 pozitifliği açısından histopatolojik tipler arasında farklılık saptanmadı. Literatürde cerbB-2 ve epitelyal over tümörleri prognostik faktörleri arasındaki ilişkiye değinen farklı sonuçlar mevcuttur. Bunlardan bazıları şöyledir;

CerbB-2, Her-2 reseptörünü kodlayan onkogendir ve over kanserinde en çok çalışılan onkogenlerden biridir. cerbB-2 onkogeninin over kanserinde amplifikasyon oranı %8 ile 40 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (120). cerbB-2 protoonkogeninin büyüme faktörü reseptörü olarak fonksiyon gördüğü ve hücre diferansiasyon ve proliferasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. cerbB-2 aşırı ekspresyonu borderline tümörlerde geniş bir aralıkta değişen oranlarda bildirilmiştir. Eltabbakh'ın çalışmasında ise bu oran %21'dir. Diğer çalışmalar ile yine benzer olarak cerbB-2 aşırı ekspresyonu ile seröz borderline tümör progresyonu arasında ilişki bulunmamıştır (121,122).

Wu ve ark. tarafından yapılan çalışmada 7'si seröz nitelikteki 31 borderline tümör olgusunun hiçbirinde cerbB-2 gen amplifikasyonu veya proteinin aşırı ekspresyonu saptanmamıştır (123). Bizim çalışmamızda borderline tümörlerde artmış cerbB-2 ekspresyonu mevcuttu.

İyi tanımlanmış bir protoonkogen olan cerbB-2' nin artmış ekspresyonu over ve meme kanserlerinde agresiv davranış ve kötü prognozla ilişkili olarak bilinmektedir. CerbB-2 ekspresyonu over karsinomlarında, benign tümör ve normal over epiteline göre belirgin olarak

yüksektir. Ayrıca; ileri evre karsinom olgularında cerbB-2 ekspresyonu artmaktadır (124, 125, 126). Bizim çalışmamızda benign tümör ile karsinomlar arasında cerbB-2 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Ancak evre açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi.

Tanner ve ark'nın çalışmasında, tüm evrelerdeki over karsinomları göz önüne alındığında cerbB-2nin prognostik bir parametre olmadığı gösterilmiştir (127).

cerbB-2 ekspresyonu fazla olan over kanserlerinin kemoterapiye dirençli olduğu ve kötü yanıt verdiği kabul edilmektedir (126).

Matias ve ark. over karsinomlarının benign veya borderline tümörlerin progresyonu ile oluştuğunu ve cerbB-2 nin tümör progresyonunda rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (128). Over kanserlerinde; cerbB-2 gen ekspresyonu yanısıra, diğer genetik değişiklikler, tümörün biyolojik özellikleri ve kişisel faktörlerin birlikte etki gösterdiği ve prognozu belirlediği düşünülmektedir (129).

Mandai ve ark. nm 23-H1, nm 23-H2 ve cerbB-2 düzeylerinin over karsinomlarında benign tümörlerden daha yüksek olduğunu ve nm 23-H1 ile cerbB-2 ekspresyonu arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon bulunduğunu göstermiştir (124). cerbB-2 aşırı ekspresyonu erken evre over karsinomunda kötü prognostik faktördür.

O'Neill ve ark. düşük dereceli over kanseri ile kıyaslandığında cerbB-2 ekspresyonunun yüksek dereceli over karsinomunda daha yüksek oranda olduğunu ancak yine de çok az vakada kuvvetli ekspresyonun mevcut olduğunu tespit etmiştir (130). Bu nedenle, gerekli moleküler incelemeler tamamlandıktan sonra, cerbB-2 proteini metastatik meme kanserinde olduğu gibi over karsinomunda da terapötik bir hedef haline gelebilir (131, 132).

Eltabbakh ve diğerlerinin (133) overin borderline tümörlerinde p53 ve cerbB-2 ekspresyonunu araştırdığı çalışmalarında tüm borderline tümörlerin %20-25'inde her iki işaretleyicinin aşırı ekspresyonu saptanmıştır. Bu aşırı ekspresyon özellikle seromüsinöz tip borderline tümörlerde ve ileri evre olgularda belirgindir. Bu iki işaretleyicinin koekspresyonu vakaların %9,5'inde saptanmıştır ancak aralarında belirgin bir korelasyon veya ekspresyonları ile mikroinvazyon, rekürrens veya sağkalım arasında ilişki bulunmamıştır. Normal overlerde veya kistadenomlarda ekspresyon saptanmamıştır. CerbB-2 ekspresyonu evre 3 tümörlerde evre 1 gruba oranla belirgindir. Diğer bir çalışmada ise borderline tümörlerin %50'sinde

cerbB-2 ekspresyonu saptanmış ancak bu bulgu malignite belirteci olarak değerlendirilmemiştir (134).

Wang ve ark. normal over yüzey epitelinde cerbB-2 proteininin zayıf pozitifliğini ve yüzey inklüzyon kist epitelinde daha kuvvetli ekspresyonunu tespit etmişlerdir (135). Tüm benign over tümörlerinde, borderline tümörlerde ve over karsinomlarının %68.4'ünde pozitifite saptayarak erken evre epitelyal over karsinogenezinde cerbB-2 proteininin ekspresyonunun artışı sonucunu bildirmişlerdir. Özetle; literatürde borderline tümörlerde bildirilmiş cerbB-2 ekspresyon oranları (sitoplazmik veya membranöz) %0 ile %50 arasında değişmektedir (133, 132, 136, 137).

Bizim çalışmamız ile uyumlu olarak, Rubin ve ark. evre, histolojik tip ve grade ile cerbB-2 arasında bir ilişki saptamamışlardır (138).

6. SONUÇLAR

1- Benign grupta ortalama tümör boyutu 10,9 cm iken, borderline grupta boyut ortalama 12,9 cm, malign grupta 13,8 cm idi. Boyutlar arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

2- Benign tanısı alan olguların yaşları 13-94 arasında (ortalama 45, 86), borderline tanısı alan olguların yaşları 17-77 arasında (ortalama 44, 86), malign tanısı alan olguların yaşları 16-84 arasında (ortalama 53, 22) idi. Malign tanısı alan grup ile benign ve borderline tanısı alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,008$, $p=0,011$).

3-Benign seröz tümör ve borderline seröz tümör arasında survivin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,005$).

4-Borderline seröz tümör ve seröz karsinomlar arasında survivin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,001$).

5-Benign müsinöz tümör ve borderline müsinöz tümör arasında survivin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,001$).

6-Borderline müsinöz tümör ve müsinöz karsinomlar arasında survivin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,001$).

7-Benign seröz tümör ve benign müsinöz tümör arasında survivin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$).

8-Borderline seröz tümör ve borderline müsinöz tümör arasında survivin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,005$).

9-Seröz karsinomlar ve müsinöz karsinomlarda arasında survivin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$).

10- Karsinom olgularında survivin ile evre ve derece karşılaştırıldı. Hiçbir parametre ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

11-Benign seröz tümör ve borderline seröz tümör arasında siklin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,002$).

12-Borderline seröz tümör ve seröz karsinomlar arasında siklin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$).

13-Benign müsinöz tümör ve borderline müsinöz tümör arasında siklin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,012$).

14- Borderline müsinöz tümör ve müsinöz karsinomlar arasında siklin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$).

15-Benign seröz tümör ve benign müsinöz tümör arasında ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$).

16-Borderline seröz tümör ve borderline müsinöz tümör arasında siklin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$).

17-Seröz karsinomlar ve müsinöz karsinomlarda arasında siklin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$).

18- Karsinom olgularında siklin D1 ile evre ve derece karşılaştırıldı. Hiçbir parametre ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

19-Benign seröz tümör ve borderline seröz tümör arasında cerbB-2 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,006$).

20-Borderline seröz tümör ve seröz karsinomlar arasında cerbB-2 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,001$).

21-Benign müsinöz tümör ve borderline müsinöz tümör arasında cerbB-2 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,001$).

22-Borderline müsinöz tümör ve müsinöz karsinomlar arasında cerbB-2 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,011$).

23-Benign seröz tümör ve benign müsinöz tümör arasında cerbB-2 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$).

24-Borderline seröz tümör ve borderline müsinöz tümör arasında cerbB-2 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$).

25-Seröz karsinomlar ve müsinöz karsinomlarda arasında cerbB-2 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$).

26-Seröz ve müsinöz tümörlerde benign lezyonlardan malign lezyonlara doğru gidildikçe cerbB-2 pozitif olgu sayısında artış görülmüştür.

27- Karsinom olgularında cerbB-2 ile evre ve derece karşılaştırıldı. Hiçbir parametre ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

7. ÖZET

Bu çalışmada 153 primer seröz ve müsinöz over tümörü olgusunda yaş, tümör çapı ve sağ yada sol overde yerleşim parametrelerinin tespiti sonrasında 60 olgunun ameliyat materyallerinde survivin, siklin D1, cerbB-2'nin immunhistokimyasal ekspresyonları incelenmiştir. Benign, borderline ve malign gruplar arasında ekspresyon farklılıkları yanısıra; malign grupta evre, derece gibi prognostik faktörlerle ilişkisi araştırılmıştır.

Benign lezyonlardan malign lezyonlara doğru gidildikçe survivin ve cerbB-2 pozitif olgu sayısındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p=0,001$, $p=0,004$).

Karsinom olgularında survivin, siklin D1 ve cerbB-2 ekspresyonları ile evre ve derece karşılaştırıldı. Hiçbir parametre ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Survivin ve cerbB-2 boyanma yaygınlığı ve şiddeti seröz ve müsinöz borderline tümör ile karsinomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Ancak siklin D1 boyanma yaygınlığı ve şiddeti seröz ve müsinöz borderline tümör ile karsinomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

Survivin, siklin D1 ve cerbB-2 pozitifliği yönünden seröz tümörler ile müsinöz tümörler arasındaki fark anlamlı bulunmadı.

Bizim bulgularımız over kanserinin biyolojik potansiyelini belirlemede survivin, siklin D1 ve cerbB-2'nin güçlü belirleyiciler olduğunu ve bu belirleyicilerin agresiv gidişi belirlemede yararlı olabileceğini göstermiştir.

8. ABSTRACT

In the present study, we examined parameters such as age, size of tumours, right-left side location in 154 primary serous and mucinous ovarian tumour. Furthermore, immunohistochemical expression of survivin, cerbB-2 was examined in surgical material of 60 cases with ovarian primary serous and mucinous tumor and determined to differences for expression between benign, borderline and malign groups. Also we examined association between prognostic factors and stage, grade in malign group.

From benign lesions towards malign lesions, increase of survivin, cyclin D1 and cerbB-2 positive cases was found statistically significant ($p=0,001$, $p=0,003$, $p=0,004$).

Immunohistochemical expressions of survivin, cyclin D1 and cerbB-2 was compared with stage and grade in carcinomatous cases and no significant difference was found ($p>0,05$).

There was significant differences between borderline and malign tumors about widespread and intensity of survivin and cerbB-2 expressions. However, there was no significant difference between borderline and malign tumors about widespread and intensity of cyclin D1.

No statistically significant relation could be established between serous and mucinous tumors about immunohistochemical expressions of survivin, cyclin D1 and cerbB-2.

Our findings indicated survivin, cyclin D1, cerbB-2 as strong indicators of biological potential of ovarian cancer and useful in the assessment of aggressive progress.

9. KAYNAKLAR

- 1- Jemal A, Thomas A, Murray T. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-47.
- 2- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005, 55:74-108
- 3- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Cancer statistics, *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 15-36
- 4- Singer G, Kurman RJ., Diverse tumorigenic pathways in ovarian serous carcinoma, *Am. J Pathol* 2002, 160: 1223-1228
- 5- Colombo N, Van Gorp T, Parma G, Amant F, Gatta G, Sessa C, Vergote I. Ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 60: 159-179.
- 6- Özkal S, Tuna B, Koyuncuoğlu M, Şengiz S, Özen E, Uslu T.; Epitelial over tümörleri ile bcl-2, nm 23 ve c-erbB-2 ekspresyonları arasındaki ilişki *Cerrahpaşa J Med* 2002;33:79-85.
- 7- In ovarian cancer the prognostic influence of HER2/neu is not dependent on the CXCR4/SDF-1 signalling pathway. Pils D, Pinter A, Reibenwein J, Alfan A, Horak P, Schmid BC, Hefler L, Horvat R, Reinthaller A, Zeillinger R, Krainer M. *Br J Cancer*. 2007 Feb 12;96(3):485-91. Epub 2007 Jan 23.
- 8- Hengstler JG, Lange J, Kett A, Dornhöfer N, Meinert R, Arand M, Knapstein PG, Becker R, Oesch F, Tanner B. Contribution of c-erbB-2 and topoisomerase IIalpha to chemoresistance in ovarian cancer. *Cancer Res*. 1999 Jul 1;59(13):3206-14
- 9- D'Andrilli G, Kumar C, Scambia G, Giordano A .Cell cycle genes in ovarian cancer: steps toward earlier diagnosis and novel therapies. *Clin Cancer Res*. 2004 Dec 15;10(24):8132-41
- 10- Takai N, Miyazaki T, Nishida M, Nasu K, Miyakawa I. Expression of survivin is associated with malignant potential in epithelial ovarian carcinoma. *Int J Mol Med*. 2002 Aug;10(2):211-6
- 11- Tringler B, Lehner R, Shroyer AL, Shroyer KR. Immunohistochemical localization of survivin in serous tumors of the ovary. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2004 Mar;12(1):40-3.

- 12- Clement PB. Histology of the Ovary. Histology for Pathologists. Ed Stephen S. Stenberg. 2th ed., p929-59 Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997
- 13- Goldberg S, Genitoüriner Sistem, Klinik Anatomi, Ed Stephen Goldberg, Yayın editörü:Arif Nihat Dursun, Çeviri:Mehmet Türker , sayfa 124-25, 2001
- 14- Dere F. Anatomi, Yazar:Fahri Dere, 4.baskı, sayfa:699, Adana,1996
- 15- Jungueira LC, Carneiro J, Kelley RO, Dişi Üreme Sistemi. Temel Histoloji, Ed L.Carlos Jungueira,Jose Carneiro, Robert O.Kelley, Çeviri Editörü:Yener Aytekin, Çeviren:E. Gürsoy, 7th ed, sayfa 517-26, İstanbul, 1993
- 16- Clement PB, Anatomi and Histology of the ovary,chapter 15, Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Ed Kurman RJ. 5th ed., p649-673 Springer,New York, 2002
- 17- Bukovsky A, Caudle MR, Svetlikova M and Upadhyaya NB. Origin of germ cells and formation of new primary follicles in adult human ovaries. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004; 2: 20.
- 18- Riman T, Persson I, Nilsson S. Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 695-707.
- 19- Zaloudek C: Tumors of the female genital tract: Diagnostic histopathology of tumors. Second ed. Fletcher CDM, Second Churchil Livingstone Press, Volume I, Chapter 13, 2000, S.567-568.
- 20- Lee KR, Tavassoli FA, Prat J, Dietel M, Gersell DJ, Karseladze Al, Hauptmann S, Rutgers J,Russel P, Buckley CH, Pisani P, Scwartz P, Goldgar DE, Silva E, Caduff R, Kubik-Huch RA: Surface epithelial-stromal tumours: World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of Breast and Female Genital Organs. Tavassoli FA and Devilee P(ed) IARC, Lyon, 2003, S. 117-145.
- 21- Chi DS, Liao BJ, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, Hoskins WJ: Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology* 82:532-537, 2001.
- 22- Crispens MA, Bodurka D, Deavers M, Lu K, Silva EG and Gershenson DM: Response and survival in patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential. *Obstretric Gynecology* 99:3-10,2002.

- 23- Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the ovary and peritoneum. In: Kleihues P, Sobin LH. World Health Organization Classification of Tumor Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, France : Lyon, IARC pres, 2003: 113-130.
- 24- Seidman RE, Young RH, Clement PB: Surface epithelial tumors GAZI
- 25- Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 3-10.
- 26- Lu KH, Cramer DW, Muto MG, Li EY, Niloff J, Mok SC. A population-base study of BRCA1 and BRCA2 mutations in jewish women with epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 34-37.
- 27- Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al: Cancer risk in mutation carriers of DNA mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 81:214-218, 1999
- 28- Prat J, Ribe A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol* 2005; 36:861-870.
- 29- Whittemore AS, Harris R, Itnyre J: Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 US case-control studies. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1184–1203
30. Altinoz MA, Korkmaz R: NF-kappaB, macrophage migration inhibitory factor and cyclooxygenaseinhibitions as likely mechanisms behind the acetaminophen- and NSAID-prevention of the ovarian cancer. *Neoplasma* 51:239-247, 2004
31. Ness RB, Cottreau C: Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:1459-1467, 1999.
- 32- Purdie D, Gren A, Bain C. Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer: an Australian case-control study. *Int J Cancer* 1995; 62: 678-684.
- 33- Rosai J; Female reproductive system, chapter 19, in Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, ed Rosai J. St: Mosby 9 th ed, 2004, p 1659-1681
- 34- Seidman JD, Russell P, Kurman RJ. Surface Epithelial Tumors of the Ovary. Kurman RJ. In: Blaustein's pathology of the female genital tract. 5th Ed. New York, Springer-Verlag, 2002; 791-863.

- 35- Pan SY, Ugnat A, Mao Y, When SW, Johnson KC. Association of cigarette smoking with the risk of ovarian cancer. *Int J Cancer* 2004; 111: 124-130.
- 36- Modugno F; Ovarian Cancer and High-Risk Women Symposium Presenters. Ovarian cancer and high-risk women-implications for prevention, screening, and early detection. *Gynecol Oncol.* 2003 Oct;91(1):15-31. Review. Erratum in: *Gynecol Oncol.* 2004 Feb;92(2):731.
- 37- Moysich KB, Mettlin C, Piver MS, Natarajan N, Menezes RJ and Swede H. Regular Use of Analgesic Drugs and Ovarian Cancer Risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* Vol. 10, 903-906, August 2001
- 38- Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, Coogan PF, Strom BL, Zauber AG, Stolley PD and Shapiro S. A Case-Control Study of Analgesic Use and Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* Vol. 9, 933-937, September 2000.
- 39- Nnene IO, Nieto JJ, Crow JC, Sundaresan M, MacLean AB, Perrett CW, Hardiman P. Cell cycle and apoptotic proteins in relation to ovarian epithelial morphology. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 247-251.
- 40- Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumors and the ovarian surface epithelium dogma: does the emperor have no clothes? *Gynecol Oncol.* 1999 Mar;72(3):437-42. Review.
- 41- Feeley KM, Wells M. Precursor lesions of ovarian epithelial malignancy. *Histopathology.* 2001 Feb;38(2):87-95
- 42- Clement PB: *Histology of the ovary : Histology for pathologist.* Second ed. Sternberg SS. Lippincot-Raven Pres, 1997, S. 929-936.
- 43- Fatalla MF : Incessant ovulation-A factor in ovarian neoplasia. *Lancet* 163,1971.
- 44- Sagara RAM, Andrade LALA, Martinez EZ, Pintos GA, Syrjanen KJ, Derchain SFM. P53 and bcl-2 as prognostic predictors in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 720-727.
- 45- Sengupta PS, McGown AT, Bajaj V, Blackhall F, Swindell R, Bromley M. P53 and related proteins in epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2317-2328.

- 46- International Federation of Gynecology and Obstetrics: classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 50:1-7,1971.
- 47- Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Akiyama F, Silverberg S. Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 893-901
- 48- Mayr D, Diebold J. Grading of ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19: 348-353.
- 49- Silverberg S. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19: 7-15.
- 50- Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, Hoskins WJ. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 532-537.
- 51- Obermair A, Fuller A, Lopez-Varele E, Gorp T, Vergote I, Eaton L, Fowler J, Quinn M, Hammond I. A new prognostic model for FIGO stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Onco* 2007; 104: 607-611.
- 52- Agarwal R, Kaye SB. Prognostic factors in ovarian cancer: how close are we to a complete picture? *Ann Oncol* 2005; 16: 4-6.
- 53- Meyer T, Rustin GJ. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 1535-1538.
- 54- Chudecka-Glaz A, Rzepka-Gorska I, Kosmider M. Age at diagnosis and other prognosticators in epithelial ovarian cancers. *Int J Gynaecol Obstet* 2002, 78: 65-67.
- 55- Scully ER, Clement PB, Young HR; Ovarian surface epithelial-stromal tumors, chapter 54, in Sternberg's *Diagnostic Surgical Pathology*, ed Stacey E. Mills, 4th ed, 2004; p2543-2578 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- 56- Welsh JB, Zarrinkar PP, Sapinoso LM, Kern SG, Behling CA, Monk BJ, Lockhart DJ, Burger RA and Hampton GM. Analysis of gene expression profiles in normal and neoplastic ovarian tissue samples identifies candidate molecular markers of epithelial ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 January 30; 98(3): 1176–1181.
57. Serov SF, Scully RE, Sobin LH. *International Histologic Classification of Tumours*. No. 9. *Histological Typing of Ovarian Tumours*. World Health Organization: Geneva, 1973

- 58- Hart WR. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol* 2005; 18: 33-50.
- 59- Longacre TA, Mc Kenney JK. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors) outcome-based study of 276 patients with long term (5 year) follow up. 2005 *Am J Surg Pathol* 29: 707-7
- 60- Deavers MT, Gershenson DM, Tortolero-Luna G, et al. Micropapillary and cribriform patterns in ovarian serous tumors of low malignant potential: a study of 99 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:1129–1141
- 61- Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol* 2000;31: 539-57
- 62- Tavassoli FA, Serous tumors of low malignant potential with early stromal invasion (serous LMP with microinvasion) *Mod Pathol* 1988 1:407-414
- 63- Mooney J, Silva E, Tornos C, et al. Unusual features of serous neoplasms of low malignant potential during pregnancy. *Gynecol Oncol* 1997;65:30–35
- 64- Bell DA, Scully RE: Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: report of 21 cases. 1990; *Hum Pathol* 21: 394-403
- 65- Ayhan A, Guven ESG, Guven S, Kucukali T. Recurrence and prognostic factors in borderline ovarian tumors. *Gynecol Onco* 2005; 98: 439-445.
- 66- Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors: histologic features and prognosis. *Cancer* 1988; 62: 2212–2222
- 67- Sieben NL, Roemen GMJM. Clonal analysis favours a monoclonal origin for serous borderline tumours with peritoneal implants. *J of Pathol* 2006; 210: 405-411
- 68- Tan LK, Flynn SD, Carcangiu ML. Ovarian serous borderline tumors with lymph node involvement. *Am J Surg Pathol* 1994;18:904–912
- 69- Clevent PB, Young RH, Hyperplastic mesothelial cells within abdominal lymph nodes: mimic of metastatic ovarian carcinoma and serous borderline tumor; a report of two cases associated with ovarian neoplasms. *Mod Pathol*, 1996 ,9: 879-886
- 70- Kumar V, Abbas A.K, Fausto N; The female genital tract, chapter 22, in Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th ed, p1059-1118, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005.

- 71- Boger-Megiddo I, Weiss NS. Histologic subtypes and laterality of primer epithelial ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 80-83.
- 72- Daniel F, Hayes and Ann D. Thor. C-erbB-2 in breast cancer: development of a clinically useful markers. *Seminars in Oncology*. 2002; 29:231-245.
- 73- Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, Symmans WF, Pusztai L, Bloom KJ. The HER-2/neu gene and protein in breast cancer 2003. *The Oncologist*. 2003; 8:307-325.
- 74- Hanna W. Testing for HER2 status. *Oncology*. 2001; 61:22-30.
- 75- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
- 76- McCormick F. Signalling networks that cause cancer. *Trends Cell Biol* 1999; 12: 53-56
- 77- Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signaling. *Nature* 2001;411: 355-364.
- 78- Powsen T, Raina M, Nash P. Interaction domains: From simple binding events to complex cellular behavior. *FEBS Letters* 2002; 513: 2-10
- 79- Kuzey GM, Özdamar SO, Zergeroğlu S. Temel patoloji, Ankara-İstanbul: Güneş Kitabevi; 2007 s.723-42.
- 80- SK Rayala, AH Talukder, S Balasenthil, R Tharakan, CJ Barnes, R Wang, M Aldaz, S Khan R Kumar. p21 activated kinase 1 regulation of estrogen receptor-alfa activation involves serine 305 activation linked with serin 118 phosphorylation, *Cancer Res* 2006; 66 (3) 1694-1701
- 81- RA Wang, H Zang, S Balasenthil, D Medina, R Kumar. Pak1 hyperactivation is sufficient for mammary gland tumor formation. *Oncogene* 2006; 25 (20):2931-6.
- 82- Otterbach F, Bankfalvi A, Bergner S, et al. Cytokeratin 5/6 immunohistochemistry assists the differential diagnosis of atypical proliferations of the breast. *Histopathology* 2000; 37: 232-40.
- 83- Baldin V, Lukas J, Marcote MJ, et al. Cyclin D1 is a nuclear protein required for cell cycle progression in G1. *Genes Dev* 1993; 7: 812-21.
- 84- Shoker BS, Sloane JP. DCIS grading schemes and clinical implications. *Histopathology* 1999; 35: 393-400.

- 85- Fantl V, Richardson MA, Smith R, et al. Gene amplification on chromosome band 11q13 and oestrogen receptor status in breast cancer. *Int J Cancer* 1990; 26: 423-9.
- 86- Leong ACK, Hanby AM, Potts HWW, et al. Cell cycle proteins do not predict outcome in grade I infiltrating ductal carcinoma of the breast. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 2000; 89: 26-31.
- 87- Umekita Y, Ohi Y, Sagara Y, et al. Overexpression of cyclin D1 predicts for poor prognosis in estrogen receptor-negative breast cancer patients. *Int J Cancer* 2002; 98: 415-418.
- 88- Van Diest PJ, Michalides RJAM, Jannink I, et al. Cyclin D1 expression in invasive breast cancer: correlations and prognostic value. *Am J Pathol* 1997; 150: 705-711.
- 89- Moinfar F, Man YG, Lininger RA, et al. Use of keratin 34±E12 as an adjunct in the diagnosis of mammary intraepithelial neoplasia-ductal type-benign and malignant intraductal proliferations. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1048-1058.
- 90- Henry JA, Hennessy C, Levet DL, et al. Int-2 amplification in breast cancer: Association with decreased survival and relationship to amplification of c-erbB2 and c-myc. *Int J Cancer* 1993; 53: 774-780.
- 91- Hwang TS, Han HS, Hong YC, et al. Prognostic value of combined analysis of cyclin D1 and estrogen receptor status in breast cancer patients. *Pathol Int* 2003; 53: 74-80.
- 92- Arnold A, Papanikolaou A. Cyclin D1 in breast cancer pathogenesis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4215-24.
- 93- Gillett C, Fantl V, Smith R, et al. Amplification and overexpression of cyclin D1 in breast cancer detected by immunohistochemical staining. *Cancer Res* 1994; 54: 1812-1817.
- 94- Michalides R, Hageman P, van Tinteren H, et al. A clinicopathological study on overexpression of cyclin D1 and of p53 in a series of 248 patients with operable breast cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 728-34.
- 95- Nomura AMY, Lee J, Kolonel LN, et al. Breast cancer in two populations with different levels of risk for the disease. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 496-502.
- 96- Dario C. Altieri. Survivin in apoptosis control and cell cycle regulation in cancer. *Progress in Cell Cycle Research*, Vol. 5, 447-452, (2003)

- 97- Berker B, Dunder I, Ensari A, Cengiz SD. Prognostic value of p53 accumulation in epithelial ovarian carcinomas. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266: 205-209.
- 98- Cho EY, Choi Y, Chae SW, Sohn JH, Ahn GH. Immunohistochemical study of the expression of adhesion molecules in ovarian serous neoplasms. *Pathol Int* 2006; 56: 62-70.
- 99- Khalifeh I, Munkarah AR, Schimp V, Morris R, Lawrence D, Ali-Fehmi R. The impact of C-kit and Ki-67 expression on patients prognosis in advanced ovarian serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24: 228-234.
- 100- Yoshida H, Ishiko O, Sumi T, Matsumoto Y, Ogita S. Survivin, bcl-2 and matrix metalloproteinase-2 enhance progression of clear cell- and serous-type ovarian carcinomas. *Int J Oncol.* 2001 Sep;19(3):537-42.
- 101- Ferrandina G, Legge F, Martinelli E, Ranelletti FO, Zannoni GF, Lauriola L, Gessi M, Gallotta V, Scambia G. Survivin expression in ovarian cancer and its correlation with clinico-pathological, surgical and apoptosis-related parameters. *Br J Cancer.* 2005 Jan 31;92(2):271-7.
- 102- Tringler B, Lehner R, Shroyer AL, Shroyer KR. Immunohistochemical localization of survivin in serous tumors of the ovary. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2004 Mar;12(1):40-3.
- 103- Ma XY, He FX, Wu SF, Lu YP, Ma D. [Expression of survivin in ovarian epithelial carcinoma and its correlation with expression of Fas and FasL]. *Ai Zheng.* 2004 Feb;23(2):173-6. Chinese.
- 104- Yin RT, Peng ZL, Yang KX, Kang DY. [Survivin expression in ovarian carcinoma]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2006 Mar;37(2):215-7, 233. Chinese.
- 105- Athanassiadou P, Grapsa D, Athanassiades P, Gonidi M, Athanassiadou AM, Tsipis A, Patsouris E. The prognostic significance of COX-2 and survivin expression in ovarian cancer. *Pathol Res Pract.* 2008;204(4):241-9. Epub 2008 Jan 2.
- 106- Sui L, Dong Y, Ohno M, Watanabe Y, Sugimoto K, Tokuda M. Survivin expression and its correlation with cell proliferation and prognosis in epithelial ovarian tumors. *Int J Oncol.* 2002 Aug;21(2):315-20.

- 107- Takai N, Miyazaki T, Nishida M, Nasu K, Miyakawa I. Expression of survivin is associated with malignant potential in epithelial ovarian carcinoma. *Int J Mol Med*. 2002 Aug;10(2):211-6.
- 108- Sherr CJ: Cancer cell cycles. *Science* 1996;274:1672-1677.
- 109- Worsely SD, Ponder BAJ, Davies BR: Overexpression of cyclin D1 in epithelial ovarian cancers. *Gynecol Oncol* 1997;64:189-195
- 110- Hung WC, Chai CY, Huang JS, Chuang LY: Expression of cyclin D1 and c-Ki-ras gene product in human epithelial ovarian tumors. *Hum Pathol* 1996;27:1224-1228.
- 111- Kim SH, Lewis JJ, Brennan MF, Woodruff JM, Dudas M, Cordon-Cardo C. Overexpression of cyclin D1 is associated with poor prognosis in extremity soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res*. 1998 Oct;4(10):2377-82.
- 112- Jin M, Inoue S, Umemura T, Moriya J, Arakawa M, Nagashima K, Kato H. Cyclin D1, p16 and retinoblastoma gene product expression as a predictor for prognosis in non-small cell lung cancer at stages I and II. *Lung Cancer*. 2001 Nov;34(2):207-18.
- 113- Kusume T, Tsuda H, Kawabata M, Inoue T, Umesaki N, Suzuki T, Yamamoto K. The p16-cyclin D1/CDK4-pRb pathway and clinical outcome in epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 1999 Dec;5(12):4152-7.
- 114- Barbieri F, Cagnoli M, Ragni N, Pedullà F, Foglia G, Alama A. Expression of cyclin D1 correlates with malignancy in human ovarian tumours. *Br J Cancer*. 1997;75(9):1263-8.
- 115- Barbieri F, Cagnoli M, Ragni N, Foglia G, Bruzzo C, Pedullà F, Alama A. Increased cyclin D1 expression is associated with features of malignancy and disease recurrence in ovarian tumors. *Clin Cancer Res*. 1999 Jul;5(7):1837-42.
- 116- Kurose K, Zhou XP, Araki T, Cannistra SA, Maher ER, Eng C. Frequent loss of PTEN expression is linked to elevated phosphorylated Akt levels, but not associated with p27 and cyclin D1 expression, in primary epithelial ovarian carcinomas. *Am J Pathol*. 2001 Jun;158(6):2097-106.
- 117- Barbieri F, Lorenzi P, Ragni N, Schettini G, Bruzzo C, Pedullà F, Alama A. Overexpression of cyclin D1 is associated with poor survival in epithelial ovarian cancer. *Oncology*. 2004;66(4):310-5.

- 118- Worsley SD, Ponder BA, Davies BR. Overexpression of cyclin D1 in epithelial ovarian cancers Overexpression of cyclin D1 in epithelial ovarian cancers. *Gynecol Oncol.* 1997 Feb;64(2):189-95.
- 119- Chen CH, Shen J, Lee WJ, Chow SN. Overexpression of cyclin D1 and c-Myc gene products in human primary epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2005 Sep-Oct;15(5):878-83
- 120- Schuijjer, M., Berns, E.M.J.J. (2003). TP53 and ovarian cancer. *Hum Mut*, 21:285-291.
- 121- Seidman, J.D., Frisman, D.M., Norris, H.J. (1990). Expression of HER-2/neu proto-oncogene in serous ovarian neoplasms. *Cancer*, 70:2857-2860.
- 122- Singleton, T.P., Perrone, T., Oakley, G. Niehans, G.A., Carson, L., Cha, S.S., Strickler, J.G. (1994). Activation of c-erbB-2 and prognosis in ovarian carcinoma: comparison with histologic type, grade, and stage. *Cancer* 73:1460-1466.
- 123- Eltabbakh, G.H., Belinson, J.L., Kennedy, A.W., Biscotti, C.V., Casey, G., Tubbs, R.R. (1997). p53 and HER-2/neu overexpression in ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol*, 65(2):218-224.
- 124- Mandai M, Konishi I, Koshiyama M, Mori T, Arao S, H, Okamura H, Nomura H, Hiai H, Fukumoto M. Expression of metastasis-related nm23-H1 and nm23-H2 genes in ovarian carcinomas: Correlation with clinicopathology, EGFR, c-erbB-2, and c-erbB-3 genes and sex steroid receptor expression. *Cancer Res* 1994; 54:1825-1830.
- 125- Harlozinska A, Bar JK, Sobanska E, Goluda M. p53, cerbB- 2 and p21ras expression in tumor effusion cells of patients with histopathologically different ovarian neoplasms. *Anticancer Res* 1997; 17: 3545-3552.
- 126- Hengstler JG, Lange J, Kett A, Dornhofer N, Meinert R, Arand M, Knapstein PG, Becker R, Oesch F, Tanner B. Contribution of c-erbB-2 and topoisomerase I α to chemoresistance in ovarian cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 3206-3214.
- 127- Tanner B, Kreutz E, Weikel W, Meinert R, Oesch F, Knapstein PG, Becker R. Prognostic significance of cerbB-2 mRNA in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 268-277.

- 128- Matias-Guiu X, Prat J. Molecular pathology of ovarian carcinomas. *Virchows Arch* 1998; 433: 103-111.
- 129- Katsaros D, Theillet C, Zola P, Louason G, Sanfilippo B, Isaia E, Arisio R, Giardina G, Sismondi P. Concurrent abnormal expression of erbB-2, myc and ras genes is associated with poor outcome of ovarian cancer patients. *Anticancer Res* 1995; 15: 1501-1510.
- 130- Santin, A.D., Zhan, F., Bellone, S., Palmieri, M., Cane, S., Bignotti, E., Anfossi, S., Gokden, M., Dunn, D., Roman, J.J., O'Brien, T.J., Tian, E., Cannon, M.J., Shaughnessy, J., Pecorelli, S. (2004). Gene expression profiles in primary ovarian serous papillary tumors and normal ovarian epithelium: identification of candidate molecular markers for ovarian cancer diagnosis and therapy. *Int J Cancer*, 112(1):14-25.
- 131- Santin, A.D., Zhan, F., Bellone, S., Palmieri, M., Cane, S., Gokden, M., Roman, J.J., O'Brien, T.J., Tian, E., Cannon, M.J., Shaughnessy, J., Pecorelli, S. (2004). Discrimination between uterine serous papillary carcinomas and ovarian serous papillary tumours by gene expression profiling. *Br J Cancer*, 90(9): 1814-1824.
- 132- Wu, Y., Soslow, R.A., Marshall, D.S., Leitao, M., Chen, B. (2004). Her-2/neu expression and amplification in early stage ovarian surface epithelial neoplasms. *Gynecol Oncol*, 95(3):570-575.
- 133- Van Haaften-Day, C., Russell, P., Boyer, C.M., Kerns, B.J., Wiener, J.R., Jensen, D.N., Bast, R.C., Hacker, N.F. (1996). Expression of cell regulatory proteins in ovarian borderline tumors. *Cancer*, 77(10):2092-2098.
- 134- Wang, D.P., Konishi, I., Koshiyama, M., Nanbu, Y., Iwai, T., Nonogaki, H., Mori, T., Fujii, S. (1992). Immunohistochemical localization of c-erbB-2 protein and epidermal growth factor receptor in normal surface epithelium, surface inclusion cysts, and common epithelial tumours of the ovary. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 421(5):393-400.
- 135- Heinrich, J.K., Bottcher-Luiz, F., Andrade, L.L., Davidson, S., Bonds, L., Stephens, J., Varella-Garcia, M. (2004). HER-2 and cancer antigen 125 evaluation in ovarian borderline tumors by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *Int J Gynecol Cancer*. 14(6):1078-85.

- 136- Kacinski, B.M., Mayer, A.G., King, B.L., Carter, D., Chambers, S.K. (1992). NEU protein overexpression in benign, borderline, and malignant ovarian neoplasms. *Gynecol Oncol.* 1992 Mar;44(3):245-53.
- 137- IARC TP53 Mutation database, R9 release. July 2004,
- 138- Rubin SC, Finstad CL, Wong GY, Almadrones L, Plante M, Lloyd KO. Prognostic significance of HER-2/neu expression in advanced epithelial ovarian cancer: a multivariate analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Jan;168(1 Pt 1):162-9.

10. TEŞEKKÜR

İhtisas süremin her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız ve tez hocam Prof. Dr. Lema Tavlı olmak üzere, Prof. Dr. Salim Güngör, Prof. Dr. Osman Yılmaz, Prof. Dr. Mustafa Cihat Avunduk, Yrd. Doç. Dr. Hatice Toy ve tezimi hazırlamamdaki yardımları için Yrd. Doç. Dr. H. Hasan Esen'e, ayrıca istatistik çalışmalarındaki katkılarından dolayı Dr. Deniz Karasoy'a, asistan arkadaşlarıma, tüm klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan aileme, desteğini her zaman hissettiğim eşim Uzman Dr. Meydan Turan'a ve yoğun günlerimde ilgilenemediğim kızım Sena ve oğlum M. Ali'ye sabırları için sonsuz teşekkür ve sevgiler.

Dr. Gülay TURAN