

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**BENİGN, BORDERLİNE VE MALİGN
OVER SERÖZ VE MÜSİNÖZ TÜMÖRLERİNDE
P53, BCL-2, PCNA, GLUT-1, E-CADHERİN
ARASINDAKİ FARKLILIKLAR
VE
PROGNOSTİK DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.ZEHRA ERKUL

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Füzuan KACAR DÖGER

AYDIN-2007

GİRİŞ VE AMAÇ

Over kanseri kadınlar arasında kansere bağlı ölümler arasında beşinci en sık nedendir ve batı ülkelerinde en sık ölüme neden olan jinekolojik malignitedir (1). Avrupada, her yıl yaklaşık 61000 yeni olgu tanı alırken, 39000 kadın bu hastalıktan ölmektedir. Dünyada her 100000 kadından yaklaşık 11'inde bu hastalık görülmektedir (2). Over karsinomlarının büyük bölümünü yüzey epitel kaynaklı karsinomlar oluşturmaktadır.

Son 30 yıldır bu hastalıkta ortalama yaşam süresindeki artışa rağmen, erken evrede semptom vermemesi ve kötü prognozu yüzünden sağaltım 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 (3-5).

Bu çalışmada seröz ve müsinöz over karsinomlarında, p53, bcl-2, PCNA, E-Cadherin, GLUT-1 gibi immunhistokimyasal belirleyicilerin, evre, derece, peritoneal sitoloji gibi bilinen konvansiyonel prognostik faktörlerle ilişkisi araştırılarak; prognozu değerlendirmede ek bilgiler sağlayıp sağlamadıklarını göstermek amaçlanmıştır. Ayrıca hastaların klinik takipleri elde edilerek yaşam süresi ile bu belirleyiciler arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

İmmunhistokimyasal belirleyiciler benign ve borderline gruba da uygulanmış ve her gruptaki değişimi incelenmiştir. Bu yolla borderline/malign ayırımının güç olduğu olgularda immunhistokimyasal belirleyicilerin yararları tartışılmıştır.

GENEL BİLGİLER

A-EMBRIYOLOJİ

Fertilizasyondan yaklaşık 5 hafta sonra mezonefrosun medial ve ventral kenarları boyunca çöломik epitelin (mezotelyum) kalınlaşması, genital kabarıklığın oluşumuna neden olur. Bu epitelin ve daha altındaki mezenkimin devamlı proliferasyonunun bir sonucu olarak gonadal gelişim meydana gelir. Embriyonik yaşamın 5-6. haftalarında eş zamanlı olarak primordial germ hücreleri yolk sac endodermden gonadlara göç ederler. Bu hücreler (oogonyum) mitotik aktiviteye sahiptir ve gebeliğin ortalarında en yüksek sayıya ulaşır. Bunların 2/3'ü termde atreziye gider. Gestasyonun 12-15. haftalarında oogonyum bölünmeye başlar ve mayotik profazda durur. Bu evrede primer oosit olarak isimlendirilir (6,7).

Embriyonik hayatın 8. haftasında primitif gonadlar testisin tersine over olarak tanınabilir. Gestasyonun 7-9. haftalarında overin dış zonu korteksi oluşturmak için genişler ve burada primitif germ hücreleri ile karışık daha az sayıda ve daha küçük pregranüloza hücreleri (sex cord hücreleri) bulunur. Sex cord hücreleri tek germ hücrelerini çevrelemeye başlar ve primordial follikülleri oluşturur. Follikülogenezis gestasyonun 14-20. haftasında korteksin iç kısmında başlar ve erken neonatal perioda kadar korteksin dış kısmına uzanır. Nadiren gestasyonun geç dönemlerinde bazı folliküller matür preantral va antral folliküllere dönüşür ve teka interna adı verilen mezenkimal hücrelerin kondansasyonu ile çevrelenir (6,7).

B-ANATOMİ

Overler, lateral pelvik duvara yakın uterusun her iki yanında uzanan bir çift pelvik organdır. Erişkinde overler ovoid şekilli olup, yaklaşık olarak 3-5x1,5-3x0,6-1,5 cm ölçüde ve 5-8 gr ağırlıktadır. Dış yüzü pembe-beyaz renktedir, erken reproduktif yaşamda genellikle dış yüzü düzgün iken, ileriki dönemde girintili çıkıntılı görünüm alır. Dış kısmı korteks, iç kısmı medulla ve hilus olarak isimlendirilir (7,8).

Broad ligamanın arkasında, rektumun önünde yer alırlar. Her iki over anterior (hiler) yüzünden iki katlı periton kıvrımıyla (mezoovaryum) broad ligamanın arka yüzüne asılıdır. Aynı zamanda medial polden aynı taraf uterus kornusuna uterooveryan ligaman ile, lateral polden lateral pelvik duvara infundibulopelvik ligaman ile bağlıdır (7,8).

Aortun bir dalı olan overyan arter infundibulopelvik ligaman üzerinden overin mezoovaryal sınırında uterin arterin overyan dalı ile anastomoz yapar ve buradan çıkan yaklaşık 10 arterial dal ile over hilusundan medullaya girer (7,8).

Overin venleri arterleri takip ederek hilusta bir araya gelip pleksus oluşturarak overyan venlere drene olurlar. Sağ overyan ven inferior vena cavaya, sol overyan ven renal vene drene olur (8).

Overin lenfatikleri esas olarak folliküllerin teka tabakasından köken alır. Olgun follikülün granüloza tabakası lenfatiklerden yoksunken korpus luteumda zengin bir lenfatik ağ mevcuttur. Lenfatikler kan damarlarından bağımsız olarak stromada ilerleyip, hilusda bir pleksus yaparak kan damarlarına yakın seyreder. Mesoovaryuma 4-8 efferent girer ve burada tuba uterina ve fundusdan gelen dallarla suboveryan pleksusu oluştururlar. Buradan çıkan dallar böbreğin alt polü hizasında üst paraortik lenf nodlarına drene olurlar. Aksesuar lenfatikler suboveryan pleksusu atlayarak broad ligaman üzerinden internal iliak, eksternal iliak ve interaortik lenf nodlarına ya da round ligaman üzerinden iliak ve inguinal lenf nodlarına drene olurlar (7).

C-HİSTOLOJİ

Over morfolojik olarak korteks ve medulla olmak üzere iki kısma ayrılır. Korteks follikülleri de içeren dış kısmı asellüler kollajenöz bağ dokudan, iç kısmı fibroblastları andıran sıkı yerleşimli içsi hücrelerden oluşmuş bir tabakadır. Medulla ise daha gevşek formda mezenkimal dokudan oluşan kan damarları, sinirleri ve bunları çevreleyen epitel benzeri hücreleri içeren tabakadır (9, 10).

Overin yüzey epiteli tüm overi çevreleyen kısmen psödostratifiye modifiye peritoneal hücrelerden oluşan bir tabakadır. Çölomik epitel ya da primer oositlerin bu epitelden köken aldıkları sanılan dönemden kalma isimle germinal epitel de denilen bu epitel sitokeratin, EMA, TGF- α , Ber-EP4, CA-125, desmoplakin, vimentin, östrojen

ve progesteron reseptörleri, epidermal büyüme faktörü ve FSH ile pozitif boyanma gösterir. Hücreler basık küboidal ya da kolumnar olabilir. Aynı overin farklı alanlarında değişik tip hücre görülebilir ve bu hücreler alttaki stromadan belirgin bir bazal membranla ayrılmıştır (6). Epitel hücreleri glikojen, asit ve nötral mukopolisakkaritler içerirler (8).

Yüzey epiteli kortikal invaginasyonlar yapıp epitelyal inklüzyon glandlarını ve kistlerini oluşturur. Bunlarda displastik değişiklikler olabilir. Bazı otörlere göre yüzey epitel tümörlerinin çoğunun kaynağı bu invaginasyonlardır ve yaşla birlikte sayısı artar. Tipik olarak multipldir, tek veya küçük kümeler şeklinde yüzeyel korteksin her yerine dağılmıştır. Daha az sıklıkla daha derin kortikal veya medüller stromaya yayım görülebilir. Tubal epitele benzeyen tek tabakalı silyalı kolumnar hücrelerle döşelidir, nadiren müllerian hücre tipleriyle (endometrioid, müsinöz) veya nonspesifik kolumnar ya da yassılaştırmış hücrelerle döşeli olabilir. Psammoma cisimleri lümen içinde veya komşu stromada nadiren görülür (6).

Over stroması kortikal ve meduller olmak üzere sınırları belirsiz iki bölümden oluşur. Stromal hücreler fibroblastları andıran ve çoğunlukla sarmal yapılar yapan ya da storiform patern oluşturan dar sitoplazmalı içsi şekilli hücrelerdir. Stromal hücreler sitoplazmik lipid içerebilirler. Bu hücrelerin bazıları myoid özelliklere sahiptir ve düz kas aktin ve desmin ile pozitif immunreaktivite gösterirler. Stromal hücreler yoğun bir retiküler ağ ve özellikle kortekste yoğun olmak üzere değişken derecede kollajen ile birbirlerinden ayrılırlar. Korteksteki bu kollajen yoğunlaşması tunika albuginea olarak anılmasına rağmen testisteki tunika albuginea kadar yoğun, asellüler ve keskin sınırlı değildir. Stromada ayrıca çoğu muhtemelen fibroblastik tipte hücrelerden geliştiği düşünülen luteinize stromal hücreler, enzimatik aktif stromal hücreler, desidual hücreler, düz kas hücreleri, endometrial stromal hücreler, matür adipositler ve nöroendokrin hücreler bulunur. Hilus hücreleri testisin leydig hücreleri ile morfolojik olarak aynıdır. Bu hücreler fetal hayatta da vardır ancak çocukluk çağında görülmezler. Pubertede tekrar belirirler. Sayı ve lokalizasyonları değişkendir. Overyal stromal proliferasyon ve stromal luteinizasyona paralel olarak gebelik ve postmenapozal dönemde sayıları artar. Walthard adaları mezoovaryumda, mezosalpinkste ve overyan hilusta görülebilen ürotelyal görünümde, muhtemelen mezotel kökenli hücrelerden oluşan solid ya da kistik adalardır. Overyan kortekste

doğumda yaklaşık 400.000 adet primordiyal follikül bulunur. Reprodüktif dönemde bunlar superfisiyel kortekste bulunur. Yolk sac endoderminden köken alan primordiyal folliküller overe göç eder. Burada oogonyum ve oositleri oluşturacak olan germ hücrelerini içerir. Folliküler matürasyon granuloza hücrelerinin kuboid-kolumnar şekli alması ve oositin büyümesi ile başlar. Mitoz ile çoğalan granuloza hücreleri 4-5 tabakalı hal alıp zona pellucidayı oluştururlar. Follikül geliştikçe medullaya doğru ilerler ve stromal hücreler teka interna ve eksterna tabakalarına farklılaşır. Granuloza hücreleri retikulum içermezler ve vimentin, keratin ve desmoplakin ile pozitif immun reaktivite gösterirler (6).

Follikül gelişimi esnasında hücreler arası boşluklarda follikül sıvısı toplanmaya başlar ve bu boşluklar birleşerek antrumu oluştururlar. Bu aşamaya sekonder (veziküler) follikül ismi verilir. Gelişim devam ederek granuloza tabakası hücreleri follikül duvarında bir alanda yoğunlaşır ve oositi de içeren kumulus ooforus adı verilen bir tepecik oluştururlar. Bu yapı follikül antrumuna doğru uzanır ve oosit büyümesi sona erer (6).

Ovulasyondan önceki son aşama olan Graaf follikülü ortalama 2,5 cm çaptadır ve overin dış yüzünden görülebilen saydam bir vezikül şeklindedir. Ovulasyon sonrasında granuloza ve teka hücrelerinde luteinizasyon artar ve korpus luteum oluşur. Siklus sonunda çevre bağ doku regrese olmuş korpus luteumu sarar ve zamanla skar dokusuna (korpus albicans) dönüşür (6).

OVER KANSERİ

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 kanser mortalitesinde ilk sırayı alır (1, 8). Dünyada her 100000 kadından yaklaşık 11'inde bu hastalık görülmektedir (2). Tedavi yaklaşımlarındaki tüm ilerlemelere rağmen, erken evrede semptomların yokluğu ve kötü prognozu yüzünden 5 yıllık yaşam hala %30'un altındadır (4). Avrupa ülkelerinde 1, 3, 5 yıllık survi oranları sırasıyla %66, %45, %37'dir. 5 yıllık survi yaşla belirgin azalır, 45 yaş altında %70 iken, 75-99 yaş grubunda %20'dir (2).

Kadın genital organ kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur. Gelişmiş ülkelerde korpus uteri (%35) ve invaziv serviks kanseri (%27) kadar yaygındır (11). Overyan kanser insidansı ABD, Avrupa ve İsrailde en yüksek, Japonya ve gelişmekte olan ülkelere ise en düşüktür. Asya gibi düşük riskli bölgelerden, kuzey Amerika gibi yüksek riskli bölgelere göç eden kadınlarda overyan kanser insidansı o bölgede doğan kadınlardaki insidansa derece derece yaklaşır (12).

“Gonadotropin” hipotezi hipofiz gonadotropinlerinin yüksek seviyelerinin overyan yüzey epiteli stimüle etmek yoluyla kanser riskini arttırdığını kabul eder. Gonadotropin reseptörleri hem benign hem de malign over tümörlerinde pek çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Özellikle postmenopozal dönemin ilk yıllarında hem gonadotropin seviyeleri, hem de yaş spesifik epitelyal overyan kanser insidansı yüksektir(13). Bu da bize epitelyal over kanserlerinin perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda sık görülme nedenini açıklayabilir. Olguların %80-90'ı 40 yaşından büyüktür. Sadece %1'den azı 20 yaşından küçüktür. İnvaziv epitelyal over kanserinin pik insidansı 60 yaştır. Herediter over kanserleri genellikle 10 yaş daha genç yaşlarda gözlenir (12).

Over kanserlerinin büyük kısmı sporadiktir. Olguların sadece %5-10'u aileseldir. Amerika Birleşik Devletleri'nde aile hikayesi olmayan bir kadında tüm yaşamı

boyunca over kanseri gelişme riski %1,4-1,8 iken, aile hikayesi olan bir kadında bu risk %9,4'dür (12).

OVER KANSERİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ VE KORUYUCU FAKTÖRLER

Over kanseri için tanımlanmış pekçok risk faktörü ve koruyucu faktör vardır. Bu faktörler Tablo I'de özetlenmiştir.

RİSK FAKTÖRLERİ:

1-Aile Hikayesi

Aile hikayesi over kanseri için en önemli risk faktörüdür. Over kanser riski over veya meme kanseri tanı yaşı kadar, etkilenmiş birinci ve ikinci derece yakınların sayısına bağlıdır. Soyağacı analizleri over kanserine herediter predispozisyonlu bireyleri, değişik penetranslı otozomal dominant geçişle en az iki farklı gruba ayırmıştır. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlu aileler organ spesifik familial over kanseri ve herediter meme/over kanser sendromu olarak ayrılır. Diğer yandan Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanseri (HNPCC) Sendromunun (Lynch II Sendromu) bir parçası olarak over kanserine sahip olgularda DNA mismatch repair geninde mutasyon vardır (11,12).

BRCA1, major meme/over kanser yatkınlık gen lokusu ilk olarak 1994'de, BRCA2 ise 1 yıl sonra 1995'de gösterilmiştir. Bu 2 proteinin fonksiyonu benzerdir ve yalnızca nükleer yerleşimlidirler (14).

BRCA1 ve BRCA2 mutasyonların prevalansı: Herediter over kanserlerin büyük bir kısmı BRCA genlerindeki mutasyonlar yüzünden ortaya çıkar. Olguların en az 2/3'ü 17q kromozomundaki BRCA1 gen mutasyonu ve 1/3'ü 13q kromozomunda lokalize BRCA2 mutasyonu ile ilişkilidir (12). Familial over kanserli hastalarda BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarının prevalansı yaklaşık %40 ve %25'dir. Bununla birlikte yüksek riskli aile hikayesi bulunmayan over kanserli yahudi kadınlarda mutasyon oranı %40 olarak bildirilmiştir (15).

BRCA mutasyon taşıyıcılarında yapılan gen ve popülasyon çalışmalarında tüm yaşam boyunca risk %16-%63 arasında değişmektedir (14). BRCA1 mutasyonu taşıyıcısı 70 yaşında bir kadında over kanseri gelişme riski % 32,5-% 44 olarak

hesaplanmıştır (8). Ayrıca BRCA1 mutasyonlu yüksek riskli ailelerin bireylerinde, 70 yaşında kümülatif meme kanseri riski %87'dir. Buna ek olarak kolon kanser riski 4 kat ve prostat kanser riski 3 kat artmıştır. BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında over kanser riski %27 iken meme kanseri riski %84'dür (12).

HNPCC Sendromu (Lynch II Sendromu): HNPCC Sendromunda, familial kolon kanseriyle birlikte gastrointestinal ve genitoüriner sistem malignansileri gibi overyan ve endometrial kanser riski de artmıştır. DNA mismatch repair genlerinde (MSH2, MLH1, PMS1 ve PMS2) mutasyonlarla ilişkilidir. HNPCC'li hastaların yaklaşık %10'unda over kanseri gelişir(12).

Organ spesifik over kanseri: Artmış overyan kanser riskiyle karakterize 3 herediter kanser sendromu arasında en nadir görülen ve hakkında en az veri vardır. Bu sendroma sahip ailelerin pek çoğunda BRCA1 gen mutasyonu saptanmıştır (8).

Familiyal over kanserlerinin klinikopatolojik özellikleri: Familiyal over kanseri sporadik olgulara kıyasla daha genç yaşta ortaya çıkar. BRCA ilişkili over kanserinde tanı yaşı ortalama 50 iken, Lynch sendromu II'de bu yaş 40'tır. Evre dağılımı sporadik olgulara benzer. Germline BRCA mutasyonu ile ilişkili over karsinomlarının büyük bölümü literatürde yüksek dereceli ve ileri evre seröz karsinomlar olarak bildirilmiştir. Nonseröz histoloji, müsinöz ve borderline tümörler son derece nadirdir. BRCA ilişkili familiyal olguların prognozu ve kemoterapiye (platinum) cevabı sporadik olgulardan daha iyidir (12).

Over kanseri için aile hikayesi olan kadınlardan profilaktik ooferektomi ile çıkarılan overlerde, başka nedenlerle ooferektomi yapılan kadınlara göre yüzey epitelyal inklüzyon kistleri ve yüzey mikropapillaları daha sık görülür (14).

2-Reprodüktif faktörler ve farmakolojik ajanlar

"Aralıksız ovulasyon" hipotezi, ovulasyon sayısı ile over kanser riskinin arttığını kabul eder. Rüptüre follikülün epiteli travmatize olur, tekrar tekrar tamir edilir ve östrojenden zengin folliküler sıvıyla karşılaşır. Büyüme faktörlerinin post-ovuluar onarımda etkisi olduğuna inanılır ve büyüme faktörlerinin regülasyonunda bozulma malign transformasyona neden olabilir. Epitelyal büyüme faktörü over kanserinde büyümeyi stimüle eder. Östrojenin büyüme faktörü seviyelerini değiştirme yoluyla overyan epitele mitojenik olduğu gösterilmiştir (13). Erken menarş ve geç menopozun

ovulatuvar siklus sayısını arttırdığı kabul edilse de, menarşdan hemen sonra ve menopozdan önceki sikluslar sıklıkla anovulatuvar olabilir. “Aralıksız ovulasyon” hipotezini doğru olması için erken menarş ve geç menopozda over kanseri riski artmalıdır. Erken menarş yaşı over kanseri için risk kabul edilirken bunu desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (16). Bununla birlikte geç menopoz over kanseri riskinde hafif yükseklikle ilişkili olabilir. Nulliparite ve infertilite over kanseri için anlamlı risk faktörleridir. Fertilite ajanlarının kullanımıyla over kanseri riski arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Fertilite ilaçları kullanan infertil kadın gebe kaldığında, artmış over kanseri riskine sahip değildir. Fertilite ilaçlarına direnç, hem over kanseri hem de refrakter infertiliteye neden olan altta yatan bir patolojinin muhtemel göstergesi olabilir (12). Hormon replasman tedavisi ve over kanseri meta-analizi hormon replasman tedavisinin her kullanımıyla riskin hafifçe arttığını göstermiştir. İstatistiksel olarak sınırlı bir anlamı vardır (8).

3-Çevresel, diet ve kişiye ait faktörler

Epidemiyolojik çalışmalar, genital hijyen için pudra kullanımı, radyasyona maruziyet, psikotropik ilaç kullanımı, kızamık virusu, aşırı fiziksel aktivite, laktoz, glukoz ve kafein tüketimi gibi diet faktörlerinin over kanseri riskinde hafif artışa neden olduğunu göstermiştir. Postmenopozal östrojen kullanımıyla artmış endometrioid over kanser riskini gösteren bir çalışma varken, diğer pek çok çalışma böyle bir ilişkiyi gösterememiştir. 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 (8,12).

Geniş çaplı bir çalışma sigara kullanımının over kanseri riskini arttırdığını, özellikle de bu artışın müsinöz tipte olduğunu göstermiştir (17).

KORUYUCU FAKTÖRLER:

1-Reprodüktif yaşam

Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada paritenin over kanserine karşı koruyucu etkisi olduğu ispatlanmıştır. Multiparlar nulliparlarla karşılaştırıldığında bu risk %40-%60 azalmıştır. Eğer gebelik spontan veya indüklenmiş abortus ile sonuçlanırsa over kanseri riskinde anlamlı azalma yoktur veya minimaldir. Laktasyonun over kanser riskinde ek olarak hafif bir azalmaya yol açtığı bildirilmektedir (8,12).

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 olmaz (8). Over kanseri riski oral kontraseptif kullanım süresinin artmasıyla azalır. Dört, sekiz ve on iki yıl oral kontraseptif kullanımıyla risk %40, %53, %60 azalır. Oral kontraseptiflerin bu koruyucu etkisi aralıklı kullanımda da devam eder. Bu sonuçlara beş yıl ya da daha fazla oral kontraseptif kullanmış nullipar kadınlarda, hiçbir zaman oral kontraseptif kullanmayan multipar kadınlara göre over kanseri riskinde azalmayı gösteren kanser ve steroid hormon çalışma (CASH) sonuçlarıyla varılmıştır. Aile hikayesi olan 10 yıl oral kontraseptif kullanmış kadında risk genel populasyon bazal seviyesinin altına düşer. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlu yüksek riskli hastalarda 6 veya daha fazla yıl oral kontraseptif kullanımıyla risk %60 azalır (12).

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. Bu koruyucu etki cerrahiden en az 20-25 yıl sonra ortaya çıkar. Mekanizma açık değildir (8-12).

Tablo I: Over kanseri için koruyucu faktörler ve risk faktörleri (12).

	Hesaplanan risk (%)	Hesaplanan relativ risk
Bazal risk	1,4-1,8	1
Risk Faktörleri		
Aile hikayesi	9,4	5-7
BRCA1 mutasyonu	30-40	18-29
BRCA2 mutasyonu	27	16-19
Lynch II/HNPCC	10	6-7
İnfertilite		2-5
Nulliparite		2-3
Geç menopoz		1,5-2
Erken menarş		1-1,5
Koruyucu faktörler		
Multiparite		0,4-0,6
Oral kontraseptif kullanımı		
X4 yıl		0,6
X8 yıl		0,5
X12 yıl		0,4
Histerektomi veya tubal ligasyon		0,4-0,6

HİSTOGENEZ

Over kanseri mortalitesini azaltmadaki başarısızlığın nedeni patogenezinin henüz tam olarak aydınlatılmamış olmasındandır. Overyan karsinom için prekürsör adayları yüzey epiteli veya germinal inklüzyonlardaki epitelyal displazi, endometriozis, kistadenom veya kistadenofibromlardır. Alternatif olarak karsinomlar intermedier prekürsör bir lezyon olmaksızın direkt olarak yüzey epitelinden gelişebilir. Önemli sorular over kanserlerinin ne kadarı ve hangi tipleri, bu mekanizmaların hangisini kullanarak gelişmektedir? (8).

Overlerin tarama için kolaylıkla ulaşılabilir olmaması ve karsinomların sıklıkla ileri evrede karşımıza çıkması prekürsör lezyonları yakalayabilmemizi güçleştirmektedir. Az sayıda çalışmada bildirilen sınırlı veriler yüksek riskli

kadınlardan profilaktik olarak çıkarılan overlerden ve evre I karsinomlu olguların normal görünümlü karşı overlerinden elde edilmiştir (4).

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. Karsinoma komşu atipik overyan yüzey epiteli bir prekürsör lezyondan çok tümörün intraepitelyal komponenti veya intraepitelyal yayımı olabileceği de düşünülmüştür. Bu konuda çalışmalar henüz yeterli değildir (8).

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. Ayrıca over dokularına Ki-67, p53, cyclin D1 ve bcl-2 immunhistokimyasal boyaları uygulanmış p53 pozitif overyan lezyonlarda diğerleriyle karşılaştırıldığında morfolojik skor anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgular overyan epitelin morfolojik değişikliklerinin anormal hücre siklus regülasyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (4).

Germinal epitelyal inklüzyonlar

Tek tabakalı tubal tip epitelle döşeli basit gland ve kistler yüzey epitelyal, kortikal veya geminal inklüzyonlar olarak isimlendirilir. Özellikle yaşlı kadınlarda ve sıklıkla yüzeyel overyan kortekste görülürler. Yüzey epiteliyle döşeli overyan korteksin invaginasyonu ile meydana gelir. Ovulasyon ile ilişkili değildir. Her ne kadar over karsinomlarının genellikle yüzey epitelinden geliştiği bilinse de, gözlemler overin küçük epitelyal tümörlerinde, özellikle kistik formlarında germinal inklüzyonların içinden daha sık geliştiğini göstermiştir. Bu inklüzyonlar içinde displazi olabilir ancak inklüzyon içinde displazi benignden maligne progresyon gösteren intermediate bir lezyon olup olmadığı bilinmemektedir.

Yapılan çalışmalarda yüksek riskli kadınların profilaktik ooferektomilerinde ve Evre I karsinomlu hastaların normal görünümlü karşı overlerinde kontrollerle karşılaştırıldığında daha fazla sayıda kortikal inklüzyon gösterilmiştir (8).

Endometriozis

Her ne kadar over kanseri için prekürsörlerin büyük kısmı bilinmese de, endometriozis en iyi dökümanite edilmiş prekürsör lezyondur. Endometriozis kadınların %7-%20'sinde görülür. Endometriozisin en fazla endometrioid ve berrak hücreli karsinomlarla, nadiren de seröz karsinomlarla ilişkisi gösterilmiştir (4).

Over endometrioid adenokarsinomunun komşuluğunda endometrioziste atipik değişiklikler görülebilir. Nadiren atipisiz endometriozis, atipik hiperplazili endometriozis ve iyi differansiye endometrioid adenokarsinom gibi neoplastik progresyonun tam morfolojik spektrumu gözlenebilir.

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 (8).

Benign ve atipik proliferatif lezyonlar

Pek çok organda benign neoplazmların değişen sıklıkta malign transformasyon gösterdiği saptanmıştır. Ancak overlerde malign transformasyon sıklığı bilinmemektedir. Over kanserleri sıklıkla heterojendir ve morfolojik olarak karsinom içinde sıklıkla benign alanlar vardır. Benign görünümlü epitel daha genç kadınlardaki karsinomlarda daha sık gösterilmiştir. Benign görünümlü epitelin bir prekürsörden daha çok neoplazmin iyi differansiye bir kısmını oluşturduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur. Benign, atipik proliferatif, malign overyan epitelyal tümörlü kadınların yaş ortalamalarındaki progressif artış, tümör progresyonunu düşündüren bulgulardan biridir (8).

OVER YÜZEY EPİTELYAL STROMAL TÜMÖRLER

Yüzey epitelyal–stromal tümörler overin en sık görülen neoplazileridir. 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 differansiye olabilir. Bu da bize epitelyal tümörlerin çeşitliliğini açıklamaya yardımcı olabilir. Histolojik olarak değişik miktarda stromayla birlikte bir ya da daha fazla farklı tip epitelden oluşur. Biyolojik davranışı histolojik tiple birlikte değişir. Over yüzey epitelyal stromal tümörlerin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2004 sınıflaması Tablo II'de verilmiştir (11).

Tablo II: Over yüzey epitelyal stromal tümörleri

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 <i>Malign</i> - Adenokarsinom - Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom) <i>Borderline tümör</i> - İntestinal tip - Endoservikal benzeri <i>Benign</i> - Kistadenom - Adenofibrom ve kistadenofibrom Mural nodüllü müsinöz kistik tümör Pseudomiksoma peritonei yapan müsinöz kistik tümör
SKUAMÖZ DİFFERANSİYASYONLU VARYANLARI İÇEREN ENDOMETRİOİD TÜMÖRLER <i>Malign</i> - Adenokarsinom, NOS - Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom) - Malign müllerian mikst tümör (karsinosarkom) - Adenosarkom - Endometrioid stromal sarkom (düşük dereceli) - Andifferansiye overyan sarkom <i>Borderline tümör</i> - Kistik tümör

Adenofibrom ve kistadenofibrom <i>Benign</i> Kistadenom Adenofibrom ve kistadenofibrom
BERRAK HÜCRELİ TÜMÖRLER <i>Malign</i> Adenokarsinom Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom) <i>Borderline tümör</i> Kistik tümör Adenofibrom ve kistadenofibrom <i>Benign</i> Kistadenom Adenofibrom ve kistadenofibrom
TRANSİZYONEL HÜCRELİ TÜMÖRLER <i>Malign</i> Transizyonel hücreli karsinom (non-Brenner tip) Malign Brenner tümörü <i>Borderline</i> Borderline Brenner tümör Prolifere varyant <i>Benign</i> Brenner tümör Metaplastik varyant
SKUAMÖZ HÜCRELİ TÜMÖRLER Skuamöz hücreli karsinom Epidermoid kist
MİKST EPİTELYAL TÜMÖRLER <i>Malign</i> <i>Borderline</i> <i>Benign</i>
İNDİFFERANSİYE VE SINIFLANDIRILAMAYAN TÜMÖRLER İndifferansiye karsinom Adenokarsinom, NOS

SERÖZ TÜMÖRLER

1-BENİGN SERÖZ TÜMÖRLER

Benign seröz tümörler kistadenom, adenofibrom, kistadenofibrom ve yüzey papillomunu içerir. Benign overyan neoplazmların yaklaşık %25'ini ve bütün seröz tümörlerin %58'ini oluşturacak kadar yaygındır. Pik insidansı dördüncü ve beşinci dekadlar olup, ortalama görülme yaşı 41'dir. Pelvik ağrı, vaginal kanama, kitle bulgularının yanısıra genellikle asemptomatiktir ve ultrasonografik inceleme sırasında rastlantısal olarak saptanırlar. Olguların %12-23'ü bilateralidir (8).

Boyutları 1-10 cm arasında değişmektedir. Nadiren 30 cm çapa ulaşan tümörler bildirilmiştir. Uniloküler veya multiloküler olabilir. Genellikle uniloküler olup kistin dış yüzeyi düzgün ve parlak görünümündedir. İç yüzeyi ise düzgündür veya küçük papiller yapılar içerebilir. Kist içeriği seröz veya çok nadir olarak opak veya kanlı olabilir. Adenofibromlar soliddir, renksiz sıvı ile dolu küçücük kistler içerebilir ve kesit yüzüne süngerimsi bir görünüm verebilir. Kistadenofibromlar hem solid hem de kistik alanlar içerir. Yüzey papillomları over yüzeyinde siğil benzeri çıkıntılar olarak görünürler (11).

Benign seröz tümörler tuba uterina epiteline benzer silli veya sil içermeyen, uniform bazal nükleuslu sekretuar hücrelerden oluşur. Her ne kadar hücreler sıklıkla kistik boşluklara sekrete edilen müsin üretse de, müsinöz neoplazmların karakteristiği olan bazofilik sitoplazmik vakuoller yoktur. Büyük kistlerde kist sıvısının basısına bağlı olarak epitel yassılaşabilir 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. Epitel hücrelerinin altında granüler açık kahverengi sitoplazmik pigment içeren psödoksantoma hücreleri izlenebilir (8).

Over yüzey epitelinin proliferasyonu ve korteks içine invaginasyonu sonucu oluşurlar. Ayrıca hilus bölgesindeki kalıntılardan, olasılıkla rete kistlerinden geliştiklerini bildiren çalışmalar mevcuttur (8, 11).

2-BORDERLINE SERÖZ TÜMÖR

Borderline seröz tümörlerin hikayesi 1950 ve 1960'larda başlar. Amerika ve Avrupada bazı araştırmacılar ileri evre bile olsa seröz karsinomların bir kısmının anlamlı olarak daha iyi prognoza sahip olduğunu görmüşlerdir. Sonuç olarak 1971'de International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) ve ardından 1973'de WHO bu tümörler için ayrı bir kategori oluşturmuşlar ve "borderline" veya "düşük malign potansiyelli tümörler" olarak isimlendirmişlerdir. Başlangıçta bu tümörlerin davranışlarını kestirmenin güç olduğuna inanıldı, ancak 30 yılı aşkın sürede yapılan çok sayıda araştırmada ekstra-overyan tümörlü kadında bile mortalitenin sınırlı olduğu görüldü. Bununla birlikte yaygın tümörlü pek çok kadında hastalıktan ölüm gözlenmedi. Bu nedenle WHO klasifikasyonu bu tümörlerin iyi natürü yüzünden, ekstra-overyan lezyonları metastazdan daha çok "implant" olarak sınıflamaktadır (18).

Bütün seröz neoplazmların yaklaşık %9-%15'ini oluştururlar. Ortalama görülme yaşı 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 (19).

Makroskopik olarak çoğu kistik ve papillerdir ve 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 (11). Olguların %29,8'i bilateralidir (20).

Histolojik olarak tipik borderline seröz tümörler yoğun ve kompleks hiyerarşik dallanma gösteren multipl fibröz papillalarla karakterizedir. Papillaları örten epitelyal hücreler kalabalıklaşmıştır ve çok sıralı sellüler tomurcuklar oluşturur. Papilladan hücre kümelerinin düşmesi ve ayrılması karakteristiktir. Düşen hücrelerin bazıları eosinofilik ve yuvarlak şekillidir. Papillayı döşeyen epitelyal hücrelerin büyük bölümü silyalıdır. Eosinofilik sitoplazmalı hücreler özellikle gebe hastalarda belirgin olabilir. Epitelyal hücreler genellikle hafif-orta dereceli nükleer atipi gösterir. Mitotik figürler yoktur veya çok az sayıda bulunur. Anormal mitotik figürler genellikle gözlenmez. Psammom cisimleri stromal mikroinvazyon odaklarında, peritoneal tümör implantlarında, komşu fallopian tüp lümeni içinde ve kist sıvısı içine dökülmüş hücre kümelerinde sık görülür (19).

Mikropapiller varyant: Tümörlerin küçük bir kısmı genellikle tipik borderline tümör alanlarıyla birlikte belirgin mikropapiller histolojik paterne sahip olabilir. Mikropapiller

tümörlerin tipik borderline tümörlerle karşılaştırıldığında daha sıklıkla bilateral ve ekzofitik olduğu ve daha fazla oranda ileri evre olduğu kabul edilir. Histolojik olarak mikropapiller varyant, hiyerarşik dallanma paterni olmaksızın fibröz papillanın yüzeyinden veya direkt olarak kist duvarından çıkan aşırı sellüler proliferasyonla karakterizedir. Prolifere hücreler kompleks filigri paternli uzun ince projeksiyonlar veya kalın kribriform yapılar oluşturur. Papillanın uzunluğu genişliğinin en az 5 katı olmalıdır. Tek bir preparatta aralıksız 5 mm. mikropapiller veya kribriform büyüme paterni genellikle mikropapiller seröz borderline tümör tanısı için gereklidir. Yüksek dereceli nükleer atipi yoktur. Yaygın yüksek dereceli atipi varsa bu tümör, mikropapiller veya tipik borderline tümör değil konvansiyonel papiller seröz karsinomdur (19-21).

Stromal mikroinvazyon: Borderline seröz tümörlerin yaklaşık %10'unda izole mikroinvazyon odakları bulunur. Epitelyal immunhistokimyasal işaretleyiciler ile bu oran %13'e çıkarılabilir. Stromal mikroinvazyon odağı 10mm² yi geçmez. Özellikle gebelerde sıklığı artar. Mikroinvazyon fokusu papiller çıkıntılar veya kist duvarı stroması içinde eosinofilik sitoplazmalı tek tek hücreler veya küçük hücre kümelerinden oluşur. Mikropapiller, solid veya nadiren kribriform düzenlenim gösterebilir, vasküler invazyon bulunabilir. Genellikle çevreleyen stroma rahat görünümündedir ancak bazen invaziv tümörün erken desmoplastik reaksiyonu olarak yanlış yorumlanabilecek hafif reaktif görünüme sahip olabilir. Mikroinvazyonlu borderline seröz tümörlerin prognozu mikroinvazyonsuz olanlara benzer (11,19). Mikroinvazyon veya lenf nodu tutulumuyla rekürrens arasında anlamlı farklılıklar yoktur (22).

Peritoneal implantlar: Serozada veya omental yüzeyde peritoneal implantlar olguların %20-46'sında ilk cerrahi sırasında bulunur. Overyan yüzeyde ekzofitik tümör ile eş zamanlı implantlar arasında çok yüksek korelasyon vardır. Ekzofitik yüzey komponentine sahip overyan tümörlü hastaların yaklaşık 2/3'ünde implant vardır ve implantlı hastaların %94'ü over tümörlerinde ekzofitik yüzey komponentine sahiptir. Sonuç olarak, overyan ekzofitik komponent eş zamanlı ekstraoveryan peritoneal hastalık için kuvvetli bir göstergedir (19).

Son 15 yıldır, peritoneal implantlar invaziv ve noninvaziv olarak sınıflandırılmışlardır. Noninvaziv implantlar epitelyal ve desmoplastik olarak alt

gruplara ayrılmıştır (11). Desmoplastik implantlar , yakın papiller süreçlerle köprü yaparak over yüzeyini ve kist duvarını da tutabilir. Bu gibi “otoimplantlar” seröz karsinomun gerçek stromal invazyonundan ayrılmalıdır. Peritoneal implantların %83-96’sı noninvazivdir. Peritoneal ve omental implantların mikroskopik özellikleri ve prognoz arasında korelasyon gösterilmiştir. Kötü prognozla ilişkili 3 mikroskopik özellik invaziv büyüme, şiddetli sitolojik atipi ve mitotik aktivitenin varlığıdır (19).

Noninvaziv implantlar tipik olarak peritoneal yüzeyi örterler. Desmoplastik implantta invazyonu tanımak özellikle küçük biyopsilerde zor olabilir. İmplant biyopsilerinin yaklaşık %25’i yüzeyeldir. Bu bize implantın kolayca çıktığını ve noninvaziv olduğunu gösterebilir. Omentumda desmoplastik implantlar yağ lobülleri arasında fibröz adhezyonlar oluşturabilir ve gerçek invazyon olup olmadığını tespit etmek zor olabilir. Genellikle desmoplastik noninvaziv implantlar yoğun sellüler fibröz veya granülasyon benzeri doku içine gömülmüş küçük tümör adaları, papillalar veya bol eosinofilik sitoplazmalı tek tek hücrelerden oluşur. Neoplastik elemanlar küçük büyütmede belirsiz olabilir (8, 11, 19).

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. İnvaziv desmoplastik implantlardaki proliferen neoplastik epitelyal hücreler sıklıkla kompleks glandüler, mikropapiller ve kribiform paternler oluşturur (19).

Noninvaziv peritoneal implantların 10 yıllık survi oranlarına etkisi yoktur. 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 bulunabileceğini düşünülerek pek çok implanttan örnekleme yapılmalıdır. Omentum invaziv implantın en sık gözlendiği bölge olduğundan cerrah noninvaziv-invaziv implant ayrımını yapabilmek için patoloğa yeterli omental doku göndermelidir. Patolog da makroskopik olarak normal görünümlü omental dokudan bile çok sayıda örnek alarak yeterli araştırma yapmalıdır (11).

İnvaziv implantlar benign epitelyal inklüzyonlar ve endosalpingiozis odaklarından ayrılmalıdır. Benign epitelyal inklüzyonlar fibröz stroma içinde atipi veya

mitotik aktivite içermeyen flat veya düşük kolumnar tek tabakalı hücrelerle döşeli genellikle yuvarlak glandlarla karakterizedir. Küçük yuvarlak glandlar endosalpingiosis için de karakteristiktir. Fakat papiller olabilir ve döşeyen hücreler tipik tubal epitel görünümündedir (8,11, 19).

Lenf nodu tutulumu: Pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu olguların yaklaşık %20'sinde vardır. 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 (11). Evreleme prosedürü sırasında bulunan eş zamanlı lenf nodu tutulumu genellikle küçük çaptadır ve prognozu kötü etkilemez. Tersine gecikmiş lenf nodu metastazı daha büyük çapta olmaya ve özellikle abdominal kavite dışındaki lenf nodları tutulmuşsa daha agresiv hastalık oluşturmaya eğilimlidir (19).

3-SERÖZ ADENOKARSİNOM

Over kanserlerinin en sık görülen şeklidir. Benign ve borderline seröz tümörlerde olduğu gibi, malign olanlar da tubal tip epiteli andıran hücrelerden oluşur. Bu tür hücre özelliğini çok belirgin olarak içeren iyi differansiye tümörler ile belirgin nükleer atipi gösteren az differansiye tümörler arasında bir morfolojik spektrum oluşturur (8-11).

Makroskopik özellikler:

Mikroskopik boyutlu tümörler olabileceği gibi 20 cm ve daha büyük boyutlara ulaşan tümörler şeklinde görülürler. Tüm vakaların 2/3'ü bilateralidir. Evre I vakalarda ise bilateralite 1/3 oranındadır. Yapılan geniş kapsamlı bir epidemiyolojik çalışmada 25-49 yaş arası kadınlarda bilateralite oranı %64,4 iken 49-84 yaş grubunda bu oran %57,5'e düşmüştür (20). 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 (8).

Mikroskopik özellikler:

Glandüler, papiller ve solid yapılardan oluşur. Borderline tümörlere göre daha belirgin nükleer atipi ve tomurcuklanmalar içerirler. Sıklıkla papiller yapı belirgindir. En azından tek tük papiller yapılar içerir ki bu durum ayırıcı tanıda patolog için ipucu oluşturur. Bu papillalar genellikle küçük boyutludur. Ancak bazen çok geniş stromalı olabilir. Papiller yapının baskın olduğu vakalarda kimi zaman bunlar arasında yarık benzeri ya da labirent görünümü veren alanlar izlenir. Az differansiye tümörler solid topluluklar oluşturur. Ancak miksoid veya hyalin stromayla ayrılmış küçük papiller yapılar içerirler. Stroma az veya desmoplastik olabilir. Mitoz ve nekroz daha sıktır. Seröz karsinomlar minör bir komponent olarak %10'dan daha az değişik hücre tiplerini içerebilir. Bu özellik tanısal probleme neden olabilse de prognoza etkisi yoktur. Değişken oranda psammom cisimcikleri bulunur. Seröz psammokarsinom yoğun psammom cisimleri ve düşük dereceli sitolojik özellikler gösteren nadir bir varyanttır. Epitel solid epitelyal proliferasyon olmaksızın küçük adalar şeklinde düzenlenir. Epitelyal adaların en az %75'inde psammom cisimleri görülür (11).

MÜSİNÖZ TÜMÖRLER

Over tümörlerinin bir kısmında, tümörü oluşturan epitelyal hücrelerin tamamı veya bir kısmı intraepitelyal müsin içerir. Bu hücreler endoservikal, gastrik pilor veya barsak epiteline benzeyebilir. Bazı tümörlerde ise sadece dağınık goblet hücreleri bulunur. Bu tümörlerin hepsi “müsinöz tümörler” olarak sınıflandırılırlar (11).

1-BENİGN MÜSİNÖZ TÜMÖRLER

Müsinöz kistadenom ve adenofibromlar benign over tümörlerinin %41'ini ve müsinöz tümörlerin %76'sını oluşturur. En sık 3. ve 6. dekadlar arasında izlenirler, ortalama görülme yaşı 43'dür. Küçük tümörler genellikle rastlantısal olarak saptanırken büyük tümörler pelvik veya abdominal kitle olarak karşımıza çıkarlar (8).

Bilateralite nadirdir, olguların %2-%5'inde görülür. Müsinöz kistadenomlar tipik olarak büyük multiloküle kistik tümörlerdir. Ortalama boyutları 10-30 cm olup, 50 cm'ye ulaşan ve ağırlığı 100 kg'dan fazla olan olgular bildirilmiştir. Loküller genellikle küçük, multipl ve değişik sayıdadır, nadiren müsinöz adenomlar loküle olmayan

büyük basit kistler şeklinde karşımıza çıkarlar. Kist duvarının dış yüzeyi, düz opak ve genellikle kalındır. Kist içeriği açık sarı, kalın, yapışkan, jelatinöz bir maddedir. Ancak infarkt alanlarıyla ilişkili olduğu zaman koyu kahverengi ve daha sulu olabilir. Fibröz stroma genellikle belirsizdir, bol olduğu zaman müsinöz adenofibrom olarak isimlendirilir. Müsinöz adenofibromların çapı 1-23 cm arasında değişir, ortalama çap 7 cm'dir. Kesit yüzeyi soliddir ancak küçük kistler içerir (8).

Mikroskopik olarak müsinöz kistadenomlar, tek sıralı, şeffaf veya bazofilik sitoplazmalı, küçük bazal hiperkromatik nükleuslu, üniform, uzun, kolumnar hücrelerle döşelidir. Goblet hücreleri hemen her zaman vardır ve gastrointestinal tip differansiasyonu gösterir. Nadiren endoservikal tip müsinöz epitel baskındır. Bu olgularda papiller yapılar daha belirgindir. İntestinal tip tümörler genellikle glandüler ve kistiktir. Basit müsinöz kistler kalın, kollajenöz, asellüler dış duvara sahiptir. Bazen distrofik kalsifikasyon görülebilir. Multipl loküle sahip daha kompleks kistadenomlarda periferik düzenlenimli küçük asiniler yalancı invaziv patern yaratabilir. Bu alanlar kript benzeri epitelyal yapılar oluşturabilir. Kriptlerin tabanında mitoz gözlenir ve intrasitoplazmik müsin azalmıştır. Olguların %3-5 kadarında ipsilateral dermoid kist görülür (8,11).

Kompleks glandüler ve papiller düzenlenim çok belirgin olduğunda, invazyonun varlığını veya yokluğunu değerlendirmek genellikle zordur. Kist içinde müsin birikimi epitelin zayıflaması nedeniyle ve stroma içinde müsin gölcüklerine ve bu da infarkta yol açabilir. Stromaya müsin sızması stromal reaksiyona neden olmayabilir veya akut veya çok sayıda müsifaj, yabancı cisim tipi dev hücreleri içeren kronik enflamatuvar cevaba neden olabilir. Tümör stromasında yaygın müsin, "pseudomyxoma ovarii" olarak isimlendirilir. Stromada müsin gölcüklerinin varlığı müsinöz kistadenom tanısını değiştirmez (8).

Müsinöz kistadenomların stroması fibrokollajenözdür ve sellülarite değişkendir. Ancak nadiren seröz tümörlerin stromasındaki yüksek sellülariteye yaklaşır. Stromal sellülarite sıklıkla epitelin çevresinde artmıştır ve bu bölgede nadiren luteinize stromal hücreler görülür. Müsinöz adenofibromlar yoğun fibröz stromada dağınık müsinöz glandlardan oluşur (8,11).

2-BORDERLİNE MÜSİNÖZ TÜMÖRLER

Borderline müsinöz tümörler hakkında ilk geniş tanımlama 1973 yılında WHO tarafından yapılmıştır. 1988’de iki ana tipe ayrılmıştır: İntestinal tip ve endoservikal (Müllerian) tip. İntestinal tip çok daha yaygındır.

A-İNTESTİNAL TİP BORDERLİNE MÜSİNÖZ TÜMÖR

Borderline müsinöz tümörlerin %85-90’ını oluşturur. Olguların yaklaşık %5’i bilateraldir. Müsinöz bir tümörün bilateral olması primer overyan neoplazmdan çok appendiks, pankreas veya endoserviks gibi organlardan metastaz olasılığını daima düşündürmelidir. Ortalama görülme yaşı 35’dir (11,19).

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 (11). 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. Müsinle tıka basa dolmuş sırt sırta vermiş küçük kistler veya minör adenofibromatöz komponent yüzünden bazen solid alanlar ve sert nodüller görünebilir. Bu gibi alanlar invaziv bir tümörü ekarte etmek için dikkatlice örneklenmelidir. Müsinöz tümörlerin önemli bir yönü de heterojen kompozisyonlarıdır. Borderline tümörler sıklıkla kistadenom, noninvaziv karsinom ve küçük invaziv karsinom alanlarını birlikte bulundurabilir. Bu yüzden müsinöz tümörlerde yeterli örnekleme özellikle önemlidir. 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 (19).

Mikroskopik olarak müsinöz kistadenomlara benzeyen alanlar yaygındır. Borderline alanlarda kistleri döşeyen hücreler stratifiedir, fakat 3 tabakayı aşmaz. Minimal stroma içeren filiform intrakistik papillalar oluşturabilir. Nükleus hafifçe büyüktür ve mitotik figürler kistadenomlardan daha fazladır. Goblet hücreleri ve bazen de Paneth

hücreleri görülebilir. Genel görünümü hiperplastik veya adenomatöz kolonik poliplere benzer (7, 8, 11).

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 (8, 11, 19).

Intraepitelyal karsinom muhtemelen adenom-karsinom dizisinde, adenokarsinomun bir önceki basamağıdır. İntraepitelyal karsinom varyantı en sık olarak intestinal tipte görülür. Vakaların yaklaşık %15-55’inde tümörün minör ya da dominant komponentidir. Bu alanların saptanması durumunda invaziv karsinom varlığı dikkatle araştırılmalıdır (11,19).

Olguların %9’unda bir veya birden fazla küçük stromal invazyon fokusu görülebilir. Müsinöz tümörlerde tek mikroinvaziv fokus 1-2 mmden daha küçüktür. Mikroinvaziv tanısı vermek için literatürde hem maksimum çapın değeri, hem de kabul edilebilir invazyon odağı sayısı hakkında görüş birliği yoktur. 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 (19).

B-ENDOSERVİKAL TİP (Müllerian) BORDERLINE MÜSİNÖZ TÜMÖR

Tüm borderline müsinöz tümörlerin yaklaşık %15’ini oluşturur. Ortalama görülme yaşı 34’dür. Olguların %77’si evre I, %40’ı bilateralidir. Endometriozisle kuvvetli bir ilişki vardır, olguların %30’unda görülür. Hastaların 2/3’ünde endometriotik kistin atipik epitelyal komponentinden direkt olarak geliştiği gözlenmiştir (8, 11).

Makroskopi: İntestinal tipe göre daha küçük çaplıdırlar. Ortalama tümör çapı 7-8 cm’dir. Genellikle sulu veya visköz mukoid materyal içeren multiloküler veya uniloküler kistik kitlelerdir. Hemorajik, solid, nekrotik veya papiller alanlar görülebilir.

Mikroskopik olarak borderline seröz tümörlere benzer şekilde, geniş bulboz papillalardan oluşan intrakistik büyüme gözlenir. Papillayı döşeyen epitelyal hücreler kolumnar müsinöz hücreler ve eosinofilik sitoplazmalı yuvarlak hücrelerdir. Bu

hücreler papillaların özellikle tepe kısmında gözlenir ve 20 ya da daha fazla sıralı hücre tabakalanması oluşturabileceğinden, tabakalanma artışı, bu tümörlerde karsinom tanısı vermek için kriter olamaz. Nükleer atipi genellikle hafiftir. Vakaların yaklaşık yarısında, en azından fokal alanlarda, orta derecede atipi gözlenir. Mitotik figürler nadirdir. Hemen hemen tüm olgularda, stromada, epitel üzerinde ve hücre dışı müsinöz sekresyon içerisinde akut enflamatuar hücreler gözlenir. Bunlar başlıca nötrofillerden oluşmuştur, bazı olgularda eosinofiller çok sayıdadır (8,11).

3-MÜSİNÖZ KARSİNOM

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 (8).

Makroskopik olarak genellikle büyük, tek taraflı, düzgün yüzeyle, sulu veya visköz materyal içeren multiloküler veya uniloküler kistik kitleler olarak karşımıza çıkar. Bilateralite oranı yaklaşık %5'dir. Yapılan geniş kapsamlı epidemiyolojik bir çalışmada bilateralite oranı %21,3 olarak bulunmuştur (20). Hemorajik, nekrotik, solid veya papiller alanlar görece olarak siktir ve bazı tümörlerde baskın olabilir (8).

Seröz karsinomların tersine, malign müsinöz tümörlerde morfolojik bir devamlılık gözlenir ve benign, borderline, malign invaziv tümör alanları aynı tümörde izlenebilir. Bu yüzden bütün müsinöz tümörlerde her 1-2 tümör santimi için 1 blok alınmalı kuralı mutlaka aşılmalı ve şüpheli görülen her alan dikkatlice ve çok sayıda örnekle incelenmelidir (8,11).

Mikroskopik olarak müsinöz karsinomlar ekspansil ve infiltratif tip olmak üzere iki alt gruba ayrılabilir (11).

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 (11, 23).

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 (23).

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. Bu hipotez müsinöz tümörlerdeki genetik değişikliklerin araştırıldığı moleküler çalışmalarla da desteklenmiştir. Benign, borderline ve karsinomatöz müsinöz over tümörlerinde codon 12/13 KRAS mutasyonlarının sıklığında artış bulunmuştur. KRAS mutasyon aktivasyonu müsinöz overyan tümörögenezisde ilk basamak olduğu görüşünü desteklemiştir. Borderline müsinöz tümörlerde KRAS mutasyon sıklığı müsinöz kistadenomlardan daha yüksek iken; müsinöz karsinomlardan daha düşük orandadır. Mikrodisseksiyon kullanılarak, aynı neoplazm içinde farklı histolojik dereceler gösteren değişik alanlarda aynı KRAS mutasyonu tespit edilmiştir (11).

PROGNOSTİK FAKTÖRLER:

1-Evre: FIGO jinekolojik kanserlerin evrelemesini standardize etmiştir. FIGO evreleme sistemi overyan kanserin prognozunu göstermede en önemli göstergedir. Diğer olası prognostik faktörler evreyle karşılaştırıldığında çok az önemi vardır (8). Over tümörleri raporlanırken TNM ve FIGO evreleme sistemi kullanılarak evrelenmektedir. Tablo III'de TNM ve FIGO evreleri gösterilmiştir.

Son 20 yıldır evreleme için standart cerrahi prosedürler uygulanmaya konmuştur. Evrelemede hem cerrahi, hem de patolojik bulgular değerlendirilmiş; böylece 'cerrahi patolojik evreleme' terimi kullanılmaya başlanmıştır.

Bugüne kadar yapılmış pek çok çalışmada evre, over kanserlerinde en önemli prognostik faktör olarak gösterilmiş, evre arttıkça toplam yaşam süresi ve hastalıksız sağ kalım süreleri azalmıştır (25,26).

Tablo III: TNM ve FIGO klasifikasyonu (24)

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 yayım 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-Peritoneal Sıvı Sitolojisi: Over kanserinin evreleme prosedüründe peritoneal sıvının sitolojik örneklenmesi rutin olarak uygulanmaktadır. 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 (8).

3- Derece: Literatürdeki pek çok çalışmada derece önemli bir prognostik faktör gibi görünse de , günümüzde kullanılan üniform bir dereceleme sistemi hala yoktur. Yapılan çalışmaların pek çoğunda nasıl bir dereceleme sistemi kullanıldığı belirtilmemektedir (8).

Yapısal patern, nükleer atipi ve her ikisinin kombinasyonunu kullanan pek çok dereceleme sistemi uygulanmıştır. FIGO dereceleme sisteminde glandüler veya papiller yapıların solid tümöre oranı esas alınmıştır (Derece I:<%5 solid tümör, Derece II:%5-50 solid tümör, Derece III:>%50 solid tümör) (27).

WHO dereceleme sisteminde ise hem yapısal hem nükleer özellikler göz önüne alınmış ancak kantitatif değerler tanımlanmamıştır. Bu da tekrarlanabilirliğini ve patoloğlar arasındaki uyumu güçleştirmektedir (11).

Silverberg grubu yapısal patern, nükleer atipi ve mitotik aktiviteyi değerlendiren üçlü bir dereceleme sistemi önermişlerdir (Tablo IV). Daha sonra yapılan geniş çaplı çalışmalarla meme karsinomundaki derecelendirme sisteminin bir modifikasyonu olan bu yeni dereceleme sisteminin iyi bir prognostik gösterge olduğu kabul edilmiştir (27-30).

Tablo IV: Silverberg dereceleme sistemi (29)

Skor	Baskın yapısal patern	Sitolojik atipi	10 BBA'da 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..

4-Rezidüel tümör volümü: İlk sitoredüktif cerrahiyi 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 (8, 12, 25, 31).

5-Serum CA-125 seviyeleri: CA-125 yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir. Tedavinin değerlendirilmesi ve rekürrenslerin tespit edilmesi kadar, over kanserinde prognostik bir faktör olarak da kullanılabilir (32). Epitelyal overyan kanserlerin %75-90'ında CA-125 seviyeleri artar (12,33). 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. Ek olarak CA-125 seviyesindeki değişiklikler kemoterapiye cevabı tahmin etmede kullanılabilir ve yaklaşık 60 gün içinde bir relapsı gösterebilir (33, 34). Bir çalışmada Evre IA müsinöz karsinomlarda preoperatif CA-125 seviyesi ≤ 30 U/ml olan hastalarda diğerlerine göre prognozun anlamlı derecede daha iyi olduğu gösterilmiştir (32).

CA-125 ile ilgili çalışmaların küçük ve retrospektif olması, onaylatıcı prospektif çalışmaların yokluğu nedeniyle klinik pratikte CA-125'in prognostik değeri hala tartışmalıdır (12,33).

6-Yaş: Hastanın tanı aldığı yaşın prognostik önemi vardır. İleri yaşın kötü prognostik etkisinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Yaşlı hastaların daha geç tanı aldığı ve daha ileri evre olduğu ve bu nedenle kötü prognozlu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca hem cerrahi tedavi, hem de kemoterapi iyi fizyolojik kapasite gerektirir ve yaşlı hastalarda sık görülen hipertansiyon, kalp hastalığı, diyabet gibi hastalıklar hastanın optimal cerrahi ve kemoterapi almasını güçleştirir (35) Bütün evreler hesaba katıldığında, 45 yaşından genç kadınlarda 5 yıllık yaşam süresi %67 iken, 80 yaşın üzerindeki kadınlarda %12'dir (12, 31). Evre III ve IV olguların alındığı

bir çalışmada 50 yaşın altındaki kadınlarda prognozun, 50 yaşın üzerindeki kadınlara göre anlamlı derecede iyi olduğu bulunmuştur (36). Evre IA müsinöz karsinomlu olguların alındığı bir başka çalışmada ise 70 yaşın üzerinde prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir (32). Ayrıca 70 yaşın üzerindeki kadınlarda hastalıktan ölüm riskinin en az 3 kat arttığını ve yaşlı hastaların tümörlerinin daha yüksek dereceli, daha ileri evre ve genç hastalarla karşılaştırıldığında suboptimal tedavi alabildiklerini gösteren araştırmalar bulunmaktadır (35). Tüm bu çalışmalara karşın yaşın prognostik bir faktör olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (25, 26).

7-Performans Durumu: Kaynaklardaki pek çok çalışmada performans durumunun prognozu belirlemede bir gösterge olabileceği gösterilmiştir (12, 37). Hatta yapılan bir çalışmada performans durumunun yaştan daha önemli bir prognostik faktör olduğu ileri sürülmüştür (37).

8-Tümör biyolojisi ile ilgili göstergeler: Over tümörlerinde karsinogenezin basamakları henüz tam olarak bilinmemektedir. Tümör biyolojisi ile ilgili göstergelerin benign-borderline-malign ayrımında kullanılıp kullanılamayacağı henüz netlik kazanmamış bir konudur.

Over tümörleri için yeni terapötik ajanların geliştirilmesi ve yeni prognostik faktörlerin tanımlanması için tümör biyolojisini açıklayabilecek proto-onkogen, onkogen ve tümör süpresör genleri gibi ek parametrelerin tespitine ihtiyaç vardır. Pek çok biyolojik prognostik faktör epitelyal overyan kanser prognozuyla korelidir (38).

1-p53: Programlanmış hücre ölümü (apoptozis) onarılamayan DNA hasarı gibi pek çok stimulusa normal fizyolojik bir cevaptır. Tümör kinetiğinin önemli bir unsuru olan apoptozis tümörün gelişiminde, progresyonunda ve tedavisinde en önemli mekanizmalardandır. Kanserde proliferasyon ve apoptozis arasındaki denge bozulur ve apoptotik yoldaki defektler, genetik anormalliği olan hücrelerin yaşamasına izin verir. Diğer yandan pek çok sitotoksik ajan ve radyasyon tedavisi tamir edilemez hücre hasarına neden olarak, apoptozisi tetikler ve bu yolla kanser hücrelerini öldürür (10, 38).

p53 geni 17p13.1 kromozomuna lokalizedir. p53 proteininin başlıca fonksiyonları hücre siklusunu durdurmak ve DNA hasarına cevap olarak apoptozisi başlatmaktır. p53 DNA hasarını bilinmeyen bir mekanizma ile anlamakta ve G1 duraklamasını sağlayarak DNA tamirine yardım etmekte ve DNA tamir genlerini indüklemektedir. DNA'sı hasarlanan hücre, eğer tamir edilemiyorsa p53 tarafından apoptoza yönlendirilir (10). p53 geni insan kanserlerinde en sık mutasyona uğrayan genlerden biridir. p53 mutasyonları, p53 proteininin genom gardiyanı görevinin ortadan kalkışıyla DNA zedeleyici etkenlerin hücreyi etkilemelerine ortam hazırlar. p53 genindeki mutasyonlar yarılanma ömrü uzun p53 gen proteininin oluşmasına neden olur. Böylece mutasyona uğramış gen proteini nükleusda birikir ve immunhistokimyasal olarak gösterilebilir. p53 proteininin inaktivasyonu veya kaybı anormal gen ekspresyonuna , sonuçta hücre gelişim bozukluğuna neden olur (8, 9).

Over kanserlerinin yaklaşık %50'sinde immunhistokimyasal p53 pozitifliği bulunmuştur (8). Mutant p53 gen proteini pozitifliğinin kısa sağ kalım ile korele olduğunu ve bağımsız bir prognostik gösterge olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (39, 40). Over kanserinde p53 ekspresyonundaki değişikliklerin kemoterapiye hassasiyeti de etkilediğini bildiren çalışmalar vardır (41). Ancak pek çok çalışmada da p53 ekspresyonunun prognostik değeri olmadığı belirtilmektedir. (3, 25, 42, 43).

2-Bcl-2: Bcl-2 protein ailesi apoptotik yolun kritik düzenleyicileridir ve genellikle pro-apoptotik (Bax, Bad, Bcl-Xs) ve antiapoptotik (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W) olmak üzere fonksiyonel aktivitelere göre ayrılırlar (44). Bcl-2 geni bu genlerin içinde ilk tanımlananıdır. Bcl-2 geni 18. kromozomun uzun kolunda (18q21) yer alır ve aynı adı taşıyan molekül ağırlığı 25 kD olan proteini kodlar. Bcl-2 proteini nükleus membranında, endoplazmik retikulumda ve mitokondriyal membranın iç kısmında lokalizedir. İlk olarak B hücreli lenfomada kırılma noktası translokasyonunda bulunmuştur. Bcl-2 apoptozu inhibe edip, hücre yaşamının uzamasına neden olarak neoplaziye yol açabilme yeteneği olan bir onkogendir. Bcl-2 etkisiyle hücre ölümü engellenir ve hücrelerin ömürleri uzar. Bu durum hücrelerde tümör progresyonu için gerekli çok sayıda genetik ve çevresel faktörlerin birikmesine yol açar (10, 25). Ayrıca kemoterapiye cevap veren overyan kanser hücrelerinde antiapoptotik aktiviteyi ortaya koyduğu bildirilmiştir (45).

Hematopoetik progenitör hücreler, hormona duyarlı organlar ile kendi kendini yenileyen ve proliferen olan çeşitli epitelyal dokularda Bcl-2 protein ekspresyonu gösterilmiştir. Bcl-2 normal overlerin yüzey epiteli ile benign ve borderline tümörlerde kuvvetli ekspresyonu bulunmuş, ancak malign tümörlerde zayıf ekspresyon görülmüştür. Malign over tümörlerinde Bcl-2 ve p53 ekspresyonları arasında anlamlı ters korelasyon görülmüştür (46). Başka bir geniş çaplı araştırmada ise, özellikle Bcl-2 ve p53 ekspresyonlarının kombinasyonunu multivariete analizlerde bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (47). Bcl-2 ekspresyonunun over kanserinde de iyi prognozla korele olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (48).

3-PCNA: Bir tümörün proliferatif aktivitesinin onun klinik gidişiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Son çalışmalar tümör hücre proliferasyonu ölçümünün yararlı prognostik bilgi verebileceğini göstermiştir. Hücre proliferasyonu ölçümü için mitotik figürlerin sayımı, DNA flow sitometri yoluyla S fazı fraksiyonunun sayımı ve immunhistokimyasal yöntemler gibi pekçok metod vardır. (49). Hücre proliferasyonu, hücre büyüme ve bölünmesi ile ilişkili nükleer antijenlerin immunhistokimyasal yöntemle boyanması ile gösterilebilir. Bu amaçla en sık kullanılan proliferasyon belirleyicileri Ki-67, Ki-S1 ve Proliferating cell nuclear antigen (PCNA)'dır (9). PCNA hücre siklusunun önemli bir düzenleyicisidir. 36 kDa ağırlığında bir moleküldür. PCNA S fazında DNA polimeraz delta için bir ko-faktör olarak hizmet verir ve DNA sentezi sırasında DNA tamirinde görev alır. Hücre siklusunun G1 fazında birikmeye başlar, S fazı esnasında en yüksek seviyeye ulaşır ve G2/M fazında azalır (50).

Pek çok kanser tipinde proliferatif indeks prognozla ve diğer bilinen klinikopatolojik özelliklerle korelasyon gösterir (51-55). Pek çok çalışmacı over karsinomunda yaşam süresi ve proliferatif indeks arasında anlamlı korelasyon gösterirken, evre, derece gibi diğer prognostik faktörlerle ilişki gösterememiştir (49, 56-58).

4-E-Cadherin: Karsinogenez ve metastaz tümör hücreleri ve çevre arasında kompleks etkileşimler yapan çok basamaklı bir süreçtir. İnvaziv karsinomlarda tümör hücrelerinin serbest kalmasının başlıca nedeni intersellüler adherens junctionların bütünlüğünün kaybı olabilir. İntegrinler, kaderinler, selektinler, Ig'ler ve proteoglikanlar gibi adhezyon reseptör ailelerinin büyük kısmı, tümör progresyon ve metastazının değişik evrelerinde büyük rol oynar. Overyan karsinomlar büyük sıklıkla

abdominal kaviteyi tutan geniş yayılım gösterirler. Bu yüzden adhezyon molekülleriyle, overyan karsinom tümör progresyonu arasında yakın ilişki beklenmektedir (5). Epitelyal Cadherin (E-Cadherin) kalsiyum bağımlı bir adhezyon molekülüdür ve 16q22.1 kromozomunda kodlanır. Bu moleküller epitelyal hücrelerin adherens junctionlarında lokalize transmembran proteinleridir ve homotipik hücre-hücre adhezyonlarına aracılık eder. E-Cadherin ekspresyonunun kaybı, tümör metastazında merkezi bir olay olarak kabul edilir. Tümör hücreleri arasındaki adhezyonun kaybı, lokal invazyon ve uzak organlara yayımı kolaylaştırır (59). Pek çok dokudan gelişen karsinomlarda kaderin-katenin kompleksinde bozulma gösterilmiş ve bu bozulma tümör dedifferansiyasyonu, infiltratif büyüme, lenf nodu metastazı ve kötü prognoz gibi çeşitli patolojik ve klinik özelliklerle korele bulunmuştur (60-67).

5-GLUT-1: Kanser hücre büyümesinin artmış glukoz metabolizmasıyla sağlanan, enerji bağımlı bir olay olduğu bilinmektedir. Glukoz taşıyıcı proteinlerde artış yoluyla plazma membranının bir tarafından diğer tarafına glukoz taşınması da artmaktadır (68). İnsan hücrelerinde monosakkaridlerin kolaylaştırılmış transportu, Glukoz transporter 1 (GLUT-1) den GLUT-7'e, bir transmembran protein ailesi tarafından yapılır. Doku dağılımları, spesifik monosakkaridler için duyarlılığı ve fizyolojik regülasyonları farklıdır. Pek çok erişkin dokusunda çeşitli seviyelerde tanımlanmıştır. En yüksek seviyelerde beyinde (daha spesifik olarak beyin mikrodamarlarında), böbrek ve kolonda saptanmıştır (69). Ek olarak GLUT-1 ekspresyonu, plasenta, benign skuamöz epitelin bazal hücrelerinde ve reaktif epidermal hücrelerde de gösterilmiştir (70).

Çok sayıda immunhistokimyasal çalışma epitelyal neoplazmlarda artmış GLUT-1 ekspresyonunu göstermiştir. Ayrıca bu çalışmalarda neoplastik progresyonla GLUT-1 ekspresyonu arasındaki korelasyona da dikkat çekilmiştir (71-76).

Kolon kanserinde GLUT-1 ekspresyon seviyelerinin bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (76). Overyan karsinomda GLUT-1 ekspresyonunun bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığı açık değildir. Benign overyan epitelyal tümörlerde GLUT-1 boyanması izlenmezken, borderline tümörlerle karşılaştırıldığında invaziv tümörlerde progressif olarak daha fazla boyandığını gösterilmiştir (70).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 1997-2006 yılları arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı ve İzmir Kadın Hastalıkları ve Doğumevi Patoloji Laboratuvarında tanı almış 60 olgu dahil edilmiştir. Olguların 10'u seröz kistadenom, 10'u borderline seröz tümör, 10'u seröz karsinom, 10'u müsinöz kistadenom, 10'u borderline müsinöz tümör ve 10'u müsinöz karsinom tanısı almıştı. Tüm olgularda yaş, tümör boyutu, karsinom olgularında evre, derece, peritoneal sitoloji kaydedildi. Karsinom olgularında evre için TNM evreleme sistemi, dereceleme için Silverberg dereceleme sistemi kullanılmıştır.

Her bir olgu için, patolojik tanıyı en iyi gösteren doku örneği seçildi. Seçilen doku örneğine ait arşiv bloğu, Leica rotary mikrotomda 4 µ kalınlığında kesilerek Hematoksilen Eosin (HE) ile boyandı. HE boyalı preparatlar Olympus BX50 ışık mikroskopunda değerlendirildi. Yeniden değerlendirilen olgular orijinal raporları ile karşılaştırıldı.

İmmunhistokimyasal boyama Avidin-Biotin kompleks sistemi (ABC) kullanılarak yapıldı. İmmunhistokimyasal yöntem için bloklardan hazırlanan kesitler poly-L-lysin (MicroSlides Snowcoat X-tra, Surgipath, Richmond, IL, USA) kaplı lamlara alınarak oda ısısında bekletildi.

Seçilen vakalarda p53, bcl-2, PCNA, E-Cadherin ve GLUT-1 immunhistokimyasal boyaları uygulandı.

Kullanılan antiserumlar:

P53: Anti-p53 protein [BP53-12], Kod no: AM239-5M, San Ramon-USA, Biogenex

Bcl-2: Anti bcl-2 oncoprotein, Kod No: AM287-5M, San Ramon-USA, Biogenex

PCNA: Anti-PCNA [PC10], Kod No: AM252-5M, San Ramon-USA, Biogenex

E-Cadherin: Anti E-Cadherin, Kod No: AM390-5M, San Ramon-USA, Biogenex

GLUT-1: Kod No: ab 15310 abcam, Cambridge-UK, Biogenex

Universal Kit: Super sensitive Link Label QP300-XAK, Biogenex

İmmunhistokimyasal Boyama:

- 1-Poly-L-lysin kaplı lama alınan kesitler bir gece 37°C'lik etüvde bekletildi.
- 2-30 dk 56°C'lik etüvde bulunan ksilolde, 15 dk oda sıcaklığındaki ksilolde deparafinize edildi.
- 3-Azalan oranlarda alkol serilerinde rehidrate edildi.
- 4-Kesitler önceden hazırlanmış olan pH:7.2 olan phosphate-buffered-saline (PBS) solüsyonunda 5 dk bekletildi.
- 5-Endojen peroksidaz aktivitesinin bloke edilmesi için, kesitlere %3'lük hidrojen peroksit (H₂O₂) damlatılarak 5 dk bekletildi.
- 6-Kesitler 5 dk PBS solüsyonunda yıkandı.
- 7-Sitrat Buffer (pH:6.0) solüsyon dolu kaplara yerleştirilerek mikrodalga fırında 750 watt'da 5 dk, 500 watt'da 2x5 dk süre ile inkübasyon işlemi yapıldı. Böylece antijenin açığa çıkartılması sağlandı.
- 8-Kaynatmadan sonra kesitler oda ısısında soğumaya bırakıldı.
- 9-Kesitler 5 dk PBS solüsyonunda yıkandı ve kurulandı.
- 10-Her bir kesitin üzerine primer antikor solüsyonu dokuyu tamamen örtecek şekilde damlatıldı ve 1 saat bekletildi.
- 11-Kesitler 5 dk. PBS solüsyonunda yıkanarak bağlanmamış antikorlar uzaklaştırıldı.
- 12-Biotine bağlayıcı sekonder antikor (Biogenex) eklendi ve 10 dk bekletildi.
- 13-Kesitler 5 dk PBS solüsyonunda yıkandı ve kurulandı.
- 14-Kesitlere Streptavidin Peroksidaz solüsyonu (Biogenex) damlatılarak 10 dk beklendi.
- 15-Kesitler 5 dk PBS solüsyonunda yıkandı.
- 16-Renk verecek görüntüyü sağlamak amacı ile Diaminobenzidin tetraklorid (DAB, Biogenex) damlatıldı ve kahverenk gözlenene kadar beklendi.
- 17-Çeşme suyunda 5 dk yıkandı.
- 18-Zemin boyanması için kesitlere hematoksilin ile zıt boyanma yapıldı.
- 19-Çeşme suyunda 5 dk yıkandı.
- 20-Dehidratasyon için kesitler sırası ile yükselen oranlarda alkol serilerinden geçirildi ve ksilolde saydamlaştırma sonrası balsam ile kapatıldı.

p53 ve E-Cadherin için kolon karsinomu, bcl-2 için tonsil, PCNA için lenfoma pozitif kontrol olarak kullanılırken, GLUT-1 antikoru için eritrositler pozitif kontrol olarak kabul edildi. Boyanma aşamasından sonra, kesitler ışık mikroskopu altında 4, 10, 20, 40'lık büyütmelemlerde incelendi.

İmmunhistokimyasal değerlendirme: p53, PCNA için nükleer, bcl-2 için sitoplazmik, E-Cadherin ve GLUT-1 için membranöz boyanma pozitif olarak kabul edildi. Değerlendirmede 1000 hücre sayıldı ve boyanan hücrelerin yüzdesi verildi. p53, bcl-2, PCNA ve E-cadherin için daha önce bu konuda yapılmış çalışmalar incelenerek cut-off değeri olarak %10 alındı (3, 4, 5, 26). GLUT-1 için ise %10'dan az boyanma negatif, %10-50 arası (+1), %50 üzeri (+2) olarak değerlendirildi (68).

İstatistiksel analiz: İstatistiksel çalışma amacıyla tüm olgularda, yaş, batin içi yıkama sıvısı sitolojisi, tümör boyutu karşılaştırıldı. Malign olgularda bunlara ek olarak evre, derece gibi bilinen prognostik faktörler karşılaştırıldı. Ayrıca tüm olgulara uygulanan immünhistokimyasal belirleyicilerin benign, borderline ve malign gruplar arasındaki farklılıkları araştırıldı. Tüm belirleyicilerin arasında ilişki olup olmadığı test edildi. Bu amaçla, Pearson korelasyon analizi, Fisher χ^2 testi, Kruskal-Wallis varyans analizi, Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Ayrıca Kaplan-Meier testi ile tüm immünhistokimyasal belirleyicilerin yaşam süresi ile olan ilişkisi araştırıldı. Yapılan analizlerde p değeri 0,05'den küçük değerler anlamlı olarak kabul edildi. Araştırmanın verileri SPSS 12,0 Windows paket programı kullanılarak yapıldı.

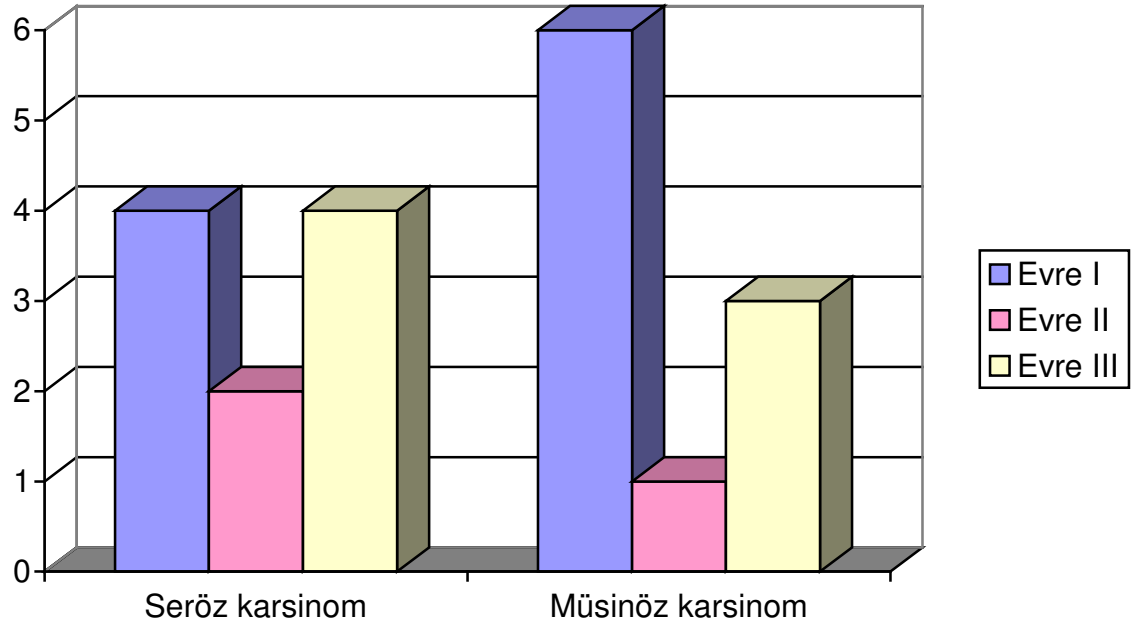
BULGULAR

Bu çalışmaya 1997-2006 yılları arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı ve İzmir Kadın Hastalıkları ve Doğumevi Patoloji Laboratuvarında tanı almış 60 primer seröz ve müsinöz over tümörlü olgu dahil edildi. Olguların tamamı ameliyat materyallerinden seçildi. Küçük biyopsiler çalışmaya alınmadı. Olguların lezyonlara göre dağılımı Tablo V 'de verilmektedir.

Tablo V: Olguların dağılımı

Olgular	Olgu sayısı (%)
Benign seröz tümör	10 (%16,6)
Borderline seröz tümör	10 (%16,6)
Malign seröz tümör	10 (%16,6)
Benign müsinöz tümör	10 (%16,6)
Borderline müsinöz tümör	10 (%16,6)
Malign müsinöz tümör	10 (%16,6)

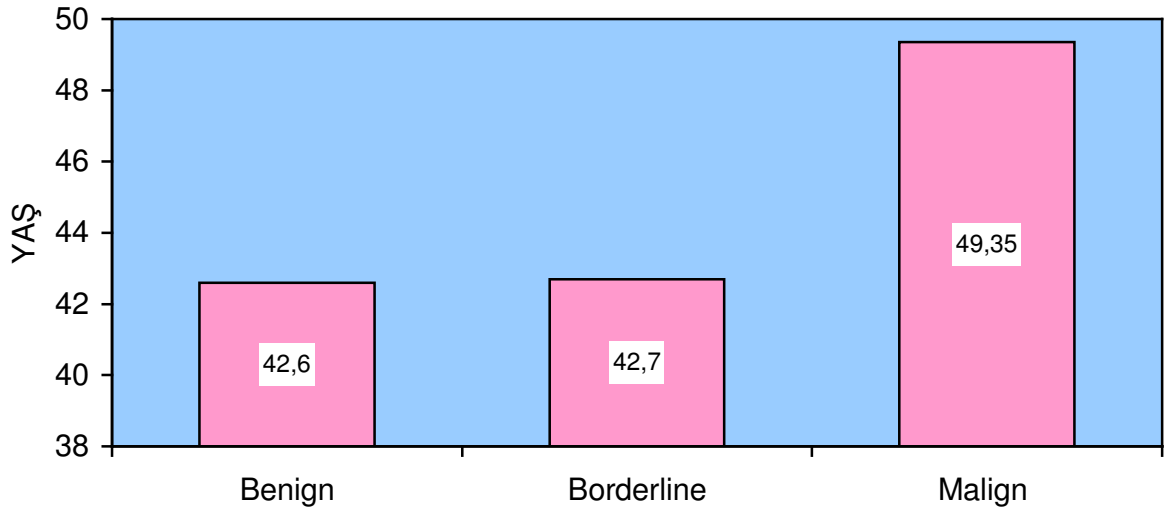
Seröz karsinomlu olgular TNM evreleme sistemine göre 10 olgunun 4'ü Evre I (%40), 2'si Evre II (%20), 4'ü Evre III (%40) idi. Müsinöz karsinomlu olgular TNM evreleme sistemine göre 10 olgunun 6'sı Evre I (%60), 1'i Evre II (%10), 3'ü Evre III (%30) idi. Evre I ve II olgular erken evre, Evre III ve IV olgular ileri evre olarak kabul edildi. Seröz karsinom olgularının 6'sı (%60) erken evre, 4'ü (%40) ileri evre iken, müsinöz karsinom olgularının 7'si (%70) erken evre, 3'ü (%30) ise ileri evre idi. Toplamda ise 20 karsinom olgusunun 13'ü erken evre (%65), 7'si ileri evre (%35) idi. Karsinom olgularının evreye göre dağılımı Grafik 1'de verilmektedir.



Grafik 1: Karsinomların Evreye Göre Dağılımı

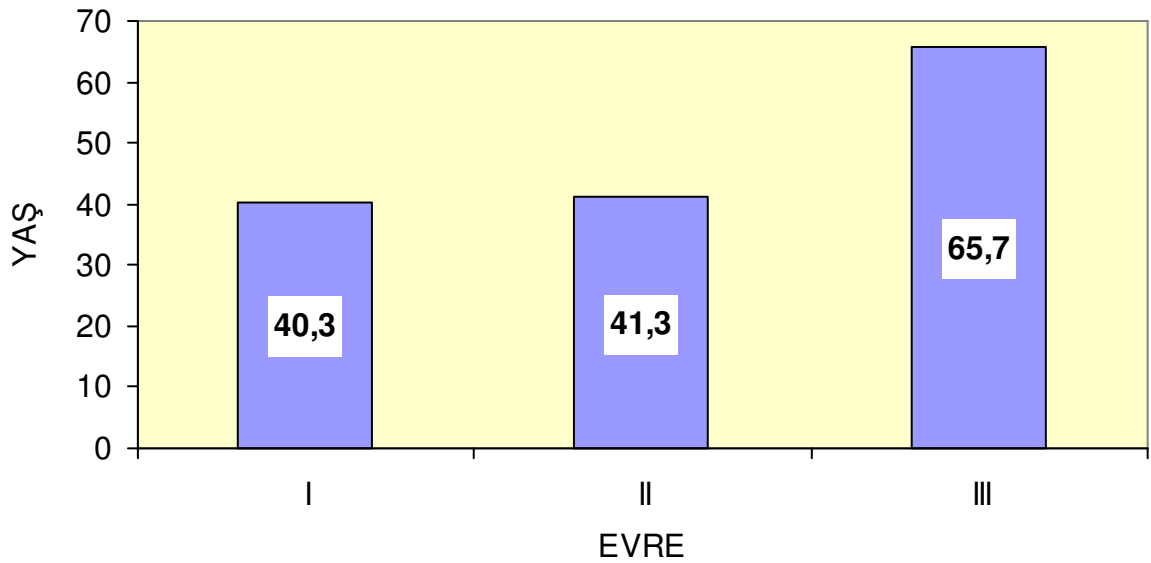
Benign, borderline, malign gruplar ile tümörün boyutu arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Benign grupta ortalama tümör boyutu 23 cm iken, borderline grupta boyut ortalama 35 cm, malign grupta 32 cm di. Boyutlar arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,055$).

Yaş: Olguların yaşları 16-82 arasında (ortalama 44,8) değişmekteydi. Benign tanısı alan olguların yaşları 16-80 arasında (ortalama 42,60), borderline tanısı alan olguların yaşları 19-73 arasında (ortalama 42,70), malign tanısı alan olguların yaşları 18-82 arasında (ortalama 49,35) idi. En yüksek yaş ortalaması karsinom olgularında görülmesine rağmen yaş değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,35$). Grupların yaşa göre dağılımı Grafik 2’de gösterilmiştir.



Grafik 2: Grupların Yaşa Göre Dağılımı

Karsinom olgularında evre ile yaş karşılaştırıldı. Evre I karsinomlu olgularda yaş 18-60 arasında (ortalama yaş 40,30), Evre II karsinomlu olgularda yaş 33-51 arasında (ortalama yaş 41,33), Evre III karsinomlu olgularda yaş 53-82 arasında (ortalama yaş 65,71) değişmekteydi. Evre ile yaş değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.03$). Karsinom olgularında evre ile yaş değişimi Grafik 3'de gösterilmiştir.



Grafik 3: Evre yaş değişimi

Karsinom olgularında derece ile yaş karşılaştırıldı. Derece I 12 karsinom olgusunda yaş 18-73 arasında (ortalama yaş 47), derece II 8 karsinom olgusunda yaş 33-82 arasında (ortalama yaş 52) değişmekteydi. Derece III karsinomlu olgumuz yoktu. Derece ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurulamadı ($p=0,48$).

P53: Benign 20 olgunun hiçbirinde (%0) pozitif boyanma izlenmezken, borderline 20 olgunun 4'ünde (%20), malign 20 olgunun 9'unda (%45) pozitif boyanma dikkati çekti (Resim 1A-1B). Benignden maligne doğru gidildikçe p53 pozitifliğindeki bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,03$).

Karsinom olgularında p53 ile evre karşılaştırıldı. Evre I 10 olgunun sadece 2 tanesinde (%20) p53 pozitifliği saptanırken, Evre II 3 olgunun hiçbirinde pozitif boyama izlenmedi (%0). Buna karşın Evre III 7 olgunun hepsinde (%100) p53 pozitifliği dikkati çekti (Resim 1C-1D). Evre arttıkça p53 pozitifliğindeki bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$).

Karsinom olgularında p53 ile sitolojik tanımlar arasındaki ilişki değerlendirildi. Benign sitoloji tanımlı 10 olgunun 6 tanesinde (%60) p53 için pozitif boyanma izlenirken, malign sitoloji tanımlı 10 olgunun sadece 3 tanesinde (%30) pozitif boyanma dikkati çekti. P53 ile sitoloji arasında anlamlı istatistiksel korelasyon kurulamadı ($p=0,18$).

Karsinom olgularında son olarak p53 ile derece karşılaştırıldı. Derece I 12 olgunun 5 tanesinde (%41,7) pozitif boyanma izlenirken, derece II 8 olgunun 4 tanesinde (%50) pozitif boyanma gözlemlendi. Derece III olgumuz yoktu. P53 ile derece arasında anlamlı korelasyon kurulamadı ($p=0,53$).

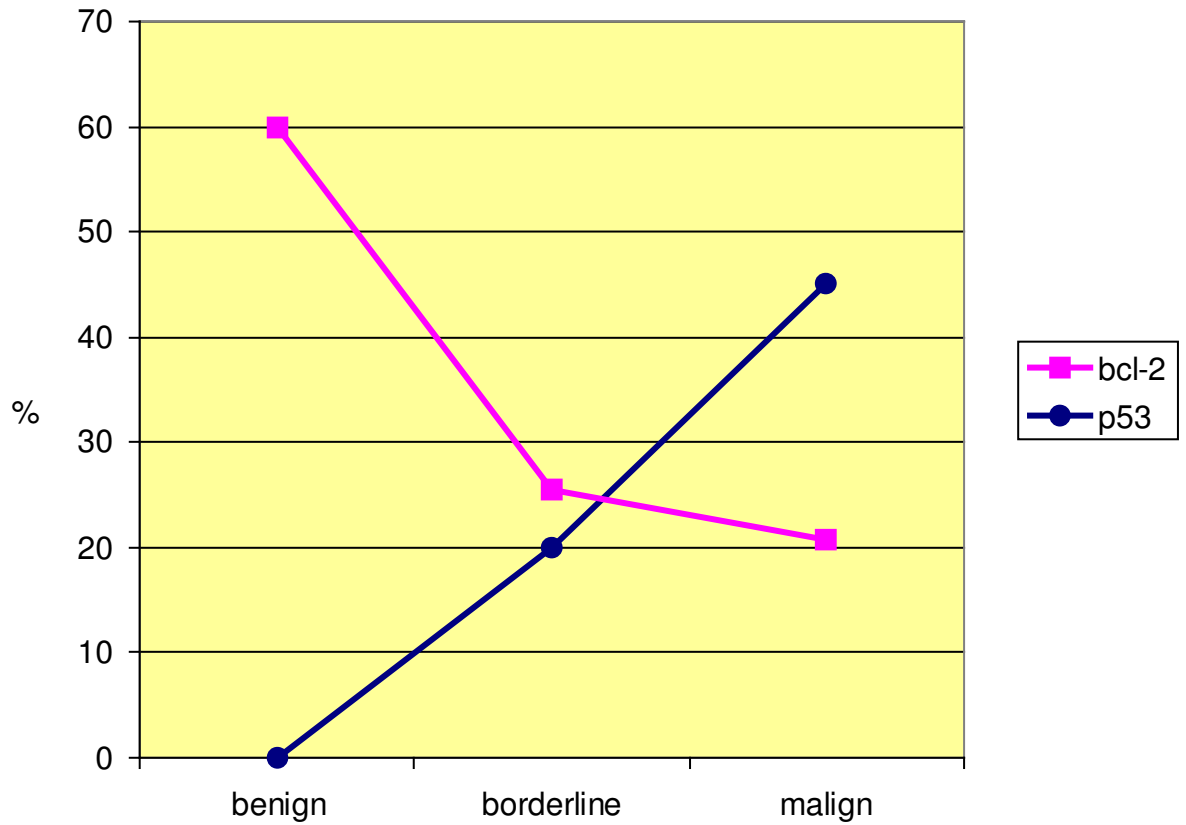
Bcl-2: Benign gruptaki 20 olgunun 12 tanesinde (%60), borderline 20 olgunun 5 tanesinde (%25), malign 20 olgunun 4 tanesinde (%20) pozitif boyanma dikkati çekti (Resim 2). Gruplar arasında boyanma yüzdelerindeki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$).

Karsinom olgularında evre ile bcl-2 deki değişim araştırıldı. Evre I 10 olgunun 3 tanesinde (%30) pozitif boyanma saptanırken, Evre II 3 olgunun hiçbirinde (%0) pozitif boyanma izlenmedi. Evre III 7 olgunun ise sadece 1 tanesinde (%14,3) pozitif boyanma izlendi. Evre ile bcl-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon kurulamadı ($p=0,46$).

Karsinom olgularında bcl-2 ile sitolojik tanımlar karşılaştırıldı. Benign sitoloji tanılı 10 olgunun 2 tanesinde (%20) pozitif boyanma izlenirken, malign sitoloji tanılı 10 olgunun da yine 2 tanesinde (%20) pozitif boyanma izlendi. Bcl-2 ile sitolojik tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamadı ($p=0,70$).

Karsinomlu 20 olguda bcl-2 ile derece arasındaki değişimde araştırıldı. Derece I 12 olgunun 3 tanesinde (%25) pozitif boyanma izlenirken, derece II 8 olgunun sadece 1 tanesinde (%12,5) pozitif boyanma dikkat çekti. Bcl-2 ile derece arasında da anlamlı bir korelasyon kurulamadı ($p=0,28$).

Benign lezyonlardan malign lezyonlara doğru gidildikçe p53 ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı artış görülürken, bcl-2'de ise istatistiksel olarak anlamlı azalma dikkati çekti (Grafik 4).



Grafik 4: P53 ve bcl-2 immunhistokimyasal belirleyicilerinin gruplara göre dağılımı

PCNA: Benign gruptaki 20 olgunun hiçbirinde pozitif boyanma görülmezken (%0), borderline 20 olgunun 7'sinde (%35), malign 20 olgunun 10'unda (%50) pozitif boyanma görüldü (Resim 3A-3B). Gruplar arasındaki pozitif boyanan olgular arasındaki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$).

Karsinom olgularında PCNA ile evre arasındaki değişim araştırıldı. Evre I 10 olgunun 2'sinde (%20), Evre II 3 olgunun 1'inde (%33,3) ve Evre III olguların tamamında (%100) pozitif boyanma izlendi (Resim 3C-3D). Evre arttıkça PCNA pozitif boyanan olgu sayısındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,004$).

Karsinom olgularında PCNA ile sitolojik tanı karşılaştırıldı. Benign sitoloji tanısı olan 10 olgunun 6 tanesinde (%60) ve malign sitoloji tanısı olan 10 olgunun 4 tanesinde (%40) PCNA için pozitif boyanma izlendi. PCNA ile sitolojik tanı arasında anlamlı bir ilişki kurulamadı ($p=0,32$).

Karsinom olgularında PCNA ile derece arasındaki ilişki araştırıldı. Derece I 12 olgunun 5'inde (%41,7) ve derece II 8 olgunun 5'inde (%62,5) pozitif boyanma izlendi. Derece ile PCNA arasında anlamlı istatistiksel korelasyon kurulamadı ($p=0,32$).

E-CADHERİN: Benign 20 olgunun 8'inde (%40) pozitif boyanma izlenirken, borderline 20 olgunun 7'sinde (%35), malign 20 olgunun ise 10'unda (%50) pozitif boyanma görüldü (Resim 4). Gruplar arasında E-Cadherin boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,61$).

Karsinom olgularında E-Cadherin ile evre arasındaki değişim araştırıldı. Evre I 10 olgunun 5'inde (%50), Evre II 3 olgunun 2'sinde (%66,7) ve Evre III 7 olgunun 3'ünde (%42,9) pozitif boyanma saptandı. Evre ile E-Cadherin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamadı ($p=0,78$).

Karsinom olgularında E-Cadherin ile sitolojik tanı karşılaştırıldı. Benign sitoloji tanılı 10 olgunun 5'inde (%50) ve malign sitoloji tanılı 10 olgunun 5'inde (%50) E-Cadherin için pozitif boyanma saptandı. E-Cadherin ile sitolojik tanı arasında anlamlı bir ilişki kurulamadı ($p=0,67$).

Karsinom olgularında derece ile E-Cadherindeki değişim araştırıldı. Derece I 12 olgunun 8 tanesinde (%66,7) ve derece II 8 olgunun 2 tanesinde (%25) E-Cadherin için pozitif boyanma saptandı. Karsinom olgularında derece ile E-Cadherin arasında anlamlı istatistiksel korelasyon kurulamadı ($p=0,08$).

GLUT-1: Benign 20 olgunun hiçbirinde pozitif boyanma görülmezken (%0), borderline 20 olgunun 6'sında (%30) ve malign 20 olgunun 14'ünde (%70) pozitif boyanma dikkati çekti (Resim 5A-5B). Gruplar arasında GLUT-1 immunhistokimyasal belirleyicisindeki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Karsinom olgularında GLUT-1 ile evre karşılaştırıldı. Evre I 10 olgunun 6 tanesinde (%60) boyanma izlenmezken, 1 olguda (%10) +1 boyanma, 3 olguda ise (%30) +2 boyanma saptandı. Evre II 3 olgunun tamamında boyanma +2 olarak değerlendirildi. Yine Evre III 7 olgunun tamamı (%100) +2 boyanma gösterdi (Resim 5C-5D). Evre arttıkça GLUT-1 pozitifliğindeki bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,014$).

Karsinom olgularında GLUT-1 ile sitolojik tanı karşılaştırıldı. Benign sitoloji tanılı 10 olgunun 7 tanesinde (%70) ve malign sitoloji tanılı 10 olgunun 7 tanesinde (%70) GLUT-1 için pozitif boyanma gözlemlendi. Sitolojik tanı ile GLUT-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon kurulamadı ($p=0,68$).

Karsinom olgularında GLUT-1 ile derece arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Derece I 12 olgunun 7 tanesinde (%58,3) ve derece II 8 olgunun 7 tanesinde (%87,5) GLUT-1 için pozitif boyanma saptandı. Derece ile GLUT-1 boyanması arasında anlamlı bir istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,18$).

Grafik 5'de çalışmada kullanılan tüm immunhistokimyasal belirleyicilerin gruplara göre dağılımı verilmiştir.

Çalışmada kullanılan tüm belirleyiciler arasındaki ilişkiler:

PCNA ile p53 arasında + yönde güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ($r=0,704$), GLUT-1 ile + yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0,418$). Bcl-2 ile GLUT-1 arasında – yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki saptandı ($r=-0,261$). Bcl-2 ile p53 arasında – yönde zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki saptandı ($r=-0,131$). P53 ile GLUT-1 arasında + yönde güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0,607$)(Tablo VI). ($r=0-0,25$ zayıf, $r=0,25-0,50$ orta, $r=0,50-0,75$ güçlü ve $r=0,75$ üstü çok güçlü istatistiksel olarak anlamlı ilişkiyi gösterir)

Klinik takip:

Olguların klinik takipleri İzmir Kadın Hastalıkları ve Doğumevi ve Adnan Menderes Üniversitesi'nin Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümleriyle işbirliği yapılarak elde edildi. Takip süresi hastanın tanı aldığı tarihten son takibinin yapıldığı tarihe kadar veya öldüğü tarihe kadar geçen süreyi ifade etmektedir. Olguların takipleri 1 ay ile 116 ay arasında değişmekteydi. Kısa takip süreli olgular ileri evre karsinom olguları olup birkaç ay içinde ex olmuştur. Benign olguların tümü bu takip süresi içerisinde hayattaydı. Borderline müsinöz tümörlü sadece bir olgu başka bir tümör (rektum kanseri) nedeniyle 60. ayda kaybedildi. 20 karsinom olgusunun 10 tanesi 1 ay ile 62 ay arasında değişen sürelerle kaybedildi.

Kaplan-Meier testi ile benign borderline ve malign gruplar arasında yaşam olasılığı arasındaki fark değerlendirildi. Gruplar arasında yaşam olasılığı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0001$).

Kaplan-Meier testi ile çalışmada kullanılan immunhistokimyasal belirleyiciler p53, bcl-2, PCNA, E-cadherin, GLUT-1 ile yaşam olasılığı arasındaki farklılıklar değerlendirildi. Hiçbiriyle anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

Tablo VI: Çalışmada kullanılan tüm belirleyicilerin birbirleriyle olan ilişkileri

	p53	bcl-2	PCNA	E-Cadherin	GLUT-1
p53		-	+++	0	+++
bcl-2	-		0	0	--
PCNA	+++	0		0	++
E-Cadherin	0	0	0		0
GLUT-1	+++	--	++	0	

+: Pozitif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki

++: Pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki

+++ : Pozitif yönde güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki

-: Negatif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki

--: Negatif yönde düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki

---: Negatif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki

0: İstatistiksel olarak anlamlı ilişki yok

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 (3, 4, 5, 43).

Borderline tümörler son derece nadirdir ve daha genç kadınlarda görülürler. Bu yaş grubunda fertilitate koruyucu cerrahinin gerekliliği nedeniyle invaziv bir tümörden kesin ayrımının yapılması gerekmektedir. Bu nedenle over tümörleri için daha güvenilir histopatolojik kriterlerin ve prognostik faktörlerin tanımlanması gerekmektedir (77).

Bu çalışmada karsinom olgularında evre ile yaş karşılaştırıldığında evre arttıkça ortalama yaşın arttığı gözlemlendi. İleri yaştaki hastaların, pek çok başka sistemik hastalığa sahip olmaları nedeniyle spesifik bir semptomu bulunmayan over karsinomu yönünden daha geç tanı almaları buna neden olabilir. Daha önce yapılan geniş çaplı bir araştırmada da bizim sonuçlarımıza paralel sonuçlar elde edilmiş ve bu hastaların takiplerinde yaşlı hastaların gençlere göre 3 kat daha fazla ölüm riskine sahip oldukları belirlenmiştir (35).

Overlerin tarama için kolaylıkla ulaşılabilir olmaması ve karsinomların sıklıkla ileri evrede karşımıza çıkması prekürsör lezyonları yakalayabilmemizi güçleştirmektedir. Az sayıda çalışmada bildirilen sınırlı veriler yüksek riskli kadınlardan profilaktik olarak çıkarılan overlerinden ve evre I karsinomlu olguların normal görünümlü karşı overlerinden elde edilmiştir (4).

Tümör biyolojisini açıklayabilecek proto-onkogen, onkogen ve tümör süpresör genleri gibi ek parametrelerin tespiti, spesifik hasta gruplarını tanımlayabilmeyi ve planlanan adjuvan terapide daha rasyonel yaklaşımlar sunmayı mümkün kılacaktır. Bu yüzden araştırmaların odağını bu nokta oluşturmaktadır (38).

Pek çok tümör gibi, over kanseri hücre proliferasyon ve apoptozunu düzenleyen sinyal transdüksiyon genlerinde kazanılmış ve germline değişikliklerin bir sonucu olarak ortaya çıkar (43).

p53 proteininin başlıca fonksiyonları hücre siklusunu durdurmak ve DNA hasarına cevap olarak apoptozisi başlatmaktır (10). p53 geni insan kanserlerinde en sık mutasyona uğrayan genlerden biridir. p53 mutasyonları, p53 proteininin genom gardiyanı görevinin ortadan kalkışıyla DNA zedeleyici etkenlerin hücreyi etkilemelerine ortam hazırlar. p53 genindeki mutasyonlar yarılanma ömrü uzun p53 gen proteininin oluşmasına neden olur. p53 proteininin inaktivasyonu veya kaybı anormal gen ekspresyonuna, sonuçta hücre gelişim bozukluğuna neden olur (8, 9).

bcl-2 apoptozu inhibe edip, hücre yaşamının uzamasına neden olarak neoplaziye yol açabilme yeteneği olan bir onkogendir. bcl-2 etkisiyle hücre ölümü engellenir ve hücrelerin ömürleri uzar. Bu durum hücrelerde tümör progresyonu için gerekli çok sayıda genetik ve çevresel faktörlerin birikmesine yol açar (10, 25). bcl-2 pek çok malignenside rol oynar. Ancak çeşitli kanserlerde daha az agresiv malign davranışla korele bulunmuştur (38).

Bizim çalışmamızda benign lezyonlardan malign lezyonlara doğru gidildikçe p53 pozitif olgu sayısında artış görülürken, bcl-2 de azalma dikkati çekti ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. Bu iki apoptozis regülatör genindeki bu negatif korelasyon her iki genin tümör gelişiminin erken basamaklarında rol oynadığını ve tümör progresyonuna katkıda bulunduğunu göstermiştir.

Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma, karsinogenezde p53 ve bcl-2 etkileşimini araştırmıştır. Kanser dokularına uygulanan immunhistokimyasal çalışmalar, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, foliküler lenfoma, özofagus skuamöz hücreli karsinomu, non-melanom deri kanserleri ve meme karsinomlarında bcl-2 ve p53 protein ekspresyonları arasında anlamlı bir ters ilişki göstermiştir. Prostatik karsinomlarda ve kolorektal adenom ve karsinomlarda bcl-2 ve p53 protein ekspresyonları aynı doku kesitlerinde hemen hemen aynıdır (78-84).

Literatürde over kanserlerinin yaklaşık %50'sinde immunhistokimyasal p53 pozitifliği bulunduğu bildirilmiştir (8, 46, 85). Bu çalışmadaki karsinom olgularının da % 45'inde p53 pozitifliği bulunmuştur. Sonuçlarımız önceki çalışmalar ile uyumludur ve karsinogenezde p53 mutasyonunun önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir.

Çalışmamızda evre arttıkça p53 pozitif olgu sayısında istatistiksel olarak anlamlı artış dikkati çekmiştir. İleri evre olgularda daha fazla p53 pozitifliği görülürken, erken evre olgularda p53 pozitif olgu sayısı daha azdır. Her ne kadar p53'ün prognostik

değerini saptamak için daha geniş çalışmalara ihtiyaç varsa da bizim çalışmamız immunhistokimyasal olarak p53 pozitif olguların aynı ileri evre tümörler gibi daha kötü gidişli olabileceğini düşündürmüştür. Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır. (25, 40, 86). Literatürdeki bazı çalışmalarda ise p53 pozitifliği evreyle değil, derece ile (46), bazı çalışmalarda ise mitotik indeks ile korele bulunmuştur (3).

Bizim çalışmamızda p53 ve bcl-2 ile yaşam süresi arasında ilişki saptanmadı. Mutant p53 gen proteini pozitifliğinin kısa sağ kalım ile korele olduğunu ve bağımsız bir prognostik gösterge olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (38, 39, 40, 87-89). p53 gen mutasyonlu overyan kanserler, mutasyonsuz olanlardan daha hızlı uzak metastaz gösterirler ve bu hastalarda yaşam süresi anlamlı olarak daha kısadır (90). Over kanserinde p53 ekspresyonundaki değişikliklerin kemoterapiye hassasiyeti de etkilediğini gösteren çalışmalar vardır (41, 91) Bununla beraber, pek çok çalışmada da p53 ekspresyonunun prognostik değeri olmadığı gösterilmiştir (3, 25, 42, 43, 85). Ancak malignensi dışı nedenlerle ooferektomi yapılmış kadınlarda, p53 pozitif overyan lezyonlar yapısal ve sitolojik olarak değerlendirildiğinde daha yüksek morfolojik skora sahip olduğu bulunmuştur. Bu da overyan epitelin morfolojik değişikliklerinin anormal hücre siklusuyla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (4).

Bu çalışmada karsinom olgularında evre, peritoneal sitoloji, derece ile bcl-2'deki değişim araştırıldı. Hiçbiri ile anlamlı ilişki kurulamadı. Bunun nedeninin ise 20 karsinom olgusunun sadece %20 sinde bcl-2 pozitifliği görülmesi olduğu düşünüldü. Bcl-2'nin over karsinomlarında, prognostik değerinin olmadığına karar vermeden önce bu konuda daha fazla olgu ile yapılacak daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Başka çalışmalarda normal overyan yüzey epitelinde bcl-2 protein ekspresyonu gösterilmekle birlikte tam fonksiyonu henüz bilinmemektedir. Ovulasyonda epitelin devamlı rüptür ve tamir siklusunda, yüzey epitelinin bütünlüğünü korumada, normal fizyolojik fonksiyonunu sürdürmede önemli olabilir. Bcl-2 proteininin azalması, normal overyan epitelin normal fizyolojisini bozabilir, anormal hatta malign değişikliklere neden olabilir. Bcl-2 ekspresyonunun azalması overyan karsinogenezisde önemliyse de, Bcl-2 proteini apoptozis modülatörü olmaktan başka rollere de sahip olabilir (46).

Bu çalışmada benign, borderline ve malign gruplar arasındaki PCNA pozitif olgu sayısındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bir tümörün malign potansiyeli arttıkça proliferatif aktivitesinin artmış olması hiç de şaşırtıcı değildir. Yine karsinom olgularında p53'e paralel olarak evre arttıkça PCNA'nın artmış olması bize kanserin progresyonunda proliferatif indeksin önemini göstermektedir. Ancak yaşam süresi ile PCNA ekspresyonu arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır. Bunun nedeni çalışılan olgu sayısının azlığı olabilir. Literatürde proliferatif indeksin over karsinomlarında bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bildiren çalışmalar vardır (49).

Meme, serviks, uterus, prostat, yumuşak doku sarkomu gibi pek çok kanser tipinde proliferatif indeks prognozla ve diğer bilinen klinikopatolojik özelliklerle korelasyon gösterir (92, 52-55).

Over tümörlerinde yapılan önceki çalışmalarda ise yaşam süresi ile proliferatif indeks arasında anlamlı korelasyon gösterilirken, evre, derece, tümör tipi gibi konvansiyonel prognostik faktörlerle ilişki gösterilememiştir (57, 58, 93, 94).

Başka bir çalışmada ise proliferasyon belirleyicisi olan MIB-1 boyanması hastalıksız yaşam süresi ile (95), bir diğer çalışmada ise histolojik tipte ilişkili bulundu. Seröz tümörlerde, müsinöz, endometrioid ve clear cell tümörlerden daha yüksek MIB-1 pozitifliği gösterildi. Ancak MIB-1 boyanması, FIGO evresi, rezidüel tümör boyutu veya kemoterapiye cevapla ilişkili bulunmadı (96).

Karsinogenez ve metastaz tümör hücreleri ve çevre arasında kompleks etkileşimler yapan çok basamaklı bir süreçtir. İnvaziv karsinomlarda tümör hücrelerinin serbest kalmasının başlıca nedeni intersellüler adherens junctionların bütünlüğünün kaybı olabilir. İntegrinler, kaderinler, selektinler, Ig'ler ve proteoglikanlar gibi adhezyon reseptör ailelerinin büyük kısmı, tümör progresyon ve metastazının değişik evrelerinde büyük rol oynar. Overyan karsinomlar büyük sıklıkla abdominal kaviteyi tutan yaygın disseminasyon gösterirler. Bu yüzden adhezyon molekülleriyle, over kanserinin tümör progresyonu arasında yakın ilişki beklenmektedir (5). E-Cadherin ekspresyonunun kaybı, tümör metastazında merkezi bir olay olarak kabul edilmiştir. Tümör hücreleri arasındaki adhezyonun kaybı, lokal invazyon ve uzak organlara yayımı kolaylaştırır (59).

İmmunhistokimyasal çalışmalar E-Cadherin ekspresyon kaybının meme, hapatosellüler, mesane, prostat, özofagus adenokarsinomu, tiroid karsinomlu hastalarda kötü histolojik differansiyasyon, artmış invazivlik, metastatik hastalık ve kötü yaşam süresi gibi artmış biyolojik agresivliği gösteren parametrelerle sıklıkla ilişkili bulunmuştur (62-67).

Bizim çalışmamızda E-Cadherin açısından benign, borderline, malign gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı gibi, karsinom olgularında evre, derece, peritoneal sitoloji ile E-Cadherin ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişki kurulamadı. Bu bulgular tümör progresyonunda E-Cadherinin rolü olmadığını düşündürmekteyse de literatür incelendiğinde, tam tersi sonuçlar göze çarpmaktadır. Öyleyse bizim çalışmamızın önceki çalışmalarla uyumsuzluğunun nedeni olgu sayımızdaki azlık olabilir.

Bu çalışmada karsinom olgularının yarısında E-Cadherin negatif bulunmuştur. Ancak bu olguların evrelerinde anlamlı farklılıklar yoktur. Literatürdeki bazı çalışmalarda iyi differansiye karsinomlar, orta ve az differansiye karsinomlar ile karşılaştırdıklarında artmış E-Cadherin ekspresyonu gösterilmiştir (5, 97-99). Malign süreç esnasında hastalığın erken evresinde E-Cadherin ekspresyonu artmış olabilir, ancak geç evrede, hücreler az differansiye olduğunda ve invaziv kapasite elde ettiğinde E-Cadherin ekspresyonu azalır. Bu da bize E-Cadherin ekspresyonundaki değişikliğin overyan karsinogenezde geç evrede meydana geldiğini ve peritoneal metastazlarda kritik bir rol oynadığını göstermektedir (5, 99, 100). Diğer yandan daha önce yapılmış bazı çalışmalar bizim verilerimizle uyumlu olarak hastalığın geç evresinde E-Cadherin ekspresyonunda azalma gösterememişlerdir (101, 102).

Önceki çalışmalarda negatif E-Cadherin ekspresyonlu hastaların 5 yıllık yaşam süresi oranları pozitif E-Cadherin ekspresyonlu hastalardan anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar E-Cadherin ekspresyonunun overyan karsinomlarda iyi prognozun olası bağımsız bir göstergesi olabileceğini düşündürmüştür (5, 59, 103-105).

Literatürde overyan kanserde E-Cadherin inaktivasyon mekanizmaları hakkında sınırlı sayıda çalışma vardır. Primer sporadik overyan kanserde ve yüksek riskli kadınlardan alınan overyan dokularda DNA metilasyon profilleri incelenmiştir. E-Cadherin genindeki metilasyon oranları nonmalign overyan dokuyla

karşılaştırıldığında tümörlerde anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (106-107). Bu da bize overyan kanser patogeneğinde E-Cadherin geninin metilasyonunun önemli olabileceğini göstermiştir.

Kanser hücre büyümesinin artmış glukoz metabolizmasıyla sağlanan, enerji bağımlı bir olay olduğu bilinmektedir. Glukoz taşıyıcılarının overekspresyonu kanser hücrelerinde yaygındır. Glukoz taşıyıcı proteinlerde artış yoluyla plazma membranının bir tarafından diğer tarafına glukoz taşınması da artmaktadır (68). Kanser hücreleri bu yolla artmış metabolizmasını korumak için yeterli enerjiyi sağlayarak, hipoksik bölgelerde hızlı büyümeye neden olur ve kanser hücrelerinin yaşamasına olanak sağlar (108).

Bugüne kadar yapılmış pek çok immunhistokimyasal çalışmada kolorektal bölge, mesane, tiroid, safra kesesi, mide, baş-boyun karsinomları gibi pek çok malign tümörde artmış GLUT-1 ekspresyonu gösterilmiştir (76, 111-115).

Bizim çalışmamızda gruplar GLUT-1 ekspresyonu açısından değerlendirildiğinde benign olguların hiçbirinde pozitif boyanma görülmezken, borderline olguların % 30 ve malign olguların % 70'inde pozitif boyanma saptandı ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. Benign lezyonlardan malign lezyonlara doğru gidildikçe GLUT-1 ekspresyonundaki bu artış GLUT-1'in epitelyal over tümörlerinin malign transformasyonu ile yakından ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu sonuçlar kaynaklar ile uyumludur (69, 70).

Bazı çalışmalarda neoplastik progresyonla GLUT-1 ekspresyonu arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Örneğin kolonda yapılan bir çalışmada benign kolonik epitel ve tübüler adenomda boyanma gözlenmezken; villöz adenomlarda, karsinoma transformasyon için yüksek risk taşıdığından villöz çıkıntılarının tepesinde fokal olarak pozitifdir (76). Barrett metaplazisinde de GLUT-1 negatifliğinden pozitifliğe geçiş spektrumu, benign glandlardan malignlere doğru gözlenmiştir (75). Başka bir çalışmada benign endometrial epitel, basit ve kompleks hiperplazide GLUT-1 negatif iken atipili hiperplazide fokal pozitiflik, malign endometrial epitelde ise olguların tamamında pozitiflik saptanmıştır (74).

Çalışmamızda karsinom olgularında evre ile GLUT-1 arasındaki değişim incelendiğinde, evre arttıkça GLUT-1 ekspresyonunun da istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü. Over karsinomunda, artmış enerji gereksinimi eğer GLUT-1

tarafından karşılanıyorsa; bu tümörün biyolojik davranışını etkileyebilir ve daha agresiv gidiş göstermesini sağlayabilir.

Çalışmamızda p53 ile PCNA arasında pozitif korelasyon görülmesi; kanser gelişiminde genel kabul gören artmış proliferasyon ve azalmış apoptozis görüşünün over karsinomları için de geçerli olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuç, hücre sayısındaki kontrolsüz artış ile ortaya çıkan anormal hücrelerin kanser gelişimine yol açtığı görüşü ile de uyumludur. Yine aynı doğrultuda p53, PCNA yanısıra GLUT-1 ile de pozitif korelasyon varlığı malign transformasyonda etkili bir molekül olduğunu göstermektedir.

Daha önce yapılmış bazı çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmış ve GLUT-1 ile proliferatif aktivite arasında anlamlı korelasyon gözlenmiştir (108).

Bu çalışmada GLUT-1 ile yaşam süresi arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada GLUT-1 ekspresyonu ile hastalıksız yaşam süresi arasında negatif ilişki gözlenmiştir (68). Bu GLUT-1'in kolon (76) ve akciğerde (73) negatif prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalarla uyumludur.

İnvaziv implantları, noninvaziv implantlardan ve endosalpingiozisden ayırmada GLUT-1 immunhistokimyasal belirleyicisinin kullanılabileceğini bildiren çalışmalar da vardır (70). İntraperitoneal yayım gösteren bir tümör olan over karsinomlarında implantların tanı güçlüğü nedeniyle, bu konuda yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalar gelecekte belki de patoloğlara yol gösterecektir.

Genellikle GLUT-1 boyanması kanserin nekrotik alanlarının ve infiltratif alanlarının merkezinde güçlü pozitifdir. Bu, GLUT-1 overekspresyonunun hipoksi veya azalmış vaskülarizasyonlu alanlarda azalmış glukoz kullanılabilirliğine adaptasyon olabileceğini düşündürmüştür (69, 70, 110,114).

Sonuç olarak; bu çalışma ile over karsinogenezinde proliferasyon/apoptozis dengesizliğinin önemli yer tuttuğu gösterilmiştir. Bunun yanısıra tümör gelişiminde enerji ihtiyacının önemli olduğu ve GLUT-1'in bu yönde malign transformasyona katkıda bulunduğu düşünülmüştür. Pek çok tümörde kötü prognoz, bazı tümörlerde de iyi prognoz göstergesi olan bcl-2, bu çalışmada over tümörlerinde benign lezyonlardan malign lezyonlara doğru gidildikçe azalmıştır. Bu bulgu bize apoptozis inhibitörü olan bcl-2'nin overyan karsinogeneizde bilmediğimiz başka mekanizmalarla etki ettiğini düşündürmüştür.

Bizim bulgularımız over kanserinde evre, derece gibi bilinen konvansiyonel prognostik faktörler yanısıra, biyolojik potansiyelini belirlemede p53, PCNA ve GLUT-1'in güçlü belirleyiciler olduğunu ve bu belirleyicilerin ileri evre hastalığı ve agresiv gidişi gösterebilecek tümörleri saptayabileceğini göstermiştir. Bu konuda yapılacak daha geniş çalışmalarla spesifik hasta grupları tanımlanarak adjuvan tedavide daha etkili yaklaşımlar mümkün olabilecektir. Bu araştırmalar ışığında belki de gelecekte over kanserinde mortalite oranları düşürülebilecektir.

SONUÇLAR

1997-2006 yılları arasında tanı almış 20 benign, 20 borderline ve 20 malign olmak üzere; 60 primer seröz ve müsinöz over tümörlü olgunun incelenmesi ile elde edilen verilere göre;

► Seröz karsinomlu 10 olgunun % 40'ı (n=4) Evre I, % 20'si (n=2) Evre II, % 40'ı (n=4) Evre III, müsinöz karsinomlu 10 olgunun % 60'ı (n=6) Evre I, % 10'u (n=1) Evre II, %30'u (n=3) Evre III'tü. Toplamda ise 20 karsinom olgusunun %65'i (n=13) erken evre, %35'i (n=7) ileri evreydi.

► Benign grupta ortalama tümör boyutu 23 cm iken, borderline grupta boyut ortalama 35 cm, malign grupta 32 cm di.

► Olguların yaşları 16-82 arasında (ortalama 44,8) değişmekteydi. Benign tanısı alan olguların yaşları 16-80 arasında (ortalama 42,60), borderline tanısı alan olguların yaşları 19-73 arasında (ortalama 42,70), malign tanısı alan olguların yaşları 18-82 arasında (ortalama 49,35) idi. En yüksek yaş ortalaması karsinom olgularında görülmesine rağmen gruplar arasında yaş değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0,35)

► Evre I karsinomlu olgularda yaş 18-60 arasında (ortalama yaş 40,30), Evre II karsinomlu olgularda yaş 33-51 arasında (ortalama yaş 41,33), Evre III karsinomlu olgularda yaş 53-82 arasında (ortalama yaş 65,71) değişmekteydi. Evre ile yaş değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,03).

► Histolojik derecesi I olan 12 karsinom olgusunda yaş 18-73 arasında (ortalama yaş 47), histolojik derecesi II olan 8 karsinom olgusunda yaş 33-82 arasında (ortalama yaş 52) değişmekteydi. Histolojik derecesi III olan karsinom olgumuz yoktu. Histolojik derece ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurulamadı. (p=0,48)

► Benign lezyonlardan malign lezyonlara doğru gidildikçe p53, PCNA ve GLUT-1 pozitif olgu sayısındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,03, p=0,002, p=0,001).

► Karsinom olgularında evre arttıkça p53, PCNA ve GLUT-1 pozitif olgu sayısında artış izlendi ve bu artış istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (p=0,01, p=0,004, p=0,014).

- Karsinom olgularında p53 ile derece ve peritoneal sitoloji karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,53$, $p=0,18$).
- Benign lezyonlardan malign lezyonlara doğru gidildikçe bcl-2 pozitif boyanan olguların sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma dikkati çekti ($p=0,01$).
- Karsinom olgularında bcl-2 ile evre, derece, peritoneal sitoloji karşılaştırıldı. Hiçbir parametre ile anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,46$, $p=0,28$, $p=0,70$).
- Karsinom olgularında PCNA ile derece ve peritoneal sitoloji karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamadı ($p=0,32$, $p=0,32$).
- Benign, borderline ve malign gruplar arasında E-Cadherin karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,61$).
- Karsinom olgularında E-Cadherin ile evre, derece ve peritoneal sitoloji arasındaki değişim araştırıldı. Hiçbirisiyle anlamlı istatistiksel ilişki kurulamadı ($p=0,78$, $p=0,08$, $p=0,67$).
- Karsinom olgularında GLUT-1 ile derece ve peritoneal sitoloji karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,18$, $p=0,68$).
- Çalışmada benign lezyonlardan malign lezyonlara doğru gidildikçe PCNA, p53 ve GLUT-1 arasında pozitif ilişki, bcl-2 ile GLUT-1 ve p53 arasında negatif ilişki saptandı.
- Olguların takipleri 1 ay ile 116 ay arasında değişmekteydi. Benign olguların hiçbirisi bu takip süresi içerisinde ölmezken, borderline müsinöz tümörlü sadece bir olgu ekstraoveryan bir kanser nedeniyle 60. ayda kaybedildi. Bunun dışında borderline gruptan ölen olmadı.
- 20 karsinom olgusunun 10 tanesi 1 ay ile 62 ay arasında değişen sürelerle kaybedildi.
- Benign borderline ve malign gruplar arasında yaşam olasılığı arasındaki fark değerlendirildi. Gruplar arasında yaşam olasılığı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0001$).
- Çalışmada kullanılan tüm immunhistokimyasal belirleyiciler ile yaşam olasılığı arasındaki farklılıklar değerlendirildi. Hiçbiriyle anlamlı bir ilişki kurulamadı.

ÖZET

Bu çalışmada over primer seröz ve müsinöz tümörlü 60 olgunun ameliyat materyallerinde p53, bcl-2, PCNA, E-Cadherin ve GLUT-1'in immunhistokimyasal ekspresyonları incelenmiştir. Benign, borderline ve malign gruplar arasında ekspresyon farklılıkları yanısıra; malign grupta evre, derece, peritoneal sitoloji gibi prognostik faktörlerle ilişkisi araştırılmıştır. Ayrıca hastaların yaşam süreleri ile bu belirleyiciler arasında ilişki olup olmadığı incelenmiştir.

Benign lezyonlardan malign lezyonlara doğru gidildikçe p53, PCNA ve GLUT-1 pozitif olgu sayısındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,03$, $p=0,002$, $p=0,001$). Bu belirleyicilerin tersine benign lezyonlardan malign lezyonlara doğru gidildikçe bcl-2 ile pozitif boyanan olguların sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma dikkati çekti ($p=0,01$).

Karsinom olgularında evre arttıkça p53, PCNA ve GLUT-1 pozitif olgu sayısında artış izlendi ve bu artış istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,01$, $p=0,004$, $p=0,014$). E-Cadherin ve bcl-2 ile evre arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,46$, $p=0,78$). Çalışmada kullanılan hiçbir immunhistokimyasal belirleyici ile derece, peritoneal sitoloji gibi prognostik faktörler ve yaşam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamadı.

Bu sonuçlar over karsinogenezinde proliferasyon/apoptozis dengesizliğinin önemli yer tuttuğunu göstermiştir. Bunun yanısıra tümör gelişiminde enerji ihtiyacının önemli olduğu ve GLUT-1'in bu yönde malign transformasyona katkıda bulunduğu düşünülmüştür. İlginç olarak bazı tümörlerde kötü prognoz, bazılarında ise iyi prognoz göstergesi olan bcl-2, bu çalışmada over tümörlerinde benign lezyonlardan malign lezyonlara doğru gidildikçe azalmıştır. Bu bulgu bize apoptozis inhibitörü olan bcl-2'nin over karsinogenezinde bilmediğimiz başka mekanizmalarla etki ettiğini düşündürmüştür.

Bizim bulgularımız over kanserinin biyolojik potansiyelini belirlemede p53, PCNA ve GLUT-1'in güçlü belirleyiciler olduğunu ve bu belirleyicilerin agresiv gidişi belirlemede yararlı olabileceğini göstermiştir.

SUMMARY

In the present study, immunohistochemical expression of p53, bcl-2, PCNA, E-Cadherin was examined in surgical material of 60 cases with ovarian primary serous and mucinous tumor. Besides differences in expression among benign, borderline and malign groups, association with prognostic factors such as stage, grade, and peritoneal cytology was investigated in the malign group. Furthermore, relation between these indicators and survival of patients was assessed as well.

From benign lesions towards malign lesions, increase of p53, PCNA and GLUT-1 positive cases was found statistically significant ($p=0,03$, $p=0,002$, $p=0,001$). Contrary to these indicators, from benign lesions towards malign lesions a statistically significant decrease in cases positively stained with bcl-2 drew attention ($p=0,01$).

As the stage advanced, among carcinoma cases an increase was observed in the number of p53, PCNA and GLUT-1 positive cases and this increase was found statistically significant ($p=0,01$, $p=0,004$, $p=0,014$). No significant statistical difference was found between the phase and E-Cadherin and bcl-2 ($p=0,46$, $p=0,78$). No statistically significant relation could be established between prognostic factors like grade, peritoneal cytology and any of the immunohistochemical indicators used in this study.

These results indicated the importance of proliferation/apoptosis imbalance in ovarian carcinogenesis. The demand for energy was found important in tumor development and in this aspect GLUT-1 was considered to contribute to malign transformation. Striking in this study, bcl-2, indicator for worse prognosis in some cases and for good prognosis in others, decreased from benign lesions towards malign lesions in ovarian tumors. This finding made us think that in ovarian carcinogenesis the apoptosis inhibitor bcl-2 may act with other mechanisms.

Our findings indicated p53, PCNA and GLUT-1 as strong indicators of biological potential of ovarian cancer and useful in the assessment of aggressive progress.

KAYNAKLAR

- 1-Jemal A, Thomas A, Murray T. Cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 2002; 52: 23-47.
- 2-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.
- 3-Berker B, Dunder I, Ensari A, Cengiz SD. Prognostic value of p53 accumulation in epithelial ovarian carcinomas. Arch Gynecol Obstet 2002; 266: 205-209.
- 4-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.
- 5-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.
- 6-Clement PB, Histology of the ovary. In: Sternberg SS. Histology for Pathologists. 2nd Ed. New York: Lippincott-Ravon, 1997; 929-955.
- 7-Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. In: Rosai J. Atlas of tumor pathology. Third series, Fascicle 23, Washington, 1998; 1-21, 27-103.
- 8-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.
- 9-Rosai J. Female reproductive system. Rosai J. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th Ed. Toronto: Mosby. Vol:II, 2004; 1649-1681.
- 10-Kumar V, Abbas KA, Fausto N. Pathologic Basis of Disease, 7th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004; 26-32, 1092-1097.
- 11-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.
- 12-Holscshneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology and prognostic factors. Semin Surg Oncol 2000; 19: 3-10.

- 13-Riman T, Persson I, Nilsson S. Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 695-707.
- 14-Prat J, Ribe A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol* 2005; 36:861-870.
- 15-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.
- 16-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.
- 17-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.
- 18-Kurman RJ, Seidman JD, Shih IM. Serous borderline tumours of the ovary. *Histopathology* 2005; 47: 310-318.
- 19-Hart WR. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol* 2005; 18: 33-50.
- 20-Boger-Megiddo I, Weiss NS. Histologic subtypes and laterality of primer epithelial ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 80-83.
- 21-Silverberg SG, Bell DA, Kurman RJ, Seidman JD. Borderline ovarian tumors: Key points and workshop summary. *Hum Pathol* 2004; 35: 910-916.
- 22-Ayhan A, Guven ESG, Guven S, Kucukali T. Recurrence and prognostic factors in borderline ovarian tumors. *Gynecol Onco* 2005; 98: 439-445.
- 23-Scully RE, Clemen PB, Young RH. Ovarian surface epithelial-stromal tumors. In: Mills SE. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, Vol II; 2004; 2543-2559.
- 24-Wittekind C, Greene FL, Hutter RVP, Klimpfinger M, Sobin LH. *TNM Atlas: Fifth Ed.* New York: Springer, 2004; 255-263.
- 25-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.
- 26-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.
- 27-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.

- 28-Sato Y, Shimamoto T, Amada S, Asada Y, Hayashi T. Prognostic value of histologic grading of ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22: 52-56.
- 29-Silverberg S. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19: 7-15.
- 30-Mayr D, Diebold J. Grading of ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19: 348-353.
- 31-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.
- 32-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.
- 33-Agarwal R, Kaye SB. Prognostic factors in ovarian cancer: how close are we to a complete picture? *Ann Oncol* 2005; 16: 4-6.
- 34-Meyer T, Rustin GJ. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 1535-1538.
- 35-Petignat P, Fioretta G, Verkooijen HM, Vlastos AT, Rapiti E, Bouchardy C, Vlastos G. Poorer survival of elderly patients with ovarian cancer: a population –based study. *Surg Oncol* 2004; 13: 181-186.
- 36-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.
- 37-Gronlund B, Hegdall C, Hansen HH, Engelholm SA. Performance status rather than age is the key prognostic factor in second-line treatment of elderly patients with epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1961-1966.
- 38-Torre FJ, Garcia A, Gil-Moreno A, Planaguma J, Reventos J, Cajal SR, Xercavins J. Apoptosis in epithelial ovarian tumours prognostic significance of clinical and histopathologic factors and its association with the immunohistochemical expression of apoptotic regulatory proteins (p53, bcl-2 and bax). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 130: 121-128.
- 39-Bali A, O'Brien PM, Edwards LS, Sutherland RL, Hacker NF, Henshall SM. Cyclin D1, p53 and p21 expression is predictive of poor clinical outcome in serous epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5168-5177.

- 40-Geisler JP, Geisler HE, Wiemann MC, Givens SS, Zhou Z, Miller GA. Quantification of p53 in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Onco* 1997; 66: 435-438.
- 41-Buttitta F, Marchetti A, Gadducci A. P53 alterations are predictive of chemoresistance and aggressiveness in ovarian carcinomas: a molecular and immunohistochemical study. *Br J Cancer* 1997; 75: 230-235.
- 42-Green JA, Berns EMJJ, Coens C, van Luijk I, Thompson-Hehir J, van Deist P, Verheijen RHM. Alterations in the p53 pathway and prognosis in advanced ovarian cancer: A multi-factorial analysis of the EORTC gynaecological cancer group. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2539-2548.
- 43-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.
- 44-Reed JC. Double identify for proteins of the Bcl-2 family. *Nature* 1997; 387: 773-776.
- 45-Baeklandt M, Holm R, Nesland JM, Trope CG, Kristensen GB. Expression of apoptosis-related proteins is an independent determinant of patient prognosis in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3775-3781.
- 46-Chan WY, Cheung KK, Schorge JO, Hunag LW, Welch WR, Bell DA, Berkowitz RS, Mok SC. Bcl-2 and p53 proteins expression, apoptosis and p53 mutation in human epithelial ovarian cancers. *Am J Pathol* 2000; 156: 409-417.
- 47-Baeklandt M, Kristensen GB, Nesland JM, Trope CG, Holm R. Clinical significance of apoptosis-related factors p53, Mdm2 and bcl-2 in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2061-2068.
- 48-Marx D, Binder C, Meden H. Differential expression of apoptosis associated genes bax and bcl- in ovarian cancer. *Anticancer Res* 1997; 17: 2233-2240.
- 49-Mita S, Nakai A, Maeda S, Takeshita T. Prognostic significance of Ki-67 antigen immunostaining (MIB-1 monoclonal antibody) in ovarian cancer. *J Nippon Med* 2004; 71: 384-391.
- 50-Tomanek M, Chronowska E. Immunohistochemical localization of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in the pig ovary. *Folia Histochem Cytobiol* 2006; 44: 269-274.
- 51-Yaziji H, Gown AM. Immunohistochemical analysis of gynecologic tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 24: 64-78.

- 52-Al Kushi A, Lim P, Aquino-Parsons C, Gilks CB. Markers of proliferative activity are predictors of patient outcome for low-grade endometrioid adenocarcinoma but not papillary serous carcinoma of endometrium. *Mod Pathol* 2002; 15: 365-371.
- 53-Garzetti GG, Ciavattini A, Lucarini G, Goteri G, Nictolis M, Biagini G. MIB-1 immunostaining in cervical carcinoma of young patients. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 184–187.
- 54-Huuhtanen RL, Blomqvist CP, Wiklund TA, Böhling TO, Virolainen MJ, Tukiainen EJ, Tribukait B, Andersson LC. Comparison of the Ki-67 score and S-phase fraction as prognostic variables in soft tissue sarcoma. *Br J Cancer* 1999; 79: 945-951.
- 55-Borre M, Bentzen SM, Nerstrom B, Overgaard J. Tumor cell proliferation and survival in patients with prostate cancer followed expectantly. *J Urol* 1998; 159: 1609-1614.
- 56-Anttila M, Kosma VM, Ji H, Wei-Ling X, Puolakka J, Juhola M, Saarikoski S, Syrjanen K. Clinical significance of alphacatenin, collagen IV, and Ki-67 expression in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2591-2600.
- 57-Goff BA, Ries JA, Els LP, Coltrera MD, Gown AM. Immunophenotype of ovarian cancer as predictor of clinical outcome: evaluation at primary surgery and second-look procedure. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 378-385.
- 58-Korkolopoulou P, Vassilopoulos I, Konstantinidou AE, Zorzos H, Patsouris E, Aqapitos E, Davaris P. The combined evaluation of p27Kip1 and Ki-67 expression provides independent information on overall survival of ovarian carcinoma patients. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 404-414.
- 59-Faleiro-Rodrigues C, Macedo-Pinto I, Pereira D, Lopes CS. Prognostic value of E-cadherin immunoexpression in patients with primary ovarian carcinomas. *Ann Oncol* 2004; 15: 1535-1542.
- 60-Hajra KM, Fearon ER. Cadherin and catenin alterations in human cancers. *Genes Chromosom Cancer* 2002; 34: 255-268.
- 61-Bankfalvi A, Krabort M, Buchwalow VA, Felszeghy E, Vegh A, Felszeghy E, Piffko J. Gains and losses of adhesion molecules (CD44, E-cadherin, b-catenin) during oral carcinogenesis and tumour progression. *J Pathol* 2002; 198: 343–351.
- 62-Yoshida R, Kimura N, Harada Y, Ohuchi N. The loss of E-cadherin, a and b-catenin expression is associated with metastasis and poor prognosis in invasive breast cancer. *Int J Oncol* 2001; 18: 513–520.

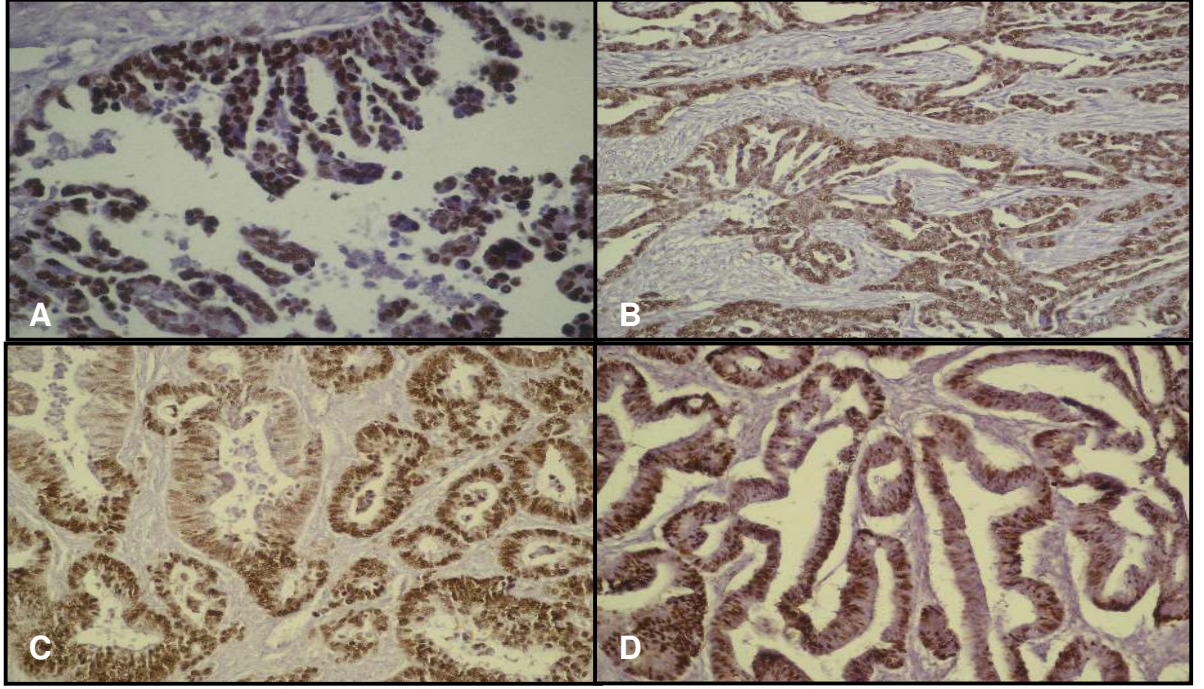
- 63-Endo K, Eda T, Ueyama J, Ohta T. Immunoreactive E-cadherin, alpha-catenin, beta-catenin and gamma-catenin proteins in hepatocellular carcinoma: relationships with tumour grade, clinicopathological parameters, and patient survival. *Hum Pathol* 2000; 31: 558–565.
- 64-Garcia del Muro X, Torregrosa A, Munoz J, Castellsague X. Prognostic value of expression of E-cadherin and beta-catenin in bladder cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36: 357–362.
- 65-Richmond PJK, Karayiannakis AJ, Nagafuchi A. Aberrant E-cadherin and a-catenin expression in prostate cancer: Correlation with patient survival. *Cancer Res* 1997; 57: 3189–3193.
- 66-Krishnadath KK, Tilanus HW, van Blankenstein M, Hop WC, Kremers ED, Dinjens WN, Bomsan FT. Reduced expression of the cadherin–catenin complex in oesophageal adenocarcinoma correlates with poor prognosis. *J Pathol* 1997; 182: 331–338.
- 67-von Wasielewski R, Rhein A, Werner M. Immunohistochemical detection of E-cadherin in differential thyroid carcinomas correlates with clinical outcome. *Cancer Res* 1997; 57: 2501-2507.
- 68-Cantauria G, Fagotti A, Ferrandina G, Magalhaes A, Nadji M, Angioli R, Penalver M, Mancuso M, Scambia G. GLUT-1 expression in ovarian carcinoma association with survival and response to chemotherapy. *Cancer* 2001; 92: 1144-1150.
- 69-Cantuaría, G, Magalhaes A, Penalver, M, Angioli R, Braunschweiger, P, Gomez-Marín, O, Kanhouh R, Fernández CG, Nadji M. Expression of GLUT-1 Glucose Transporter in Borderline and Malignant Epithelial Tumors of the Ovary. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 33-37.
- 70-Kalir T, Wang BY, Goldfischer M, Haber RS, Reder I, Demopoulos R, Cohen CJ, Burstein DE. Immunohistochemical staining of GLUT1 in benign, borderline, and malignant ovarian epithelia. *Cancer* 2002; 94: 1078-1082.
- 71-Voldstedlund M, Dabelsteen E. Expression of GLUT1 in stratified squamous epithelia and oral carcinoma from humans and rats. *APMIS* 1997; 105: 537-545.
- 72-Baer SC, Casobuen L, Younes M. Expression of the human erythrocyte glucose transporter GLUT1 in cutaneous neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 575-577.

- 73-Younes M, Brown RW, Stephonson M, Gondo M, Cagle PT. Overexpression of Glut1 and Glut3 in stage I nonsmall cell lung carcinoma is associated with poor survival. *Cancer* 1997; 80: 1046-1051.
- 74-Wang BY, Kalir T, Sabo E, Sherman DE, Cohen C, Burstein DE. Immunohistochemical staining of GLUT1 in benign, hyperplastic and malignant endometrial epithelia. *Cancer* 2000; 88: 2774-2781.
- 75-Younes M, Ertan A, Lechago, LV, Somoana J, Lechago J. Human erythrocyte glucose transporter (Glut1) is immunohistochemically detected as a late event during malignant progression in Barrett's metaplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 303-305.
- 76-Haber RS, Rathan A, Weiser KR, Pritsker A, Itzkowitz SH, Bodian C. GLUT1 glucose transporter expression in colorectal carcinoma: a marker for poor prognosis. *Cancer* 1998; 83: 34-40.
- 77-Sherman ME, Mink PJ, Curtis R, Cote TR, Brooks S, Hartge P, Dvesa S. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma . A population-based analysis. *Cancer* 2004; 100: 1045-1052.
- 78-Kitagawa Y, Wong F, Lo P, Elliott M, Verburgt LM, Hogg JC, Daya M. Overexpression of bcl-2 and mutation in p53 and K-ras in resected human non-small-cell lung cancers. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 15: 45-54.
- 79-Nguyen PL, Zukerberg LR, Benedict WF, Harris NL. Immunohistochemical detection of p53, bcl-2 and retinoblastoma proteins in follicular lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 538-543.
- 80-Parenti AR, Rugge M, Shiao YH, Ruol A, Ancona E, Bozzola L, Ninfo V. Bcl-2 and p53 immunophenotypes in pre-malignant, early and advanced esophageal squamous cancer. *Histopathology* 1997; 31: 430-435.
- 81-Wikonkal NM, Berg RJ, van Haselen CW, Horkay I, Remenyik E, Begany A, Hunyadi J, van Vioten WA, de Gruijl FR. Bcl-2 versus p53 protein expression and apoptotic rate in human nonmelanoma skin cancers. *Arch Dermatol* 1997; 133: 599-602.
- 82-Hori M, Nogami T, Itabashi M, Yoshimi F, Ono H, Koizumi S. Expression of bcl-2 in human breast cancer: correlation between hormon receptor status, p53 protein accumulation and DNA strand breaks associated with apoptosis. *Pathol Int* 1997; 47: 757-762.

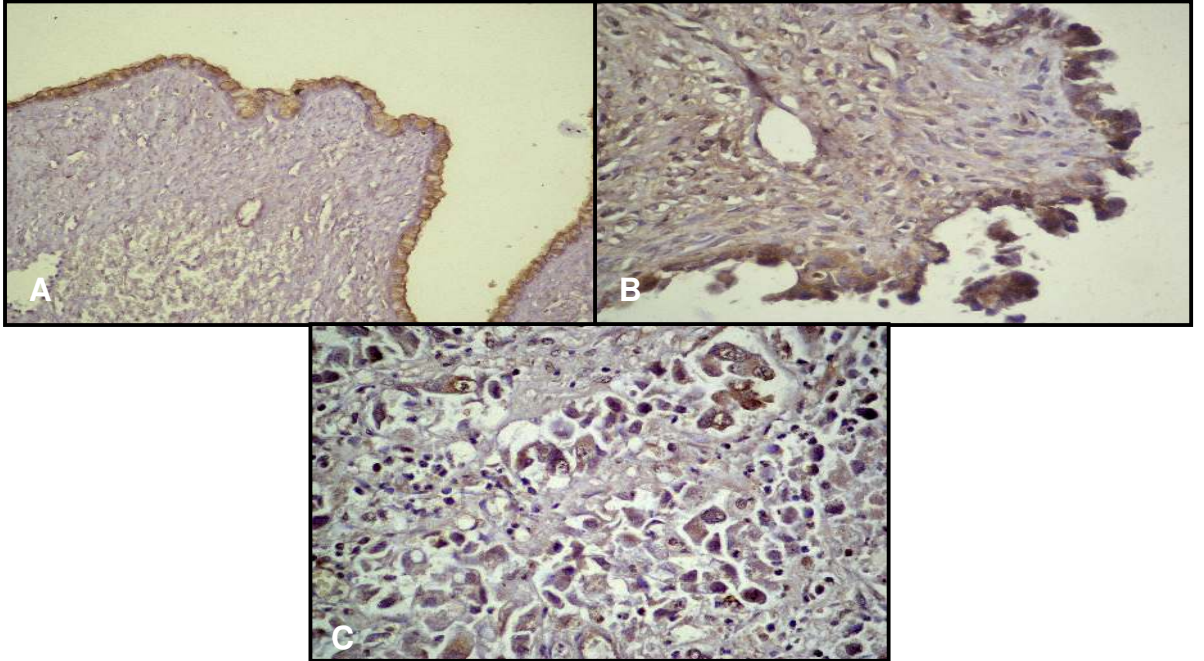
- 83-Matsushima H, Kitamura T, Goto T, Hosaka Y, Kawabe K. Combined analysis with bcl-2 and p53 immunostaining predicts poorer prognosis in prostatic carcinoma. *J Urol* 1997; 158: 2278-2283.
- 84-Watson AJ, Merritt AJ, Jones LS, Askew JN, Anderson E, Becciolini A, Balzi M, Potten CS, Hickman JA. Evidence of reciprocity of bcl-2 and p53 expression in human colorectal adenomas and carcinomas. *Br J Cancer* 1996; 73: 889-895.
- 85-Eltabbakh GH, Belinson JL, Kennedy AW, Biscotti CV, Casey G, Tubbs RR, Blumenson LE. p53 Overexpression Is Not an Independent Prognostic Factor for Patients with Primary Ovarian Epithelial Cancer. *Cancer* 1997; 80: 892-898.
- 86-Nielsen JS, Jakobsen E, Holund B, Bertelsen K, Jakobsen A. Prognostic significance of p53, Her-2 and EGFR overexpression in borderline and epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 1086-1096.
- 87-Wallace-Brodeur RR, Lowe S. Clinical implications of p53 mutations. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 64-75.
- 88-Shanin MS, Hughes JH, Sood AK, Buller RE. The prognostic significance of p53 tumour suppressor gene alterations in ovarian carcinoma. *Cancer* 2000; 156: 409-417.
- 89-Skirnisdottir I, Seidal T, Gerdin E, Sorbes B. The prognostic importance of p53, bcl-2 and bax in early stage epithelial ovarian carcinoma treated with adjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 265-276.
- 90-Sood AK, Sorosky JI, Dolan M, Anderson B; Buller RE. Distant metastases in ovarian cancer: association with p53 mutations. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2485-2490.
- 91-Nakayama K, Takebayashi Y, Nakayama S, Hata K, Fujiwaki R, Fukumoto M, Miyazaki K. Prognostic value of overexpression of p53 in human ovarian carcinoma patients receiving cisplatin. *Cancer Lett* 2003; 192: 227-235.
- 92-Dalquen P, Baschiera B, Chaffard R. MIB-1 (Ki-67) immunostaining of breast cancer cells in cytologic smears. *Acta Cytol* 1997; 41: 229-237.
- 93-Anttila M, Komsa VM, Ji L. Clinical significans of alpha-catenin, collagen IV, and Ki-67 expression in epithelial ovarian cancer. *J clin Oncol* 1998; 16: 2591-2600.
- 94-Kaern J, Aghmesheh M, Nesland JM, Danielsen HE, Sandstad B, Friedlander M, Trope C. Prognostic factors in ovarian carcinoma stage III patients. Can biomarkers improve the prediction of short- and long-term survivors? *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 1014–1022.

- 95-Viale G, Maisonneuve P, Bonoldi E, Di Bacco A, Bevilacqua P, Panizzoni GA, Radaelli U, Gasparani G. The combined evaluation of p53 accumulation and of Ki-67 (MIB1) labelling index provides independent information on overall survival of ovarian carcinoma patients. *Ann Oncol* 1997; 8: 469-476.
- 96-Kritpracha K, Hanprasertprong J, Chandeying V, Dechsukhum C, Geater A. Survival analysis in advanced epithelial ovarian carcinoma in relation to proliferative index of MIB-1 immunostaining. *J Obstet Gynecol Res* 2005; 3: 268-276.
- 97-Davies BR, Worsley SD, Ponder BAJ. Expression of e-cadherin, α -catenin and β -catenin in normal ovarian surface epithelium and epithelial ovarian cancers. *Histopathology* 1998; 32: 69-80.
- 98-Fujioka T, Takebaiashi Y, Khinai T, Kusanagi Y, Hamada K, Oc H. Expression of E-cadherin and beta-catenin in primary and peritoneal metastatic ovarian carcinoma. *Oncol Rep* 2001; 8: 249-255.
- 99-Sundfelt K. Cell-cell adhesion in the normal ovary and ovarian tumors of epithelial origin: an exception to the rule. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 202: 89-96.
- 100-Auersperg N, Pan J, Grove BD, Peterson T, Fisher J, Maines-Bandiera S. E-Cadherin induces mesenchymal-to-epithelial transition in human ovarian surface epithelium. *Cell Biology* 1999; 96: 6249-6254.
- 101-Marques FR, Fonsechi-Carvasan GA, Andrade LA, Bottcher-Luiz F. Immunohistochemical patterns for α - and β -catenin, E- and N-cadherin expression in ovarian epithelial tumors. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 16-24.
- 102-Sundfeld K, Piontekewitz Y, Ivarsson K, Nilsson O, Hellberg P, Brannstrom M. E-cadherin expression in human epithelial cancer and normal ovary. *Int J Cancer* 1997; 74: 275-280.
- 103-Voutilainen KA, Anttila MA, Sillanpaa SM, Rapponen KM, Saarikoski SV, Juhola MT, Kosma VM. Prognostic significance of E-Cadherin-catenin complex in epithelial ovarian cancer. *J Clin Pathol* 2006; 59: 460-467.
- 104-Davidson B, Gotlieb WH, Ben-Baruch G. E-cadherin complex protein expression and survival in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 362-371.
- 105-Darai E, Scoazec JY, Walker-Combrouze F. Expression of cadherins in benign, borderline and malignant ovarian epithelial tumors. *Hum Pathol* 1997; 28: 922-928.

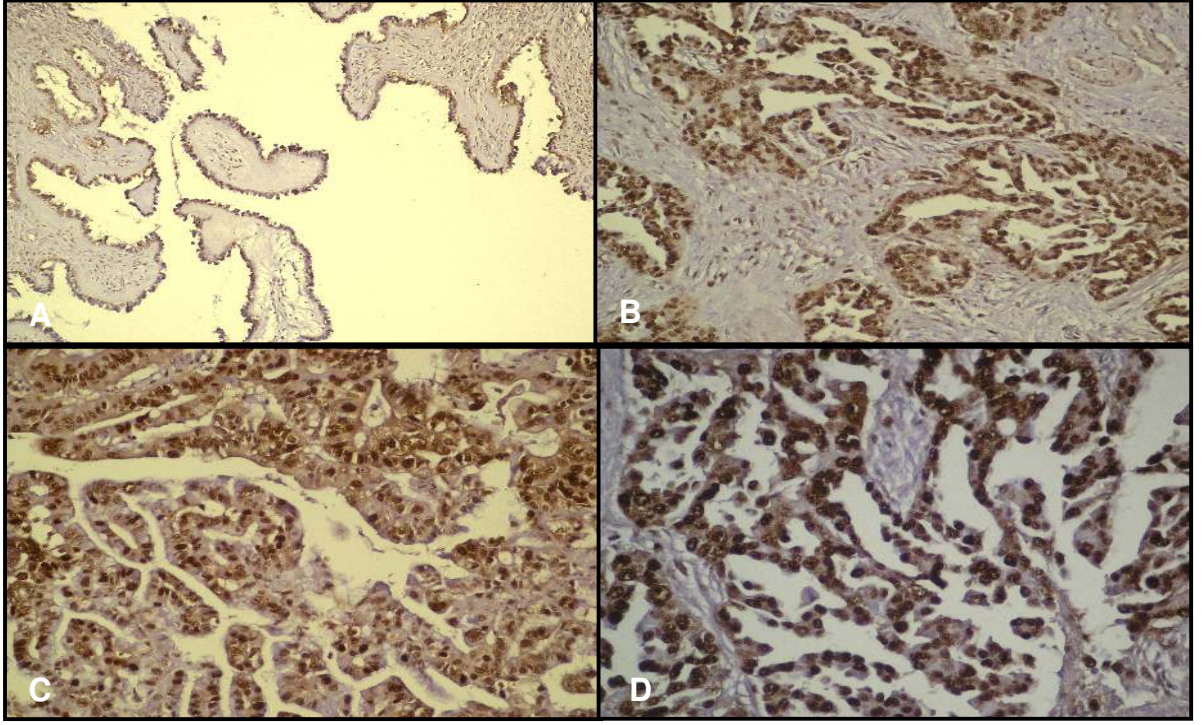
- 106-Rathi A, Virmani AK, Schorge JO. Methylation profiles of sporadic ovarian tumours and nonmalignant ovaries from high-risk women. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3324-3331.
- 107-Alper O, De Santis ML, Stromberg K. Anti-sense suppression of epidermal growth factor receptor expression alters cellular proliferation, cell adhesion and tumorigenicity in ovarian cancer cells. *Int J Cancer* 2000; 88: 566-574.
- 108-Kurokawa T, Yoshida Y, Kawahara K, Tuschida T, Okazawa H, Fujibayashi Y, Yonekura Y, Kotsuji F. Expression of GLUT-1 glucose transfer, cellular proliferation activity and grade of tumor correlate with (f-18)-fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography in epithelial tumors of the ovary. *Int J Cancer* 2004; 109: 926-932.
- 109-Chang SG, Lee SJ, Lee CH, Kim JI, Kim YW. Expression of human erythrocyte glucose transporter in transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2000; 55: 448-452.
- 110-Kim YW, Do IG, Park YK. Expression of the GLUT1 glucose transporter, p63 and p53 in thyroid carcinomas. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 759-765.
- 111-Kim YW, Park YK, Yoon TY, Lee SM. Expression of the GLUT1 glucose transporter in gallbladder carcinomas. *Hepato-Gastroenterology* 2001; 49: 907-911.
- 112-Noguchi Y, Marat D, Saito T, Yoshigawa T, Doi C, Fukuzawa K, Tsuburaya A, Satoh S, Ito T. Expression of facilitative glucose transporters in gastric tumors. *Hepato-Gastroenterology* 1999; 46: 2683-2689.
- 113-Reisser C, Eichhorn K, Herold-Mende C, Born AL, Bannasch P. Expression of facilitative glucose transport proteins during development of squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Cancer* 1999; 80: 194-198.
- 114-Kalir T, Rhaman J, Hagoplan G, Demopoulos R, Cohen C, Burstein DE. Immunohistochemical detection of glucose transporter GLUT1 in benign and malignant fallopian tube epithelia, with comparison to ovarian carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 651-655.



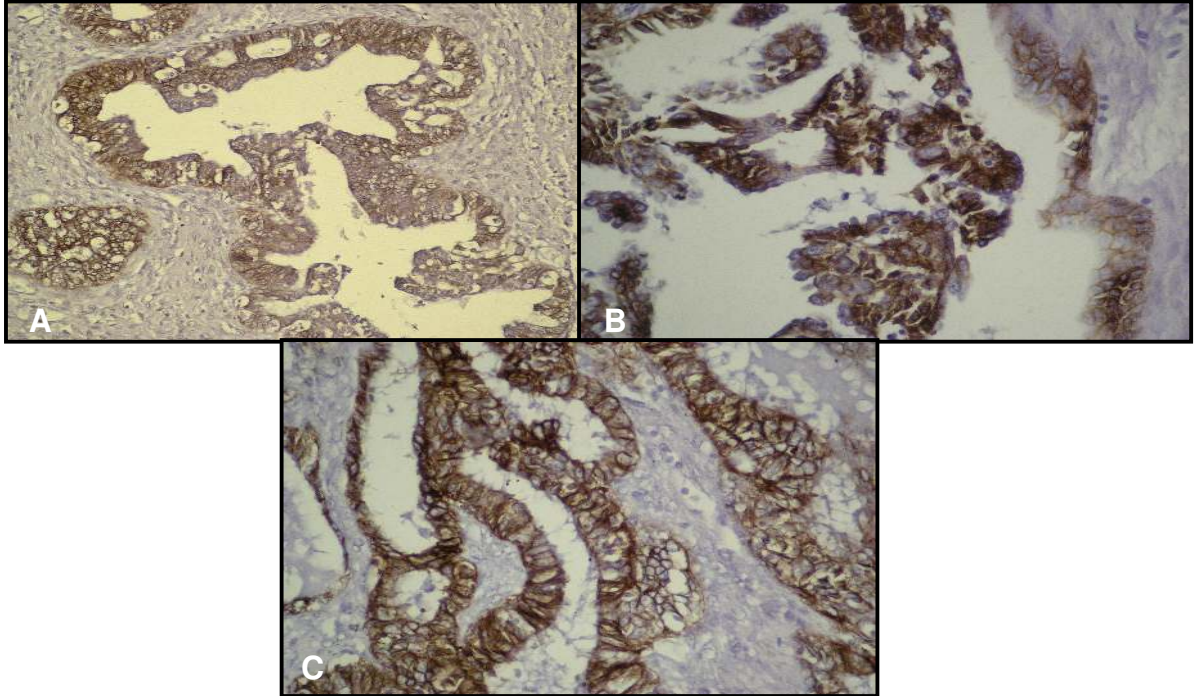
Resim 1: p53 pozitifliği (Anti p53) A) Borderline seröz tümör X400 B) Seröz karsinom X200
C) Evre I seröz karsinom X200 D) Evre III müsinöz karsinom X200



Resim 2: bcl-2 pozitifliği (Anti bcl-2) A) Benign müsinöz tümör X200 B) Borderline seröz tümör X400 C) Müsinöz karsinom X400

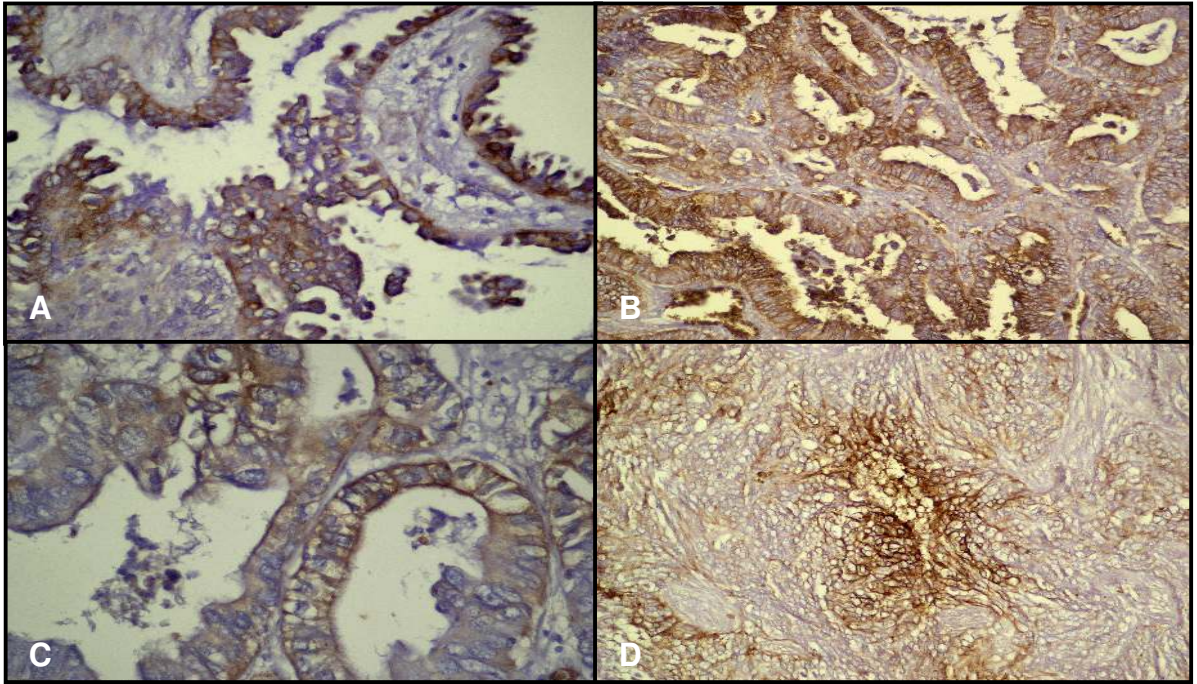


Resim 3: PCNA pozitifliği (Anti PCNA) A)Borderline seröz tümör X100 B)Seröz karsinom X200
C)Evre I müsinöz karsinom X200 D)Evre III seröz karsinom X400

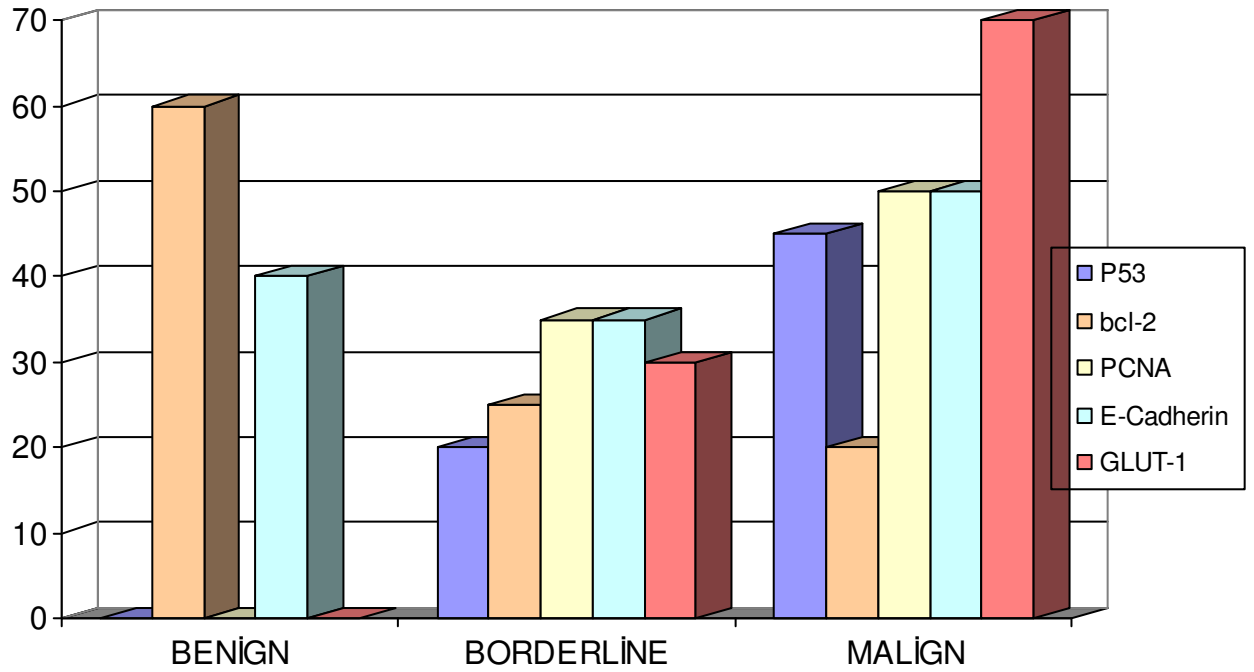


Resim 4: E-Cadherin pozitifliği (Anti E-Cadherin)

A)Benign müsinöz tümör X200 B)Borderline seröz tümör X400 C)Müsinöz karsinom X400



Resim 5: GLUT-1 pozitifliği (Anti GLUT-1) A)Borderline seröz tümör X400 B)Müsinöz karsinom X400 C)Evre I müsinöz karsinom X400 D)Evre III seröz karsinom X200



Grafik 5:Çalışmada kullanılan tüm belirleyicilerin gruplara göre dağılımı