



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**MALİGN EPİTELYAL OVER TÜMÖRLERİNDE
HER2/NEU, MUC1, ÖSTROJEN VE PROGESTERON
RESEPTÖR EKSPRESYONUNUN KLİNİK ÖNEMİ**

**Dr. Ahmet ÇATALDEĞİRMEN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ**

ADANA-2021



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

MALİGN EPİTELYAL OVER TÜMÖRLERİNDE HER2/NEU, MUC1, ÖSTROJEN VE PROGESTERON RESEPTÖR EKSPRESYONUNUN KLİNİK ÖNEMİ

**Dr. Ahmet ÇATALDEĞİRMEN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ**

**Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TTU-
2021-13693 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ADANA-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanmasındaki tüm aşamalarda ve eğitimim boyunca benden desteğini, ilgisini ve sabrını esirgemeyen çok değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ'e,

Asistanlık eğitim sürecimde eğitimime katkıda bulunan bilgi ve yardımlarını esirgemeyen hocalarım; emekli öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Yılmaz ATAY ve emekli öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Turan ÇETİN'e, anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. İsmail Cüneyt EVRÜKE'ye, sayın Prof. Dr. Mehmet Ali Vardar'a, sayın Prof. Dr. Süleyman Cansun DEMİR'e, sayın Prof. Dr. Selim BÜYÜKKURT'a, sayın Prof. Dr. Ahmet Barış GÜZEL'e, sayın Prof. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK'a, sayın Doç. Dr. Ghanim KHATİB'e, sayın Doç. Dr. Mete SUCU'ya,

Tezimin fikir sürecinden itibaren her daim desteklerini hissettiğim sayın Prof. Dr. Semra PAYDAŞ'a, sayın Prof. Dr. Derya GÜMÜRDÜLÜ'ye ve sayın Doç. Dr. Emine KILIÇ BAĞIR'a,

Eğitimim süresince gece gündüz birlikte çalıştığım, bana öğrettikleri tecrübeleri ve her türlü destekleri için; perinatoloji ve onkoloji yan dal araştırma görevlisi uzman doktorlarına, beraber çalıştığım bütün asistan ve intörn arkadaşlarıma, bütün hemşire ve diğer sağlık personellerine,

Hayatımın son yedi yılında hep yanımda olan, uzmanlığa başlamamdan tezimin tamamlanmasına kadar desteğini hep arkamda hissettiğim, bütün zorluklara beraber göğüs gerdiğim yol arkadaşım Gamze'ye, eğitim hayatım boyunca arkamda olan anneme, ablalarım ve tüm aileme,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ahmet ÇATALDEĞİRMEN

Ekim-2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	3
2.2. Epitelyal Over Kanserleri.....	3
2.2.1. Patoloji.....	4
2.2.1.1. Seröz Tümörler	4
2.2.1.2. Müsinöz Tümörler	5
2.2.1.3. Endometrioid Tümörler	5
2.2.1.4. Berrak Hücreli Tümörler	6
2.2.1.5. Brenner Tümörler	6
2.2.2. Klinik Özellikleri.....	6
2.2.3. Semptomlar.....	7
2.2.4. Tarama.....	7
2.2.5. Yayılım Yolları.....	8
2.2.6. Tanı.....	9
2.2.7. Evreleme.....	10
2.2.8. Tedavi	11

2.2.8.1. Cerrahi Tedavi	12
2.2.8.2. Primer Sitoredüktif Cerrahi (Debulking)	12
2.2.8.3. İnterval Sitoredüktif Cerrahi	13
2.2.8.4. Sekonder Sitoredüktif Cerrahi	14
2.2.8.5. Kemoterapi.....	14
2.2.9. Prognoz ilişkili immünohistokimyasal belirteçler	15
2.2.9.1. HER2/neu (C-erb B2, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2).....	15
2.2.9.2. Östrojen Reseptörü (ÖR)	16
2.2.9.3. Progesteron Reseptörü (PR).....	17
2.2.9.4. Müsin 1 (MUC1)	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	19
3.1.Olgu Seçimi ve Değerlendirilmesi	19
3.2. Yöntem.....	21
3.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	22
3.4. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR.....	69
7. KAYNAKÇA.....	71

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 1. Malign epitelyal over tümörleri	4
Tablo 2. 2014 FİGO over karsinomu evrelemesi.....	11
Tablo 3. İHK yöntemi ile çalışılan antikorların marka ve dilüsyonları	21
Tablo 4. Araştırma grubunun klinik, patolojik ve prognostik özelliklerinin incelenmesi.....	26
Tablo 5. Araştırma grubunun tümör belirteçlerinin karşılaştırılması.....	28
Tablo 6. Araştırma grubunun reseptör ekspresyonlarının incelenmesi.....	29
Tablo 7. MUC1 ve HER2neu ekspresyon düzeyleri ile klinik-patolojik ve prognoz arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	30
Tablo 8. Östrojen ve progesteron ekspresyon düzeyleri ile klinik-patolojik ve prognoz arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	32
Tablo 9. Hastaların ortalama sağkalım süreleri ile MUC1, HER2neu, ÖR ve PR değişkenleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi	35
Tablo 10. Hastaların hastalıksız sağkalım süreleri ile MUC1, HER2neu, ÖR ve PR değişkenleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi	38
Tablo 11. Mortaliteye etki eden faktörlerin incelenmesi	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sekil No

Sayfa No

Şekil 1. Hastaların ortalama sağkalım bulgularının incelenmesi	34
Şekil 2. Hastaların hastalıksız sağkalım bulgularının incelenmesi	34
Şekil 3. MUC1 değişkeni ile hastaların ortalama sağkalım bulguları arasındaki ilişki	36
Şekil 4. HER2Neu değişkeni ile hastaların ortalama sağkalım bulguları arasındaki ilişki	36
Şekil 5. Östrojen değişkeni ile hastaların ortalama sağkalım bulguları arasındaki ilişki	37
Şekil 6. Progesteron değişkeni ile hastaların ortalama sağkalım bulguları arasındaki ilişki	37
Şekil 7. MUC1 değişkeni ile hastaların hastalıksız sağkalım bulguları arasındaki ilişki	39
Şekil 8. HER2neu değişkeni ile hastaların hastalıksız sağkalım bulguları arasındaki ilişki	40
Şekil 9. ÖR ile hastaların hastalıksız sağkalım bulguları arasındaki ilişki	40
Şekil 10. PR ile hastaların hastalıksız sağkalım bulguları arasındaki ilişki	41
Şekil 11. Histolojik tip değişkeni ile hastaların ortalama sağkalım bulguları arasındaki ilişki	41
Şekil 12. Histolojik tip değişkeni ile hastaların hastalıksız sağkalım bulguları arasındaki ilişki	42
Şekil 13. HGSOC’inde MUC-1’in düşük düzeyde membranöz boyanması	42
Şekil 14. HGSOC’inde MUC-1’in yüksek düzeyde membranöz boyanması	43
Şekil 15. HGSOC’inde HER2neu’nun düşük düzeyde membranöz boyanması	43
Şekil 16. HGSOC’inde HER2neu’nun yüksek düzeyde membranöz boyanması	44
Şekil 17. HGSOC’inde ÖR’nin düşük düzeyde nükleer boyanması	44
Şekil 18. HGSOC’inde ÖR’nin yüksek düzeyde nükleer boyanması	45
Şekil 19. HGSOC’inde PR’nin düşük düzeyde nükleer boyanması	45
Şekil 20. HGSOC’inde PR’nin yüksek düzeyde nükleer boyanması	46
Şekil 21. LGSOC’inde MUC-1’in yüksek düzeyde membranöz boyanması	46
Şekil 22. LGSOC’inde HER2neu’nun düşük düzeyde membranöz boyanması	47
Şekil 23. LGSOC’inde ÖR’nin düşük düzeyde nükleer boyanması	47
Şekil 24. LGSOC’inde ÖR’nin yüksek düzeyde nükleer boyanması	48
Şekil 25. LGSOC’inde PR’nin düşük düzeyde nükleer boyanması	48
Şekil 26. LGSOC’inde PR’nin yüksek düzeyde nükleer boyanması	49
Şekil 27. Müsinöz karsinomda MUC-1’in düşük düzeyde membranöz boyanması	49
Şekil 28. Müsinöz karsinomda MUC-1’in yüksek düzeyde membranöz boyanması	50
Şekil 29. Müsinöz karsinomda HER2neu’nun düşük düzeyde membranöz boyanması	50
Şekil 30. Müsinöz karsinomda HER2neu’nun yüksek düzeyde membranöz boyanması	51
Şekil 31. Müsinöz karsinomda ÖR’nin düşük düzeyde nükleer boyanması	51
Şekil 32. Müsinöz karsinomda PR’nin düşük düzeyde nükleer boyanması	52
Şekil 33. Berrak hücreli karsinomda MUC1’in yüksek düzeyde membranöz boyanması	52
Şekil 34. Berrak hücreli karsinomda HER2neu’nun düşük düzeyde membranöz boyanması	53
Şekil 35. Berrak hücreli karsinomda HER2neu’nun yüksek düzeyde membranöz boyanması	53
Şekil 36. Berrak hücreli karsinomda ÖR’nin düşük düzeyde nükleer boyanması	54
Şekil 37. Berrak hücreli karsinomda ÖR’nin yüksek düzeyde nükleer boyanması	54
Şekil 38. Berrak hücreli karsinomda PR’nin düşük düzeyde nükleer boyanması	55
Şekil 39. Berrak hücreli karsinomda PR’nin yüksek düzeyde nükleer boyanması	55

KISALTMALAR LİSTESİ

BHK	: Berrak Hücreli Karsinom
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
BPPALND	: Bilateral Pelvik-Paraaortik Lenf Nodu Disseksiyonu
BSO	: Bilateral Salpingooferektomi
DFS	: Disease Free Survival (Hastaliksız Sağkalım)
EAK	: Epidermoid Adeno Karsinom
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
EOK	: Epitelyal Over Kanseri
FIGO	: The International Federation of Gynecology and Obstetrics
FISH	: Floresan İn situ Hibridizasyon
H&E	: Hematoksilen-Eosine
HGSOC	: High Grade Serous Carcinoma
İHK	: İmmünohistokimyasal
LGSOC	: Low Grade Serous Carcinoma
Lynch II	: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser Sendromu
MK	: Müsinöz Karsinom
MUC1	: Müsin 1
OKS	: Oral Kontraseptif
OS	: Overall Survival (Total Sağkalım)
ÖR	: Östrojen Reseptörü
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PR	: Progesteron Reseptörü
STIC	: Seröz Tubal İntraepitelyal Karsinom
TAH	: Total Abdominal Histerektomi
TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
UK	: Undiferansiye Karsinom
USO	: Unilateral Salpingooferektomi

ÖZET

Malign Epitelyal Over Tümörlerinde Her2/Neu, Muc1, Östrojen Ve Progesteron Reseptör Ekspresyonunun Klinik Önemi

Amaç: Bu çalışma malign epitelyal over tümörlerinde HER2neu, MUC1 ve östrojen, progesteron reseptörlerinin immünohistokimyasal olarak ekspresyonlarını belirlemek ve bu belirteçlerin ekspresyonlarının klinik-patolojik özellikler ile prognoz üzerindeki etkilerini araştırmak için tasarlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma grubunu Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 15 Haziran 2009-14 Kasım 2018 tarihleri arasında opere edilerek epitelyal over kanseri tanısı almış 86 hasta oluşturdu. Bu 86 hastanın; 46'sı high grade seröz karsinom, 7'si low grade seröz karsinom, 14'ü müsinöz karsinom, 19'u berrak hücreli karsinom histopatolojik tipindeydi. Retrospektif olarak bilgiler incelendi. Hastaların yaşları, menapoz durumları, vücut kitle indeksleri, doğurganlıkları, hastaneye başvuru tümör marker düzeyleri, peroperatif asit varlığı, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastaz durumu, evre ve gradeleri, toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri, nüks durumları ve platine direnç gösterme durumları kayıt altına alındı. Hastaların patoloji preparatlarına immünohistokimyasal olarak MUC1, HER2neu, Östrojen, Progesteron antikorları uygulandı ve bu belirteçlerin ekspresyon durumları ile klinik-patolojik özellikler ve prognoz arasındaki ilişki istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

Bulgular: Çalışma grupları arasında yaş, parite, vücut kitle indeksi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmazken; high grade seröz karsinom grubunda postmenopozal hastalar daha yüksek sıklıkta idi ($p=0,036$). Low grade seröz karsinom ve berrak hücreli karsinom gruplarındaki hastaların tamamında MUC1 kuvvetli pozitif boyandı. MUC1 pozitif boyanma sıklığının müsinöz karsinomda daha düşük; high grade seröz karsinomda daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). Müsinöz karsinom grubunun yarısında HER2neu kuvvetli pozitif boyandı. Low grade seröz karsinom grubunun %85,7'sinde östrojen reseptör ($p=0,041$) ve progesteron reseptör ($p=0,029$) pozitif saptandı. Östrojen ve progesteron reseptör pozitif olan hastalarda ortalama sağkalım süreleri daha düşük bulundu. High grade seröz karsinom patoloji grubundaki platin tedavisine direnç gösteren 22 hastanın 20'sinde östrojen reseptörünün pozitif boyandığı, 21 (%95,4)'inde MUC1 yüksek pozitiflikte boyandı. High grade seröz karsinom grubunda ortalama sağkalım süreleri $41,4\pm4,2$ ay, low grade seröz karsinom grubunda ortalama sağkalım süreleri $99,8\pm22,8$ ay, müsinöz karsinom grubunda ortalama sağkalım süreleri $80,4\pm11,1$ ay, berrak hücreli karsinom grubunda ortalama sağkalım süreleri $75,9\pm13,7$ ay olarak belirlendi. Lenf nodu metastaz varlığı (OR=3,5), lenfovasküler invazyon varlığı (OR=21,296), ileri evre oluşu (OR=13,442), platin direnci oluşu (OR=46,588), grade 3 oluşu (OR=10,750), östrojen reseptör pozitifliğindeki artış (OR=3,438), optimal sitoredüksiyon yapıları (OR=17,280), histolojik tip açısından high grade seröz karsinomu (OR=9,257) bağımsız prognostik faktörler olarak belirlendi.

Sonuç: Low grade seröz ve berrak hücreli karsinom grubunda MUC1'in yüksek pozitif boyanması, platin dirençli hastalarda östrojen-progesteron reseptör ekspresyonlarının yüksek olması, müsinöz karsinom grubunun yarısında HER2neu pozitifliğı saptanması bu çalışmanın önemli sonuçlarıdır. Yönetimleri sıkıntılı olan bu epitelyal over kanserlerinde hedefe yönelik tedavi açısından bu sonuçlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Berrak Hücreli Karsinom, Epitelyal Over Kanseri, HER2neu, High Grade Seröz Over Kanseri, Low Grade Seröz Over Kanseri, MUC1, Müsinöz Karsinom, Östrojen Reseptör, Progesteron Reseptör



ABSTRACT

Clinical Significance of HER2/Neu, MUC1, Estrogen And Progesterone Receptor Expression In Malignant Epithelial Ovarian Tumors

Aim: This study aimed to determine the expression of HER2neu, MUC1, estrogen and progesterone receptors immunohistochemically and investigate its effects of the expressions of these markers on clinical-pathological features and prognosis.

Materials and Methods: The study group consisted of 86 patients diagnosed for epithelial ovarian cancer at Çukurova University Faculty of Medicine which were operated between June 2009 and November 14, 2018. Of these 86 patients; 46 of them are high grade serous ovarian cancer, 7 of them are low grade serous ovarian cancer, 14 of them are mucinous carcinoma, 19 of them were in the histopathological type of clear cell carcinoma. The information was reviewed retrospectively. The patient's age, menopause status, body mass index, fertility, hospitalization admission tumor marker levels, presence of peroperative ascites, lymphovascular invasion, and lymph node metastasis status, stages and grades, overall survival and disease-free survival duration, recurrence and platinum resistance were recorded. MUC1, HER2neu, Estrogen, Progesterone antibodies were applied immunohistochemically to pathological samples of the patients and the expression status of these markers, relationship between clinical-pathological features and prognosis were analyzed by statistical methods.

Results: No statistically significant difference detected between among study groups in terms of age, parity, body mass index while postmenopausal patients higher in high grade serous ovarian cancer group ($p=0.036$). In all patients in the low grade serous ovarian cancer and clear cell carcinoma groups MUC1 stained strongly positive. The frequency of MUC1 positive staining was lower in mucinous carcinoma; but it was observed that in high grade serous ovarian cancer it was higher ($p<0.01$). Half of the mucinous carcinoma group HER2neu stained strongly positive. In 85.7% of the low grade serous ovarian cancer group, estrogen ($p=0.041$) and progesterone ($p=0.029$) receptor was positive. Overall survival times in patients with positive estrogen receptor and progesterone receptor was found shorter. Estrogen receptor was positively stained in 20 of 22 patients in the high-grade serous carcinoma pathology group who were resistant to platinum therapy, and in 21 (95.4%) MUC1 was highly positive. MUC1 was high in 15 (93.7%) patients with positive staining. The mean survival time was 41.4 ± 4.2 months in the high grade serous ovarian cancer group, 99.8 ± 22.8 months in the low grade serous ovarian cancer group, 80.4 ± 11.1 months in the mucinous carcinoma group, and 75.9 ± 13.7 months in the clear cell carcinoma group. Presence of lymph node metastasis (OR=3.5), presence of lymphovascular invasion (OR=21.2), advanced stage (OR=13.442), platinum resistance (OR=46.5), grade 3 (OR=10.750), estrogen receptor positivity (OR=3.4), optimal cytoreduction (OR=17.2), high grade serous carcinoma histopathology (OR=9.2) were identified as independent prognostic factors.

Conclusion: High positive staining of MUC1 in low grade serous ovarian cancer and clear cell carcinoma group patients, the higher estrogen-progesterone receptor

expressions in platinum resistant patients in high grade serous ovarian cancer group, the detection of HER2neu positivity in half of the population in the mucinous carcinoma group is an important result of this study. For targeted therapy results should be taken into account in these epithelial ovarian cancers which are difficult to manage.

Key Words: Clear Cell Carcinoma, Epithelial Ovarian Cancer, HER2neu, High Grade Serous Ovarian Cancer, Low Grade Serous Ovarian Cancer, MUC1, Mucinous Cancer, Estrogen Receptor, Progesterone Receptor



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Malign over tümörleri jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebidir.¹ Bu yüzden Jinekolojik Onkolojide önemli bir yer tutar. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser İstatistikleri 2016 verilerine göre Türkiye’de kadınlarda en sık görülen ilk on kanser içinde yedinci sırada over kanseri vardır. Over kanserinin insidansı düşük olmasına rağmen yüksek mortalite oranına sahip olup, jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebidir. Bir kadının hayatı boyunca over tümörü olma riski % 5-6 iken over kanseri olma riski % 1,5, over kanserinden ölme riski %1 olarak belirtilmektedir.² Epitelyal over kanserleri(EOK) en sık görülen over malignitesidir. Malign over tümörlerinin %85-90’ını oluşturur. Daha az sıklıkla gonadal-stromal(% 6), germ hücreli (% 3) ve metastatik (% 1) tümörler görülür. Epitel özelliklerine göre, EOK beş histolojik tipe ayrılır: Seröz tümörler, endometrioid tümörler, müsinöz tümörler, berrak hücreli karsinom ve Brenner tümörleridir.³

Over kanserlerinin %75’i tanı konulduğunda ileri evredir ve prognozu oldukça kötüdür. Over kanserinin gelişimindeki moleküler ve biyolojik olaylar ile ilgili bilgimiz kısıtlıdır. Hastalığı asemptomatik erken evrede tarama olanağımız bilinen bir prekürsor lezyon olmadığından yetersizdir.¹ EOK tanısı histolojik olarak koyulur. Over kanserinde evreleme cerrahi olarak yapılır. Sınıflandırma FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) sistemine göre uygulanır. Evreleme; Total Abdominal Histerektomi(TAH), Bilateral Salpingooferektomi(BSO), peritoneal lavaj alınması, omentektomi, bilateral pelvik paraaortik lenf nodlarının alınmasını içerir.⁴ Over kanser tedavisinde; cerrahi ve kemoterapi seçenekleri bulunmaktadır. Genel olarak, ileri evre EOK’larda ilk tedavi algoritması, agresif primer sitoredüktif cerrahi ve cerrahi sonrası platin bazlı kemoterapi rejimi başlanmasıdır.⁵ Histopatolojik ve biyolojik özellikleri farklı olmasına rağmen; EOK’leri aynı başlık altında toplanır ve yönetim algoritmaları çok benzerdir. Platin direçli seröz tümörlerde, low grade seröz over karsinomunda(LGSOC), müsinöz(MK) ve berrak hücreli karsinomlarda (BHK) klasik kemoterapi rejiminin pek etkili olmaması nedeniyle daha etkili olabilecek hedef tedavilerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Bu genel bilgiler ışığında bu çalışma; over, meme, endometrium, akciğer, mesane, gastrointestinal sisteme ait karsinomların bazılarında bulunan HER2neu, malign epitelyal over tümörlerinde pankreas ve gastrointestinal sistem tümörlerinde ekspresyonu

bildirilen Müsin-1(MUC1) ile meme ve jinekolojik tümörlerin gelişiminde ve tedavisinde önemli rolü olan östrojen reseptörü (ÖR) ve progesteron reseptörü (PR)'nın farklı EOK gruplarında immünohistokimyasal (İHK) olarak ekspresyonlarını belirlemek ve bu belirteçlerin ekspresyonlarının klinik-patolojik özellikler ile prognoz üzerindeki etkilerini araştırmak için planlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Malign over tümörleri jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebi olması sebebiyle jinekolojik onkolojide önemli bir yer tutar. Over kanseri sıklığı en fazla İskandinav ülkelerinde (14,9/100.000) ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (13,3/100.000) iken en düşük sıklık Japonya'dadır (2,7/100.000). 2018'de Dünya çapında 295.000'den fazla kadına over kanseri teşhisi konmuştur ve yaklaşık 185.000 kadın bu hastalıktan ölmüştür.⁶ T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser İstatistikleri 2016 verilerine göre Türkiye'de kadınlarda en sık görülen ilk on kanser içinde yedinci sırada over kanserleri vardır. Over kanserinin insidansı düşük olmasına rağmen yüksek mortalite oranına sahip olup, jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebidir. Bir kadının hayatı boyunca over tümörü olma riski %5-6 iken over kanseri olma riski %1,5 over kanserinden ölme riski %1 olarak belirtilmektedir.²

Over kanserinin yüksek ölüm oranları, over kanserinin yaşam süresinin geliştirmesine yönelik çabayı yaratmıştır. ABD'deki Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) verilerine göre bütün evrelerdeki hastalar toplandığında 1975 yılındaki 5 yıllık sağ kalım oranı %33,6'dan, 2003-2009 yılları arasında % 44,2'ye yükselmiştir. Ölüm oranları ise %22 azalmıştır (1976'da her 100.000 kadından 10'u, 2010'da her 100.000 kadından 7,8'i).⁷

Epitelyal over kanserleri en sık görülen over malignitesidir. Malign over tümörlerinin %85-90'ını oluşturur.³ Yaşla birlikte epitelyal over kanserlerinin görülme sıklığı artar. Epitelyal over kanserlerinin % 1'i 20 yaş altında % 85'i 50 yaş üzerinde görülmektedir. En yüksek görülme sıklığına 75-79 yaş grubunda (54/100.000) ulaşır. 30 yaş altında epitelyal over kanseri riski çok azdır.⁸

2.2. Epitelyal Over Kanserleri

Over kanserlerinin yaklaşık %90'ı mezotelyumdan veya çölemik epitelden kaynaklanır. Kanser hücreli çoğalma ve invazyon gösterme özelliği yoksa benign, hücreli çoğalma var, fakat invazyon özelliği yoksa borderline, invaziv davranış gösteriyorsa malign olarak sınıflandırılır. Malign epitelyal over tümörlerinin

histopatolojik sınıflaması Tablo 1’de görülmektedir.⁹ Epitelyal tümörlerin yaklaşık %15’i borderline grubundadır. Bunlar stromal invazyon dışında malign tümörlerin tüm histolojik özelliklerini içerirler ve metastazları nadiren invaziv karakterde olur.

Tablo 1. Malign epitelyal over tümörleri

Histolojik Tip	Hücresel Tip
I. Seröz	Endosalpingeal
II. Müsinöz	İntestinal, Endoservikal
III. Endometrioid	Endometrial
IV. Berrak Hücreli	Müllerian
V. Brenner	Transizyonel
VI. Mikst epitelyal	Mikst
VII. Undiferansiye	Anaplastik
VIII. Sınıflanmamış	

2.2.1. Patoloji

2.1.1.1. Seröz Tümörler

Fallop tüplerinin iç kısmındaki hücrelere benzeyen epitelyaltümörlerdir.¹⁰ Malign epitelyal over kanserlerinin %70-75 kadarını oluşturur. Over yüzeyel epitelinin invajinasyonundan oluşur. Tubal sekreatuar hücrelere benzer şekilde seröz salgı salgıladıkları için seröz tümörler olarak gruplandırılmışlardır.¹⁰ Seröz karsinomlar agresiftirler ve 5 yıllık sağ kalımları tedavi edildiklerinde % 45-50 civarındadır. Bu histolojik tip, genellikle 60’lı yaşlarda meydana gelmektedir. 2/3’ü bilateral olarak gelişir.¹⁰ Seröz karsinomların %80’inde kalsifiye olmuş psammoma cisimcikleri mevcuttur.¹¹ Kendi içinde düşük dereceli (low-grade serous carcinoma; LGSOC) ve yüksek dereceli seröz karsinom (high-grade serous carcinoma; HGSOC) olarak ikiye ayrılır. LGSOC’un over epitelinde geliştiği ve seröz borderline over tümörünün LGSOC’inin prekürsörü olduğu düşünülmektedir. LGSOC hastaları, HGSOC’dan ortalama 10 yaş daha erken tanı alır. Semptomları non-spesifik olduğu içingenellikle ileri evrede tanı alırlar ve tanı anında hastaların yaklaşık %75-80’inin ileri evrede olduğu bilinmektedir. İleri evre hastalıkta serum Ca125 düzeyleri sıklıkla 500-1000 IU/ml arasında yüksek olarak izlenir.¹² HGSOC olgularının hemen tamamı kemoterapi alırlar. Epitelyal tümör tipleri içinde platin bazlı kemoterapiye en fazla cevabı olan tümör tipidir. Bu hastalarda en önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. İleri evredeki hastaların %25’inden daha azında günümüz tedavi yöntemleriyle kür elde edilebilmektedir.¹³

2.2.1.2. Müsinöz Tümörler

Mukus salgılayan epitelyal kistik tümörlerdir. Tüm primer over kanserlerinin yaklaşık % 3-4'ünü; epitelyal over tümörlerinin ise %8-10'unu oluştururlar. Ortalama tanı yaşı 51'dir.¹⁴ Sigara kullanımı HGSOE için risk faktörü olmasa da overin primer müsinöz tümörlerinde risk faktörü olarak saptanmıştır. HGSOE lerinde CA-125 daha çok yükselirken müsinöz kanserlerde CEA ve CA19.9 daha anlamlı olabilir. Tüm abdominal kaviteyi doldurabilecek kadar anormal büyük boyutlara ulaşabilirler. Overin müsinöz karsinomlarını metastazlardan ayırmak zordur. Kolon, appendiks, pankreas, safra kesesi ve ekstrahepatik safra yollarının karsinomları overin primer müsinöz karsinomlarını taklit edebilir. Primer over kanserleri nadiren metastaz yaparlar metastaz yaparlarsa genellikle barsak serozasına yayılırlar, ancak gastrointestinal lezyonlar sıklıkla lenfovasküler yolla ya da direkt yayılımla overleri istila ederler. Hastalarda tipik olarak karın şişliği ve karın ağrısı şikayeti vardır. Tanı anında hastaların %65-80'i erken evrede (Evre I-2) saptanmaktadır. Erken evre hastalarda genellikle prognoz oldukça iyidir ve erken evre hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %92 olarak saptanmıştır. Ancak tanı sonrası 3 yıl veya daha erken bir zamanda rekürrens geliştirme eğilimindedirler. Klasik platin bazlı kemoterapiye yanıtı çok düşüktür ve %30 seviyelerindedir.¹⁴

2.2.1.3. Endometrioid Tümörler

Tüm overyan kanserlerin %10-15'ini oluşturur ve en sık ikinci malign over yüzey epitelyal tümör tipidir. Bu tümörler uterusun iç kısmını döşeyen hücrelere benzeyen hücreler tarafından oluşturulmuştur. Uterus epitelinin bütün potansiyel değişikliklerini gösteren adenomatöz bir yapısı vardır.¹⁰ Hastaların %42'sinin overyan veya pelvik endometriozis ile ilişkili olduğu bilinmekte ve olguların %15-20' sinin endometrial karsinomla birlikteliği gözlenmektedir.¹⁵ Ortalama tanı yaşı 55-60 arasında olup endometriozis ilişkili olanlarda tanı yaşı 5-10 yaş daha gençtir.¹⁵ Bu tip, müsinöz ve seröz karsinoma göre daha iyi prognoza sahiptir. Beş yıllık sağkalım, Evre I'deki hastalarda % 78, Evre II'de % 63, Evre III'de % 24 ve Evre IV'de % 6 olarak raporlanmıştır.¹⁰

Endometrioid karsinom, saf veya diğer tiplerle mikst olabilir. Saf endometrioid karsinomların % 84'ü evre I ve II iken mikst karsinomlar ise genellikle ileri evredir (% 91).

2.2.1.4. Berrak Hücreli Tümörler

Berrak hücreli tümörler, tüm over malign tümörlerinin % 5-10'unu oluşturur. Yaklaşık olarak % 2-3'ü bilateralidir. Ortalama tanı yaşı 55 olan bu tümörlerin %50-70 kadarı endometriozise sekonder gelişir.¹⁶ Genellikle erken evrede tanı alırlar. İleri evre hastalıkta platin-bazlı kemoterapiye cevapları çok zayıftır ve bu durum rekürrens ve sağ kalım açısından kötü sonuçlarla ilişkilidir. Berrak hücreli adenokarsinomun birçok temel histolojik tipi vardır. Overin berrak hücreli karsinomu histolojik olarak, uterusu veya in-utero DES(dietilstilbesterol)'e maruz kalan genç hastaların vajeninde görülebilen berrak hücreli kanserlere benzerdir. Küçük hücreli karsinom dışında hiperkalsemiyle en sık beraber olan over tümörüdür. Tromboembolik komplikasyonların en sık görüldüğü epitelyal over kanseridir.¹⁶

2.2.1.5. Brenner Tümörler

Daha çok 60-70'li yaşlarda ortaya çıkan nadir rastlanan solid, genellikle iyi huylu bir over tümörüdür.%2 gibi düşük oranlarda da olsa invazyon özelliği gösterip malign karakter gösterebilirler.¹⁷ % 1'ı saf, geri kalan % 99'u mikst tiptedir. Üriner kanalınkine benzer değişici epitel adalarını içeren stromadan zengin bir karaktere sahiptir. Çok nadir olarak cerrahi sonrası tekrarlayabilir. Overlerde sınırlandığı zaman çok iyi prognoza sahiptir. Aynı evredeki kötü diferansiye over kanserlerine göre, %50'den fazla transizyonel hücre karsinomu komponenti içeren tümörler, kemoterapiye daha duyarlı olup tedaviye daha iyi cevap verirler.¹⁷

2.2.2. Klinik Özellikleri

EOK'ının en önemli bulgusu pelvik muayene esnasında bir adneksiyel kitle palpasyonudur. Ancak birçok hastalık adneksiyel patoloji şeklinde bulgu verebilir. Palpe edilen kitlenin solid, düzensiz, fikse pelvik kitlesel özelliklerinin saptanması büyük ihtimalle maligniteyi düşündürmelidir. Asit ve üst abdominal kitle varlığı da malign bir hastalığın varlığını göstermektedir. EOK'ının pik insidansı 60-65 yaşları arasındadır. Postmenapozal kadınlarda saptanan ovaryan kitlelerin %30'u malign iken; pre-menapozda bu oran sadece %7 dir.¹⁸

2.2.3. Semptomlar

EOK'li çoğu hastada belirsiz ve spesifik olmayan semptomlar görülür. Genellikle erken evrede semptom vermezken, ileri evrede metastazlara bağlı semptomlar görülür.¹⁹ EOK hızlı büyümeleri ve intraperitoneal yayılım göstermeleri sebebiyle genellikle ileri evrede yakalanır. Vakaların % 71'inde dolgunluk hissi, karında basınç hissi (genellikle sürekli, aralıklarla gelmez) ve gaz gerginliği bildirilmiştir.¹⁹ Erken evrede premenapozal hastalarda adet düzensizliği görülebilir. Eğer pelvik kitle mesane ve rektuma bası yapmakta ise sık idrara çıkma veya kabızlık şikayeti olabilir.¹⁹ Ruptür veya torsiyona sekonder ağrı gibi akut semptomlar nadirdir. İleri evre hastalıklarda omental metastaz veya barsak metastazına bağlı olarak genellikle batın distansiyonu, kabızlık, bulantı, iştahsızlık veya erken doyumluk, asit varlığı gibi şikayetler gelişir.

2.2.4. Tarama

Etkili bir tarama testinin sensitivitesi, spesifitesi ve pozitif prediktif değeri yeterli olmalıdır. Ayrıca taranan popülasyonda hastalığın prevalansının yüksek, tarama testinin kitle tarafından kolay benimsenebilir olması, ucuz, emniyetli ve basit olması gerekmektedir. EOK'da mortalite yüksek olsa da insidansı ve prevalansı düşüktür. Tarama testlerinin yanlış pozitifliğinin yüksek olması düşük prevalanslı hastalıklarda önemli bir sorundur. Bu sebeple birçok sağlıklı kadın gereksiz cerrahiye maruz kalacaktır.

Over kanserlerinin %75'i tanı konulduğunda ileri evredir ve prognozu oldukça kötüdür. Over kanserinin gelişimindeki moleküler ve biyolojik olaylar ile ilgili bilğimiz kısıtlıdır. Hastalığı asemptomatik erken evrede tarama olanağımız bilinen bir prekürsör lezyon olmadığından yetersizdir.¹ Ancak bu durum, HGSOc'in büyük bir kısmının premalign seröz tubal intraepitelyal karsinom (STIC) olarak tubal fimbrial uçta başladığı ile ilgili deneysel kanıtlar ve tanımlayıcı moleküler patolojinin bulunması ile değişecek gibi görünmektedir.²⁰ İleri evre kanser ile ilişkili belirgin morbidite ve mortalite, sensitif ve spesifik tanısal testler (transvajinal ultrason (TVUSG) ve Ca 125) ve erken evre hastalıkta iyi sonuç elde edilmesi nedeniyle over kanseri için tarama çok önemli bir konudur.

Şu anda mevcut olan üç tarama yöntemi (pelvik muayene, serum Ca125 düzeyi ve TVUSG) ile erken tanı sınırlı da olsa yapılabilmektedir. Ancak ne yazık ki kesin tanı

cerrahi eksizyon ve histopatolojik inceleme ile konur.²¹ Ailevi sendromlar over kanserlerinin %5-10'unu oluşturmaktadır. Bu sendroma sahip kişilerin yakınlarının ömür boyu over kanserine yakalanma ihtimali %35 düzeyindedir. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) BSO yapılmayan kadınlarda; 30 yaşında veya ailede kanserin tespit edildiği yaştan 5-10 yıl daha erken başlayarak, altı ayda bir Ca125 ölçülmesini ve transvaginal ultrason yapılması gerektiğini belirtmektedir.²² Ancak bu bilgiyi destekleyecek yeterince veri olmaması sebebiyle ailesel over kanseri sendromları olan kadınlarda yıllık pelvik muayene, Ca 125 ölçümü ve TVUSG yapılmalıdır.

Pelvik muayene ile asemptomatik kadınlarda 1/100000 oranında over kanseri tanısı konulabilmektedir. Buna rağmen pratik bir yöntem olması ve değerli bilgiler vermesi sebebiyle rutin olarak uygulanmalıdır.

Ca125 monoklonal antikor ile tanınan, hücre membranında yerleşen yüksek molekül ağırlıklı, glikoprotein yapıda bir yüzey antijenidir. Ca125'in sensitivitesi yüksek ve spesifitesi düşüktür. Non-spesifik olduğu için tanıdan çok takipte kullanılır. Over epitelyal kanserinde %80 oranda yüksek olur. Müsinöz tipte negatif olabilir.²³ Ca125 sadece overin malign hastalıklarında değil aynı zamanda overin benign hastalıkları, adenomyozis, fonksiyonel kistler, pelvik inflamatuvar hastalık, menstruasyon, ovaryan hiperstimülasyon, nedeni açıklanamayan infertilite ve myomlar ile karaciğer, pankreas, bağırsak, akciğerin bazı hastalıkları ve bazı sistemik hastalıklarda da artmaktadır.²³ Vücut sıvılarında veya over kistlerinde Ca125 düzeyleri serum düzeyleri ile benzer olmayabilir. Serum düzeyi tümörün Ca125 üretim kapasitesine ve dolaşıma verilmesini sağlayan faktörlere bağlıdır. Sınır değer 35 U/ml olarak kabul edildiğinde, benign hastalığı olanların %6'sında, non-jinekolojik malignansilerin %28'inde ve erken evre over kanserlerinin %50'si, ileri evre over kanserlerinin %82'sinde yüksek bulunur. Ca125 düzeyi evre ilerledikçe artar. Evre I hastalıkların %50'sinde artarken Evre II-IV over kanserlerinin % 90'ında artmaktadır.²⁴

2.2.5. Yayılım Yolları

Ovarian epitelyal kanser, tüm batın içi organlarının peritoneal yüzeylerine yayılabileceği gibi uzak organlara da metastaz yapabilir. Primer olarak peritoneal kaviteye dökülme (transçölemik), lenfatik ve hematojen olmak üzere üç yayılım yolu vardır.²⁵

Transçölemik: En sık ve en erken yayılım şekli hücre eksfoliyasyonu ile peritoneal kaviteye implantasyon şeklindedir. Hücreler peritoneal sıvının dolaşım yönünü izlerler. Bu yol ile metastazlar en çok douglasda, parakolik boşluklarda, sağ hemidiyaframda, karaciğer kapsülünde, barsak ve mezenterinin peritoneal yüzeyinde ve omentumda görülür.²⁶ Bu metastazlara sıklıkla, artmış sıvı ekstrevasyonu veya lenfatiklerde tıkanmaya sekonder azalmış rezorpsiyon sebebiyle olduğu düşünülen asit de eşlik eder.

Lenfatik yayılım: Özellikle ilerlemiş hastalıkta olmak üzere pelvik ve paraaortik disseminasyon sık görülür. Retroperitoneal ve diaframatik lenf nodları ile yayılım sonucu özellikle supraklavikular lenf nodları olmak üzere diafram üstü yayılım olur. Tanı konduğunda diyafram üstünde hastalığı bulunanların büyük bir çoğunluğunda sağ plevral effüzyon mevcuttur.²⁵

Hematojen yayılım: Tanı konulduğu anda hematojen yayılım nadirdir. Sadece %2 ile %3 hastada akciğer ve karaciğer gibi yaşamsal organ parankimine yayılım görülür. Beyin metastazı ise oldukça nadir görülür. Sistemik metastazlar genellikle ilk başvuruda değil sonrasındaki rekürrenslerde karşımıza çıkar.²⁶

2.2.6. Tanı

EOK tanısı histolojik olarak koyulur. İleri evrelerde girişimsel biyopsi, parasentez veya torasentez yoluyla elde edilen doku veya sıvıya örneği ile de tanı koyulabilir.²⁷ Ultrasonografide pelvik kitlenin düzensiz sınırlara sahip olması, kitle içinde multiple ekojenik patern ve dens, multiple, irregüler septasyon bulunması maligniteyi düşündürür.²⁷ Over kanserinin semptomların birçoğu (örneğin, abdominal distansiyon veya ağrı, gastrointestinal semptomlar, ürolojik semptomlar) spesifik değildir. Adneksiyal kitle yokluğunda diğer durumlar için değerlendirme yapılmalıdır. Ancak, adneksiyal bir kitle olmasa bile, EOK ile ilişkili olabilecek semptomlar mevcutsa veya abdominal distansiyon, asit ile beraber EOK ile ilişkili olabilecek belirteçler yükselmişse, değerlendirmede diagnostik laparoskopi de düşünülmelidir.¹⁹

Adneksiyal kitle varlığında kitlenin boyutları oldukça önemlidir. Klomifen sitrat veya başka ovulasyon indükleyici ajan kullanımı yoksa ve kistik kitle 8 ila 10 cm'den daha büyükse neoplastik bir lezyon olma olasılığı yüksektir.

2.2.7. Evreleme

Over kanserinde evreleme cerrahi olarak yapılır. Sınıflandırma FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) sistemine göre uygulanır. Evreleme; TAH,BSO, asit sıvısı örnekleme, omentektomi, bilateral pelvik paraaortik lenf nodlarının alınmasını içerir.⁴

Operasyon başlangıcında peritoneal yıkama sıvısından sitolojik örnek alınabilir. Temel olarak ekstrasfasial histerektomi ve bilateral salpingooferektomi, bilateral pelvik paraaortik lenfadenektomi ve omentektomi yapılır. Daha önceleri total lenfadenektomi her hastaya yapılsa da artık bu durum tartışılmaktadır. 2017 yılında yayınlanan LION çalışmasında 647 hasta çalışmaya alındı ve bu hastaların 323'ü lenfadenektomi yapılacak, 324'ü ise yapılmayacak olarak randomize edildi. Ortalama sağkalım, lenfadenektomi yapılmayan grupta 69,2 ay ve lenfadenektomi grubunda 65,5 ay olarak saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Ek olarak lenfadenektomi yapılan grupta ortalama operasyon süresi daha uzundu ve kan transfüzyonu ihtiyacı artmıştı.²⁸ Devamında yapılan çalışmalarda da sadece bulky lenf nodları alınan hastalar ile total lenfadenektomi yapılan hastalar arasında total sağkalımda ve hastalıksız sağ kalımda fark saptanmamıştır. O yüzden artık sadece bulky lenf nodlarının alınması genel kabul gören durumdur.²⁸

Over kanseri de diğer jinekolojik maligniteler gibi cerrahi olarak evrenir. Hastalığın saptanan evresi hastalığın gidişatını, yönetimini ve verilecek tedaviyi etkiler.²⁹ Hastalığın grade'i yapılan cerrahiye etkilemese bile hastaların yaşam sürelerini etkilemektedir. Bunu kanıtlayan bir çalışmada total sağkalım; düşük gradeli hastalarda ortalama 126 ay izlenirken, yüksek gradeli vakalarda 53 ay bulunmuştur.³⁰

Tablo 2. 2014 FİGO over karsinomu evrelemesi³¹

Evre I:Tümör overlere ya da tubalara sınırlıdır.	
Evre IA	Tümör 1 overe (kapsül sağlam) veya tubaya sınırlıdır; over ya da tuba yüzeyinde tümör yoktur; peritoneal yıkama ya da asit sıvısında malign hücreler bulunmaz.
Evre IB	Tümör her iki overe (kapsüller sağlam) ya da tubalara sınırlıdır; over ya da tuba yüzeyinde tümör yoktur; peritoneal yıkama ya da asit sıvısında malign hücreler bulunmaz.
Evre IC	Aşağıdakilerden herhangi biri ile birlikte tümör bir ya da her iki overe ya da tubaya sınırlıdır
IC1	Cerrahi dökülme
IC2	Cerrahiden önce kapsülün rüptüre olması ya da over veya tuba yüzeyinde tümör bulunması
IC3	Peritoneal yıkama ya da asit sıvısında malign hücreler
Evre II: Tümör 1 ya da her iki overi veya tubayı pelvik yayılım ile tutar ya da pelvise sınırlı primer peritoneal kanserdir.	
Evre IIA	Pelvik peritoneal yayılım veya uterus, overler, tubalar üzerinde implantlar
Evre IIB	Diğer pelvis içi intraperitoneal dokulara yayılım
Evre III: Tümör bir veya her iki overi, tubayı tutar ya da primer peritoneal kanserdir. Sitolojik ya da histolojik olarak pelvis dışındaki peritonda tutulum vardır veya retroperitoneal lenf düğümlerine metastaz vardır.	
Evre IIIA1	Sadece retroperitoneal lenf düğümlerinde patolojik olarak kanıtlanmış tutulum
IIIA1(i)	En büyük çapı 10 mm'e kadar olan metastaz
IIIA1(ii)	En büyük çapı 10 mm'den büyük olan metastaz
Evre IIIA2	Pozitif retroperitoneal lenf düğümleri ile birlikte olan ya da olmayan mikroskopik pelvis dışı peritoneal tutulum
Evre IIIB	Pozitif retroperitoneal lenf düğümleri ile birlikte olan ya da olmayan pelvis dışında en geniş çapı iki cm'e kadar olan makroskopik peritoneal metastaz
Evre IIIC	Pozitif retroperitoneal lenf düğümleri ile birlikte olan ya da olmayan pelvis dışına en geniş çapı iki cm'den büyük olan peritoneal metastaz (tümörün karaciğer ya da dalak kapsülüne her iki organın parankimal tutulumu olmadan yayılmasını da içerir).
Evre IV: Peritoneal metastazlar dışındaki uzak metastaz	
Evre IVA	Pozitif sitolojisi olan plevral efüzyon
Evre IVB	Parankimal metastazlar ve karın dışı organlara metastazlar (inguinal lenf düğümleri ve karın boşluğu dışındaki lenf düğümleri)

Sigmoid kolon pelviste olduğu için tutulumu evre II olarak kabul edilir.³²

HGSOC lerinin çoğu (% 84) evre IIIC olarak karşımıza çıkar.³²

Over kanserlerinin %12-%21'i evre IV olarak başvurmaktadır.³²

Tablo 2'de 2014 FIGO over kanserlerinin evrelendirilmesi gösterilmiştir.

2.2.8. Tedavi

Over kanser tedavisinde; cerrahi, kemoterapi, radyoterapi seçenekleri bulunmaktadır. Genel olarak, ileri evre epiteliyal over kanserlerinde ilk tedavi algoritması, agresif primer sitoredüktif cerrahi ve cerrahi sonrası platin bazlı kemoterapi rejimi başlanmasıdır.³³

2.2.8.1. Cerrahi Tedavi

Over kanserinde tedavisinde cerrahi ilk basamaktır. Cerrahi, hastalığın evrelemesine, tanının kesinleşmesine ve sonrasında yönetiminin belirlenmesine olanak sağlar. Primer debulking cerrahi, en uzun süre sağkalımı sağlar. Cerrahi tedavide hedef, tümörü tamamen eksize etmektir. 2019 hastayla yapılan 40 çalışmadan oluşan bir meta-analizde ideal şartlarda yapılmış sitoredüksiyon diğer faktörlerden bağımsız olarak artmış sağkalımla ilişkili bulunmuştur.³⁴ Tüm epitelyal over kanseri türlerinde ilk yaklaşım debulking cerrahidir. EOK'lerinde fertilite koruyucu cerrahi denenebilir. Evre 1A düşük gradeli tümörü olan ve çocuk istemi olan hastalara önerilebilir. Ayrıca Evre 1A ancak yüksek gradeli veya Evre 1C1 düşük gradeli olan hastalarda BSO sonrasında uterusu koruyup oosit donasyonu ile gebelik önerilir. Fertilite koruyucu cerrahi omentumda malignite olmadığı patolojik olarak kanıtlanan ve çocuk istemi olan hastalarda yapılmalıdır.³⁵ Minimal invaziv cerrahi; ileri evre over kanserlerinde rekürrensleri ve optimal sitoredüksiyon yapılabilirliğini değerlendirmede kullanılır. Radyoterapi, palyatif semptomların tedavisinde seçenek olarak akılda bulunmalıdır.³⁶ Sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktör, yapılan sitoredüksiyon sonrası rezidüel doku kalmamasıdır.³⁷ Sitoredüksiyona bağlı postoperatif morbidite insidansı % 19,2, postoperatif mortalite oranları ise % 1,2 gibi kabul edilebilir düzeylerde.³⁴

Cerrahi ve kemoterapi birlikteliği ile beş yıllık yaşam şansı artmıştır. FIGO Evre 1 hastalarda beş yıllık sağkalım % 70'den fazladır; ancak hastaların sadece % 20'si bu evrede tanı almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde tanı anında hastaların % 67 si metastatik iken % 31'i beş yıl sağ kalabilmektedir.³⁸ İngiltere'de tanı anındaki hastaların % 40 ı metastatik olup, % 16'sı beş yıl sağkalmaktadır.³⁸

2.2.8.2. Primer Sitoredüktif Cerrahi (Debulking)

Primer sitoredüksiyonun EOK'nin tedavisinde yeri ilk olarak 1934'te Meigs tarafından gündeme alınmıştır. 1975'te Griffiths; sitoredüksiyon sonrası rezidüel tümör boyutu ve sağ kalım arasında ters orantı olduğunu göstermiş ve sonrasında yapılan birçok çalışmada bu bulguyu destekleyen veriler elde edilmiştir.

Batın girişi, tüm batını iyi görmek açısından vertikal insizyonla yapılır. Optimal sitoredüksiyon; kalan rezidü tümör dokusunun bir cm'den daha az olmasıdır. Suboptimal sitoredüksiyonda ise rezidüel hastalık bir cm'den fazladır. Optimal

cerrahinin yapılabilirliğini araştıran bir çalışmada toplam vakaların % 70'inde optimal sitoredüksiyon uygulanabilmiştir.³⁹ Artık over kanserinin tedavisinde optimal sitoredüksiyon kavramı yerini maksimum sitoredüksiyona bırakmaya başlamıştır ve gözle görünür tüm tümör alanlarının eksizyonu anlamına gelmektedir. Maksimum cerrahide yapılabilen her % 10'luk artışın, ortalama sağkalımı % 5,5 oranında uzattığı bulunmuştur. Sitoredüksiyonu tamamlamak için primer sitoredüktif cerrahilerin %14-33'ünde barsak rezeksiyonu, %7-10'unda splenektomi ve %3'ünde üriner trakt rezeksiyonu gerekebilir.³⁹

Operasyon sırasında infrakolik omentektomi yapılabilir ve omentumdaki metastazların durumuna göre suprakolik bölgeye kadar ilerletilebilir. Lenfadenektomi, jinekolojik cerrahinin bir parçasıdır ve bulky lenf nodlarının alınmasını içerir.

Operasyon sırasında barsak ya da kolon metastazı saptanırsa cerrahi olarak eksize edilmelidir. Optimal sitoredüksiyon yapılan ve sonrasında rektosigmoid rezeksiyona giden grupların karşılaştırıldığı bir retrospektif çalışmada rektosigmoid cerrahi yapılan grupta total sağkalım 72 ay izlenirken, diğer grupta 42 ay izlenmiştir. Rektosigmoid tutulum olan hastalarda; rektosigmoid kolektominin optimal sitoredüksiyonun başarısını ve sağkalımı belirgin olarak arttırdığı belirtilmiştir.³⁷

Debulking cerrahi, hastalığın seyrini durdurur. Nekrotik alanların çıkarılması, kalan dokularda daha iyi bir vaskülarizasyon ağının oluşmasını kolaylaştırarak; kemoterapötik ilaçların etkinliğini artırır. Tümöral kitlelerin çıkarılması, kemoterapiye direnç gösterebilecek hücre odaklarını azaltır. Evre 3 ve 4 over kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda sağkalımı etkileyen en önemli faktör optimal cerrahinin yapıp yapılmayışı olarak bulunmuştur.³⁹

2.2.8.3. İnterval Sitoredüktif Cerrahi

Kemoterapi verildikten sonra yapılan sitoredüktif cerrahiye verilen isimdir. Tümörü cerrahi olarak çıkarılamayacak kadar yaygın veya ko-morbiditesi yüksek riskli hastalarda uygulanan bir seçenektir. Neoadjuvan kemoterapi ardından interval debulking cerrahi ve primer debulking cerrahi yapılan grupların karşılaştırıldığı çalışmalarda; neoadjuvan kemoterapi alanlar ve almayanlar arasında total sağkalım arasında anlamlı fark olmasa da neoadjuvan kemoterapi alıp ardından interval debulking cerrahi yapılan grupta daha düşük morbidite izlenmiştir.⁴⁰

2.2.8.4. Sekonder Sitoredüktif Cerrahi

Suboptimal sitoredüksiyon yapılmış hastalarda veya takipler sırasında nüks saptanan hastalarda tamamlayıcı cerrahi olarak yapılabilir. Yetersiz primer sitoredüktif cerrahilerden sonra sekonder sitoredüksiyon, sağkalımı ortalama altı ay arttırdığı saptanmıştır.⁴⁰

2.2.8.5. Kemoterapi

Epitelyal over kanseri, kemoterapötik ajanlara duyarlı kabul edilir. Tedavide ideal hedef tümörün tamamen elimine edilmesi olsa da hastaların % 20'sinden azında kür mümkündür.⁴¹

1970'den 1990'a kadar geliştirilen kemoterapi rejimleri sayesinde sağ kalım %37'den %53'e yükselmiştir.⁴¹ 1970'lerde kemoterapi ajanlarının temelini siklofosfomid gibi alkilleyici ajanlardan oluşturmaktaydı. 1980'lerde ise platin-bazlı kemoterapiler baskın hale gelmeye başladı. Jinekolojik Onkoloji Grubu (Gynecologic Oncology Group; GOG) tarafından yapılan ve siklofosfomid + platin kombinasyonu ile paclitaxel + platin kombinasyonunun karşılaştırıldığı çalışmada, paclitaxel + platin kombinasyonun sağ kalımı arttırdığı saptandı. 1990'dan sonra EOK tedavisinde paclitaxel + platin kombinasyonu genel olarak "first-line" kemoterapi rejimi olarak kabul edilmiştir. EOK'de tedavi için sitoredüktif cerrahi ve bu cerrahiye takiben 6 siklus paclitaxel + platin kemoterapi kombinasyonu altın standart haline gelmiştir. Bu tedavi ile elde edilen cevabın yaklaşık %70-80 olduğu gösterilmiştir. Tek ajan carboplatin, kombine tedaviyi tolere edemeyen ve ilaç toksisitesine maruz kalan hastalarda uygulanabilir.⁴²

Platin dirençli olgularda gemsitabin, lipozomal doksorubisin, topotekan, siklofosfamid sıklıkla kullanılabilir.

Platin ve siklofosfamid kombine tedavisinde % 48 klinik yanıt alınırken; % 27 hastada tam remisyon sağlanabilmiştir.⁴³ Platin ve paclitaxel kombine tedavisinde ise % 59 klinik yanıt alınırken; % 41 tam klinik remisyon görülmüştür. Platin ve taksol birlikte kullanıldığında toksisite oranı diğer tedavi rejimlerine göre daha azdır. Bu sebeplerden dolayı birinci basamak tedavi platin ve taksan kombinasyonudur.

Carboplatin ve docetaksel kombinasyonu, adjuvan kemoterapi olarak kullanıldığı gibi nüks etmiş platin duyarlı over kanserinde de etkilidir. Yan etki profili nörolojik

açından daha az olmakla birlikte hematolojik olarak daha fazladır.⁴⁴ Yapılan çok merkezli çalışmalarda neoadjuvan kemoterapi verilen hastaların postoperatif rezidüel doku açısından sadece cerrahi yapılan hastalara göre daha başarılı olduğu görülmüştür. Ancak hayatta kalım oranını arttırdığı gösterilememiştir.⁴⁵ Neoadjuvan kemoterapi ve primer cerrahiyi karşılaştıran çok merkezli çalışmalarda sağkalım açısından fark görülmemiştir.⁴

Over kanserinde yapılan tüm maksimal cerrahiler ve kemoterapi rejimlerine rağmen gelişen kemoterapi direnci ile beraber beş yıllık sağ kalım oranları yüzde 45-50 arasındadır. Bu durum yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesine ihtiyacı doğurmuştur. Over kanserlerinde artık immunoterapi ve moleküler tedaviler denenmektedir.⁴⁶

2.2.9. Prognoz ilişkili immünohistokimyasal belirteçler

2.2.9.1. HER2/neu (C-erb B2, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2)

HER2 reseptörü, epitel hücre büyümesini ve farklılaşmasını ve muhtemelen anjiyogenezi kontrol eden hücre altı sinyal iletim yollarının aktivasyonunda kritik olan epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) reseptör ailesinin bir parçasıdır. Spesifik bir ligandı yoktur. Bu proteini kodlayan gen, 17. kromozomun kısa kolunda bulunur.⁴⁷

HER2neu birçok büyüme faktörü için ko-reseptör gibi davranır ve tirozin kinaz aktivitesi gösterir. Bu gende nokta mutasyonları ile aminoasit değişikliği olmasıyla amplifikasyon geliştiği saptanmıştır. Aşırı eksprese olduğu zaman onkogen olarak kabul edilmektedir. Bu reseptörün prognostik önemi ilk kez 1987 yılında Slamon ve ark.'nın yaptığı çalışmada bildirilmiştir.⁴⁸ Genellikle hetero-dimer yapılar yapar ve sinyal transdüksiyonunda görev alır. Amplifikasyonla ya da protein ekspresyonu ile bazı tümörlerde HER2/neu'nun artmış ekspresyonu görülür. Artmış bulunması over kanserlerinde kötü prognozün göstergesidir.⁴⁷ Meme ve over kanserlerinin %25-30'unda artar. HER2/neu'nun overekspresyonu ile; DNA sentezi artar, klonlama ile beraber hücre büyümeye yönelir ve tümörojenite artar.

HER2/neu ekspresyonun niteliği membran proteini veya nükleik asit seviyelerine bakılarak belirlenebilir. HER2/neu onkogen ürünü olan protein reseptörü immünohistokimyasal yöntemlerle malign hücrelerin sitoplazmik membranında pozitif boyanarak gösterilebilir.⁴⁹ Bazı çalışmalarda, HER2/neu'nun hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunun önemli bir mediyatörü olduğunu göstermektedirler. Başka bir

ölçüm yöntemi ise gen amplifikasyonunun floresan insitu hibridizasyon (FISH) yöntemi ile ölçülmesidir. Over, meme, endometrium, akciğer, mesane, gastrointestinal sisteme ait karsinomların bazılarında HER2/neu ekspresyonu mevcuttur. Genellikle HER2/neu pozitifliği ile sağkalım arasında ters bir ilişki bulunmaktadır.⁴⁹ HER-2 reseptörüne yönelik geliştirilmiş monoklonal bir antikor olan trastuzumab'ın tedaviye girmesiyle HER-2(+) meme kanserinde, erken ve metastatik evrede, nüks oranlarında azalma, progresyon sürelerinde ve yaşam süresinde artma görülmüştür.⁴⁹

2.2.9.2. Östrojen Reseptörü (ÖR)

Östrojen reseptörü (ÖR) nükleer hormon reseptör ailesine bağlı bir üyedir. Hedef organda etki gösteren genellikle intranükleer peptidlerdir. ÖR etkilerini iki özel tip reseptör ile gösterir. Bunlar ÖR-alfa (ÖR- α) ve ÖR-beta (ÖR- β)'dir. Bunlar sırasıyla 6.ve 14. kromozom üzerinde ESR1 ve ESR2 gibi farklı genler tarafından kodlanır. ÖR- α , klasik ÖR olarak bilinen 595 aminoasitlik bir moleküldür. ÖR- β ise daha kısadır ve 530 aminoasitten oluşur.⁵⁰ ÖR- α negatif olan tümörlerde ÖR- β eksprese edilmesinin, tamoksifen tedavisinde fayda açısından bir belirteç olabileceği düşünülse de, bilinen ekspresyon düzeyi klinik olarak anlamlı olan izoformun ÖR- α olduğudur. ÖR- β 'nın fizyolojik veya patolojik rolü henüz tam olarak aydınlatılmış değildir.

Bu reseptörlerin doku dağılımlarında benzerlikler olmasına rağmen farklılıkları oldukça fazladır. ÖR- α endometriyum, meme, overin stromal hücrelerinde, hipotalamusta ve ayrıca erkeklerde duktus eferens epitelinde bulunurken; ÖR- β proteini overin granuloza hücrelerinde, böbrek, beyin, kemik, kalp, akciğer, intestinal mukoza, prostat ve endotel hücrelerinde bulunmaktadır. ÖR- β normal over dokusunda (granüloza ve teka hücreleri, korpus luteum, oositler, primer ovaryan yüzey epiteli) yüksek miktarda eksprese edilir. Ancak over kanser gelişimi sırasında ekspresyonu progresif olarak azalmaktadır. Ekspresyondaki azalma epigenetik değişikliklere neden olarak promotor genlerin hipermetilasyonuna sebep olur.⁵⁰ Tersine ÖR- α ekspresyon over tümörü varlığında korunur hatta artmış bulunur. Sonuçta overin malign progresyonunda ÖR- α / ÖR- β oranında artış bulunur. Östrojenin over kanser hücrelerinin motilite ve invazyonunun artmasına aracılık ettiği ile ilgili kanıtlar bulunmaktadır.⁵⁰

ÖR; primeri belli olmayan metastatik tümörleri saptamak için yaygın olarak kullanılan bir belirteçtir. Özellikle seröz ve endometrioid karsinomlarda olmak üzere

overin epitelyal tümörlerinde ÖR ekspresyonu bildirilmektedir.⁵¹ Müsinöz over tümörlerindeki ÖR ekspresyonu ile ilgili bilinenler ise sınırlı olup, çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Overin müsinöz tümörlerinde ÖR ekspresyonunun saptandığını bildiren yayınların yanında son dönemlerdeki çalışmalarda malign müsinöz tümörlerde ÖR ekspresyonunun negatif veya zayıf olduğu söylenmektedir.⁵² Overin sekonder tümörleri arasında pankreatikobiliyer sistem, mide ve kolorektal kaynaklı karsinomlarda ise ÖR ekspresyonu neredeyse hiç görülmemektedir. Literatürde bulunan bu çalışmalar, overin primer müsinöz tümörleri ile özellikle meme ve endometriyum kaynaklı metastatik müsinöz karsinomların ayırımında ÖR ekspresyonunun faydalı olabileceğini akıllara getirmektedir.⁵²

2.2.9.3. Progesteron Reseptörü (PR)

Progesteron reseptörü (PR) intranükleer bir proteindir. Konsantrasyon değişimine bağlı olarak dolaşımdan hücre içine geçen progesteron molekülüne seçici olarak bağlanır ve hormon reseptör kompleksini oluşturur. PR, alfa ve beta zincirlerinden oluşmakta olup, hücre içinde nükleus ve sitoplazmada lokalize olarak hücre proliferasyonunu uyarmaktadır.⁵³ PR ekspresyon kaybının over kanserlerinde grade artışı ile ilişkisine dair kanıtlar bulunmaktadır. Başta meme ve endometriumun endometrioid karsinomu olmak üzere, plevral soliter fibröz tümör, hepatosellüler karsinom ve menenjiom gibi bir grup neoplastik hastalıkta PR prognostik öneme sahiptir.⁵³ PR seviyeleri over kanserleri içinde endometrioid kanserlerde daha yüksek orandadır. PR ekspresyonu düşük grade tümörlerde daha fazla olup PR ekspresyonunun yüksek olması surveyin artması ile ilişkili bulunmuştur.⁵⁴

Endometrial stromal sarkomlarda da PR'nin eksprese edildiği ve tedavide progestinlerin veya başka hormonal tedavilerin kullanılabileceği bilinmektedir. Hormon reseptörlerinin pozitifliğinin hormon tedavisi ve kemoterapiye cevap ile ilişkili olması sebebiyle meme kanserlerinde tedavinin düzenlenmesi için ÖR ve PR' nin immünohistokimyasal olarak belirlenmesi günümüzde standart hale gelmiştir. Ancak bu reseptörlerin ovaryan kanserlerin prognozu üzerindeki etkisi henüz net olarak ortaya koyulmamıştır.⁵³ Son yapılan çalışmalar bu reseptörlerin ekspresyonunun ovaryan kanserli hastaların sağkalımları üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermiştir.

Progesteronun kemoterapik ajanlarla sinerjik etki oluşturarak apoptozu indüklediği ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır.⁵⁴

2.2.9.4. Müsin 1 (MUC1)

Müsinler, birçok organın epitel hücreleri tarafından eksprese edilen transmembran glikoproteinleridir. Müsinler; kor proteini (apomüsin) ve oligosakkaritlerden oluşan yüksek molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir. Müsinler %15-20 protein ve % 80'in üzerinde karbonhidratdan oluşurlar. Bilinen 20 çeşit müsin (MUC1-MUC20) ve 14 farklı insan apomüsini vardır.⁵⁵ Bilinen müsinler arasında en çok çalışılan MUC1 (episialin)'in hücre proliferasyonu, apoptoz, adezyon ve invazyon gibi birçok hücresel özelliğin düzenlenmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. MUC1 geni kromozom 1'in 1q22 bölgesinde bulunmaktadır ve uzunluğu 4-7 kb arasındadır. Birçok kanserin patogenezinde müsinlerin rol oynadığı ve bu kanserlerde anormal müsin ekspresyonu olduğu bulunmuştur.⁵⁵ Kanserle ilişkili MUC1, normal MUC1'den yapısal olarak farklıdır, çünkü ilki daha kısa ve daha az yoğun O-glikan zincirlerine sahiptir ve protein çekirdeğinin yeni bölgelerini açığa çıkarır. Genellikle kolorektal, meme, pankreas, over, mide karsinomlarında MUC1 pozitifliği bildirilmektedir. MUC5AC, MUC6 ile birlikte ana gastrik müsinler arasında yer alır, midede foveolar hücrelerde, boyun müköz hücrelerinde, korpus glandlarının esas ve parietal hücrelerinde sitoplazmik ve lüminal membranöz boyanma gösterir. MUC1 ekspresyonu özellikle laktasyonel meme glandlarında çok yüksektir.⁵⁶ Overde membrana bağlı müsinlerden MUC1 ekspresyonu over yüzey epitelinde fokal olarak izlenebilir. Overin epitelyal tümörleri ile yapılan bir çalışmada malign tümörlerin benign ve borderline tümörlere göre müsin ekspresyonunun daha kuvvetli olduğu bulunmuştur.⁵⁷

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Olgı Seçimi ve Değerlendirilmesi

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.01.2021 tarihli 107 numaralı toplantısında 42 sıra numarası ile onay alındıktan sonra Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Jinekolojik-Onkoloji bölümünde 5 Haziran 2009 ve 14 Kasım 2018 tarihleri arasında opere edilmiş ve over kanseri tanısı almış toplam 86 hasta dahil edilerek yapıldı. Bu 86 hastanın; 46'sının patolojik tanısı HGSOc, 7'sinin LGSOC, 14'ünün MK, 19'unun BHK idi.

Belirtilen tarihler arasında hastanemizde ameliyat edilmiş ve over kanseri tanısı almış 477 hastanın dosyası ve klinik bilgileri geriye dönük olarak tarandı. İlk ameliyatlarını hastanemizde olmayan ve operasyon sonrası dönemde takip için hastanemize gelmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınacak hastaların parafin blokları iki uzman patoloğ tarafından değerlendirildi ve özellikle MK olmak üzere hastaların primer over tümörüne sahip olanları çalışmaya alındı, metastatik hastalar çalışma dışı bırakıldı. Epitelyal tipte olmayan over kanserleri çalışma dışı bırakıldı. Bu şartları sağlayan 92 hastanın makroskopik patoloji materyalleri içerisinde yeni kesit alınabilen 86 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların; yaşları, menapoz durumları, vücut kitle indeksleri(BMI), toplam doğum sayıları incelendi. Hastaların yaşları Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırmasına göre 18-45 yaş arası genç, 45-59 yaş arası orta, 60-74 yaş arası yaşlılık, 75-89 yaş arası ileri yaşlılık ve 90 üzeri ihtiyarlık olmak üzere beş gruba ayrıldı. BMI leri <18,5 ise zayıf, 18,5-24,9 ise normal, 25,0-29,9 ise fazla kilolu, ≥ 30 ise obez olarak 4 gruba ayrıldı. Toplam doğum sayıları ise nullipar, 1 doğum, 2 ve üzeri doğum yapanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Hastaların hastaneye başvuru tümör markerları olarak CA125, CEA, CA19.9, CA15.3 düzeylerine bakıldı. Operasyona bağlı CA125 düşüşü hesaplandı.

Peroperatif asit varlığı kaydedildi. Hastaların patoloji materyallerinde bakılan lenfovasküler invazyon durumu ve lenf nodu metastaz durumu kayıt altına alındı.

Hastalar, FIGO 2014 evreleme sistemine göre evrelendi ve müsinöz tümörlerde gradeleme de göz önüne alındı. HGSOc ve BHK yüksek gradeli olarak sınıflandırıldı,

LGSOC düşük grade li olarak sınıflandırıldı. Hastaların evreleri Evre 1 ve Evre 2 hastalıkta erken evre; Evre 3 ve Evre 4 hastalıkta geç evre olarak sınıflandırıldı.

Hastalara primer cerrahi olarak total abdominal histerektomi (TAH), bilateral salpingooferektomi (BSO), omentektomi, bilateral pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu (BPPALND) yapıldı. Ek cerrahi gereken hastalara üst batin cerrahisi ve barsak rezeksiyon-anostomoz gibi optimal sitoredüksiyona ulaşabilmek için gerekli cerrahi prosedürler uygulandı. Sekonder sitoredüksiyon gereksinimi olan hastalar ayrı olarak not edildi

Hastalarda nüks geliştirse nüks tarihleri, ex olmuşlarsa ölüm tarihleri, eğer ex olmamışsa son görülme tarihleri belirlendi. Nüks tanısı, klinik ve muayene bulgularına ek olarak hastaların Ca125 değerlerindeki yükselişle, bilgisayarlı tomografide metastaz ile uyumlu implantların izlenmesi ve/veya PET/CT’de reaksiyone alanların gözlenmesi ile konuldu.

Çalışmaya alınan hastalardan kemoterapi ihtiyacı olanlara operasyon sonrası paclitaxel ve carboplatin kemoterapisi 21 gün aralıklarla altı kür olarak verildi.

Hastalar izlemlere tanı anından itibaren ilk iki yıl her üç ayda bir kontrole gelecek şekilde çağrıldılar. Her kontrolde düzenli pelvik muayene, fizik muayene ve Ca 125 ve 6 ayda bir abdomino-pelvik tomografi ile kontrol edildiler. İki yılı takiben hastalık açısından anlamlı bulgu görülmeyen hastalara sonraki üç yıl için altı aylık kontroller uygulandı. Operasyondan sonra beş yıl nüks görülmeyen ya da son geçirdiği nüks üzerinden toplam beş yılı dolduran hastalara yıllık takip yapıldı.

Gruplar nüks gelişme süresine göre; platin sensitif, platin semisensitif ve platin resistant olarak ayrıldı. Operasyon ile tanı kesinleştirildikten sonra altı ay içinde nüks gösteren hastalar platine rezistant, altı-on iki ay içinde nüks gelişen hastalar platin semisensitif, oniki aydan sonra nüks olan hastalar ise platine duyarlı olarak kabul edilerek gruplandırıldı.

Hastaların toplam sağkalım (overall survival; OS) ve hastalıksız sağkalım süreleri (disease free survival; DFS) hesaplandı. OS, hastanın ilk tanı aldığı zaman diliminden ölümüne veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak belirtildi. DFS ise hastanın ilk tanı alışından nüks görülmesine veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı.

EOK tipleri high grade ve low grade seröz,müsinöz karsinom, berrak hücreli tip olmak üzere patolojik olarak gruplandı. HGSOC'ları içerisinde yer alan platin dirençli olguları ayrı olarak kaydettik ve bu histopatolojik tiplerdeki marker (MUC1, HER2neu, ÖR, PR) ekspresyonlarının kliniko-patolojik özelliklerle ve prognozla ilişkisini araştırdık.

3.2. Yöntem

Rezeksiyon spesmenlerinden %10'luk formaldehit sonrası, parafine gömülü dokulardan 5 mikron kalınlığında kesitler elde edildi. Hematoksilen-Eosine (H&E) için lamlara alınan doku kesitlerine otomatik boyama cihazıyla (Leica ST 5020-Germany) H&E boyası yapıldı ve patoloji preparatlarının high grade seröz, low grade seröz, müsinöz ve clear cell histolojik alt tipleri konfirme edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların patoloji preparatlarına immünohistokimyasal (İHK) olarak HER2neu, MUC1, Östrojen (ÖR), Progesteron (PR) antikorları uygulandı.

Tablo 3. İHK yöntemi ile çalışılan antikorların marka ve dilüsyonları

	Klon	Marka	Dilüsyon Miktarı
HER2/NEU	IHC042	GenomeMe	1/100
MUC1	IHC623	GenomeMe	1/200
ER	6F-11	LEICA	
PR	PGR-312-L-F	LEICA	

İmmünohistokimyasal boyama için polysinli lamlara alınan dokulara Ventana marka BenchMark XT model otomatik immünohistokimya boyama cihazı ile ER(Leica, 6F-11, USA), PR(Leica, PGR-312-L-F,USA), cERB2(GenomeMe,IHC042,Canada) ve MUC1(GenomeMe,IHC623,Canada) uygulandı. Otomatik boyama cihazında boyanan preparatlara sıvı bazlı kapama maddesi ile otomatik kapatma işlemi (Leica ST 5030-Germany) uygulandı.H&E ve immünohistokimyasal örnekler Olympus BX46 marka ışık mikroskopunda farklı büyütmelelerde iki uzman patolog tarafından değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal değerlendirmede; HER2/neu'nun tümör hücrelerindeki membranöz boyanması, MUC1'in membranöz ve sitoplazmik boyanması, ER ve PR'in ise tümör hücrelerindeki nükleer boyanması pozitif olarak değerlendirildi.

3.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

HER2/neu antikoruna için membranöz boyanma dikkate alındı.

0 : Hiç boyanma yok

+ / + + + (1+) : Sitoplazmik ya da zayıf inkomplet boyanma

+ + / + + + (2+) : %10' dan az kuvvetli komplet ya da bazolateral membranöz boyanma

+ + + / + + + (3+) : %10'dan fazla kuvvetli komplet ya da bazolateral membranöz boyanma

İstatistiksel değerlendirmede 0 ve 1+ boyanma zayıf; 2+ ve 3+ boyanma ise kuvvetli olarak değerlendirildi.⁵⁸

MUC1 antikoruna için sitoplazmik boyanma dikkate alındı.

0 : Hiç boyanma yok

+ / + + + (1+) : %0-%10 dan daha az boyanan olgular

+ + / + + + (2+) : %10-%60 dan daha az boyanan olgular

+ + + / + + + (3+) : %60 dan daha fazla boyanan olgular

İstatistiksel değerlendirmede 0 ve 1+ boyanma zayıf; 2+ ve 3+ boyanma ise kuvvetli olarak değerlendirildi.⁵⁹

ÖR ve PR'nin immunohistokimyasal değerlendirmesinde $\geq 1\%$ hücrede nükleer boyanma olması pozitif olarak değerlendirildi ve boyanma kayıtları negatif ve pozitif olarak ayrılarak istatistiksel çalışma yapıldı. Boyanmanın en yoğun olduğu alanda 100 hücre içerisindeki boyanan hücreler sayıldı ve yüzde olarak belirlendi.⁶⁰ Ör bakılırken reseptörün alfa subüniti boyandı ve değerlendirilmeye alındı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin çözümlenmesinde Ki-Kare ve Fisher Exact testlerine başvuruldu. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerde bağımsız Student t-testi; normal dağılım göstermeyen parametrelerde ise Mann Whitney u testi kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan Meier ve Log Rank

testlerine başvuruldu. Mortaliteyi etki eden faktörlerin belirlenmesinde ise Çoklu lojistik regresyon modeli kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışmamızda 46 (% 53,5) HGSOC, 7 (% 8,1) LGSOC, 14(% 16,3) MK, 19 (% 22,1) BHK histopatolojisinde olan toplam 86 hastanın verileri incelendi.

Çalışmaya dahil edilen 86 hastanın yaş ortalaması $53,4 \pm 11,7$ (min: 24 – maks: 86) yıl iken median değeri 55 (min:24-maks:86) olarak hesaplandı. HGSOC grubunda ortalama yaş $55,7 \pm 9,8$, LGSOC grubunda $51,4 \pm 16,2$, MK grubunda $48,4 \pm 13,9$, BHK da $52,4 \pm 11,6$ olarak hesaplandı. Histopatolojik tipler ile yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık yoktu. Genel popülasyonda hastaların % 29,1'inin(n=25) 18-45 yaş, % 40,7'sinin(n=35) 45-59 yaş, % 26,7'sinin(n=23) 60-74 yaş, % 3,5'inin(n=3) 75-89 yaş grubunda oldukları tespit edildi.

Hastaların BMI ortalamaları $36,0 \pm 4,9$ (Min: 19 - Maks: 45) olduğu gözlenirken HGSOC grubunda ortalama BMI $30,3 \pm 5,0$, LGSOC grubunda $31 \pm 6,9$, MK grubunda $30,6 \pm 3,9$, BHK da $28,7 \pm 4,3$ olarak hesaplandı. Histopatolojik tipler ile BMI arasında anlamlı farklılık yoktu. Genel popülasyonda hastalardan % 14'ünün (n=12) BMI değerlerinin normal, % 31,4'ünün (n=27) fazla kilolu, % 54,7'sinin (n=47) ise obez oldukları saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 30 (% 34,9) hastanın pre-menopoz, 56 (% 65,1) hastanın ise post-menopoz döneminde oldukları saptandı. HGSOC tanılı hastaların 36'sı (% 78,3), LGSOC hastalarının 3'ü (% 42,9), MK hastalarının 6'sı (%42,9), BHK hastalarının 11'i (%57,9) post-menopoz dönemlerinde idi. Post-menopoz bulguları HGSOC hastalarında daha sık gözlemlendi ($p=0,036$; $p<0,05$). Parite durumları değerlendirildiğinde 28 (%32,6) hastanın nullipar olduğu gözlenirken, 8 (% 9,3) hastanın tek doğum, 50 (% 58,1) hastanın ise 2 ve üzeri doğum yapmış oldukları tespit edildi.

Hastalardan 56'sının (%65,1) geç evrede (evre 3-4) oldukları tespit edilirken, 30 (%34,9) hastanın ise erken evrede (evre 1-2) oldukları saptandı. Erken evrede olan hastalardan 23'ünün (% 26,7) evre 1, 7'sinin (% 8,2) ise evre 2 olduğu gözlemlendi. Geç evrede olan bütün hastalar Evre 3 olarak saptandı. HGSOC'lerinde 2 (%4,3) hasta Evre 1, 2 (%4,3) hasta Evre 2, 42 (%91,4) hasta ise Evre 3 grubundaydı. LGSOC'lerinde 2 (%28,6) hasta Evre 2, 5 (%71,4) hasta ise Evre 3 grubundaydı. MK'larda 9 (%64,3) hasta Evre 1, 2 (%14,3) hasta Evre 2, 3(%21,4) hasta ise Evre 3 grubundaydı.

BHK'larda 12 (%63,2) hasta Evre 1, 1 (%5,3) hasta Evre 2, 6 (%31,6) hasta ise Evre 3 grubundaydı. Hastalarda Evre 3 görülme sıklığı; HGSOc ve LGSOC grubunda yer alan hastalarda daha yüksek bulundu ($p<0,001$).

LVI varlığı 55 (% 54) hastada tespit edildi. Bu hastaların 40'ı (%87) HGSOc, 4'ü (%57,1) LGSOC, 3'ü (%21,4) MK, 8'i (%42,1) ise BHK grubundaydı. LVI varlığı HGSOc tespit edilen hastalarda daha sık gözlemlendi ($p<0,001$).

Cerrahi tipi açısından 65 (%75,6) hastaya TAH+BSO+OMENTEKTOMİ+BPPALND (37'si HGSOc, 7'si LGSOC, 11'i MK, 10'u BHK), 15 (%17,4) hastaya TAH+BSO+OMENTEKTOMİ (9'u HGSOc, 2'si MK, 4'ü BHK), 5 (%5,8) hastaya TAH+BSO (hepsi BHK), 1(%1,2) hastaya ise USO+BPPALND (MK) uygulandığı saptandı. Ek cerrahinin ise 25 hastaya uygulandığı tespit edilirken; 13 (% 52,0) hastaya appendektomi (4'ü HGSOc, 9'u MK), 9 (% 36) hastaya kolon rezeksiyonu (7'si HGSOc, 2 si'LGSOC), 3 (% 12) hastaya ise üst batin cerrahisinin(hepsi HGSOc) uygulandığı belirlendi. Appendektomi yapılma sıklığı MK tespit edilen hastalarda daha yüksek saptandı ($p=0,004$; $p<0,05$).

Peroperatif asit 39 (% 45,3) hastada(12'si(% 26,1) HGSOc, 4'ü (%57,1) LGSOC, 11'i (%78,6) MK, 12'si (%63,2) BHK) saptanmazken; 18 (% 20,9) hastada (8'i(%17,4) HGSOc, 3'ü (%42,9) LGSOC, 2'si (%14,3) MK, 5'i (%26,3) BHK) 500 ml altı, 29 (% 33,7) hastada (26'sı(%56,5) HGSOc, 1'i (%7,1) MK, 2'si (%10,5) BHK) ise 500 ml üzeri bulunduğu belirlendi. 500 ml üzeri peroperatif asit görülme sıklığı HGSOc grubunda yer alan hastalarda daha yüksek bulundu ($p<0,001$).

Cerrahi sonrası kalan rezidü tümör miktarları incelediğinde cerrahi sonrası 57 (% 66,3) hastada R0 rezeksiyon derecesine ulaşıldı; 27 (% 31,4) hastada R1, 2 (% 2,3) hastada ise R2 derecesine ulaşıldı. HGSOc patolojisindeki 46 hastanın 23'ünde (%50) R0, 22'sinde (%47,8) R1, 1'inde (%2,2) R2; LGSOC patolojisindeki 7 hastanın 4'ünde (%57,1) R0, 3'ünde (%42,9) R1; MK patolojisindeki 14 hastanın hepsinde R0; BHK patolojisindeki 19 hastanın 16'sında (%84,2) R0, 2'sinde (%10,5) R1, 1'inde (%5,3) R2 sitoreduksiyon bulgularına ulaşıldı. R1 düzeyinde rezeksiyonun BHK grubunda olan hastalarda daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,007$; $p<0,05$).

Nüks varlığı 45 (% 52,3) hastada saptandı. Bu hastaların 36'sı (%78,3) HGSOc, 1'i (%14,3) LGSOC, 3'ü (%21,4) MK, 5'i (%26,3) ise BHK patolojisindeydi. Nüks varlığı HGSOc grubunda yer alan hastalarda daha sık tespit edildi ($p<0,001$).

Çalışmadaki hastaların 66'sına (%76,7) lenfadenektomi uygulandı. 29 (% 40,8) hastada lenf nodu metastazı olduğu gözlemlendi. Bu hastaların 20'si (%54,1) HGSOc, 3'ü (%50) LGSOC, 3'ü (%23,1) MK, 3'ü (%20) ise BHK patolojisindeydi. Histopatolojik tipler ile lenf nodu metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 74'üne (% 86) kemoterapi verildiği saptanırken, bu hastaların 45'i (%97,8) HGSOc, 7'si (%100) LGSOC, 6'sı (%42,9) MK, 16'sı (%84,2) ise BHK patolojisindeydi. Kemoterapi alım oranının MK hastalarında daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,001$).

50 (%58,1) hastanın platine duyarlı olduğu 24'ü (%52,2) HGSOc, 4'ü (%57,1) LGSOC, 11'i (%78,6) MK, 11'i (%57,9) BHK) gözlenirken, 25 (%29,1) hastanın 17'si (%37) HGSOc, 2'si (%28,6) LGSOC, 2'si (%14,3) MK, 4'ü (%21,1) BHK) yarı dirençli, 11 (%12,8) hastanın ise platine karşı dirençli 5'i (%10,9) HGSOc, 1'i (%14,3) LGSOC, 1'i (%7,1) MK, 4'ü (%21,1) BHK) olduğu tespit edildi. Platin direnci ile histopatolojik tipler arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Sekonder sitoredüksiyonun ise 12 (%14) hastaya uygulandığı gözlemlendi. Bu hastaların 10'u (%21,4) HGSOc, 1'i (%10,3) LGSOC, 1'i (%5,3) ise BHK patolojik tipindeydi. Sekonder sitoredüksiyon ile histopatolojik tipler arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Ortalama sağkalım ($p=0,023$) ve hastalıksız sağkalım ($p=0,005$) oranları HGSOc ve BHK tipli hastalarda daha düşük bulundu ($p<0,05$). Hastaların ölüm oranı sıklığı HGSOc tespit edilen hastalarda daha yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4).

Tablo 4. Araştırma grubunun klinik, patolojik ve prognostik özelliklerinin incelenmesi

	High gradeseröz n:46	Low gradeseröz n:7	Müsinöz n:14	BHK n:19	p
	Ort+ss	Ort+ss	Ort+ss	Ort+ss	
Yaş	55,7±9,8	51,4±16,2	48,4±13,9	52,4±11,6	0,195
BMI	30,3±5,0	31±6,9	30,6±3,9	28,7±4,3	0,576
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Yaş					
18-45 yaş arası genç	8 (17,4)	4 (57,1)	6 (42,9)	7 (36,8)	0,064
45-59 yaş arası orta	22 (47,8)	2 (28,6)	6 (42,9)	5 (26,3)	
60-74 yaş arası yaşlılık	15 (32,6)	-	1 (7,1)	7 (36,8)	
75-89 yaş arası ileri yaşlılık	1 (2,2)	1 (14,3)	1 (7,1)	-	
Menopoz					
Premenopoz	10 (21,7)	4 (57,1)	8 (57,1)	8 (42,1)	0,036*
Postmenopoz	36 (78,3)	3 (42,9)	6 (42,9)	11 (57,9)	

Tablo 4'ün devamı

Parite					
Nullipar	14 (30,4)	1 (14,3)	4 (28,6)	9 (47,4)	0,508
1 doğum	6 (13)	-	1 (7,1)	1 (5,3)	
2 ve üzeri doğum	26 (56,4)	6 (85,7)	9 (64,3)	9 (47,4)	
BMI					
18,5-24,9 Normal	5 (10,9)	2 (28,6)	1 (7,1)	4 (21,1)	0,740
25-29,9 fazla kilolu	15 (32,6)	1 (14,3)	5 (35,7)	6 (31,6)	
> 30 obez	26 (56,5)	4 (57,1)	8 (57,1)	9 (47,4)	
Status					
Yaşıyor	8 (17,4)	5 (71,4)	10 (71,4)	11 (57,9)	<0,001**
Ex	38 (82,6)	2 (28,6)	4 (28,6)	8 (42,1)	
Kemoterapi(+)	45 (97,8)	7 (100)	6 (42,9)	16 (84,2)	<0,001**
Lenf nodu metastazı(+)	20 (54,1)	3 (50)	3 (23,1)	3 (20)	0,064
Evre					
Evre 1	2 (4,3)	-	9 (64,3)	12 (63,2)	<0,001**
Evre 2	2 (4,3)	2 (28,6)	2 (14,3)	1 (5,3)	
Evre 3	42 (91,4)	5 (71,4)	3 (21,4)	6 (31,6)	
Evre grup					
Erken	4 (8,7)	2 (28,6)	11 (78,6)	13 (68,4)	<0,001**
Geç	42 (91,3)	5 (71,4)	3 (21,4)	6 (31,6)	
LVI(+)	40 (87)	4 (57,1)	3 (21,4)	8 (42,1)	<0,001**
Cerrahi tipi					
TAH+BSO	-	-	-	5 (26,3)	0,002**
TAH+BSO+OMENTEKT	9 (19,6)	-	2 (14,3)	4 (21,1)	
OMİ	-	-	-	-	
TAH+BSO+OMENTEKT	37 (80,4)	7 (100)	11 (78,6)	10 (52,6)	
OMİ+BPPLAND	-	-	-	-	
USO+BPPALND	-	-	1 (7,1)	-	
Ek cerrahi					
Kolon rezeksiyonu	7 (50)	2 (100)	-	-	0,004**
Üst batin cerrahisi	3 (21,4)	-	-	-	
Appendektomi	4 (28,6)	-	9 (100)	-	
Peroperatif asit					
Yok	12 (26,1)	4 (57,1)	11 (78,6)	12 (63,2)	<0,001**
500 ml altı	8 (17,4)	3 (42,9)	2 (14,3)	5 (26,3)	
500 ml üzeri	26 (56,5)	-	1 (7,1)	2 (10,5)	
Rezeksiyon derecesi					
R0	23 (50)	4 (57,1)	14 (100)	16 (84,2)	0,007**
R1	22 (47,8)	3 (42,9)	-	2 (10,5)	
R2	1 (2,2)	-	-	1 (5,3)	
Nüks(+)	36 (78,3)	1 (14,3)	3 (21,4)	5 (26,3)	<0,001**
Platin direnç					
Duyarlı	24 (52,2)	4 (57,1)	11 (78,6)	11 (57,9)	0,512
Yarı direnç	17 (37)	2 (28,6)	2 (14,3)	4 (21,1)	
Direnç	5 (10,9)	1 (14,3)	1 (7,1)	4 (21,1)	
Sekondersitoredüksiyon(+)	10 (21,7)	1 (14,3)	-	1 (5,3)	0,122

* p<0,05, **p<0,001,ki-kare ve Fisherexact testi

Tablo 5’de Araştırma grubunun tümör belirteçleri özetlendi.

Preoperatif CA125 değeri ile histolojik tip bulguları arasında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi. HGSOC grubunda yer alan hastaların CA125 değerleri, LGSOC ve MK histolojik tipli hastalara göre daha yüksek saptandı ($p<0,001$).

Preoperatif CA15.3 değerinin HGSOC grubunda yer alan hastalarda, diğer histolojik tipte yer alan hastalara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,001$; $p<0,05$).

Tablo 5. Araştırma grubunun tümör belirteçlerinin karşılaştırılması

	High gradeseröz Med (Min- Maks)	Low gradeseröz Med (Min- Maks)	Müsinöz Med (Min- Maks)	Berrak hücreli Med (Min- Maks)	p
Preoperatif CEA	1,2 (0,06-36,2)	1,1 (0,53-1,8)	2,8 (0,5-16,2)	1 (0,5-7)	0,137
Preoperatif CA19.9	13,6 (0,6-454)	7,3 (4,9-10)	16,6 (0,8-599)	8,15 (0,8-454)	0,170
Preoperatif CA15.3	32,85 ^a (3,2-1932)	11 ^b (4,2-24)	13 ^b (8,6-17)	22 ^b (11-133)	0,001**
Preoperatif CA125	501,6 ^a (31-9546)	124 ^b (14-1450)	26,6 ^b (7-182,8)	162,5 (14-2356)	<0,001**
Postoperatif CA125	118 ^a (5,2-2274)	63 (4,2-672)	10 ^b (3,5-151,7)	28 ^b (4-316)	<0,001**

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Kruskal Wallis; Post HocTamhane’sT2

Araştırma grubunun reseptör ekspresyonlarının Tablo 6’da incelendi. Yapılan incelemede 77 (% 89,5) hastada MUC1’in yüksek derecede boyandığı saptandı. Bu hastaların 44’ü (%95,7) HGSOC, 7’si (%100) LGSOC, 7’si (%50) MK, 19’u (%100) BHK histopatolojik tipindeydi. LGSOC ve BHK histopatolojik tipindeki bütün hastalarda MUC1’in yüksek derecede boyanması dikkat çekiciydi.

Yapılan diğer incelemede 11 (% 12,8) hastanın HER2neu yüksek derecede boyandığı saptandı. Bu hastaların 1’i (% 2,2) HGSOC, 7’si (% 50) MK, 3’ü (% 15,8) BHK histopatolojik tipindeydi. LGSOC histopatolojisinde HER2neu’nun hiç yüksek düzeyde boyanmaması ve MK’da yarısının yüksek düzeyde boyanması dikkat çekiciydi.

53 (% 61,6) hastada ÖR pozitifliği saptandı. Bu hastaların 41’i (%89,1) HGSOC, 6’sı (% 85,7) LGSOC, 6’sı (% 31,6) BHK tipindeydi. En yüksek ER pozitifliği seröz tümörlerde izlenirken MK’da tüm olgular ER açısından negatifti.

33 (% 38,4) hastada PR pozitifliği saptandı. Bu hastaların 24’ü (% 52,2) HGSOC, 6’sı (% 85,7) LGSOC, 3’ü (% 15,8) BHK tipindeydi. LGSOC tipindeki hastaların 6’sının (% 85,7) PR pozitif oluşu dikkat çekiciydi. MK’da tüm hastalar PR negatif

olarak saptandı. BHK grubundaki hastaların 16'sında (% 84,2) PR negatif saptandı. PR açısından en yüksek boyanma oranı LGSOC grubunda iken, ER de olduğu gibi MK'larda PR negatif saptandı.

MUC1 yüksek pozitiflikte boyanma sıklığının MK grubunda yer alan hastalarda daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). HER2neu yüksek boyanma sıklığı HGSOC tipli hastalarda daha düşük idi ($p<0,001$). ÖR ve PR pozitifliği BHK tipli hastalarda daha düşük gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Araştırma grubunun reseptör ekspresyonlarının incelenmesi

	High gradeseröz n(%)	Low gradeseröz n(%)	Müsinöz n(%)	Berrak hücreli n(%)	p
MUC1					
0	1 (2,2)	-	1 (7,1)	-	<0,001**
1+	1 (2,2)	-	6 (42,9)	-	
2+	14 (30,4)	2 (28,6)	3 (21,4)	5 (26,3)	
3+	30 (65,2)	5 (71,4)	4 (28,6)	14 (73,7)	
MUC1 Grup					
Az boyandı	2 (4,3)	-	7 (50)	-	<0,001**
Yüksek boyandı	44 (95,7)	7 (100)	7 (50)	19 (100)	
HER2neu					
0	35 (76,1)	5 (71,4)	5 (35,7)	10 (52,6)	0,002**
1+	10 (21,7)	2 (28,6)	2 (14,3)	6 (31,6)	
2+	1 (2,2)	-	2 (14,3)	1 (5,3)	
3+	-	-	5 (35,7)	2 (10,5)	
HER2neu grup					
Az boyandı	45 (97,8)	7 (100)	7 (50)	16 (84,2)	<0,001**
Yüksek boyandı	1 (2,2)	-	7 (50)	3 (15,8)	
ÖR					
Negatif	5 (10,9)	1 (14,3)	14 (100)	13 (68,4)	<0,001**
Pozitif	41 (89,1)	6 (85,7)	-	6 (31,6)	
PR					
Negatif	22 (47,8)	1 (14,3)	14 (100)	16 (84,2)	<0,001**
Pozitif	24 (52,2)	6 (85,7)	-	3 (15,8)	

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, ki-kare ve Fisher exact testi

Tablo 7'de MUC1 ve HER2Neu ekspresyon düzeyleri ile klinik-patolojik ve prognoz arasındaki ilişkiler incelendi. Yapılan incelemeye göre MUC1 ile yüksek boyanan hastalarda kemoterapi ($p<0,001$) alma; lenf nodu metastazı ($p=0,036$) varlığı; histolojik tipinin HGSOC olması ($p<0,001$); high grade olması ($p<0,001$); evrenin geç ($p=0,004$) olması; LVI ($p<0,001$) varlığı; peroperatif asit düzeyinin 500 ml üzeri ($p=0,020$) olması ve ÖR pozitifliğinin ($p=0,024$) MUC1 ile düşük boyanan hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Preoperatif CA125 ($p<0,001$) ve

Postoperatif CA125 (p=0,001) değerlerinin de MUC1 ile yüksek boyanan hastalarda daha fazla olduğu tespit edilirken (p<0,05); 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranının ise MUC1 ile düşük boyanan hastalara göre daha düşük olduğu saptandı (p<0,05) (Tablo 7).

HER2neu ile yüksek düzeyde boyanan hastalarda pre-menopoz (p=0,032); histolojik tipin HGSOc olması (p<0,001); high grade oluşu (p=0,043); evrenin geç olması (p=0,032); LVI varlığı (p=0,041); optimal sitoredüksiyon derecesinin R2 olması (p=0,022); ÖR pozitifliğinin yüksek oluşu (p=0,002) ve PR pozitifliğinin daha düşük olduğu tespit edildi (p=0,032) (p<0,05). Preoperatif CA125 değerinin de HER2neu ile yüksek boyanan hastalarda daha düşük olduğu gözlemlendi (p=0,002) (Tablo 7).

HGSOc'leri içerisinde platin dirençli ve yarı dirençli olanlar ayrı olarak (n:22 hasta) incelendi. Bu hastaların 21'inde (%95,4) MUC1 ekspresyonu yüksek düzeyde iken, HER2neu da ise düşük düzeyde idi.

Tablo 7. MUC1 ve HER2neu ekspresyon düzeyleri ile klinik-patolojik ve prognoz arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	MUC1		p	HER2neu		p
	Az n(%)	Yüksek n(%)		Az n(%)	Yüksek n(%)	
Yaş						
18-45 yaş arası genç	2 (22,2)	23 (29,9)	0,348	20 (26,7)	5 (45,5)	0,125
45-59 yaş arası orta	5 (55,6)	30 (39,0)		30 (40)	5 (45,5)	
60-74 yaş arası yaşlılık	1 (11,1)	22 (28,6)		23 (30,7)	-	
75-89 yaş arası ileri yaşlılık	1 (11,1)	2 (2,6)		2 (2,7)	1 (9,1)	
Menopoz						
Premenopoz	3 (33,3)	27 (35,1)	0,918	23 (30,7)	7 (63,6)	0,032*
Postmenopoz	6 (66,7)	50 (64,9)		52 (69,3)	4 (36,4)	
Parite						
Nullipar	3 (33,3)	25 (32,5)	0,976	25 (33,3)	3 (27,3)	0,418
1 doğum	1 (11,1)	7 (9,1)		8 (10,7)	-	
2 ve üzeri doğum	5 (55,6)	45 (58,4)		42 (56)	8 (72,7)	
BMI						
18,5-24,9 Normal	2 (22,2)	10 (13,0)	0,392	10 (13,3)	2 (18,2)	0,891
25-29,9 fazla kilolu	4 (44,4)	23 (29,9)		24 (32)	3 (27,3)	
> 30 obez	3 (33,3)	44 (57,1)		41 (54,7)	6 (54,5)	
Status						
Yaşıyor	5 (55,6)	29 (37,7)	0,299	28 (37,3)	6 (54,5)	0,276
Ex	4 (44,4)	48 (62,3)		47 (62,7)	5 (45,5)	
Kemoterapi(+)	4 (44,4)	70 (90,9)	<0,001**	66 (88)	8 (72,7)	0,172
Lenf nodu metastazı(+)	-	29 (45,3)	0,036*	27 (43,5)	2 (22,2)	0,224
Histolojik tip						
High grade seröz	1 (11,1)	23 (29,8)	<0,001**	24 (32)	-	<0,001**
Low grade seröz	-	7 (9,1)		7 (9,3)	-	
Platin dirençli-yarı dirençli seröz	1 (11,1)	21 (27,2)		21 (28)	1 (9,1)	
Müsinöz	7 (77,8)	7 (9,1)		7 (9,3)	7 (63,6)	
Berrak Hücreli	-	19 (24,7)		16 (21,3)	3 (27,3)	
Grade						
1	7 (77,8)	14 (18,2)	<0,001**	16 (21,3)	5 (45,5)	0,043*
2	-	12 (15,6)		9 (12)	3 (27,3)	
3	2 (22,2)	51 (66,2)		50 (66,7)	3 (27,3)	

Tablo 7'in devamı

Evre grup						
Erken	7 (77,8)	23 (29,9)	0,004**	23 (30,7)	7 (63,6)	0,032*
Geç	2 (22,2)	54 (70,1)		52 (69,3)	4 (36,4)	
LVI(+)	1 (11,1)	54 (70,1)	<0,001**	51 (68)	4 (36,4)	0,041*
Ek cerrahi						
Kolon rezeksiyonu	1 (16,7)	8 (42,1)	0,196	9 (42,9)	-	0,111
Üst batin cerrahisi	-	3 (15,8)		3 (14,3)	-	
Appendektomi	5 (83,3)	8 (42,1)		9 (42,9)	4 (100)	
Peroperatif asit						
Yok	8 (88,9)	31 (40,3)	0,020*	32 (42,7)	7 (63,6)	0,179
500 ml altı	-	18 (23,4)		15 (20)	3 (27,3)	
500 ml üzeri	1 (11,1)	28 (36,4)		28 (37,3)	1 (9,1)	
Rezeksiyon derecesi						
R0	7 (77,8)	50 (64,9)	0,703	47 (62,7)	10 (90,9)	0,022*
R1	2 (22,2)	25 (32,5)		27 (36)	-	
R2	-	2 (2,6)		1 (1,3)	1 (9,1)	
Nüks(+)	3 (33,3)	42 (54,5)	0,228	40 (53,3)	5 (45,5)	0,625
Platin direnç						
Duyarlı	7 (77,8)	43 (55,8)	0,406	43 (57,3)	7 (63,6)	0,648
Yarı direnç	1 (11,1)	24 (31,2)		23 (30,7)	2 (18,2)	
Direnç	1 (11,1)	10 (13,0)		9 (12)	2 (18,2)	
Sekonder sitoredüksiyon(+)	2 (22,2)	10 (13,0)	0,449	11 (14,7)	1 (9,1)	0,618
HER2neu						
Az boyandı	6 (66,7)	69 (89,6)	0,086			
Yüksek boyandı	3 (33,3)	8 (10,4)				
Östrojen						
Az boyandı	7 (77,8)	26 (33,8)	0,024*	24 (32)	9 (81,8)	0,002**
Yüksek boyandı	2 (22,2)	51 (66,2)		51 (68)	2 (18,2)	
Progesteron	2 (22,2)	31 (40,3)	0,292	32 (42,7)	1 (9,1)	0,032*
MUC1						
	Az	Yüksek	p	HER2neu		p
				Az	Yüksek	
Yaş ^a	53,9±13,5	53,4±11,5	0,904	54,3±11,3	47,9±13,2	0,092
BMI ^a	27,3±4,8	30,4±4,8	0,078	30,1±4,9	29,6±5,1	0,721
Preoperatif CEA ^b	2,2 (0,62-7)	1,2 (0,06-36,2)	0,191	1,2 (0,06-36,2)	2 (0,5-7,94)	0,454
Preoperatif CA19.9 ^b	11,4 (6,1-454)	9,95 (0,6-599)	0,272	9,95 (0,6-454)	15 (0,8-599)	0,732
Preoperatif CA15.3 ^b	10,5 (8,6-466,4)	22,4 (3,2-1932)	0,058	21,5 (3,2-1932)	15,2 (9-133)	0,287
Preoperatif CA125 ^b	13,4 (11-341)	342 (7-23256)	<0,001**	342 (7-23256)	106,5 (11-372,8)	0,002**
Postoperatif CA125 ^b	8,2 (5-76)	50,6 (3,5-2274)	0,001**	49,2 (4-2274)	22 (3,5-299,3)	0,177

* p<0,05, ** p<0,001; ki-kare ve Fisher exact testi; a: Bağımsız student t-testi, b: Mann whitney u testi

ÖR ve PR ekspresyon düzeyleri ile klinik-patolojik ve prognoz arasındaki ilişki Tablo 8'de özetlendi. Ör pozitifliği olan hastalarda postmenopoz (p=0,037); exitus (p=0,007); kemoterapi alma (p=0,001); HGSOc histolojisine sahip olma (p<0,001); Grade 3 olma (p<0,001); evrenin geç olması (p<0,001); LVI varlığı (p=0,005); kolon rezeksiyonu yapılma sıklığı (p=0,002); peroperatif asitin 500 ml üzeri olması (p=0,009); rezeksiyon derecesinin R1 olması (p=0,002); nüks varlığı (p=0,005); sekonder sitoredüksiyon ihtiyacı (p=0,021); HER2neu yüksek boyanması (p<0,001) ve progesteron pozitifliğinin daha sık gözlemlendiği tespit edildi (p<0,001). Postoperatif CA125 (p=0,017), Preoperatif CEA (p<0,001) ve Preoperatif CA19.9 (p=0,001) değerlerinin de Ör pozitif olan hastalarda daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 8).

PR pozitif olan hastalarda postmenopoz ($p=0,036$); kemoterapi alma ($p=0,021$); HGSOc histolojik tipinde olma ($p<0,001$); grade3 olma($p=0,018$); evrenin geç olması ($p=0,010$); kolon rezeksiyonu yapılma olasılığının ($p=0,001$) ve rezeksiyon derecesinin R1 olma sıklıklarının ($p=0,001$) daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$). Preoperatif CEA ($p=0,003$) ve preoperatif CA19.9 ($p=0,039$) değerleri de PR pozitif olan hastalarda daha yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 8).

Tablo 7 ve 8’de görüleceği üzere HGSOc patoloji grubunda yer alan platin dirençli ve yarı dirençli seröz over kanseri tanısı olan 22 hastanın 20’sinde (%90,9) ÖR’nin pozitif boyandığı saptandı. 13’ünde PR + idi. 21’inde MUC1 yüksek pozitiflikle boyandı. 21’inde ise HER2neu düşük pozitiflikle boyandı.

Tablo 8. Östrojen ve progesteron ekspresyon düzeyleri ile klinik-patolojik ve prognoz arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

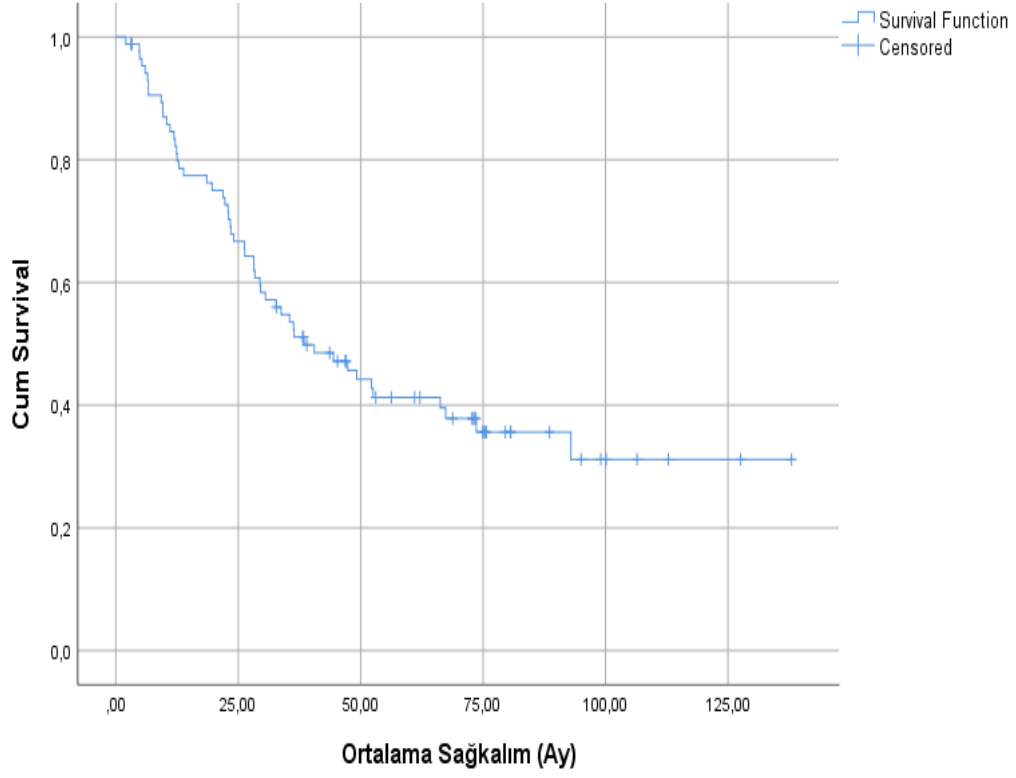
	ÖR		p	PR		p
	Negatif n(%)	Pozitif n(%)		Negatif n(%)	Pozitif n(%)	
Yaş						
18-45 yaş arası genç	12 (36,4)	13 (24,5)	0,630	17 (32,1)	8 (24,2)	0,600
45-59 yaş arası orta	11 (33,3)	24 (45,3)		20 (37,7)	15 (45,5)	
60-74 yaş arası yaşlılık	9 (27,3)	14 (26,4)		15 (28,3)	8 (24,2)	
75-89 yaş arası ileri yaşlılık	1 (3)	2 (3,8)		1 (1,9)	2 (6,1)	
Menopoz						
Premenopoz	16 (48,5)	14 (26,4)	0,037*	23 (43,4)	7 (21,2)	0,036*
Postmenopoz	17 (51,5)	39 (73,6)		30 (56,6)	26 (78,8)	
Parite						
Nullipar	14 (42,4)	14 (26,4)	0,054	21 (39,6)	7 (21,2)	0,187
1 doğum	5 (15,2)	3 (5,7)		5 (9,4)	3 (9,1)	
2 ve üzeri doğum	14 (42,4)	36 (67,9)		27 (50,9)	23 (69,7)	
BMI						
18,5-24,9 Normal	4 (12,1)	8 (15,1)	0,724	7 (13,2)	5 (15,2)	0,963
25-29,9 fazla kilolu	12 (36,4)	15 (28,3)		17 (32,1)	10 (30,3)	
> 30 obez	17 (51,5)	30 (56,6)		29 (54,7)	18 (54,5)	
Status						
Yaşıyor	19 (57,6)	15 (28,3)	0,007**	25 (47,2)	9 (27,3)	0,066
Ex	14 (42,4)	38 (71,7)		28 (52,8)	24 (72,7)	
Kemoterapi(+)	23 (69,7)	51 (96,2)	0,001**	42 (79,2)	32 (97)	0,021*
Lenf nodu metastazı(+)	8 (29,6)	21 (47,7)	0,132	19 (41,3)	10 (40)	0,915
Histolojik tip						
High grade seröz	3 (9,1)	21 (39,6)	<0,001**	13 (24,5)	11 (33,3)	<0,001**
Low grade seröz	1 (3)	6 (11,3)		1 (1,9)	6 (18,2)	
Platin dirençli-yarı dirençli seröz	2(6)	20 (37,7)		9 (16,9)	13 (39,3)	
Müsinöz	14 (42,4)	-		14 (26,4)	-	
Berrak hücreli	13 (39,4)	6 (11,3)		16 (30,2)	3 (9,1)	
Grade						
1	14 (42,4)	7 (13,2)	<0,001**	15 (28,3)	6 (18,2)	0,018*
2	8 (24,2)	4 (7,5)		11 (20,8)	1 (3)	
3	11 (33,3)	42 (79,2)		27 (50,9)	26 (78,8)	
Evre grup						
Erken	21 (63,6)	9 (17)	<0,001**	24 (45,3)	6 (18,2)	0,010*
Geç	12 (36,4)	44 (83)		29 (54,7)	27 (81,8)	
LVI(+)	15 (45,5)	40 (75,5)	0,005**	32 (60,4)	23 (69,7)	0,381
Ek cerrahi						
Kolon rezeksiyonu	-	9 (56,3)	0,002**	1 (6,7)	8 (80)	0,001**
Üst batin cerrahisi	-	3 (18,7)		2 (13,3)	1 (10)	
Appendektomi	9 (100)	4 (25)		12 (80)	1 (10)	

Tablo 8'in devamı

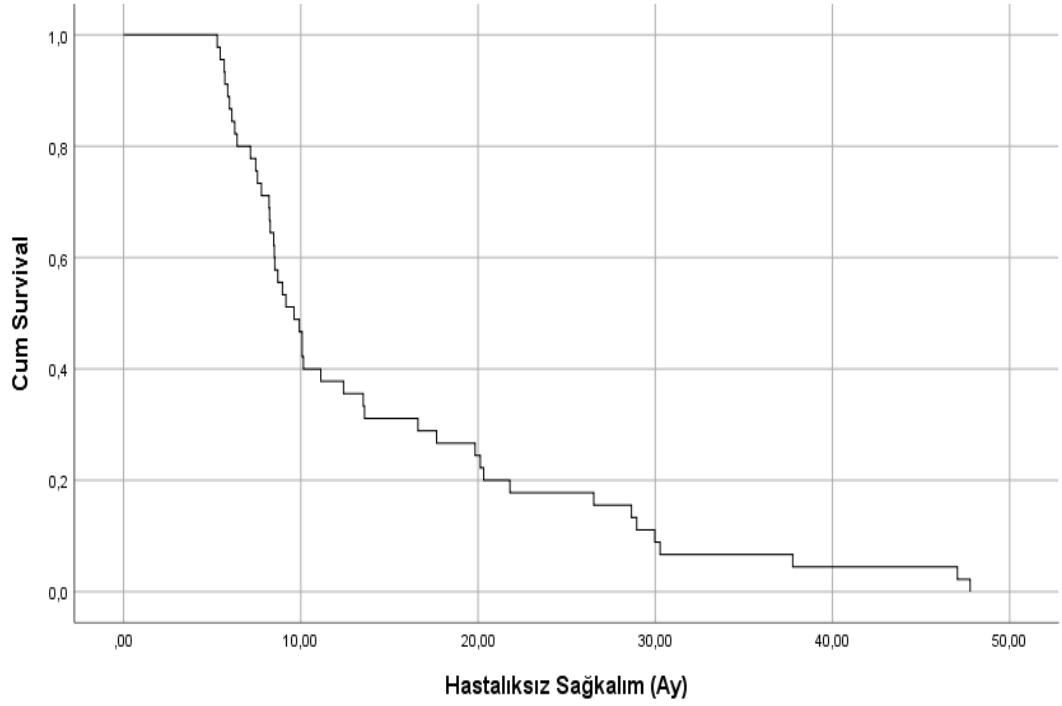
Peroperatif asit						
Yok	21 (63,6)	18 (34)		28 (52,8)	11 (33,3)	
500 ml altı	7 (21,2)	11 (20,8)	0,009**	10 (18,9)	8 (24,2)	0,203
500 ml üzeri	5 (15,2)	24 (45,3)		15 (28,3)	14 (42,4)	
Rezeksiyon derecesi						
R0	29 (87,9)	28 (52,8)		43 (81,1)	14 (42,4)	
R1	3 (9,1)	24 (45,3)	0,002**	9 (17)	18 (54,5)	0,001**
R2	1 (3)	1 (1,9)		1 (1,9)	1 (3)	
Nüks(+)	11 (33,3)	34 (64,2)	0,005**	24 (45,3)	21 (63,6)	0,097
Platin direnç						
Duyarlı	20 (60,6)	30 (56,6)		34 (64,2)	16 (48,5)	
Yarı direnç	9 (27,3)	16 (30,2)	0,935	14 (26,4)	11 (33,3)	0,300
Direnç	4 (12,1)	7 (13,2)		5 (9,4)	6 (18,2)	
Sekonder sitoredüksiyon						
Yapılmadı	32 (97)	42 (79,2)		48 (90,6)	26 (78,8)	
Yapıldı	1 (3)	11 (20,8)	0,021*	5 (9,4)	7 (21,2)	0,125
HER2neu						
Az boyandı	31 (93,9)	22 (41,5)				
Yüksek boyandı	2 (6,1)	31 (58,5)	<0,001**			
Progesteron	2 (6,1)	31 (58,5)	<0,001**			
ÖR						
	Negatif	Pozitif	P	Negatif	Pozitif	P
Preoperatif CEA ^b	51,2±12,7	54,9±10,9	0,152	52,2±11,5	55,4±11,8	0,222
Preoperatif CA19.9 ^b	30,1±4,9	30,0±4,9	0,938	29,9±4,5	30,2±5,5	0,831
Preoperatif CA15.3 ^b	1,2 (0,5-16,2)	1,2 (0,06-36,2)	0,688	1,2 (0,06-16,2)	1,2 (0,4-36,2)	0,796
Preoperatif CA125 ^b	12,2 (0,8-599)	9,9 (0,6-454)	0,227	9,4 (0,8-599)	11,7 (0,6-454)	0,781
Postoperatif CA125 ^b	14,95 (6-133)	27,2 (3,2-1932)	0,017*	17 (5,7-527)	24 (3,2-1932)	0,400
Preoperatif CEA ^b	119,8 (7-23256)	462 (14-9546)	<0,001**	162,5 (7-23256)	521,8 (14-9546)	0,003**
Preoperatif CA19.9 ^b	27,8 (3,5-316)	76,7 (4,2-2274)	0,001**	28 (3,5-1216,2)	104,4 (4,2-2274)	0,039*

* p<0,05, ** p<0,001; ki-kare ve Fisher exact testi; a: Bağımsız student t-testi, b: Mann whitney u testi

Çalışmada yer alan hastaların ortalama sağkalım sürelerinin 64,8±6,2 ay olduğu gözlenirken (Şekil 1); hastalıksız sağkalım sürelerinin 14,5±1,6 ay olduğu belirlendi (Şekil 2). HGSOC grubunda ortalama sağkalım süreleri 41,4±4,2 ay, LGSOC grubunda ortalama sağkalım süreleri 99,8±22,8 ay, MK grubunda ortalama sağkalım süreleri 80,4±11,1 ay, BHK grubunda ortalama sağkalım süreleri 75,9±13,7 ay olduğu gözlemlendi (Tablo 9).



Şekil 1. Hastaların ortalama sağkalım bulgularının incelenmesi



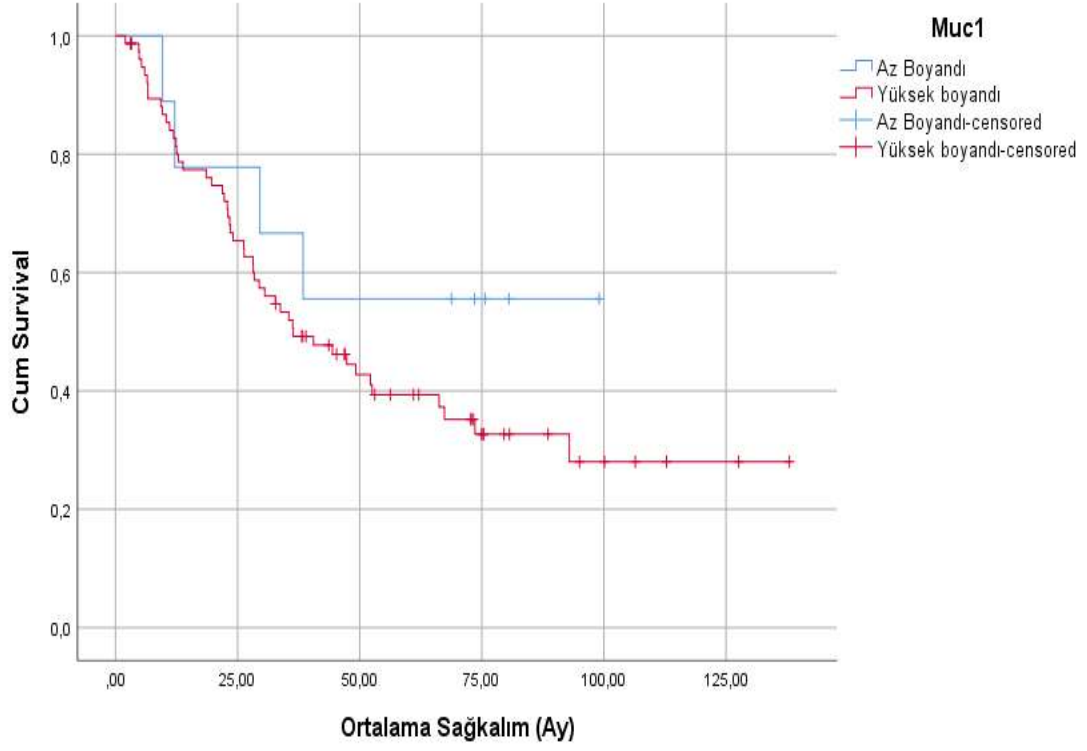
Şekil 2. Hastaların hastalısız sağkalım bulgularının incelenmesi

Tablo 9’da hastaların ortalama sağkalım süreleri ile MUC1, HER2neu, ÖR ve PR değişkenleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde; ortalama sağkalım bulguları ile MUC1 (p=0,267) (Şekil 3) ve HER2neu (p=0,369) (Şekil 4) değerleri ile aralarında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0,05). ÖR (p=0,041) (Şekil 5) ve PR (p=0,029) (Şekil 6) değerleri pozitif olan hastalarda ise sağkalım süreleri daha düşük bulundu (p<0,05). HGSOC tipli hastalarda sağkalım oranları diğer histolojik tipli hastalara göre daha düşük idi (p=0,007; p<0,05).

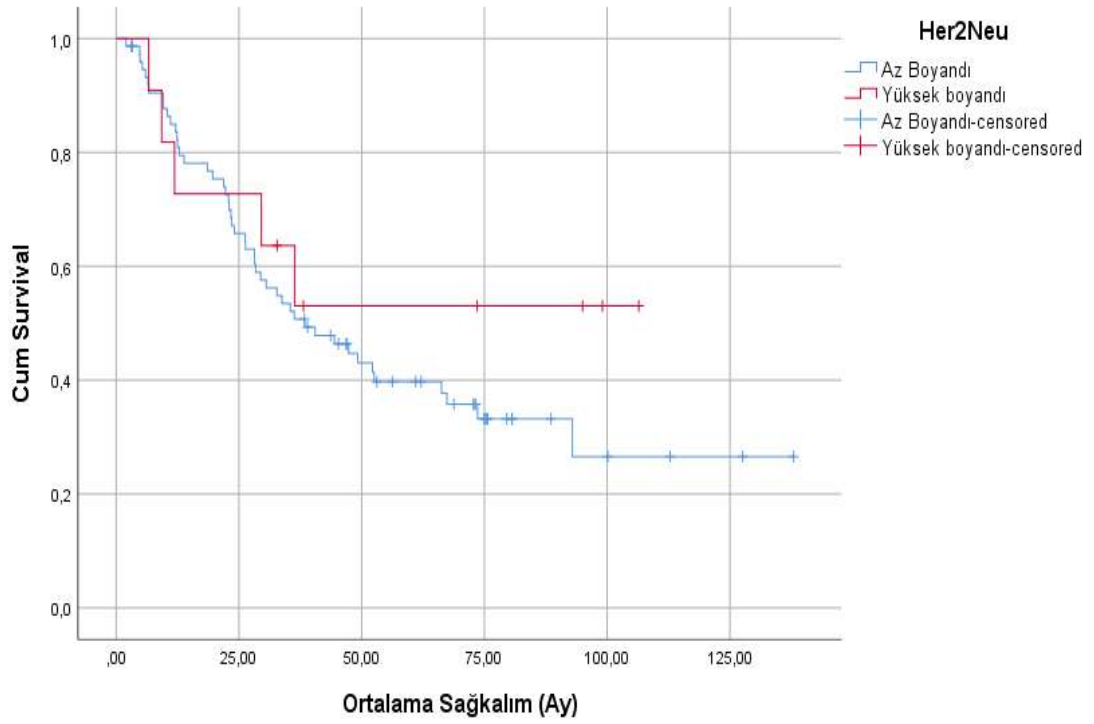
Tablo 9. Hastaların ortalama sağkalım süreleri ile MUC1, HER2neu, ÖR ve PR değişkenleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi

	Ortalama	Standart sapma	95% Güven Aralığı		p	Sağkalım		
			En Düşük Değer	En Yüksek Değer		1 yıllık %	3 yıllık %	5 yıllık %
Muc1								
Az boyandı	64,9	12,9	39,6	90,4	0,267	77,8	55,6	55,6
Yüksek boyandı	61,9	6,5	49,3	74,6		81,4	50,6	37,3
Her2Neu								
Az boyandı	61,7	6,6	48,8	74,7	0,369	83,6	50,7	33,2
Yüksek boyandı	65,5	13,6	38,9	92,2		72,7	53,0	53,0
Östrojen								
Negatif	69,6	8,7	52,5	86,6	0,041	71,9	59,4	55,4
Pozitif	54,2	6,9	40,7	67,7		84,6	48,1	30,8
Progesteron								
Negatif	63,4	6,3	51,0	75,7	0,029	84,3	58,7	48,5
Pozitif	54,5	9,1	36,7	72,3		75,8	39,4	26,7
Histolojik Tip								
High gradeseröz	41,4	4,2	33,2	49,6	0,007	84,4	42,2	21,4
Lowgradeseröz	99,8	22,8	55,0	144,5		71,4	71,4	71,4
Müsinöz	80,4	11,1	58,7	102,1		85,7	71,4	71,4
Berrak hücreli	75,9	13,7	49,0	102,7		66,7	55,6	55,6

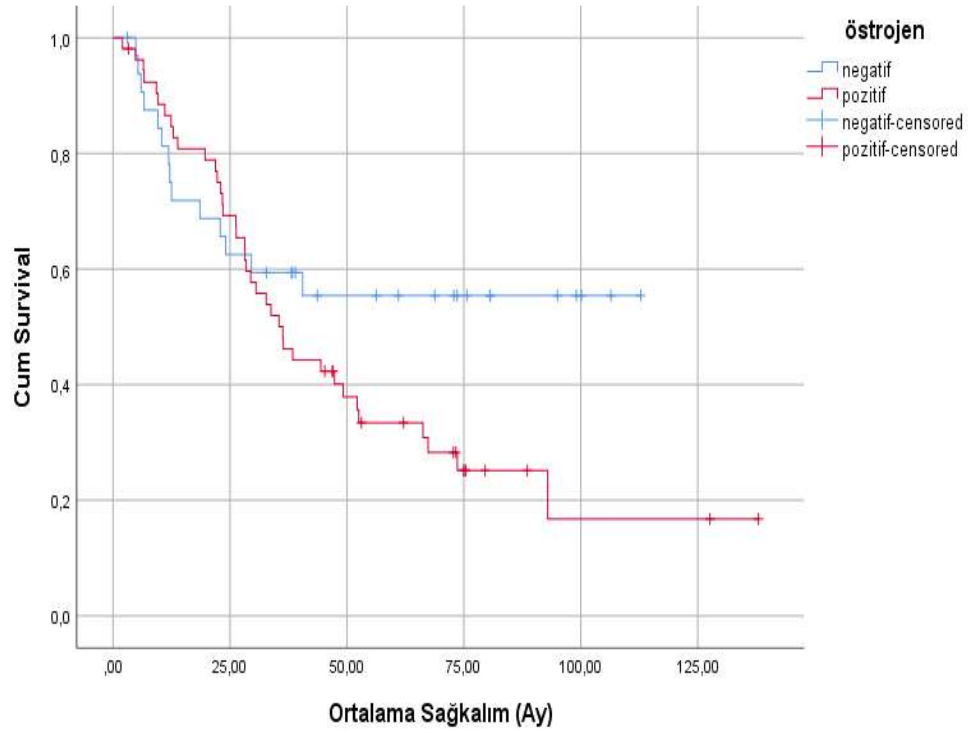
* p<0,05, Kaplan Meier testi, Log Rank testi



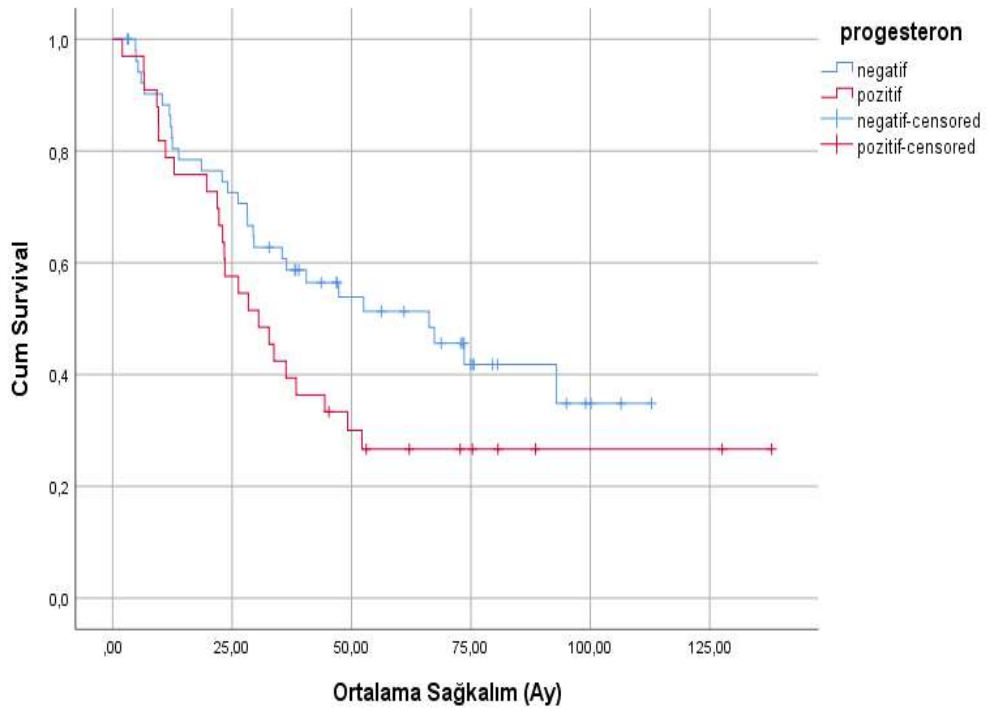
Şekil 3. MUC1 değişkeni ile hastaların ortalama sağkalım bulguları arasındaki ilişki



Şekil 4. HER2Neu değişkeni ile hastaların ortalama sağkalım bulguları arasındaki ilişki



Şekil 5. Östrojen değişkeni ile hastaların ortalama sağkalım bulguları arasındaki ilişki



Şekil 6. Progesteron değişkeni ile hastaların ortalama sağkalım bulguları arasındaki ilişki

Hastaların hastalıksız sağkalım süreleri ile MUC1 (p=0,798) (Şekil 7), HER2Neu (p=0,234) (Şekil 8) ve ÖR (p=0,209) (Şekil 9) değişkenleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p>0,05). PR pozitif olan hastalarda ise hastalıksız sağkalım düzeyinin daha düşük olduğu tespit edildi (p=0,046; p<0,05) (Şekil 10).

Tablo 10. Hastaların hastalıksız sağkalım süreleri ile MUC1, HER2neu, ÖR ve PR değişkenleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi

	Ortalama	Standart sapma	95% Güven Aralığı		p	Hastalıksız Sağkalım		
			En Düşük Değeri	En Yüksek Değeri		1 yıllık %	3 yıllık %	5 yıllık %
MUC1								
Az boyandı	17,6	6,4	4,9	30,2	0,798	66,7	-	-
Yüksek boyandı	14,3	1,7	10,9	17,6		33,3	4,8	-
Her2Neu								
Az boyandı	14,9	1,7	11,5	18,4	0,234	37,5	5	-
Yüksek boyandı	11,1	4,4	2,5	19,8		20,0	-	-
ÖR								
Negatif	11,6	2,5	6,7	16,4	0,209	18,2	-	-
Pozitif	15,5	1,9	11,6	19,4		41,2	5,9	-
PR								
Negatif	17,2	2,7	11,9	22,4	0,046	37,5	8,3	-
Pozitif	11,5	1,5	8,6	14,4		28,6	-	-
Histolojik Tip								
High gradeseröz	26,3	3,9	18,5	33,9	<0,001	52,4	20,6	15,5
Lowgradeseröz	111,8	23,4	65,9	157,7		80,0	60,0	60,0
Müsinöz	86,0	10,5	65,5	106,6		77,9	70,2	57,1
Berrak hücreli	88,7	14,4	60,5	116,9		67,6	47,4	21,1

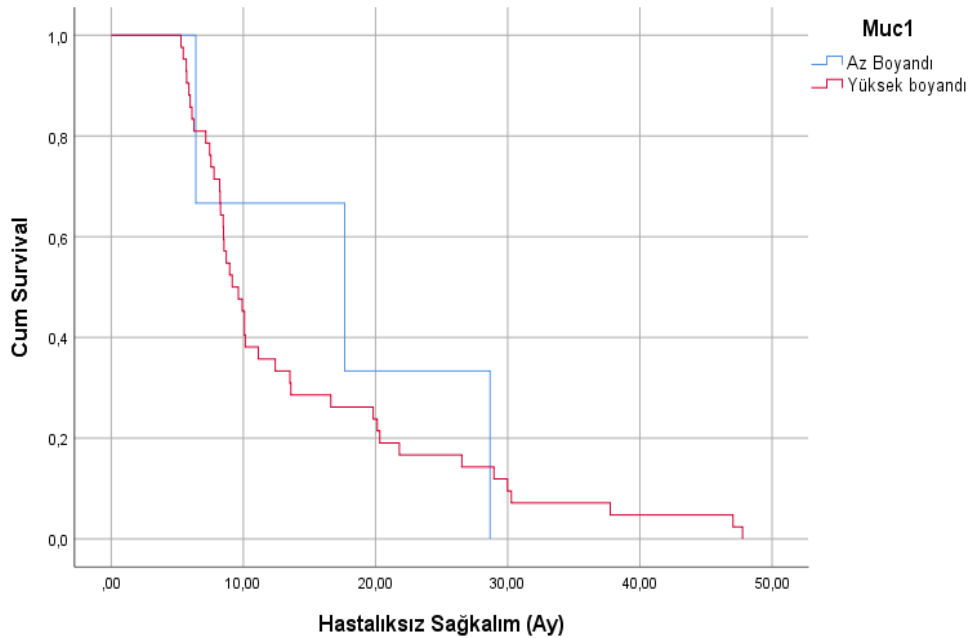
* p<0,05, Kaplan meier testi, Logrank testi

Tablo 11’de mortaliteye etki eden faktörler Çoklu Lojistik Regresyon Modeli ile incelendi. Yapılan incelemeye göre; hastaların mortalitesine lenf nodu metastaz varlığının 3,5 (OR=3,500; %95 GA 1,264-9,688) kat, ileri evre oluşunun 13,4 (OR=13,442; %95 GA 4,599-39,288) kat, grade 3 oluşunun 10,7 (OR=10,750; %95 GA 3,335-34,650) kat, LVI varlığının 21,2 (OR=21,296; %95 GA 6,797-66,724) kat, peroperatif asitin 500 ml’nin altında oluşunun 10,1 (OR=10,150; %95 GA 2,702-38,125) kat, peroperatif asitin 500 ml’nin üstünde oluşunun 81,2 (OR=81,200; %95 GA 9,745-676,626) kat, platin direnci oluşunun 46,5 (OR=46,588; %95 GA 1,126-234,578) kat, ÖR pozitifliğindeki artışın 3,4 (OR=3,438; %95 GA 1,380-8,568) kat, optimal sitoredüksiyon yapılmasının 17,2 (OR=17,280; %95 GA 3,747-79,693) kat etkisi olduğu tespit edildi. Histopatolojik tiplerden HGSOc’in diğer patolojik tiplere göre daha kötü prognoza sahip olduğu saptandı (p<0,001).

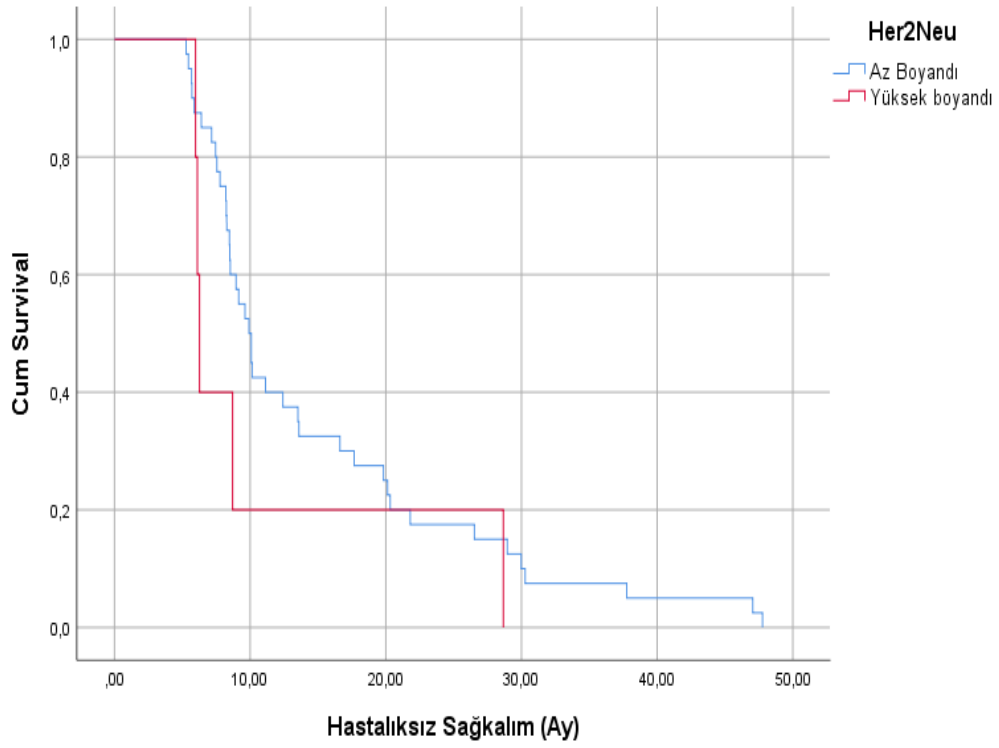
Tablo 11. Mortaliteye etki eden faktörlerin incelenmesi

	p	Ods Ratio	95% Güven Aralığı	p
Yaş	0,110	1,033	0,993-1,074	0,107
LenfNodumetastazı +	0,013*	3,500	1,264-9,688	0,016*
İleri evre	<0,001**	13,442	4,599-39,288	<0,001**
Grade				<0,001**
Grade(1)	<0,001**	0,833	0,166-4,184	<0,001**
Grade(2)		10,750	3,335-34,650	<0,001**
LVI(1)	<0,001**	21,296	6,797-66,724	<0,001**
Peroperatif asit yok				<0,001**
Peroperatif asit<500 ml	<0,001**	10,150	2,702-38,125	0,001**
Peroperatif asit>500 ml		81,200	9,745-676,626	<0,001**
Platindirenci yok				0,999
Platin yarı dirençli	<0,001**	31,359	5,796-374,484	<0,001**
Platindirenci var		46,588	1,126-234,578	0,001**
MUC1 pozitifliği	0,304	2,069	0,514-8,334	0,306
HER2neu pozitifliği	0,281	0,496	0,139-1,778	0,282
ÖR pozitifliği	0,007**	3,438	1,380-8,568	0,008**
PR pozitifliği	0,068	2,381	0,933-6,076	0,070
High grade seröz		9,257	2,836-32,548	<0,001**
Low grade seröz	<0,001**	0,084	0,014-0,514	0,007**
Müsinöz		0,084	0,021-0,337	<0,001**
Berrakhücreli		0,153	0,047-0,502	0,002**
Optimal sitoredüksiyon	<0,001**	17,280	3,747-79,693	<0,001**

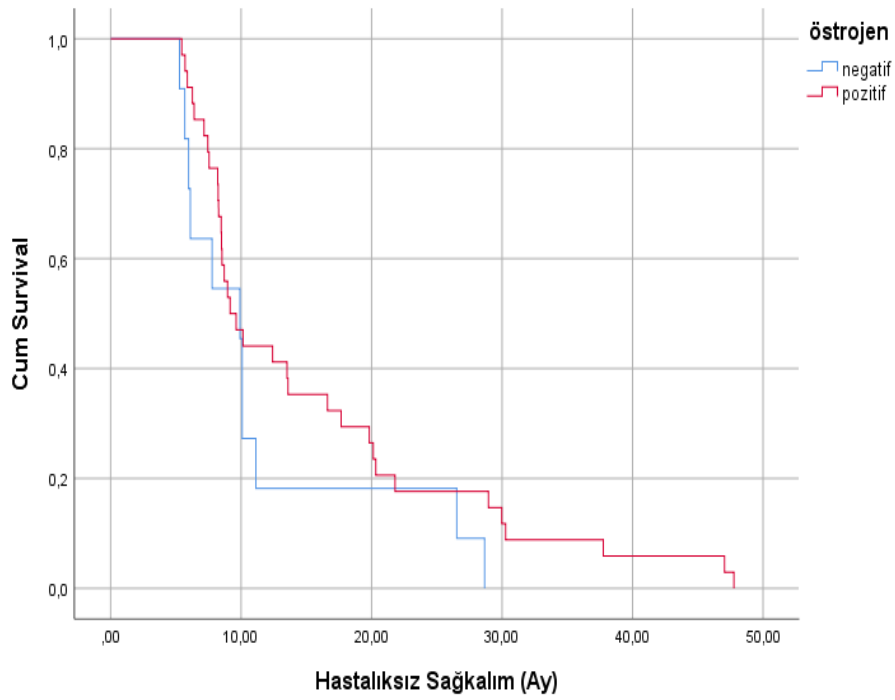
* p<0,05, Çoklulogistik regresyon analizi



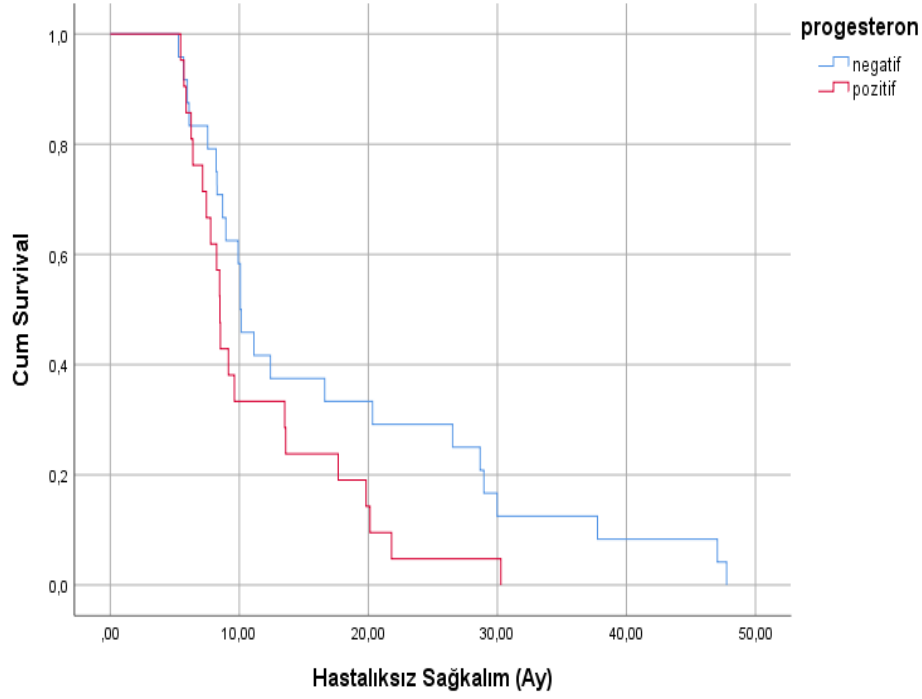
Şekil 7. MUC1 değişkeni ile hastaların hastaliksız sağkalım bulguları arasındaki ilişki



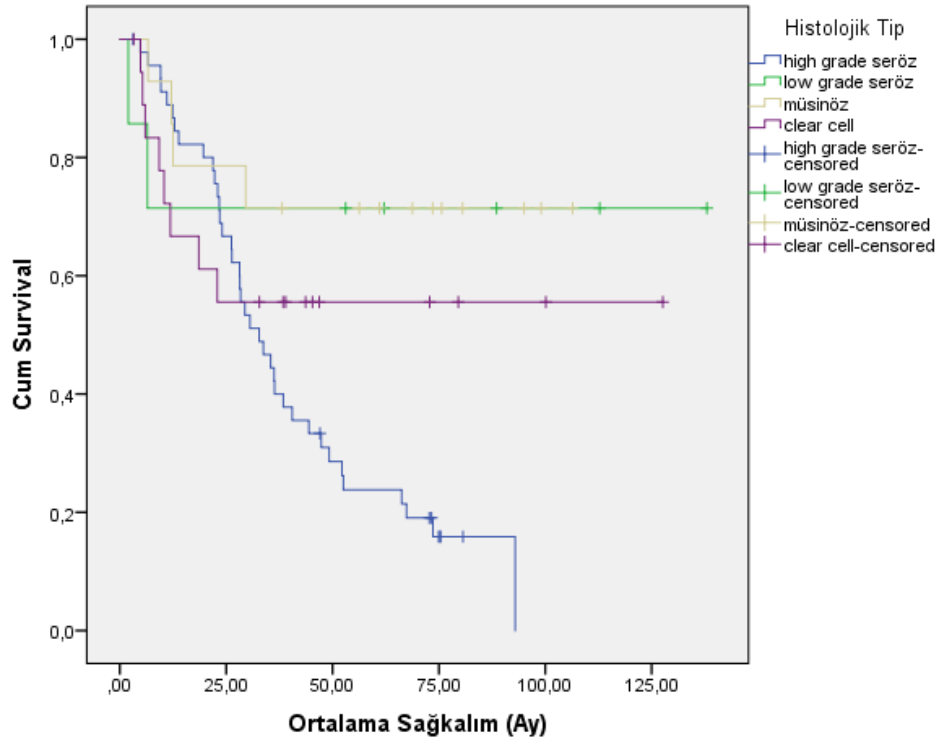
Şekil 8. HER2neu değişkeni ile hastaların hastaliksız sağkalım bulguları arasındaki ilişki



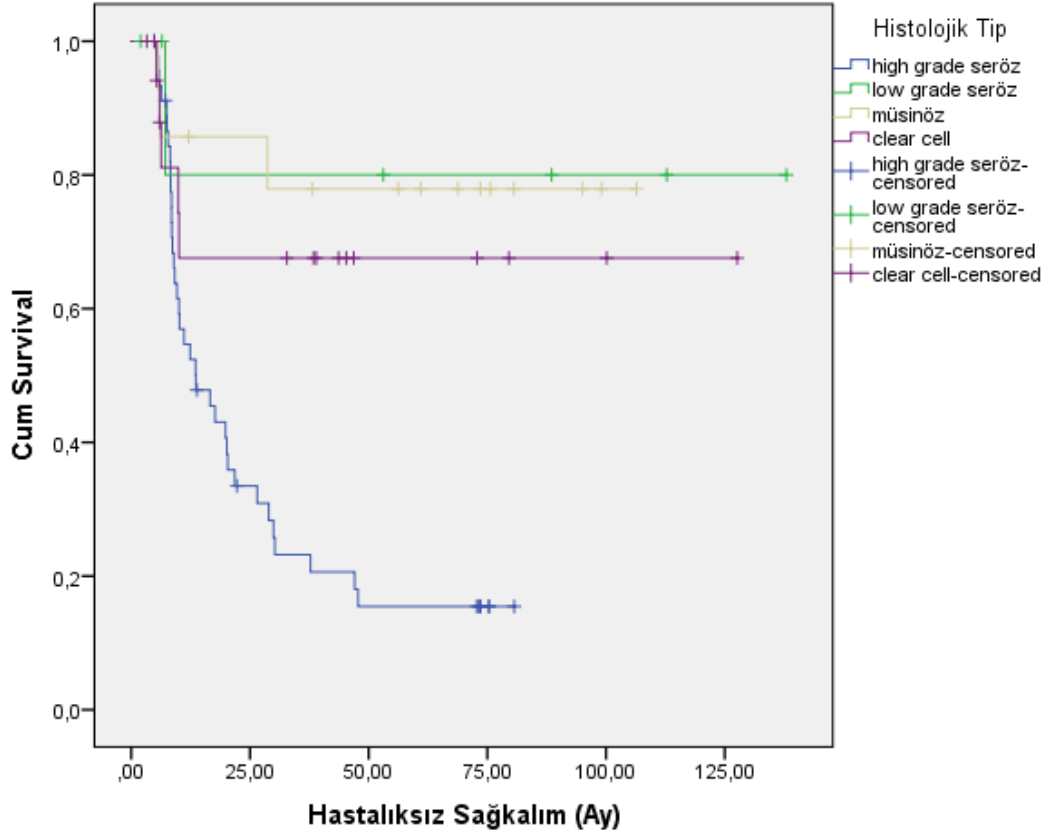
Şekil 9. ÖR ile hastaların hastaliksız sağkalım bulguları arasındaki ilişki



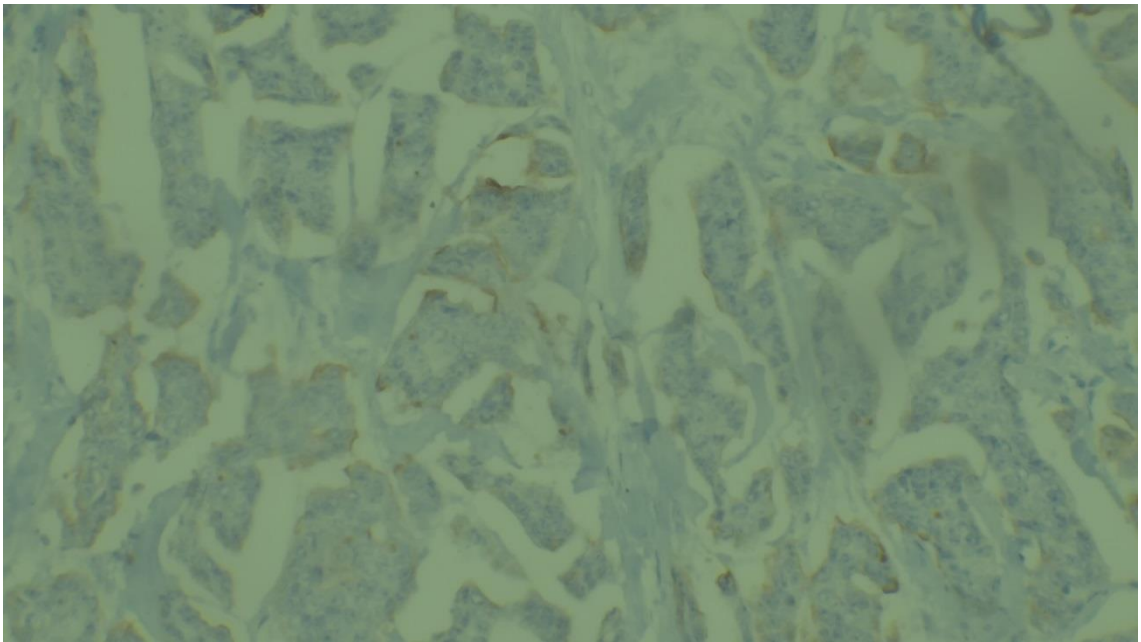
Şekil 10. PR ile hastaların hastaliksız sağkalım bulguları arasındaki ilişki



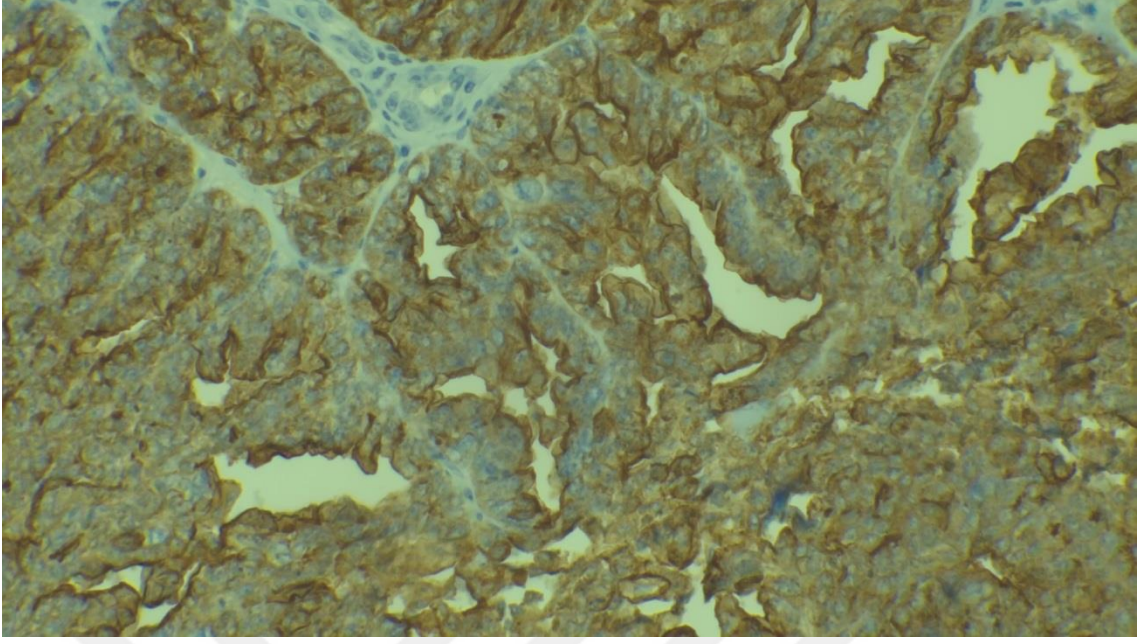
Şekil 11. Histolojik tip değişkeni ile hastaların ortalama sağkalım bulguları arasındaki ilişki



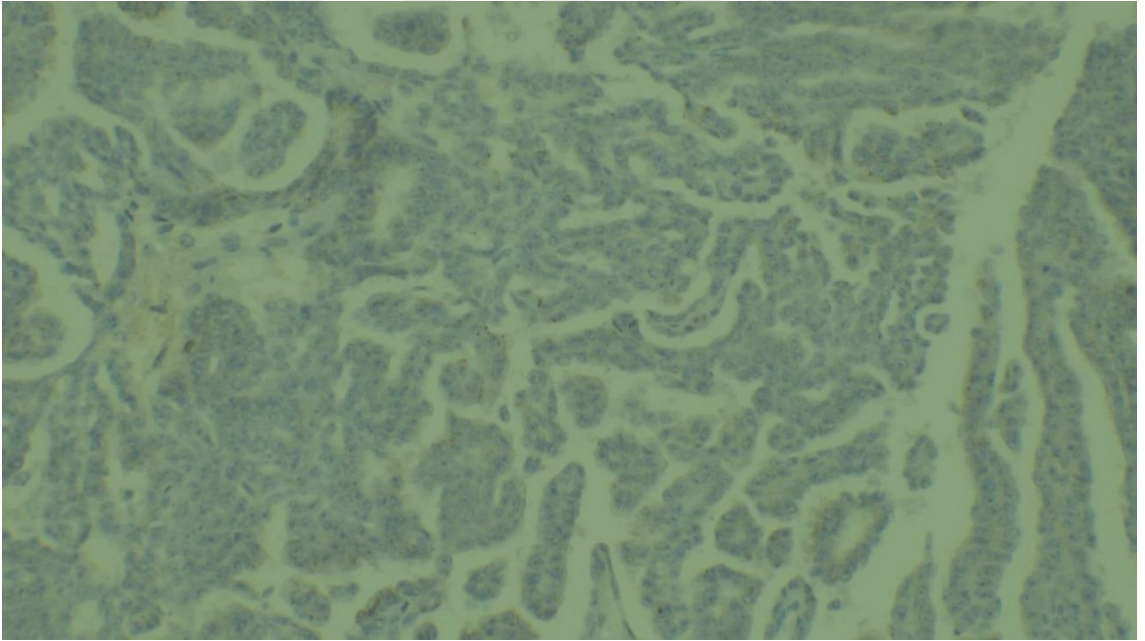
Şekil 12. Histolojik tip değişkeni ile hastaların hastaliksız sağkalım bulguları arasındaki ilişki



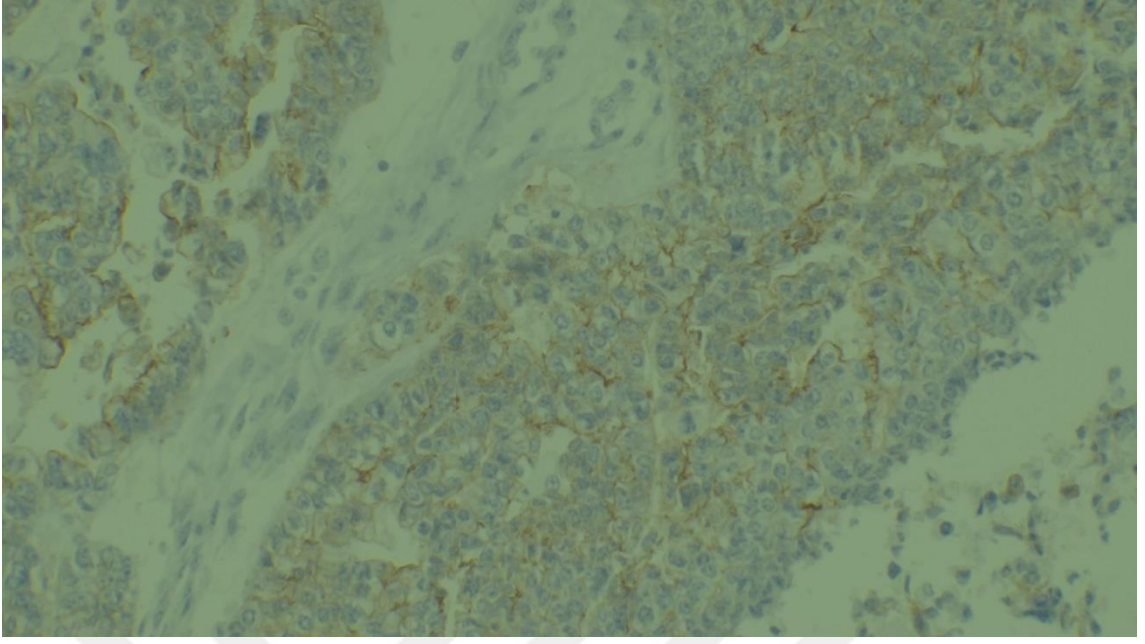
Şekil 13. HGSOC'inde MUC-1'in düşük düzeyde membranöz boyanması



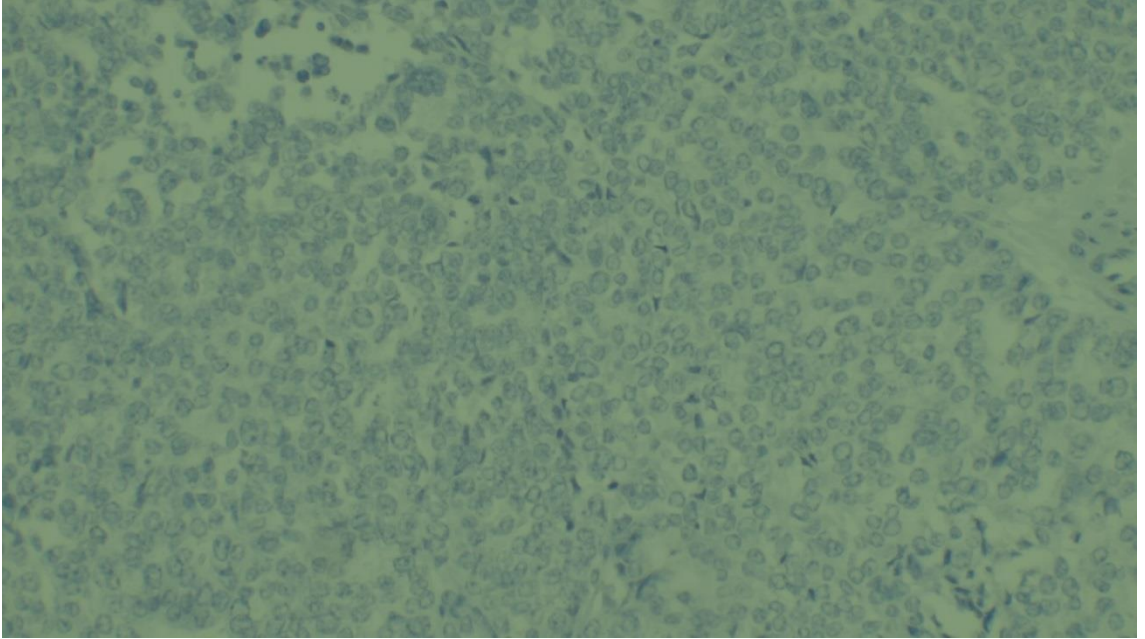
Şekil 14. HGSOC’inde MUC-1’in yüksek düzeyde membranöz boyanması



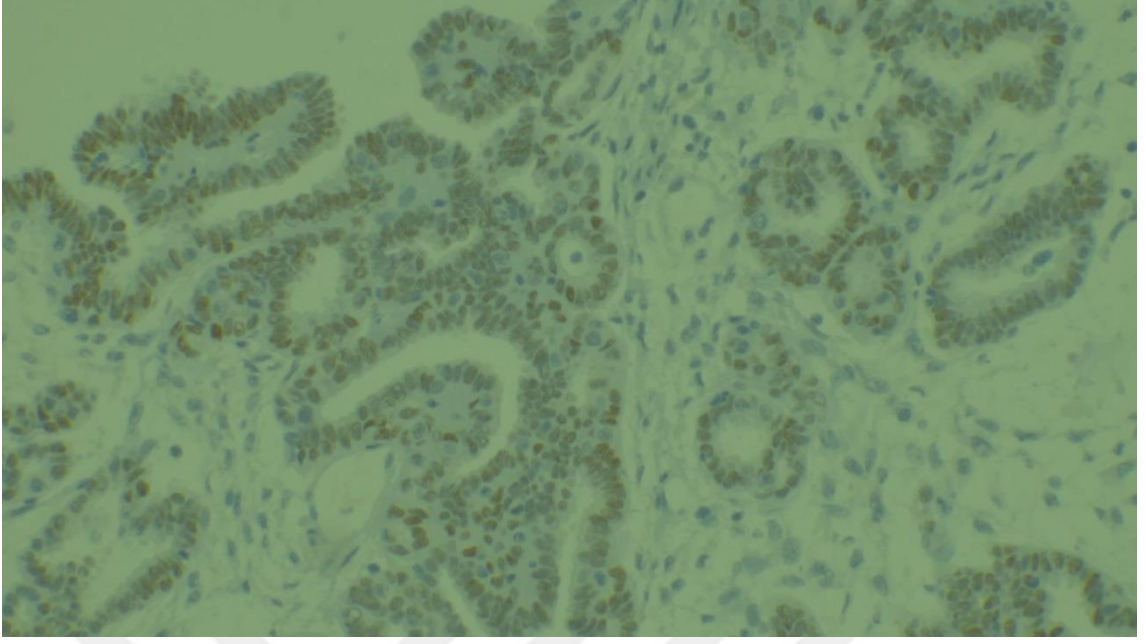
Şekil 15. HGSOC’inde HER2neu’nun düşük düzeyde membranöz boyanması



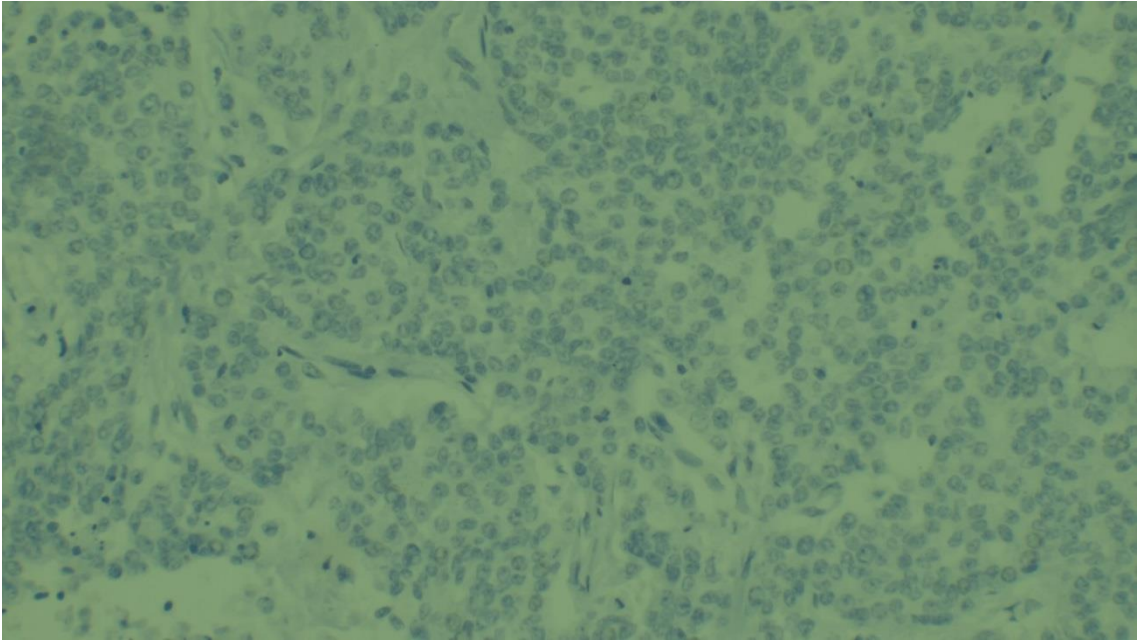
Şekil 16. HGSOC’inde HER2neu’nun yüksek düzeyde membranöz boyanması



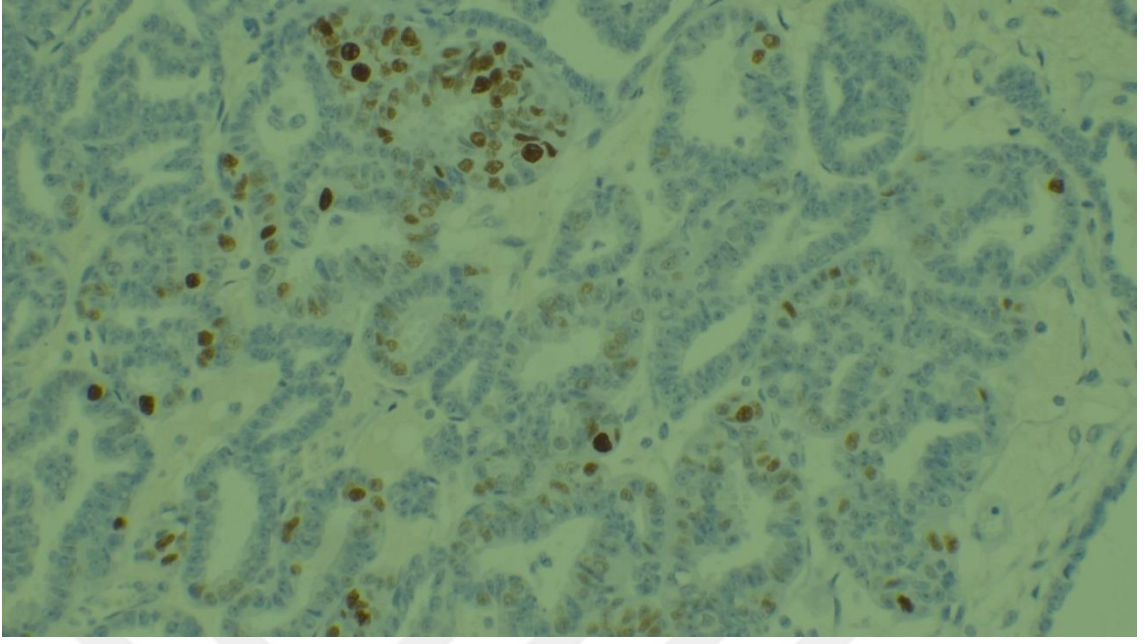
Şekil 17. HGSOC’inde ÖR’nin düşük düzeyde nükleer boyanması



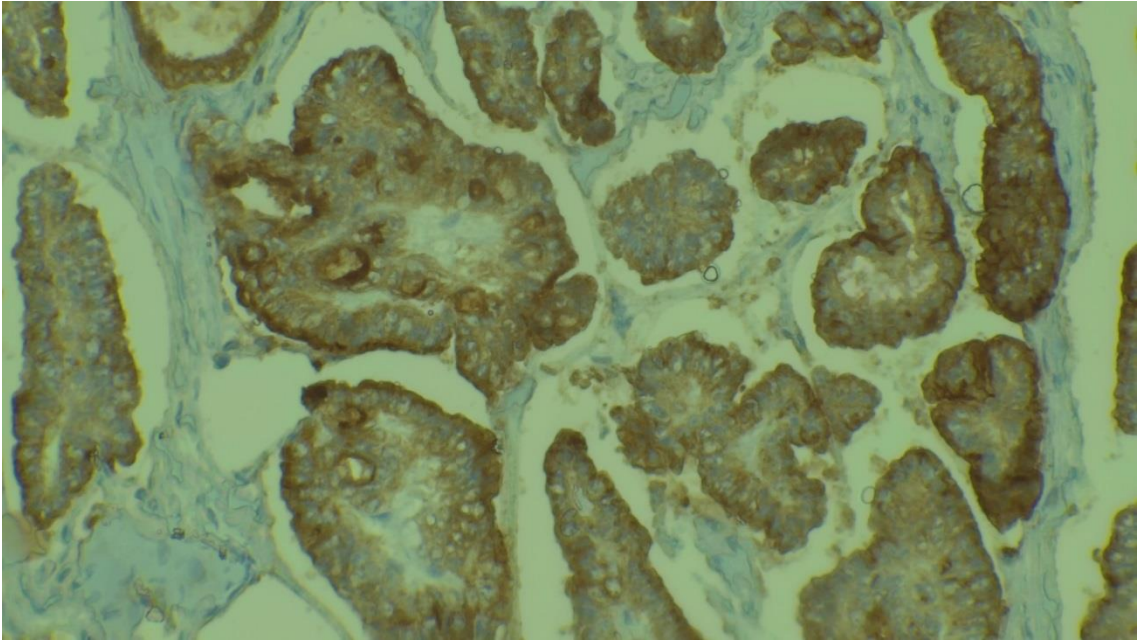
Şekil 18. HGSOC’inde ÖR’nin yüksek düzeyde nükleer boyanması



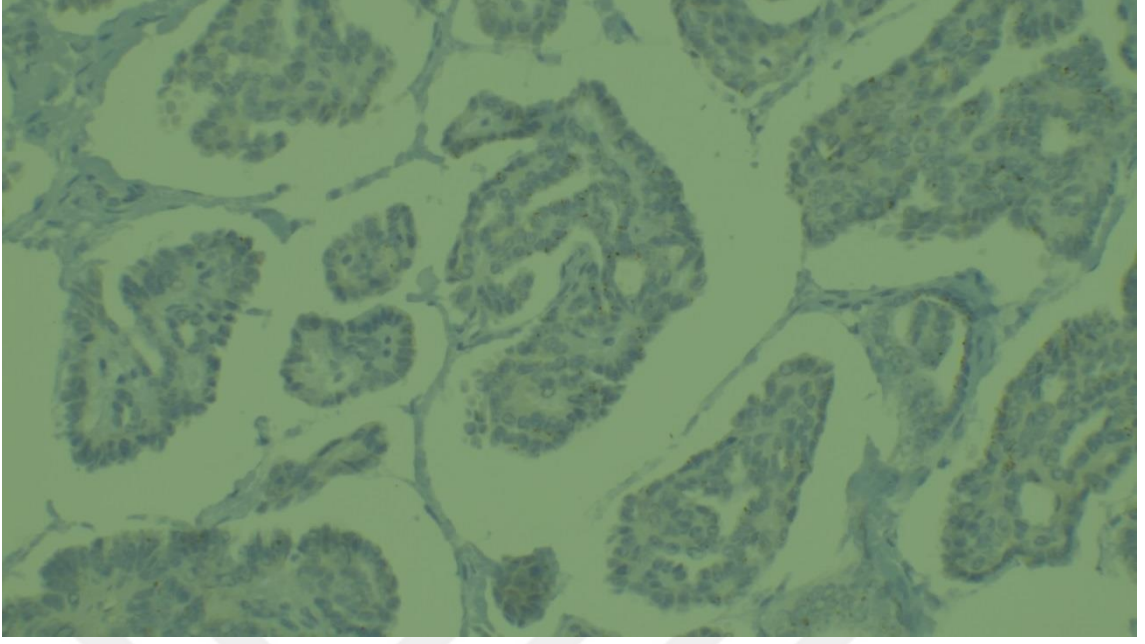
Şekil 19. HGSOC’inde PR’nin düşük düzeyde nükleer boyanması



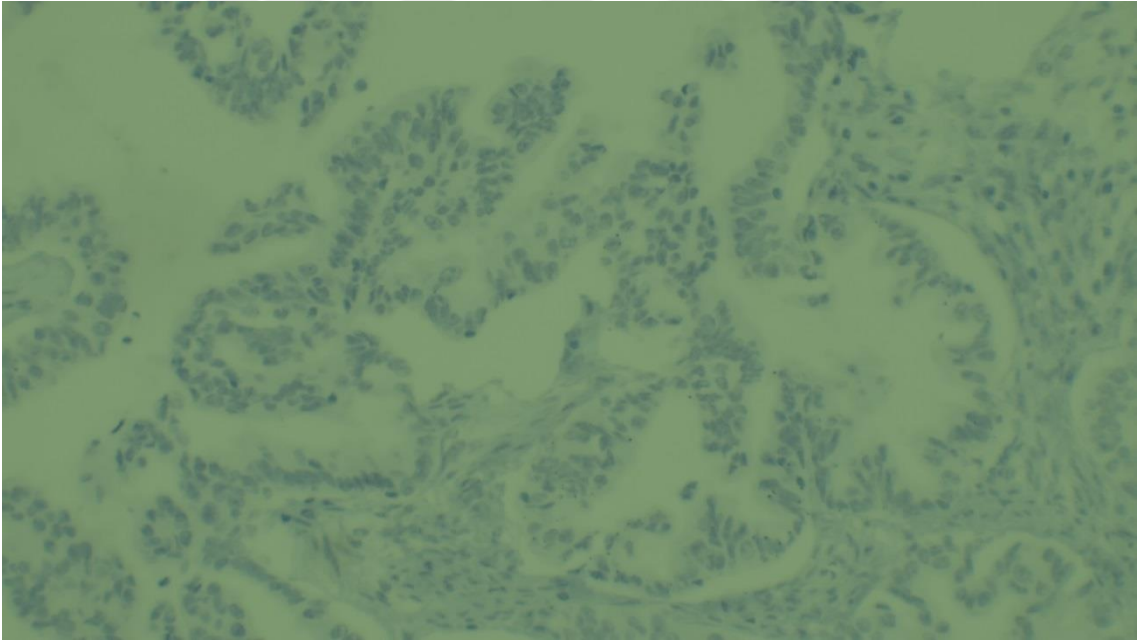
Şekil 20. HGSOC’inde PR’nin yüksek düzeyde nükleer boyanması



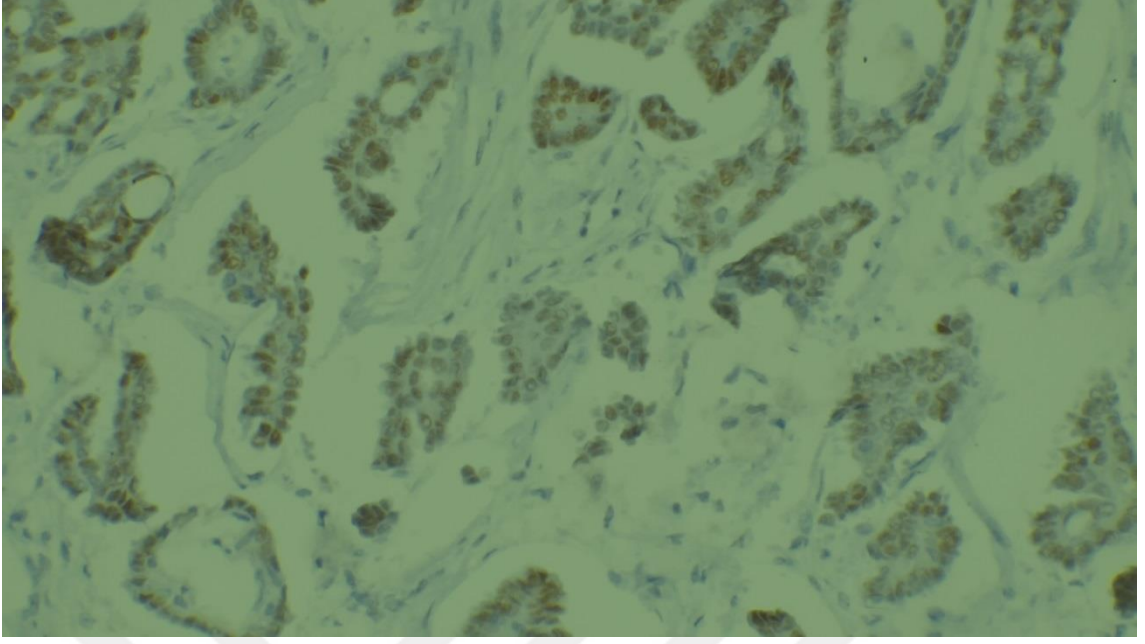
Şekil 21. LGSOC’inde MUC-1’in yüksek düzeyde membranöz boyanması



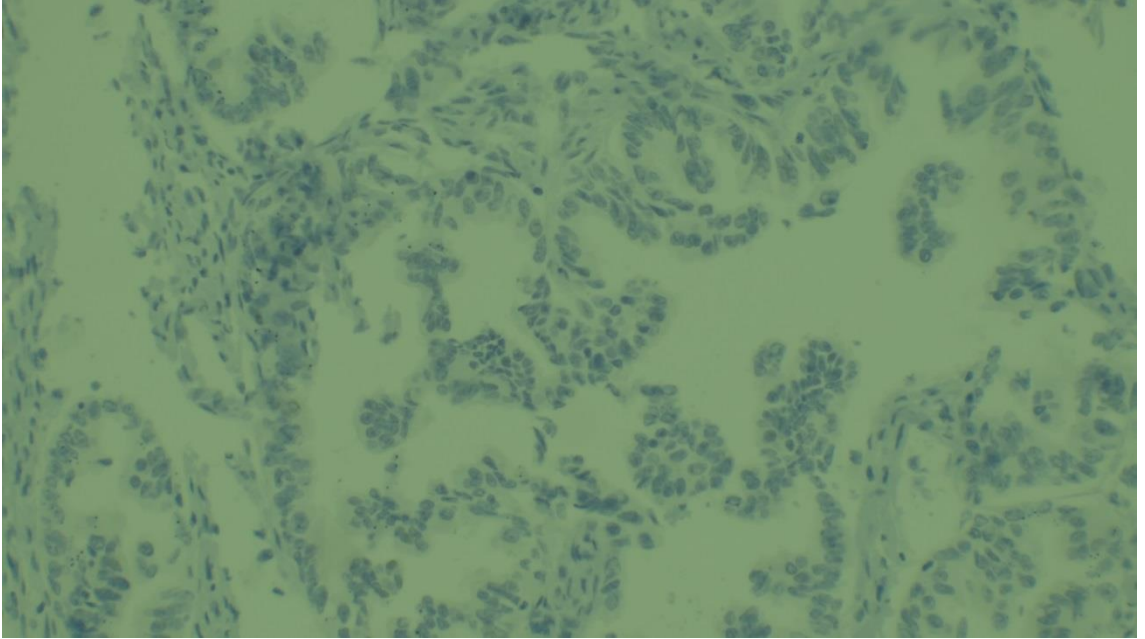
Şekil 22. LGSOC’inde HER2neu’nun düşük düzeyde membranöz boyanması



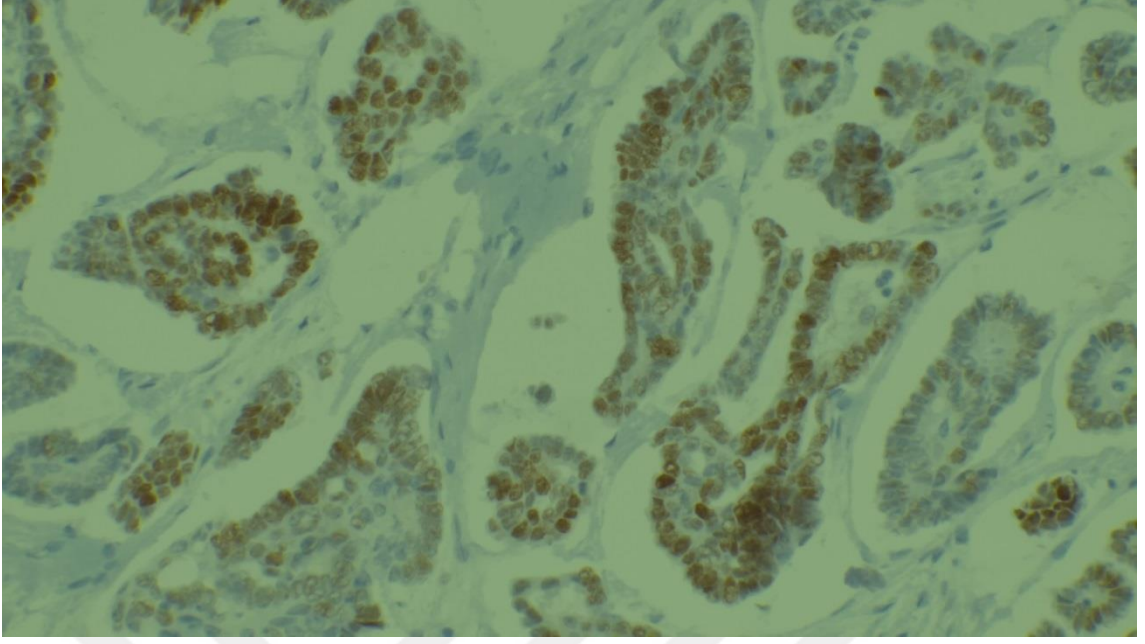
Şekil 23. LGSOC’inde ÖR’nin düşük düzeyde nükleer boyanması



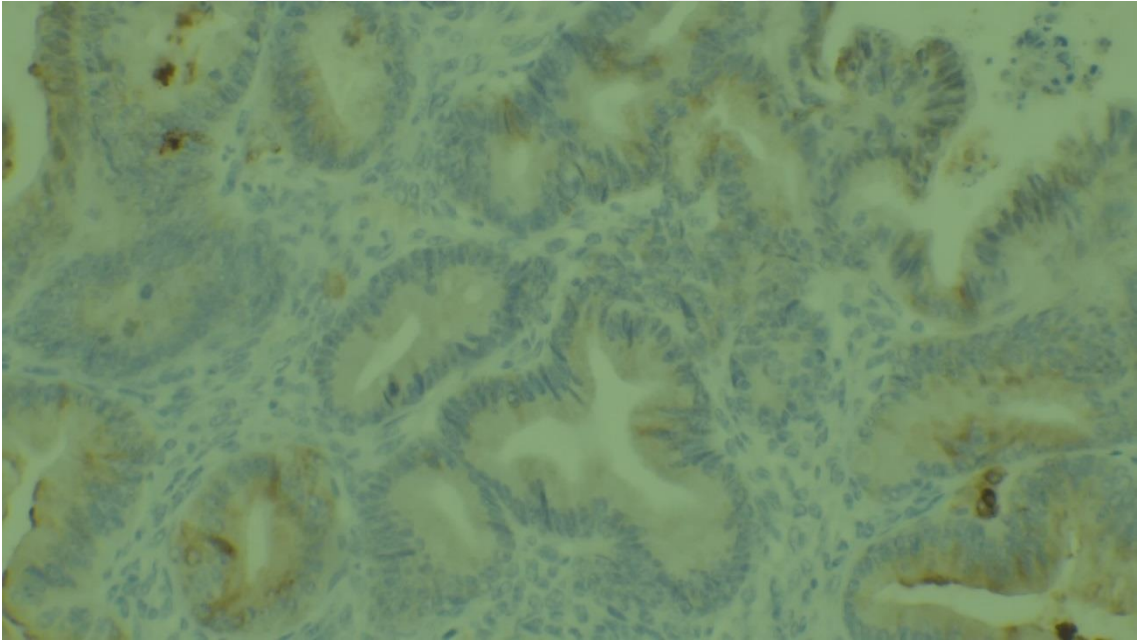
Şekil 24. LGSOC’inde ÖR’nin yüksek düzeyde nükleer boyanması



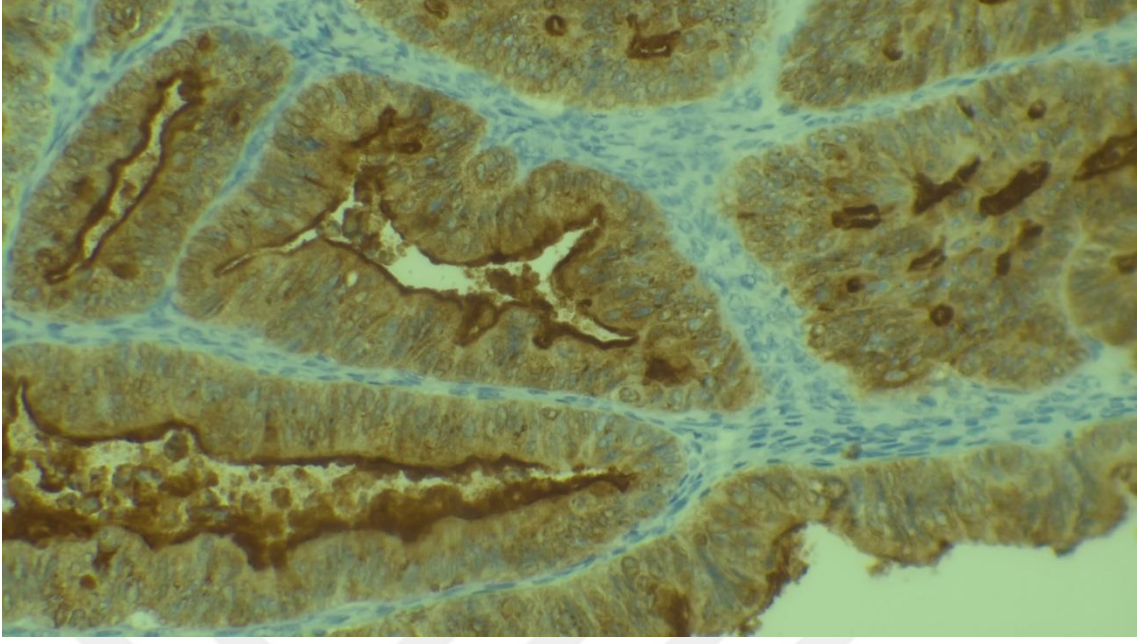
Şekil 25. LGSOC’inde PR’nin düşük düzeyde nükleer boyanması



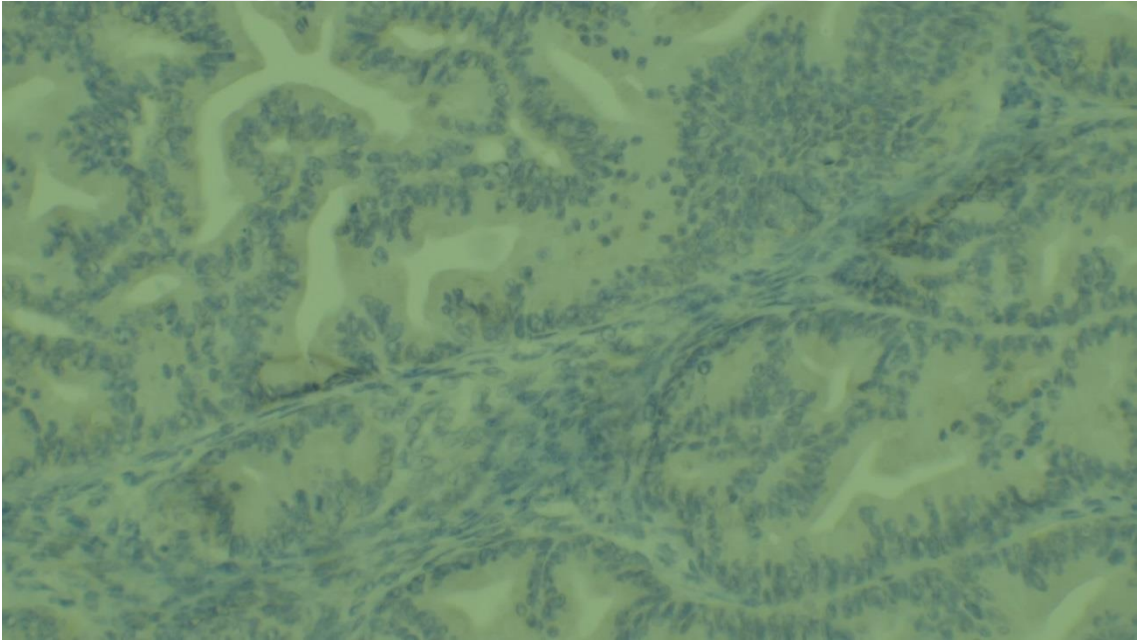
Şekil 26. LGSOC’inde PR’nin yüksek düzeyde nükleer boyanması



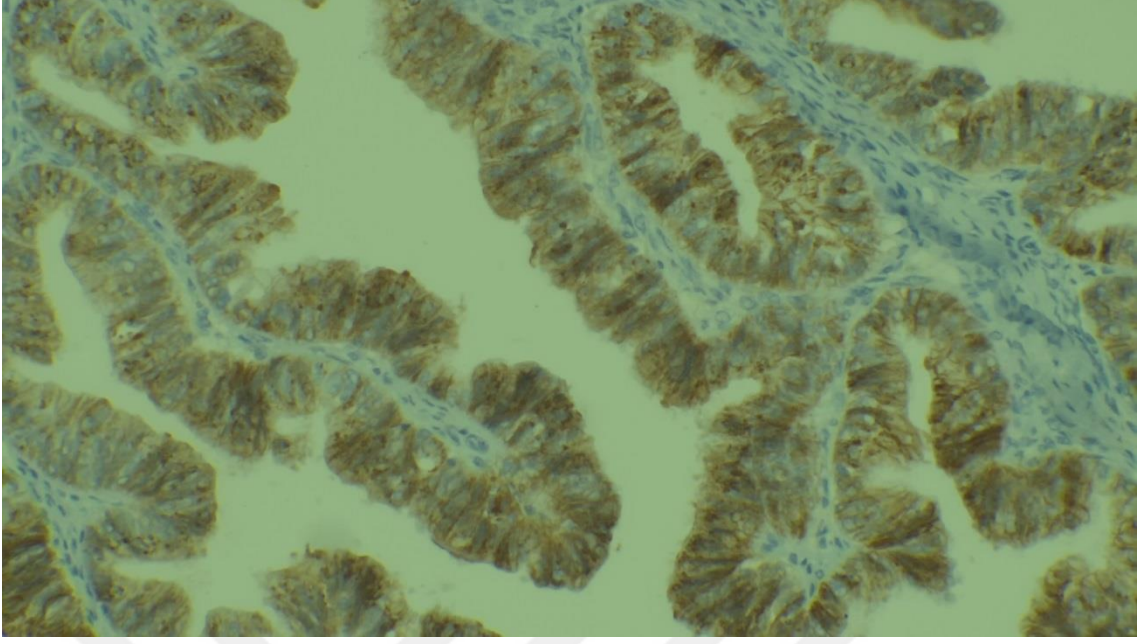
Şekil 27. Müsinöz karsinomda MUC-1’in düşük düzeyde membranöz boyanması



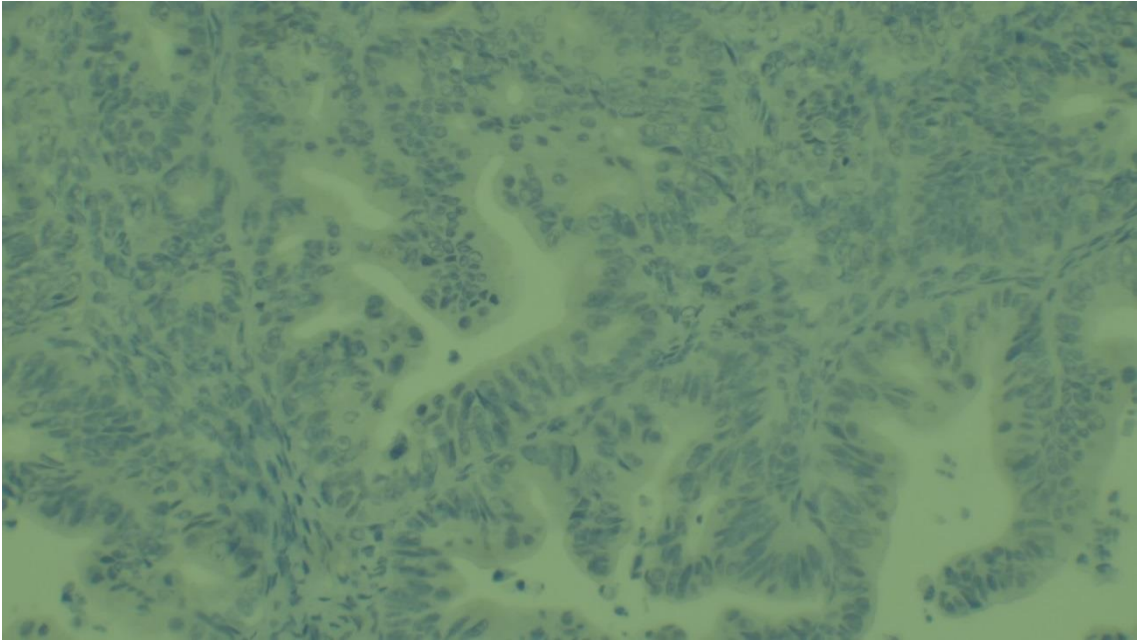
Şekil 28. Müsinöz karsinomda MUC-1'in yüksek düzeyde membranöz boyanması



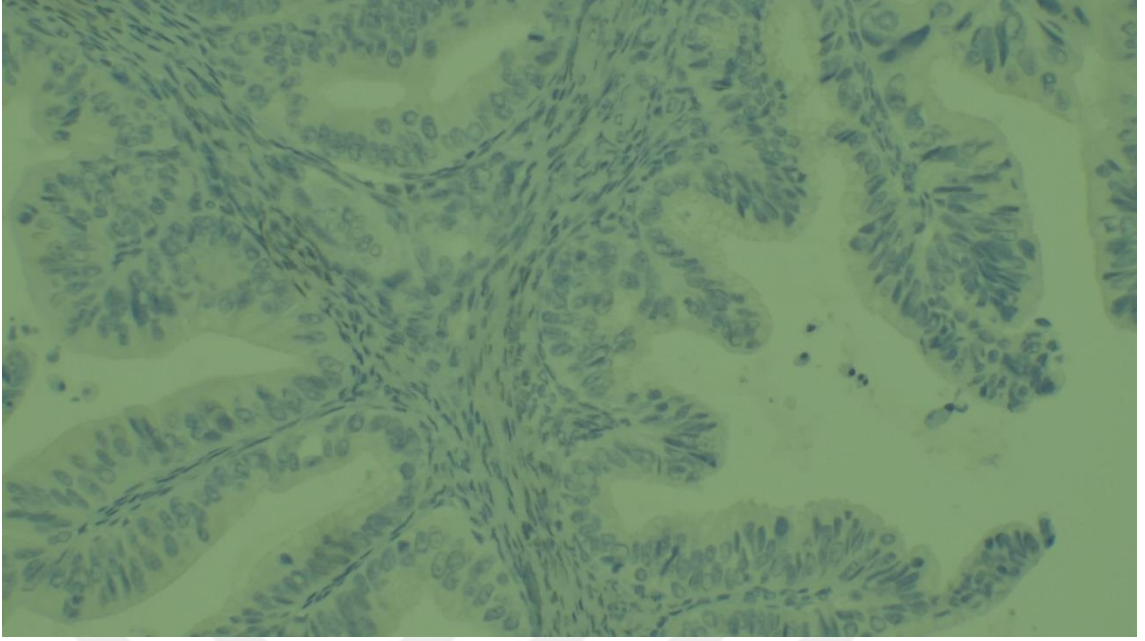
Şekil 29. Müsinöz karsinomda HER2neu'nun düşük düzeyde membranöz boyanması



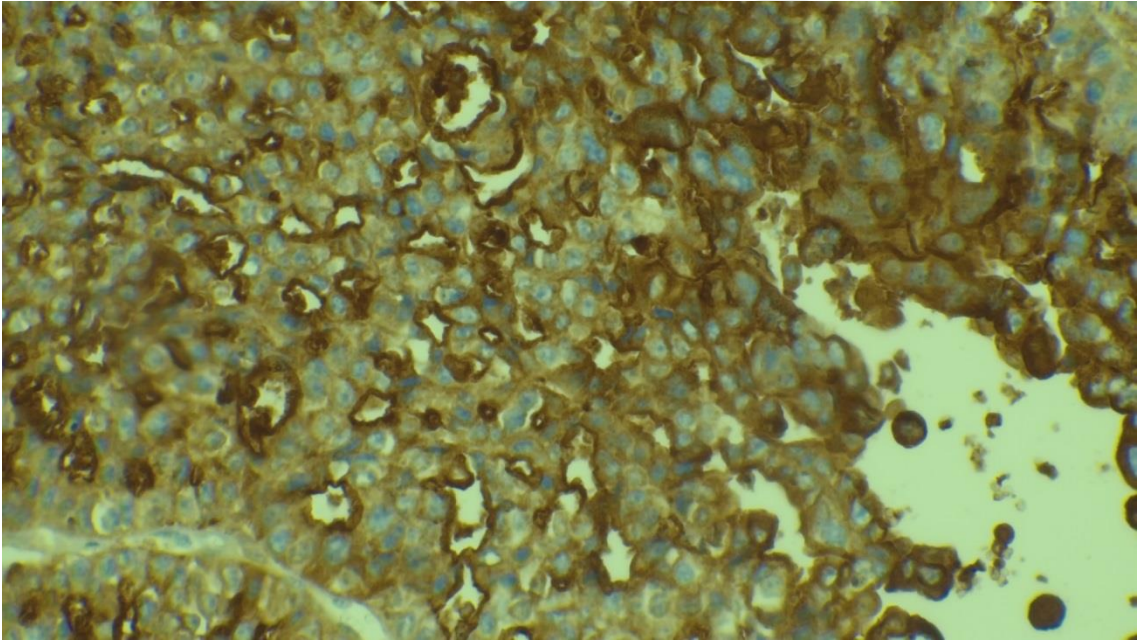
Şekil 30. Müsinöz karsinomda HER2neu'nun yüksek düzeyde membranöz boyanması



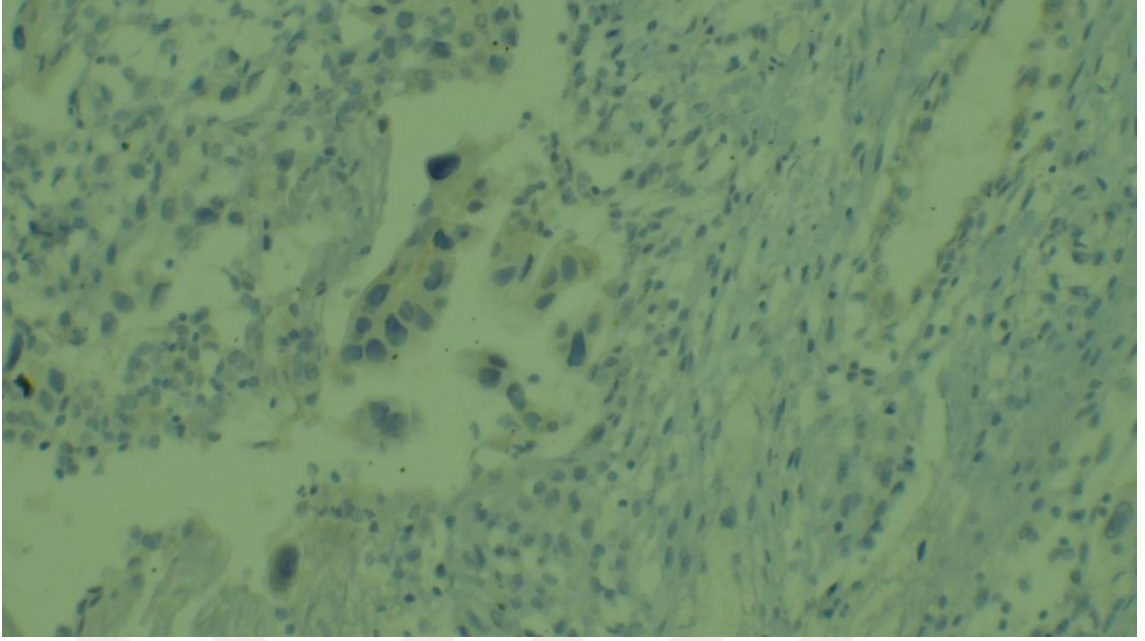
Şekil 31. Müsinöz karsinomda ÖR'nin düşük düzeyde nükleer boyanması



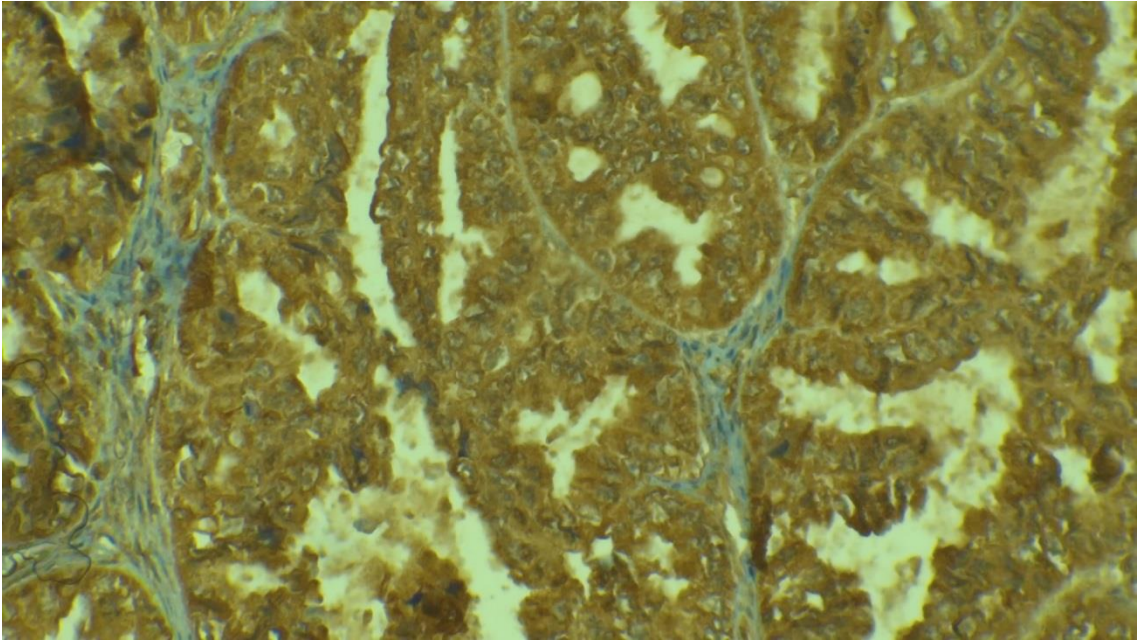
Şekil 32. Müsinöz karsinomda PR'nin düşük düzeyde nükleer boyanması



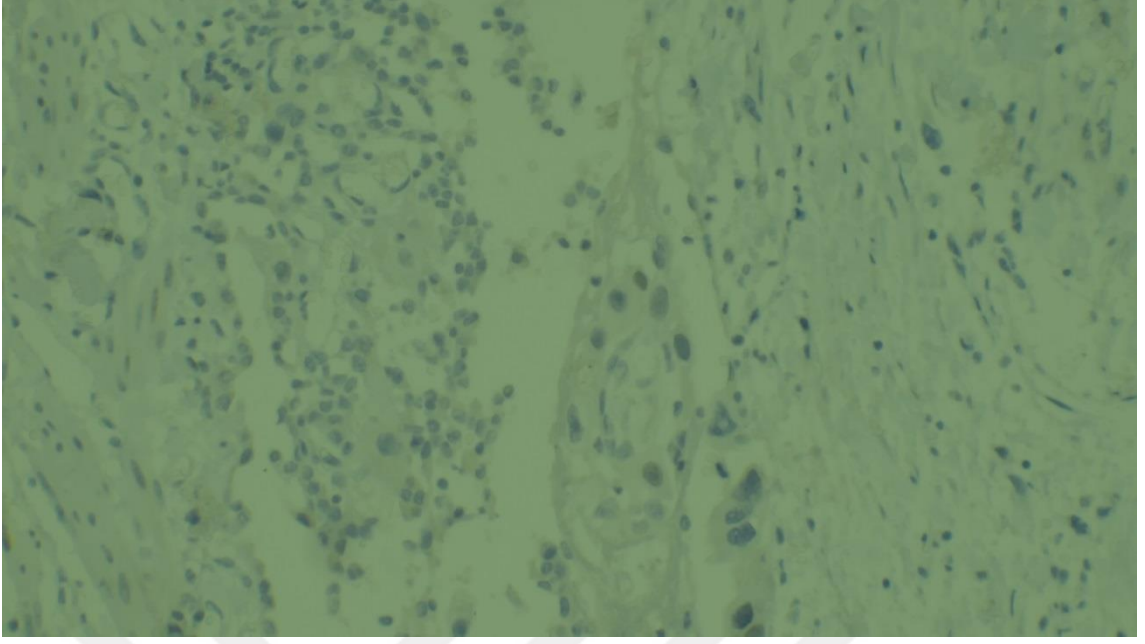
Şekil 33. Berrak hücreli karsinomda MUC1'in yüksek düzeyde membranöz boyanması



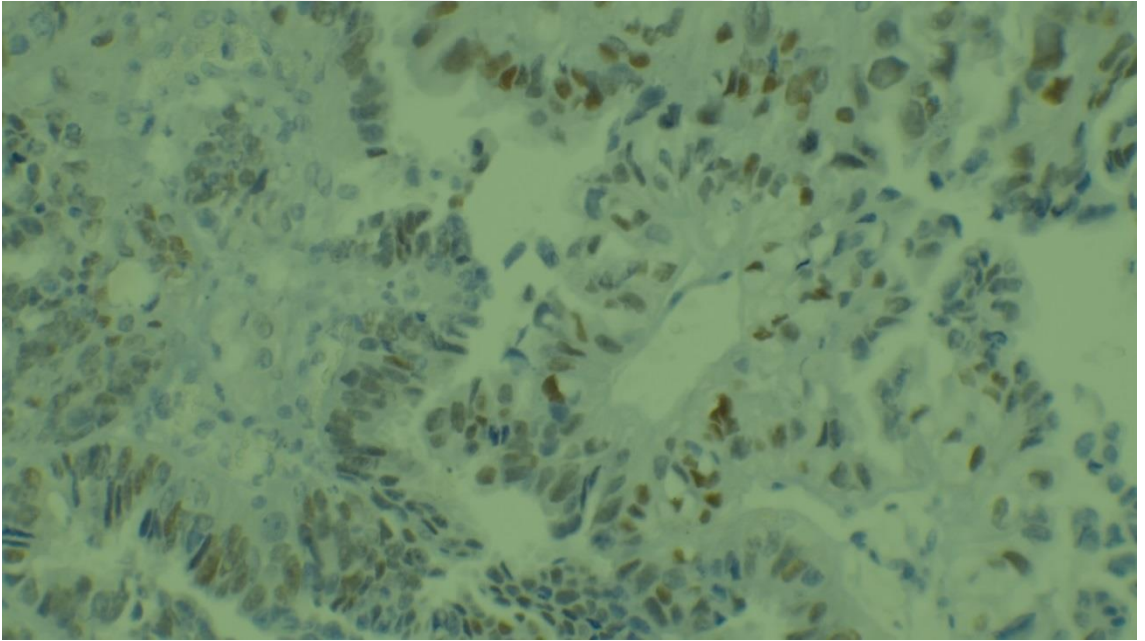
Şekil 34. Berrak hücreli karsinomda HER2neu'nun düşük düzeyde membranöz boyanması



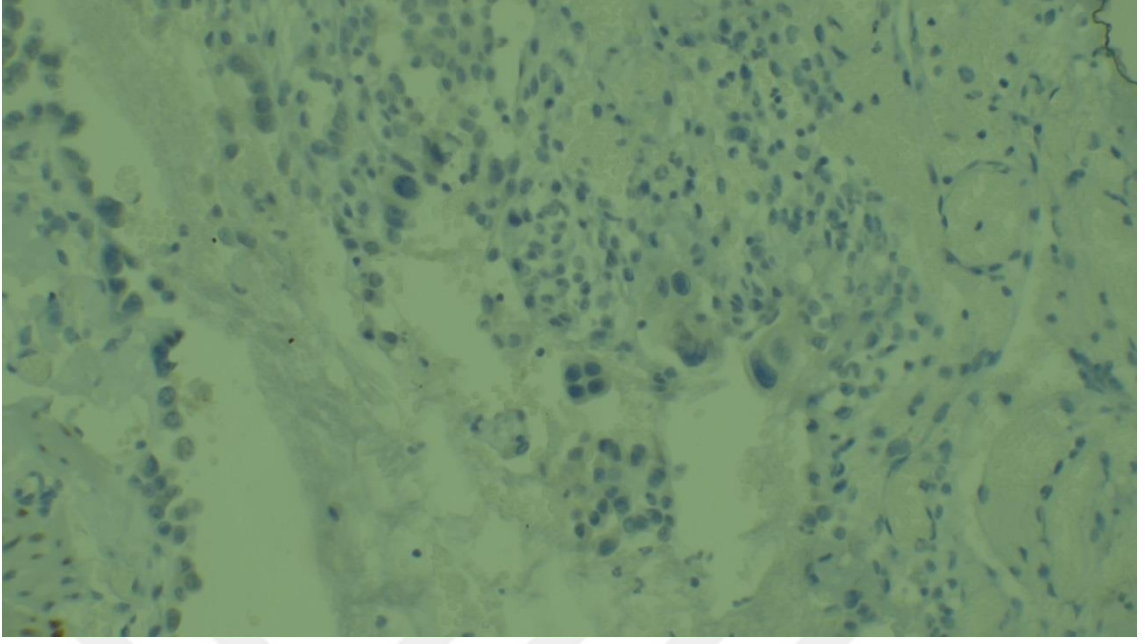
Şekil 35. Berrak hücreli karsinomda HER2neu'nun yüksek düzeyde membranöz boyanması



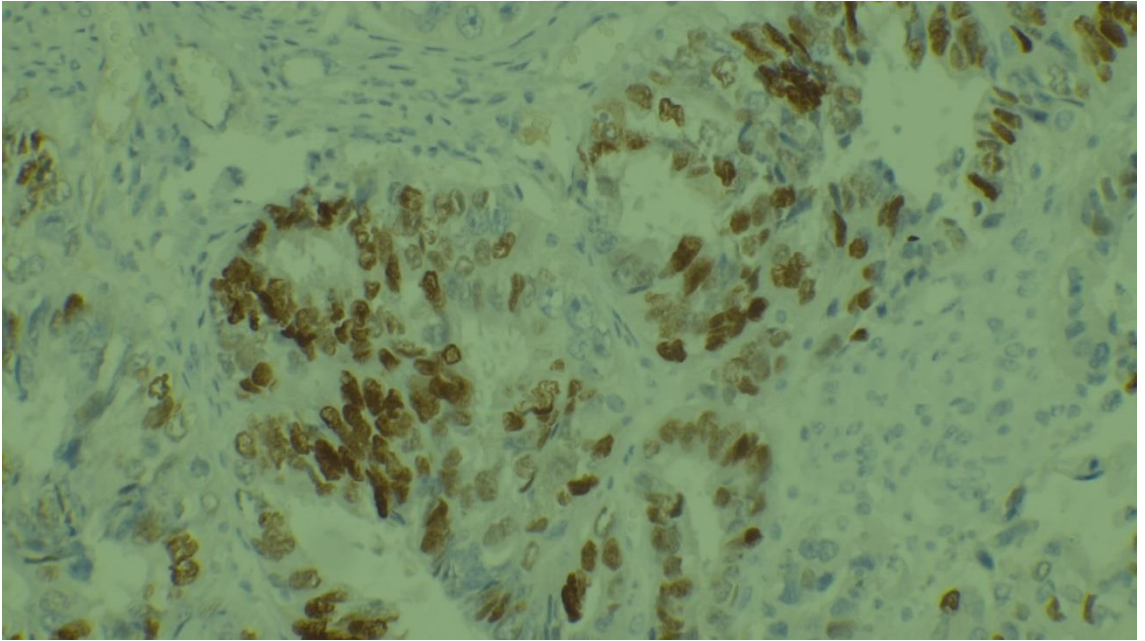
Şekil 36. Berrak hücreli karsinomda ÖR'nin düşük düzeyde nükleer boyanması



Şekil 37. Berrak hücreli karsinomda ÖR'nin yüksek düzeyde nükleer boyanması



Şekil 38. Berrak hücreli karsinomda PR'nin düşük düzeyde nükleer boyanması



Şekil 39. Berrak hücreli karsinomda PR'nin yüksek düzeyde nükleer boyanması

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde over kanserleri için kabul edilen en önemli prognostik faktör FIGO evresi ve cerrahi evreleme sonrası kalan rezidüel hastalık varlığıdır. Diğer olası prognostik faktörler; yaş, platin direnci, tümör histolojisi ve gradedir.⁶¹

EOK grupları; hem yapısal, hem moleküler, hem de prognoz açısından çok farklı tümörlerdir. Her birisi ayrı kategoride değerlendirilmelidir. Farklı biyolojiye sahip olan bu grupların yönetiminde benzer algoritmaları uyguluyoruz. Over kanserinin mortalitesini azaltmadaki başarısızlığın nedeni farklı alt gruplarda tümör biyolojisinin henüz tam olarak aydınlatılmamış olmasıdır. Tümör biyoloji ve davranışını etkileyen moleküler değişiklikleri daha iyi anlamak için yeni çalışmalara gereksinim vardır. Tedavide ise bazı tümör tipleri geleneksel kemoterapiye iyi yanıt vermemekte ve bu durum tedavide kullanılabilecek farklı ajan arayışlarını gerekli kılmaktadır. Tümörün biyolojisini anlamanın; onu tedavi etmede ne kadar önemli olabileceği bilgisine ve pratiğine sahibiz. Bu nedenle çalışmamızda 10 yıllık süre zarfında kliniğimizde opere edilen ve yönetilen farklı EOC gruplarında(46 hasta HGSOC, 7 hasta LGSOC, 14 hasta MK, 19 hasta BHK) hedef sunabilecek güncel biyolojik belirteçlerden MUC1, HER2neu, ÖR ve PR'yi çalıştık.

Over kanserlerinin daha çok perimenopozal ve postmenopozal dönemde görülmekte olduğu bilinmektedir. Merino MJ ve ark yaptığı çalışmada hastaların yaklaşık %85'inin 50 yaş ve üzerinde olduğu bulunmuştur.⁶² Scholz HS ve ark yaptıkları bir başka retrospektif çalışmada ise ortalama yaş 59,9 olarak bulunmuştur.⁶³ Bizim çalışmamızda da hastaların %70,9 u 45 yaşının üzerindedir ve literatürle uyumlu olarak yaş ortalaması 53,4 olarak bulunmuştur.

Epitelyal over kanserleri için yapılan epidemiyolojik çalışmada HGSOC için ortalama yaş 58,2, LGSOC için ortalama yaş 48,6, MK için ortalama yaş 50,3, BHK için ortalama yaş 54,4 olarak bulunmuştur.⁶⁴ Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak HGSOC için yaş ortalaması 55,7; LGSOC de 51,4; MK da 48,4; BHK da 52,4 olarak bulundu. Yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da HGSOC tanılı hastaların diğer patolojik tiplerden daha geç yaşta tanı aldığını belirledik.

Over kanserleri için kabul edilen en önemli prognostik faktör olan FIGO evresini Brun JL ve ark. ile Board RE ve ark. yaptıkları çalışmalarda erken Evre(I-II) ve

geç Evre(III-IV) hastaları sırasıyla %30,8 ve %69,2 oranında bulmuşlardır.^{65,66}Bizim çalışmamız da bu çalışmalara benzerlik göstererek erken evre hastalığın oranı %34,8; geç evre hastalığın oranı ise %65,2 olarak bulunmuştur. İleri evre hasta yüzdelerinin fazla olması özellikle hasta şikâyetlerinin nonspesifik olması ve belirti verdiği dönemde yaygın hale geldiği görüşü ile desteklenmektedir.

Over kanserinin lenfatik yayılımı, tümör overlerde veya pelviste sınırlı da olsa önemlidir.⁶⁷ Kleppe ve arkadaşlarının yayınladığı metaanalize göre lenf nodu metastazı oranı %14,2'dir (sadece pelvik % 3,3, sadece paraaortik % 6,7, pelvik ve paraaortik % 4,3). Grade 1 ve müsinöz histolojik tipindeki tümörlerde lenf nodu metastazı riski oldukça düşük bulunurken, undiferansiye veya grade 2-3 seröz histolojik tipindeki tümörlerde oran %15-30'dur.⁶⁸ Ayhan A. ve ark'nın 420 epitelyal over kanserini inceledikleri retrospektif çalışmalarında hastaların % 48,3'ünde lenfatik yayılım saptamışlardır.⁶⁹ Bizim çalışmamızda da hastaların %54'ünde LVI görülmüş olup, %40,8 inde lenf nodu metastazı saptanmıştır. Hastalarımızın çoğunluğunun HGSOc olması ve hasta sayımızın az oluşu literatür ile farklı sonuçların sebebi olarak gösterilebilir.

İleri evre epitelyal over kanserinde, sitoredüktif cerrahi kanserin yönetimindeki en önemli maddelerden biridir ve OS'a olan katkısı çeşitli prospektif ve retrospektif çalışmalarla kanıtlanmış en önemli belirteçtir.⁷⁰ İlk olarak Griffiths ve arkadaşları tarafından gösterilen başarısı daha sonraki yıllarda birçok kez ortaya konmuştur.⁷¹ Çalışmamızın sitoredüksiyon oranları %66,3 oranında R0 , %31,4 oranında R1 ve %2,3 oranında R2 cerrahi olarak bulunmuştur. HGSOc patolojisindeki 46 hastanın 23'ünde R0, 22 sinde R1, 1 inde R2; LGSOc patolojisindeki 7 hastanın 4'ünde R0, 3'ünde R1; MK patolojisindeki 14 hastanın hepsinde R0; BHK patolojisindeki 19 hastanın 16 sında R0, 2 sinde R1, 1 inde R2 cerrahi yönetim ve optimal sitoredüksiyon bulgularına ulaşıldı.

CerB2 geni tirozin kinaz reseptörünü kodlamaktadır. Bu gen hücre büyümesi ve farklılaşmasında görev almaktadır. HER2neu ise büyüme ve farklılaşmayla alakalı moleküller arasında heterodimerik kompleks yapan glikoproteindir. Aktivasyonunun artması ile mitojenik etki artmaktadır. Onkogenetik etkinin yanında kemoterapiye direnç gelişiminde de rol oynamaktadır.⁵⁸

HER2 geninin amplifikasyonu invaziv meme kanserlerinin %30'unda görülür ve erken evre meme kanserlerinde bağımsız bir prognostik faktördür. Ayrıca, kemoterapötik ajanlara, anti östrojenlere ve terapötik anti HER2 monoklonal antikorlarına oluşacak cevaba karşı öngörü sağlayan bir belirteçtir.⁷² Memede, HER2'ye karşı kullanılan antikor olan trastuzumab ile klinikte iyi gelişmeler görüldüğü için diğer bölge solid tümörleri için de bu genin ekspresyonu araştırılmaktadır.⁷³ Çalışmalar göstermektedir ki over karsinomlarında da bu proteinin ekspresyonunda artış izlenmektedir. Malign over tümörlerinin HER2neu ekspresyonunda; benign tümör ve normal over epiteline göre belirgin yükseklik görülmektedir.⁷⁴ Literatürde HER2neu'nun over kanserlerindeki prognostik önemi ile ilgili veri oldukça azdır. Meme karsinomunun aksine Her2/neu'nun overdeki prognostik önemi tartışmalıdır.

Over kanserlerinde HER2neu amplifikasyonunun görüldüğünü belirten çok sayıda çalışma bulunmaktadır.⁷⁵⁻⁷⁸ Epitelyal over kanserlerinde HER2neu ekspresyon seviyesinin değişken olarak %0 ile yaklaşık %30 arasında değiştiği bildirilmiştir.^{76,79} Seröz over karsinomlu vakalarda yapılan bir çalışmada HER2neu ekspresyon düzeyi değerlendirildiğinde vakaların %26,1'inde boyanma gözlenmemiş, %63,6'sında yüksek düzeyde ve % 10,2'sinde de orta düzeyde boyanma gözlenmiştir.⁸⁰

Buller ve ark'ları yaptıkları çalışmada 11 ailesel over kanserli hastanın altısında HER2neu ekspresyonu gözlemlemişler.⁸¹ Broet ve ark'ları 164 ileri evre over kanserli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada olguların % 16'sında HER2neu ekspresyonu bulmuşlar.⁸² İlerlemiş over kanseri olan 320 hastadaki HER2neu durumunun değerlendirildiği bir çalışmada 15 vakada (% 4,7) HER2 3+ ve 26 vakada (% 8,1) 2+ boyama gözlemlendi. Kalan 279 vakada (% 87,2) 0 veya 1+HER2 ifadesi tespit edilmiş.⁷⁵

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak epitelyal over kanserli hastaların %12,8 i +2 ve +3 pozitif boyanarak yüksek boyanma gösterirken; %87,2 oranındaki hasta 0 ya da +1 şiddetinde boyanarak düşük boyanma göstermiştir.

Bizim çalışmamızda HGSOc patolojisindeki hastaların %76 sında HER2neu ile boyanma gözlenmezken %21 inde 1+, %2 sinde ise 2+ boyanma gözlemlendi. LGSOc patolojisindeki hastalarımızın %71 inde boyanma gözlenmezken %29 un 1+ boyanma izlendi. MK histolojindeki hastalarımızın %35 inde boyanma izlenmezken %35'lik

kısımında 3+ boyanma görüldü. BHK patolojisindeki hastalarımızın %52'sinde boyanma izlenmedi; %10'luk kısmında 3+ boyanma izlendi.

HER2neu'nun aşırı ekspresyonunun over kanserinde kötü prognozla ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcut olmakla birlikte^{78,82,83,84} ilişkinin olmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır.^{85,86} Seröz over kanserleri ile yapılan çalışmada HER2neu ekspresyonu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. HER2neu ekspresyon düzeyindeki artışa bağlı olarak over karsinom hastalarının sağkalım sürelerinde azalma olduğu ancak bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür.⁸⁰

Hogdall EVS ve ark'ları 181 ovaryan kanserli hastada yaptıkları çalışmada OS ile HER2neu ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuşlar ve HER2neu ekspresyonu arttıkça OS'nin kısaldığını bulmuşlardır.⁷⁸

Buller ve ark'nın yaptıkları çalışmada 11 ailesel over kanserli hastanın Her2 negatif olan grubun 5 yıllık sağ kalımının % 67, pozitif olan grubun ise % 17 olduğunu belirlemişlerdir.⁸¹ Broet ve ark'ları 164 ileri evre over kanserli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada olguların HER2neu pozitif olan grubun daha kısa OS ve PFS' ye sahip olduklarını gözlemlemişler.⁸²

Bizim çalışmamızda ise HER2neu ekspresyon düzeyindeki artışla beraber sağkalım süreleri azalmıştır ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Hasta sayımızın az oluşu bu sonuca neden olarak gösterilebilir.

HER2neu'nun klinik öneminin değerlendirildiği çalışma sayısı literatürde oldukça kısıtlıdır. Mayr ve ark. FISH ve IHK metodunu karşılaştırmalı olarak incelemiş ve yaptıkları çalışmada bulunan 262 over tümörlü hastada HER2neu ekspresyonuna ve amplifikasyonuna bakarak; sonuçları hastaların tümör tipleri, evreleri, klinikleri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmişlerdir. Histolojik tümör tipi, tümör seviyesi ya da evresinin gen amplifikasyonu ve ekspresyonuyla ilişkili olmadığını belirtmişlerdir ve meme kanserlerinin aksine over kanserlerinde HER2neu analizlerinin prognozu ve tedaviyi tanımlamada kısıtlı bir rol oynadığını öne sürmüşlerdir.⁸³

Seröz over karsinomlu hastalarda yapılan bir çalışmada HER2/neu boyanma dereceleri ile tümör derecesi, tümör evresi, nüks durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).⁸⁰

Hogdall EVS ve ark'ları 181 ovaryan kanserli (110 seröz, 24 endometroid, 18 müsinöz, 9 berrak hücreli, 6 undiferansiye, 14 papiller adenokarsinom) hastada

HER2neu ekspresyonunun prognozla ilişkisini değerlendirmişlerdir. Seröz kanserlerin % 49'ünde, endometroidlerin % 50'sinde, müsinöz kanserlerin % 67'sinde, berrak hücrelilerin % 67'sinde, undiferansiyelerin % 50'sinde, papiller adenokarsinomların % 57'sinde HER2neu ekspresyonu saptamışlardır. Birden fazla değişkenle yaptıkları analizlerinde ise HER2neu ekspresyonunu ile FIGO evre ve hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğunu; histolojik tip ile ise anlamlı bir ilişkinin olmadığını saptamışlardır.⁷⁸

İlerlemiş over kanseri olan 320 hastadaki HER2neu durumunun değerlendirildiği bir başka çalışmada HER2neu durumu ile tümör evresi, histolojik tip, evre, asit, debulking durumu, yaş ve performans durumu arasında ilişki bulunamamıştır. Aynı grubun FIGO evre IIIc/IV primer tümörü ve suboptimal cerrahisi olan 109 hastadan oluşan alt grubunda HER2neu durumu ile kemorezistant durum arasında anlamlı ilişki bulunmamış.⁷⁵

Bizim çalışmamızda HER2neu pozitifliğinin artması ile beraber literatürün aksine hastanın grade skorunun daha düşük olması, lenfovasküler invazyonun daha az olması ve evrenin daha erken olması ile alakalı istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Tüm bunlar HER2neu pozitifliğinin artması ile iyi prognoz arasında ilişki kurulabileceği düşündürse de sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık bulamadık. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak HER2neu düzeyi ile; platin direnci arasında ve peroperatif asit düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulamadık.

HER2neu pozitif meme ve mide karsinomlarının tedavisinde Transtuzumab içerikli hedefe yönelik bir tedavi ajanı rutin kullanıma girmiştir. Meme karsinomlarında bu tedavi ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. Ayrıca HER2neu yüksek eksprese edildiği over karsinomlarının kemoterapiye dirençli olduğu ve tedaviye kötü yanıt verdiği kabul edilmektedir. Birçok çalışmada over kanserlerin HER2neu overekspresyon derecesi farklı bulunmuştur. Hengstler JG ve ark. çalışmalarında bu bilgilerden yola çıkılarak HER2neu pozitifliği gösteren over karsinomlarında da bu ilacın prognoza ve tedaviye yön vermesi açısından potansiyel etkisi olabileceğini savunmaktadır.^{74,87} Bizim çalışmamızda literatürün aksine HGSOc'lerinin içerisinde platin tedavisine direnç gösteren hastaların %95,4'ünde HER2neu'nun düşük düzeyde boyandığı saptandı.

Çalışmamızda kullanılan bir diğer belirteç olan MUC1, literatürde birçok araştırmada kullanılan müsin ailesi üyesidir. Membran ilişkili bir müsin olan MUC1

hücre proliferasyonu, apoptoz, adezyon ve invazyon gibi birçok hücresel özelliğin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır.⁸⁸

Birçok çalışmada doku tipine spesifik ekspresyon gösteren MUC1'in, meme, pankreas, gastrointestinal sistem, respiratuar sistem ve üriner sistem gibi birçok epitelyal dokuda eksprese edildiği bulunmuştur. Overde de normal yüzey epitelinde fokal MUC1 ekspresyonu izlenebilir.⁸⁹ Ayrıca over kanserinde MUC1'in aşırı ifade edildiği bildirilmiştir. Bu genin ekspresyonu hakkında çok az şey bilinmektedir ve bu tümörlerde potansiyel prognostik değerler hakkında bilgi eksiktir.^{90,91}

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların %89,5'unda MUC1 ekspresyonu 2+, 3+ olarak saptanmış ve yüksek düzeyde değerlendirilmiştir. Hastaların %10,5'unda ise 0 ve 1+ boyanma saptandı ve düşük boyanma olarak değerlendirildi. Bizim çalışmamızda HGSOC grubunda hastaların %95'inde yüksek boyanma; LGSOC grubunda hastaların %100'ünde yüksek boyanma; MK grubunda %50'sinde yüksek boyanma; BHK grubunda hastaların %100'ünde yüksek düzeyde boyanma tespit edildi. Özellikle LGSOC ve BHK gruplarının tamamında MUC1'in pozitif boyanması çalışmamızın önemli sonuçlarından biridir. MUC1, yalnızca tanı ve prognoz için yararlı bir belirteç değil, aynı zamanda hedefe yönelik tedaviler için potansiyel bir hedeftir. Şimdiye kadar yapılan klinik öncesi denemeler, kanser tedavisinde MUC1 ile ilgili modalitelerin umut verici sonuçlarını temsil etmektedir, ancak klinik uygulamaya henüz geçilmemiştir.⁹² Klinik uygulamaya geçilebildiğinde bizim çalışmamızda MUC1 için %100 pozitiflik gösteren LGSOC ve BHK grubunun tedavisinde umut ışığı olarak görülebilir.

Son çalışmalarda MUC1 ekspresyonu; tümör derecesi, evresi ve malign tümörlerin prognozu ile ilişkilendirilmiştir.⁹³ Bu çalışmalar, MUC1 üretiminin tümör ilerlemesinde rol oynadığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak MUC1 ekspresyonu arttıkça tümörün evresinin ve gradenin ilerlediğine dair istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur.

İn vitro çalışmalar, MUC1 ekspresyonunda olan artışın; hücre dışı matris bileşenlerinden integrin aracılı hücre yapışıklığında azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca, Kondo ve ark. meme kanseri hücre hatlarını kullanarak, MUC1'in aşırı ifadesinin E-cadherin aracılı hücreler arası yapıştırmayı baskıladığını bildirmiştir.⁹⁴

Ayrıca, antisense oligonükleotidler ile hücrelerin tedavisini takiben, MUC1'in azaltılmış ifadesinin hücre-hücre yapıştırmasının artmasına yol açtığını göstermişler. Bu nedenle over kanserlerinde, apikal membranda MUC1'in düşük ekspresyonunun erken evre ve invaziv tümörler için iyi sonuç ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.⁵⁷

23 benign ve 45 malign over tümöründe MUC1 ve MUC2 müsinlerinin immünohistokimyasal ifadelerinin araştırıldığı bir çalışmada 45 malign tümörlü hastadan yüksek ekspresyon gösteren 36 hastanın 19' u HGSOE (%53), 10'u MK (%28), 4'ü BHK (%11), 3'ü endometroid tip (%8) bulunmuştur. Aynı çalışmada yüksek MUC1 ekspresyonu ile grade ($p=0,005$) ve ayrıca hastalık evresi ($p=0,001$) arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Evre 1-2 olan 30 hastanın 13'ü MUC1'e % 50 üzerinde boyanırken, evre 3-4 olan 15 hastanın 14'ü % 50 üzerinde boyanmıştır. Bu çalışma ile MUC1'in yüksek ekspresyonunun benign over tümörlerine kıyasla sıklıkla karsinomlarla ilişkili olduğunu gösterilmiş.⁹¹

Bizim çalışmamızda MUC1'in yüksek ekspresyon gösterdiği hastaların %57,2'si (n:44) HGSOE, %9.1'i (n:7) LGSOC, %9.1'i (n:7) MK ve %24,7'si (n:19) BHK olarak saptandı. Ancak çalışmamızda benign over tümörlerine yer verilmediği için MUC1'in karsinomlarda mı yoksa benign vakalarda mı yüksek olduğuna dair yorum yapılamadı. Çalışmamızın asıl çarpıcı sonucu LGSOC ve BHK hasta grubumuzun tamamının, MK grubumuzun ise %50'sinin MUC1'e yüksek pozitiflikle boyanmasıydı.

MUC1 ekspresyonunun EOK ve normal over dokularında değerlendirildiği bir başka çalışmada; EOK'un % 95'inde (57/60) ve normal over dokularının % 5'inde (1/20) eksprese olduğu bulunmuştur. EOK'larında orta ve güçlü yoğunlukta boyanma, normal over dokularında ise sadece zayıf yoğunlukta boyanma görülmüş. MUC1'in aşırı ifadesi tümör evresi, grade, rezidü hastalık durumu ve asit varlığı gibi çeşitli parametreler ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuş ($P < 0,05$).⁹⁵

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak MUC1 ekspresyonu yüksek olan hastaların gradeleri ve evreleri istatistiksel olarak anlamlı ve daha ileri saptandı. Hastaların kemoterapi alma yüzdeleri, lenf nodu metastazları, LVI varlıkları ve peroperatif asit miktarlarının 500 ml den daha fazla oluşu istatistiksel olarak anlamlı ve literatürle uyumlu idi.

İleri evrenin çoğunlukta olduğu over karsinomu olan 154 hastada MUC1 ekspresyonunun bakıldığı çalışmada; 106 hastada yüksek düzeyde boyanma belirlenmiş.

Bu boyanmanın histolojik alt tipe ilişkin dağılımı: seröz 82/107, berrak hücre 7/10, endometroid 13/21 ve müsinöz 4/12 şeklinde bulunmuştur. Farklı histolojik alt tipler içinde MUC1 ifadesi anlamlı bulunmuştur ($p=0,011$). Tümörün grade'i, FIGO evresi ve genel sağkalım açısından da önemli farklılıklar gösterilmiştir. Negatif ekspresyonlu hastalar totalde ortalama 6,27 yıl sağkalıma sahipken, pozitif MUC1 ekspresyonuna sahip hastalar totalde ortalama 9,33 yıl sağkalımla anlamlı farka sahip bulunmuş.⁹⁶

Çalışmamızda literatürün aksine MUC1 ekspresyonundaki artış ile ortalama sağ kalım süresi arasında anlamlı ilişki bulunamasa da; MUC1 ekspresyonu yüksek olan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağ kalımın daha düşük bulunması istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Ek olarak MUC1 ekspresyonu yüksek olan hastalarda preoperatif CA-125 değerinin yüksek oluşu istatistiksel olarak anlamlı idi.

Genel olarak çalışmalar, MUC1'in yüksek ekspresyonunun sıklıkla epitelyal over kanserleri ile ilişkili olduğunu ve bunun erken teşhis ve tedavi için yeni yaklaşımlar hakkında önemli bir fikir sağlayabileceğini göstermektedir. Over kanseri heterojen bir hastalıktır. Çalışmamız farklı sayıda histolojik tipte over kanser vakalarından oluşmaktadır. Gelecekteki çalışmaların, MUC1 epitoplarını tespit etme özgüllükleri ve hassasiyetleri açısından mevcut diğer antikorları araştırması ve her tümör tipine ilişkin farklılıklara odaklanması gerekir.

Steroid hormonların özellikle de östrojenin over kanser etyolojisinde rol oynayabileceğine dair hipotezler bulunmaktadır.⁹⁷ Östrojen ve progesteron overlerde salgılanarak spesifik reseptörler aracılığı ile etki eden önemli hormonlardır. Gonadal steroidlerin overyan karsinogenezde direk etkili olduğu normal over dokusunda ve malign ovaryan tümörlerdeki östrojen ve progesteron reseptörlerine ait olan proteinler ve mRNA transkripsiyonları ile desteklenmektedir.^{98,99} Epidemiyolojik kanıtlar östrojen ve androjenlerin EOK etyolojisinde rol oynadığını, progesteronların ise EOK için koruyucu olduğunu göstermektedir.¹⁰⁰

ÖR ve PR; steroid hormonların over kanser hücre proliferasyonu ve apoptozis üzerine olan etkilerine aracılık yapmaktadır.¹⁰⁰

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyon profilleri meme, endometrium ve prostat kanserlerinde gösterildiği gibi over kanserlerinde de tümörün davranışı ve prognozu ile ilişkilidir.^{98,99} Hormon reseptörlerinin pozitifliği hormon tedavisi ve kemoterapiye cevap ile ilişkili olduğundan meme kanserlerinde tedavinin düzenlenmesi

için ÖR ve PR' nin immünohistokimyasal olarak belirlenmesi günümüzde standart bir çalışmadır.¹⁰¹ Literatürde over kanserlerinde tamoksifen tedavisinin kullanımı bazı çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁰² Hormon reseptörü pozitif tümörlü hastaların surveyindeki artış endokrin tedaviye daha iyi yanıtla açıklanabilir.¹⁰³ Bu tümörlerde hormon reseptör ekspresyonlarını göstermek prognozun belirlenmesi ve toksik etkisi daha az olan endokrin terapiden fayda görebilecek hastaların belirlenmesinde önemli yer tutar.

Over kanserlerinin önemli bir yüzdesi östrojen ve progesteron reseptörlerini tek tek veya her ikisini birlikte eksprese etmektedir. Yapılan değişik çalışmalarda over kanserlerindeki reseptör sıklığı ÖR için en az % 62-77 iken PR için % 26-43 olarak gösterilmiştir. Bu değişkenliğin sebebi muhtemelen immünohistokimyasal yöntemlerdeki ve skrolama sistemlerinin cutoff değerlerindeki farklılıklardan dolayıdır.¹⁰⁴

Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastaların % 62'sinde ÖR pozitif, % 38'inde ise PR pozitif idi.

Histopatolojik alt tipler ile ÖR ve PR boyanma ilişkisine bakılan bir çalışmada seröz karsinom grubunda 43 olguda (% 84,3) , endometrioid grubunda 9 olguda (% 81,8), undiferansiye grubunda 3 olguda (%60) olmak üzere ÖR ile pozitif nükleer boyanma saptanırken; müsinöz, berrak hücreli ve transizyonel hücreli karsinom grubunda boyanma izlenmemiştir. Benzer şekilde seröz grubunda 39 olguda (% 76,4), endometrioid grubunda 10 olguda (% 90,9), undiferansiye grubunda 2 olguda (%40) olmak üzere PR ile pozitif nükleer boyanma belirlenirken; müsinöz, berrak hücreli ve transizyonel hücreli karsinom PR ile boyanma görülmemiştir.¹⁰⁵

Histopatolojik tip ayrımı ile ekspresyonun değerlendirildiği başka bir çalışmada primer epitelyal over tümörlerinden özellikle seröz ve endometrioid tip tümörlerin hormon reseptörleri içerdiği ve bu tümörlerin %80'inden fazlasında ÖR pozitifliği olduğu bildirilmektedir. Müsinöz ve berrak hücreli karsinomların ise %10'unda ÖR pozitifliği saptanmıştır.¹⁰⁶ Literatüre bakıldığında son dönemlerde yapılan çalışmalarda malign müsinöz tümörlerin ÖR ekspresyonu negatif olarak bildirilmiştir.¹⁰⁷

Histopatolojik tip ayrımı ile ekspresyonun değerlendirildiği başka bir çalışmada 1610 HGSOC, 95 LGSOC, 185 MK, 354 BHK hastası çalışmaya alınmıştır. HGSOC grubunda 1304 (%80,9) hasta ÖR pozitif, 449 (%27,8) hasta PR pozitif bulunmuştur. LGSOC grubunda 84 (%88,4) hasta ÖR pozitif, 54 (%56,8) hasta PR pozitif

bulunmuştur. MK grubunda 38 (%20,5) hasta ÖR pozitif, 29 (%15,6) hasta PR pozitif bulunmuştur. BHK grubunda 68 (%19,2) hasta ÖR pozitif, 28 (%7,9) hasta PR pozitif bulunmuştur.¹⁰⁸

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak HGSOc'lerinde ÖR ve PR pozitifliğinin yüksek oluşu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. HGSOc'lerinin 41 (%89,1)'inde ÖR pozitif, 24 (%52,2)'ünde PR pozitif saptandı. LGSOc'lerinin 6 (%85,7)'sında ÖR pozitif, 6 (%85,7)'sında PR pozitif saptandı. Ve yine literatürle uyumlu olarak çalışmamızdaki MK'ların tamamında ÖR ve PR ekspresyonları negatif olarak saptanmıştır. BHK'ların 6 (%31,6)'sında ÖR pozitif, 3 (%15,8)'ünde PR pozitif olarak saptandı.

Son yayınlarda ÖR ve PR' nin tek başlarına veya beraber ekspresyonunun over kanserli hastaların OS' leri üzerinde olumlu etkisinin olduğunu gösterilmiştir.¹⁰⁸ Diğer yandan ÖR ve PR ekspresyonunu kıyaslandığı bazı çalışmalarda PR'nin daha iyi diferansiye, erken evre ve uzamış OS ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.¹⁰⁸ Lindgren ve ark'ları histolojik tip ayrımı yapmada prognozu tahmin edebilmede, PR' nin ÖR' ye göre daha önemli olduğunu bulmuş ve bu durumu progesteron ilişkili olarak hücre proliferasyonunun inhibisyonuna ve apoptozisin indüklenmesine bağlamışlardır.¹⁰⁹ Literatürde bunun tersi olarak ÖR'nin prognoz açısından daha önemli olabileceğini savunan yayınlar da vardır.⁹⁸

Münstedt ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ÖR ekspresyonunun tek başına PR gibi bir prognostik değeri olmadığı tespit edilmiştir. Reseptör kombinasyonları ile değerlendirme yapıldığında ÖR(-) PR(+) kombinasyonunun genel sağkalımda artma ile ilişkili olduğu bulunmuştur.¹¹⁰

PR ekspresyonunun daha iyi survey ile ilişkili olduğunu savunan bir başka çalışmada mekanizma olarak apoptozun indüklenmesi ve progesteron aracılı hücre proliferasyonunun inhibisyonunun etkili olduğu düşünülmüştür.¹⁰⁴

Tek değişkenli survey analizleri ÖR ile % 10 ve daha fazla boyanma sağlanan tümörlerde daha uzun survey olduğunu göstermiştir. PR reseptör pozitifliğinde de ÖR'de olduğu gibi % 10' dan daha az boyanma sağlanan tümörlerde survey daha kısa tespit edilmiştir. PR pozitif hastalarda ortalama survey 9,1 yıl iken PR negatif hastalarda 6,0 yıl olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.¹⁰⁰

2013 yılında Dong Zhao ve arkadaşlarının yaptığı, farklı ülkelerden 35 çalışmanın bulunduğu bir metaanalizde artmış PR seviyelerinin daha iyi surveye ilişkili olduğu bulunurken, artmış ÖR seviyelerinin ise prognostik önemi belirlenememiştir. Ancak ÖR subtipleri ile yapılan çalışmalarda ÖRβ daha iyi sonuçlarla ilgili bulunmuştur. Sonuç olarak metaanalizde PR, ÖRβ prognostik faktörler olarak sunulmuştur.¹¹¹

Lee P. ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada PR ekspresyonu ile yüksek derece diferansiyasyon, erken evre ve uzun survey ile ilişkili bulunmuştur.¹¹²

Seröz over kanserli 119 hasta ile yapılan çalışmada ÖR 75 olguda pozitifken PR ise 55 olguda pozitif tespit edilmiştir. ÖR pozitiflik oranının % 63,0, PR pozitiflik oranının ise % 46,2 olduğu görülmüştür. Ayrıca ÖR ve PR'nın pozitif olmasının tümörün grade ya da evresi ile istatistiksel açıdan ilişkili olmadığı belirlenmiştir. Hastaların genel surveylerine bakıldığında ÖR pozitifliğinin surveye anlamlı katkısı bulunamazken, PR pozitifliğinin uzun surveye anlamlı olarak ilişkisi olduğu sonucuna ulaşılmıştır.¹¹³

Bizim çalışmamızda ortaya çıkan bazı sonuçlar literatürü desteklememektedir. Bizim çalışmamızda ÖR ve PR'nın pozitif olduğu hastalarda ortalama sağ kalım istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük idi. PR pozitif hastalarda ise hastalıksız sağ kalımı daha düşük bulduk. ÖR pozitif hastalarda LVI da, kemoterapiye gereksinim duymada, peroperatif asit miktarının 500 ml den fazla oluşunda, kolon rezeksiyonundaki artışta, nüks varlığı ve sekonder sitoredüksiyon ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı artış bulduk. Bu bulunanlar çalışmamızdaki ÖR pozitif hastaların ortalama sağ kalım sürelerinin daha kısa oluşunu açıklayabilir.

Bu farklılıklara tümör dokusunda immunohistokimyasal boyaların ekspresyon seviyelerini etkileyen birçok faktör olması neden olabilir. Dokuların örnekleme ve takibindeki farklılıklar, tümörün histolojik tipi ve derecesine göre en iyi temsil eden parafin bloğun seçilmesindeki farklılıklar (tümörde steroid hormon reseptörlerinin dağılımındaki farklılıktan ötürü), seçilen primer antikorların klonları bu farklılıklara sebep olabilir.

ÖR ve PR pozitifliğinin hastaların over tümörlerinin grade, evre ve surveylerine olan etkisi değişik çalışmalarda farklı sonuçlar vermiştir. HØgdall ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları 'MALOVA' overyan kanser çalışmasında 582 over kanserli

hastanın 207'sinde (% 36) ER pozitif olarak tespit edilmiştir. ER pozitif tümör sıklığı; artmış FIGO evresi ile anlamlı ölçüde ilişkili bulunmuştur. Buna rağmen ER ekspresyonu ve tümör grade'i arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır. Yine cerrahi sonrası rezidü tümör ile ER ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 115 hastada (% 20) PR reseptörü pozitif tespit edilmiştir. PR pozitiflik sıklığı ile artmış FIGO evresi arasında anlamlı bir ilişki yok iken yüksek PR ekspresyon seviyeleri artmış histolojik grade ile önemli ölçüde korele bulunmuştur. ÖR pozitifliğinde olduğu gibi cerrahi sonrası rezidü tümör miktarı ile PR ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Yine bu çalışmada Evre 3 over kanserli 303 hasta ÖR pozitiflik oranlarına göre 4 gruba ayrılmış ve gruplar arasında survey açısından anlamlı fark bulunmuştur. Bu çalışmadaki pozitif reseptörlü tümörlerin büyük kısmı müsinöz tümörlerle karşılaştırıldığında seröz tümör grubunda bulunmaktadır.⁹⁸

Bizim çalışmamızda da MALOVA çalışması ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. ÖR ve PR pozitifliğinde FIGO evresinde anlamlı derecede artış saptandı. MALOVA çalışmasına ek olarak bizim çalışmamızda PR pozitifliği ile grade seviyesindeki artışın anlamlı oluşunun yanı sıra ÖR pozitifliği ile grade seviyesindeki artış arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunması dikkat çekicidir.

Platin tedavisine karşı direnç gösteren ve ÖR-PR pozitifliği saptanan 49 hastanın değerlendirildiği çalışmada tedavi için aromataz inhibitörü anastrozol kullanıldı. Ve bu hastaların 13 (%26,5)'ünde klinik fayda gözlemlendi. Klinik fayda, daha yüksek yaşam kalitesi ile ilişkilendirildi. Hastaların ortalama yaşam değerini uzatmadığı gözlemlendi. Ancak hastaların tedaviye uyum göstermedeki artış over kanseri tedavisinde hormonoterapinin geliştirilmesi gerektiğini ortaya koydu.⁵⁴

Literatürde HER2neu, MUC1, ÖR, PR'nin bu klinik parametreler ile ilişkisine bakılan çalışma sayısı oldukça azdır. Bu nedenle çalışmamızın tartışmasında kısıtlılıklar yaşanmıştır. Aynı zamanda çalışmamızın bir başka kısıtlılığı benign vaka içermeyişidir. Bu yüzden benign-malign ayrımında belirteçlerin rolünü tam olarak ortaya koyamadık. Toplam hasta sayımızın düşük oluşu ve homojen dağılmamış olması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı idi.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak evre, grade, histopatolojik tip, optimal sitoreduksiyona ulaşma, platin direnci bağımsız prognostik faktör olarak saptanırken ER pozitifliği olumsuz prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçları farklı EOK alt gruplarında bulunan hastaların klinik yönetimlerinde potansiyel olarak önemli çıkarımlar sağlayabilir. Low grade seröz ve berrak hücreli karsinom grubunda MUC1'in yüksek pozitif boyanması, high grade seröz karsinom grubundaki platin dirençli hastalarda östrojen-progesteron reseptör ekspresyonlarının yüksek olması, müsinöz karsinom grubunun yarısında HER2neu pozitifliği saptanması bu çalışmanın önemli sonuçlarıdır. HER2neu, MUC1, ÖR ve PR ekspresyon düzeylerinin endokrin/hedef tedaviye yanıtını tahmin edebilmek için daha fazla sayıda ve daha homojen gruplarda yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmalar hedefe yönelik, bireyselleştirilmiş tedavilerin EOK alt gruplarında ne kadar faydalı olabileceğine dair bilgi ve tecrübelerin gelişimine katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışma grupları arasında yaş, parite, BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken; HGSOC grubunda postmenopozal hastalar daha yüksek sıklıkta idi ($p=0,036$).
2. Erken evre (Evre 1 ve 2) olguların MK ve BHK grubunda daha fazla olduğu saptandı ($p<0,001$).
3. LVI en fazla HGSOC grubunda idi ($p<0,001$).
4. Ek cerrahi yapılma sıklığı HGSOC grubunda daha fazla bulundu ($p=0,004$).
5. Peroperatif asitin 500 ml üzerinde oluşu HGSOC'de daha fazla olarak saptandı ($p<0,001$).
6. R0 rezeksiyon açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi ($p=0,007$). En yüksek R0 rezeksiyon oranı BHK ve MK grubunda idi.
7. Preoperatif ve postoperatif CA125 değerleri açısından HGSOC grubunda anlamlı yükseklik saptandı ($p<0,001$).
8. MUC1; HGSOC grubunda 44 (%95,7) hastada, LGSOC grubunda 7 (%100) hastada, MK grubunda 7 (%50) hastada, BHK grubunda 19 (%100) hastada yüksek pozitif boyanma gösterdi.
9. MUC1 pozitif boyanma sıklığının MK'da daha düşük; HGSOC'inde daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,001$).
10. MUC1 pozitif boyanma sıklığı arttıkça hastaların kemoterapi alma ($p<0,001$); lenf nodu metastazı varlığının artmasının ($p=0,036$); LVI varlığının artmasının ($p<0,001$); peroperatif asit düzeyinin 500 ml üzerinde olmasının ($p=0,020$) MUC1 boyanma sıklığı daha az olan hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$).
11. HER2neu; HGSOC grubunda 1 (%2,2) hastada, MK grubunda 7 (%50) hastada, BHK grubunda 3 (%15,1) hastada yüksek pozitif boyanma gösterdi. LGSOC grubundaki tüm hastalarda düşük pozitiflikte boyanma gösterdi.
12. Boyanma gösteren hastalar içerisinde HER2neu; HGSOC histopatoloji tipindeki hastalarda daha düşük düzeyde boyanma gösterdi ($p<0,001$).

13. ÖR; HGSOC grubunda 41 (%89,1) hastada, LGSOC grubunda 6 (%85,7) hastada, BHK grubunda 6 (%31,6) hastada pozitif boyanma gösterdi. MK grubunun hepsinde negatif boyanma saptandı.
14. ÖR pozitifliği yüksek olan hastalarda nüks varlığı ($p=0,005$), kolon rezeksiyonu yapılma sıklığı ($p=0,002$), sekonder sitoredüksiyon ihtiyacında artışın ($p=0,021$) daha yüksek düzeyde olduğunu görüldü.
15. PR; HGSOC grubunda 24 (%52,2) hastada, LGSOC grubunda 6 (%85,7) hastada, BHK grubunda 3 (%15,8) hastada pozitif boyanma gösterdi. MK grubunun hepsinde negatif boyanma saptandı.
16. HGSOC patoloji grubundaki platin tedavisine direnç gösteren 22 hastanın 20'sinde (%90,9) ÖR'nin pozitif boyandığı saptandı.
17. HGSOC patoloji grubundaki platin tedavisine direnç gösteren 21 (%95,4) hastada MUC1 yüksek pozitiflikte boyandı.
18. HGSOC patoloji grubundaki platin tedavisine direnç gösteren 21 (%95,4) hastada ise HER2neu düşük pozitiflikle boyandı.
19. HGSOC grubunda ortalama sağkalım süreleri $41,4 \pm 4,2$ ay, LGSOC grubunda ortalama sağkalım süreleri $99,8 \pm 22,8$ ay, MK grubunda ortalama sağkalım süreleri $80,4 \pm 11,1$ ay, BHK grubunda ortalama sağkalım süreleri $75,9 \pm 13,7$ ay olduğu gözlemlendi.
20. ÖR ve PR pozitif olan hastalarda toplam sağkalım süreleri daha düşük bulundu ($p<0,05$).
21. PR pozitif olan hastalarda hastalıksız sağkalım düzeyinin daha düşük olduğunu saptadık. ($p=0,046$; $p<0,05$)
22. Hastaların mortalitesine lenf nodu metastaz varlığının 3,5 (OR=3,500; %95 GA 1,264-9,688) kat, LVI varlığının 21,2 (OR=21,296; %95 GA 6,797-66,724) kat, ileri evre oluşunun 13,4 (OR=13,442; %95 GA 4,599-39,288) kat, grade 3 oluşunun 10,7 (OR=10,750; %95 GA 3,335-34,650) kat, peroperatif asitin 500 ml'nin üstünde oluşunun 81,2 (OR=81,200; %95 GA 9,745-676,626) kat, platin direnci oluşunun 46,5 (OR=46,588; %95 GA 1,126-234,578) kat, ÖR pozitifliğindeki artışın 3,4 (OR=3,438; %95 GA 1,380-8,568) kat etkisi olduğu tespit edildi.

7. KAYNAKÇA

1. **Gentry-Maharaj A, Menon U.** Screening for ovarian cancer in the general population. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. **2012**; 26(2):243-56.
2. **Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu TKİ.** 2016 [updated 11.03.2021 Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Trkiye_Kanser_statistikleri_2016.pdf.
3. **García-Pérez J, Lope V, López-Abente G, González-Sánchez M, Fernández-Navarro P.** Ovarian cancer mortality and industrial pollution. *Environmental pollution*. **2015**; 205:103-10.
4. **Mould T.** An overview of current diagnosis and treatment in ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. **2012**; 22:2-4.
5. **Howlader AMN.** National Comprehensive Cancer Network: Ovarian cancer: including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. [updated 17.07.2021. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/.
6. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A.** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates© 2020 The Author (s). This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. **2018**; 68(6):394-424.
7. **Factsheets SCS.** [updated 17.07.2021. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>.
8. **Zhang Y, Luo G, Li M, Guo P, Xiao Y, Ji H, et al.** Global patterns and trends in ovarian cancer incidence: age, period and birth cohort analysis. *BMC cancer*. **2019**; 19(1):1-14.
9. **Berek SJ.** Berek & Novak jinekoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; **2011**:1671.
10. **Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Coté TR, Wu XC, Correa CN, et al.** Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. **2003**; 97(10):2631-42.

11. **Scully RE, Young RH, Clement PB.** Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament: Amer Registry of Pathology, **1998**.
12. **Zivanovic O, Sima CS, Iasonos A, Bell-McGuinn KM, Sabbatini PJ, Leitao MM, et al.** Exploratory analysis of serum CA-125 response to surgery and the risk of relapse in patients with FIGO stage IIIC ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. **2009**; 115(2):209-14.
13. **Bookman MA.** First-line chemotherapy in epithelial ovarian cancer. *Clinical obstetrics and gynecology*. **2012**; 55(1):96-113.
14. **Morice P, Gouy S, Leary A.** Mucinous ovarian carcinoma. *New England Journal of Medicine*. **2019**; 380(13):1256-66.
15. **Storey DJ, Rush R, Stewart M, Rye T, Al-Nafussi A, Williams AR, et al.** Endometrioid epithelial ovarian cancer: 20 years of prospectively collected data from a single center. *Cancer*. **2008**; 112(10):2211-20.
16. **Del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO.** Clear cell carcinoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecologic oncology*. **2012**; 126(3):481-90.
17. **Gezginç K, Karatayli R, Yazici F, Acar A, Çelik Ç, Çapar M, et al.** Malignant Brenner tumor of the ovary: analysis of 13 cases. *International journal of clinical oncology*. **2012**; 17(4):324-9.
18. **Runnebaum IB, Stickeler E.** Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *Journal of cancer research and clinical oncology*. **2001**; 127(2):73-9.
19. **Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo T, Barakat R, Harlap S.** Symptoms of ovarian cancer. *Obstetrics & Gynecology*. **2001**; 98(2):212-7.
20. **Crum CP, Drapkin R, Miron A, Ince TA, Muto M, Kindelberger DW, et al.** The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. **2007**; 19(1):3-9.
21. **Menon U, Griffin M, Gentry-Maharaj A.** Ovarian cancer screening—current status, future directions. *Gynecologic oncology*. **2014**; 132(2):490-5.
22. **NCCN Clinical practice guidelines in oncology** [updated 18.07.2021. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

23. **Zhang M, Cheng S, Jin Y, Zhao Y, Wang Y.** Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. **2021**; 188503.
24. **Bruce C, Lynch Jr T, Dan L.** Harrison's Manual of Oncology. Harrison's Manual of Oncology First The McGraw-Hill Companies. **2008**;511-5.
25. **Greggi S, Parazzini F, Paratore MP, Chatenoud L, Legge F, Mancuso S, et al.** Risk factors for ovarian cancer in central Italy. *Gynecologic oncology*. **2000**; 79(1):50-4.
26. **Thomakos N, Diakosavvas M, Machairiotis N, Fasoulakis Z, Zarogoulidis P, Rodolakis A.** Rare distant metastatic disease of ovarian and peritoneal carcinomatosis: a review of the literature. *Cancers*. **2019**; 11(8):1044.
27. **Mehdi G, Maheshwari V, Afzal S, Ansari HA, Ansari M.** Image-guided fine-needle aspiration cytology of ovarian tumors: An assessment of diagnostic efficacy. *Journal of Cytology/Indian Academy of Cytologists*. **2010**; 27(3):91.
28. **Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al.** LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms-A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *American Society of Clinical Oncology*, **2017**.
29. **Dewdney SB, Rimel B, Reinhart AJ, Kizer NT, Brooks RA, Massad LS, et al.** The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of patients with advanced stage ovarian cancer: survey results from members of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecologic oncology*. **2010**; 119(1):18-21.
30. **Della Pepa C, Tonini G, Santini D, Losito S, Pisano C, Di Napoli M, et al.** Low grade serous ovarian carcinoma: from the molecular characterization to the best therapeutic strategy. *Cancer treatment reviews*. **2015**; 41(2):136-43.
31. **Prat J.** FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *Journal of gynecologic oncology*. **2015**; 26(2):87-9.
32. **Jaime P.** FIGO Committee on Gynecologic Oncology FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol*. **2015**; 26(2):87-9.
33. **Howlader N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse S, et al.** Previous Version: SEER cancer statistics review, 1975-2010. *Natl Cancer Inst*. **2013**; 21:12.

34. **Bristow RE, Puri I, Chi DS.** Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecologic oncology*. **2009**; 112(1):265-74.
35. **Canlorbe G, Chabbert-Buffet N, Uzan C.** Fertility-Sparing Surgery for Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Medicine*. **2021**; 10(18):4235.
36. **Schorge JO, Bradford LS, del Carmen MG.** Primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: is it the past, present, or future. *Clin Adv Hematol Oncol*. **2011**; 9(12):912-8.
37. **Vitale SG, Marilli I, Lodato M, Tropea A, Cianci A.** The role of cytoreductive surgery in advanced-stage ovarian cancer: a systematic review. *Updates in surgery*. **2013**; 65(4):265-70.
38. **Bharwani N, Reznick RH, Rockall AG.** Ovarian cancer management: the role of imaging and diagnostic challenges. *European journal of radiology*. **2011**; 78(1):41-51.
39. **Brennan DJ, Moran BJ.** Time to Evolve Terminology from “Debulking” to Cytoreductive Surgery (CRS) in Ovarian Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. **2021**; 1-3.
40. **Matsuo K, Matsuzaki S, Nusbaum DJ, Maoz A, Oda K, Klar M, et al.** Possible candidate population for neoadjuvant chemotherapy in women with advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. **2021**; 160(1):32-9.
41. **Chen H, Fang F, Liu GJ, Xie HY, Zou J, Feng D.** Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. *Cochrane database of systematic reviews*. **2013**; 6.
42. **Banerjee S, Gore M.** Recent advances in systemic treatments for ovarian cancer. *Cancer Imaging*. **2012**; 12(2):305.
43. **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al.** New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. **2000**; 92(3):205-16.
44. **Blagden SP, Kaye SB.** Docetaxel in the management of ovarian cancer. *Expert review of anticancer therapy*. **2005**; 5(2):203-14.
45. **Segev Y, Gerner O, Auslender R, Lavie O.** Advanced ovarian cancer: primary debulking (PDS) or neoadjuvant chemotherapy (NACT)-still a debate. *Harefuah*. **2014**; 153(9):527-31, 58.

46. **Rocconi RP, Grosen EA, Ghamande SA, Chan JK, Barve MA, Oh J, et al.** Gemogenovatucl-T (Vigil) Immunotherapy as Maintenance in Frontline Stage III/IV Ovarian Cancer (VITAL): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2b Trial. *Obstetrical & Gynecological Survey*. **2021**; 76(3):151-2.
47. **Yadav V, Deshmukh AV, Kumar V, Gangane NM.** Expression of HER2/neu Receptor in Epithelial Ovarian Cancers: An Immunohistochemical Pilot Study in Central India. *Indian Journal of Gynecologic Oncology*. **2021**; 19(4):1-6.
48. **Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL.** Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. **1987**; 235(4785):177-82.
49. **Pop L, Suci I, Ionescu O, Bacalbasa N, Ionescu P.** The role of novel poly (ADP-ribose) inhibitors in the treatment of locally advanced and metastatic Her-2/neu negative breast cancer with inherited germline BRCA1/2 mutations. A review of the literature. *Journal of Medicine and Life*. **2021**; 14(1):17.
50. **Sang C, Song Y, Jin T-w, Zhang S, Fu L, Zhao Y, et al.** Bisphenol A induces ovarian cancer cell proliferation and metastasis through estrogen receptor- α pathways. *Environmental Science and Pollution Research*. **2021**; 1-9.
51. **Tan J, Song C, Wang D, Hu Y, Liu D, Ma D, et al.** Expression of hormone receptors predicts survival and platinum sensitivity of high-grade serous ovarian cancer. *Bioscience reports*. **2021**; 41(5):20210478.
52. **Sheta H.** High FOXA1 immunohistochemical expression level associates with mucinous histology, favorable clinico-pathological prognostic parameters and survival advantage in epithelial ovarian cancer. *Pathologica*. **2021**; 113(2):102.
53. **Chen S, Dai X, Gao Y, Shen F, Ding J, Chen Q.** The positivity of estrogen receptor and progesterone receptor may not be associated with metastasis and recurrence in epithelial ovarian cancer. *Scientific reports*. **2017**; 7(1):1-7.
54. **Bonaventura A, O'Connell RL, Mapagu C, Beale PJ, McNally OM, Mileskin LR, et al.** Paragon (ANZGOG-0903): phase 2 study of anastrozole in women with estrogen or progesterone receptor-positive platinum-resistant or-refractory recurrent ovarian cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. **2017**; 27(5).
55. **Ma Q, Song J, Wang S, He N.** MUC1 regulates Akt signaling pathway by upregulating EGFR expression in ovarian cancer cells. *Pathology-Research and Practice*. **2021**; 153-509.

56. **Khan H, Makwana V, Santos SNd, Bonacossa de Almeida CE, Santos-Oliveira R, Missailidis S.** Development, Characterization, and In Vivo Evaluation of a Novel Aptamer (Anti-MUC1/Y) for Breast Cancer Therapy. *Pharmaceutics*. **2021**; 13(8):1239.
57. **Deng J, Wang L, Chen H, Li L, Ma Y, Ni J, et al.** The role of tumour-associated MUC1 in epithelial ovarian cancer metastasis and progression. *Cancer and Metastasis Reviews*. **2013**; 32(3):535-51.
58. **Lanitis E, Dangaj D, Hagemann IS, Song D-G, Best A, Sandaltzopoulos R, et al.** Primary human ovarian epithelial cancer cells broadly express HER2 at immunologically-detectable levels. *Plos one*. **2012**; 7(11):49829.
59. **Kim SM, Kwon CH, Shin N, Park DY, Moon HJ, Kim GH, et al.** Decreased Muc5AC expression is associated with poor prognosis in gastric cancer. *International journal of cancer*. **2014**; 134(1):114-24.
60. **Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al.** American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine*. **2007**; 131(1):18-43.
61. **Seidman JD, Cho KR, Ronnett BM, Kurman RJ.** Surface epithelial tumors of the ovary. Blaustein's pathology of the female genital tract, **2002**.
62. **Merino MJ, Jaffe G.** Age contrast in ovarian pathology. *Cancer*. **1993**; 71(2):537-44.
63. **Scholz HS, Benedicic C, Haas J, Tamussino K, Petru E.** Stage IV ovarian cancer: prognostic factors and survival beyond 5 years. *Anticancer research*. **2001**; 21(5):3729-32.
64. **Webb PM, Jordan SJ.** Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. **2017**; 41:3-14.
65. **Brun JL, Feyler A, Chêne G, Saurel J, Brun G, Hocké C.** Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. **2000**; 78(1):21-7.
66. **Board RE, Bruijns C, Pronk A, Ryder WDJ, Wilkinson PM, Welch R, et al.** Stage-and CA125–related survival in patients with epithelial ovarian cancer treated at a cancer center. *International Journal of Gynecologic Cancer*. **2006**; 16(1).

67. **Negishi H, Takeda M, Fujimoto T, Todo Y, Ebina Y, Watari H, et al.** Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. **2004**; 94(1):161-6.
68. **Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, Slangen B, Kruse AJ, Kruitwagen R.** Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: a review. *Gynecologic oncology*. **2011**; 123(3):610-4.
69. **Ayhan A, Sel Tuncer ZÇ, Bükülmez O.** Malignant tumors metastatic to the ovaries. *Journal of surgical oncology*. **1995**; 60(4):268-76.
70. **Dowdy SC, Mullany SA, Brandt KR, Huppert BJ, Cliby WA.** The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. *Cancer*. **2004**; 101(2):346-52.
71. **Griffiths CT.** editor Surgical Resection of Tumor Bulk in the Primary Treatment of Ovarian Carcinoma'C. Thomas Griffiths 2 methods summary-The effect of tumor bulk resection on survival was studied in 102 patients with stages II and III ovarian cancer. Symposium on Ovarian Carcinoma [held at Reston, Virginia, November 15 and 16, **1974**; 15-16
72. **Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, Park J, Zhou JY, Bernstein L.** Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *Journal of Clinical Oncology*. **2002**; 20(14):3095-105.
73. **Kim MA, Jung EJ, Lee HS, Lee HE, Jeon YK, Yang HK, et al.** Evaluation of HER-2 gene status in gastric carcinoma using immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization, and real-time quantitative polymerase chain reaction. *Human pathology*. **2007**; 38(9):1386-93.
74. **Özkal S, Burçin T, Koyuncuoğlu M, Şengiz S, Emek Ö, Turhan U.** Epitelyal over tümörleri ile bcl-2, nm 23 ve c-erbb-2 ekspresyonları arasındaki ilişki. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*. **2014**; 33(2).
75. **Tuefferd M, Couturier J, Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Broët P, Guastalla JP, et al.** HER2 status in ovarian carcinomas: a multicenter GINECO study of 320 patients. *PloS one*. **2007**; 2(11):1138.
76. **Menczer J, Schreiber L, Czernobilsky B, Berger E, Golan A, Levy T.** Is Her-2/neu expressed in nonepithelial ovarian malignancies? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. **2007**; 196(1):1-4.
77. **Tai W, Mahato R, Cheng K.** The role of HER2 in cancer therapy and targeted drug delivery. *Journal of Controlled Release*. **2010**; 146(3):264-75.

78. Høgdall EV, Christensen L, Kjaer SK, Blaakaer J, Bock JE, Glud E, et al. Distribution of HER-2 overexpression in ovarian carcinoma tissue and its prognostic value in patients with ovarian carcinoma: From the Danish "MALOVA" Ovarian Cancer Study. *Cancer*. **2003**; 98(1):66-73.
79. Peethambaram PP, Cliby WA, Lubiniecki G, Clayton AC, Roche PC, Iturria SJ, et al. Her-2/neu expression in ovarian cancer: pre-and postexposure to platinum chemotherapy. *Gynecologic Oncology*. **2003**; 89(1):99-104.
80. İnci D. Yüksek ve düşük dereceli seröz over karsinomlarında survivin ve Her2/neu ekspresyonunun prognostik faktörler ve sağ kalım ile ilişkisi, Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Trakya, **2015**.
81. Buller RE, Anderson B, Connor JP, Robinson R. Familial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. **1993**; 51(2):160-6.
82. Camilleri-Broet S, Hardy-Bessard A, Le Tourneau A, Paraiso D, Levrel O, Leduc B, et al. HER-2 overexpression is an independent marker of poor prognosis of advanced primary ovarian carcinoma: a multicenter study of the GINECO group. *Annals of Oncology*. **2004**; 15(1):104-12.
83. Mayr D, Kanitz V, Amann G, Engel J, Burges A, Löhrs U, et al. HER-2/neu gene amplification in ovarian tumours: a comprehensive immunohistochemical and FISH analysis on tissue microarrays. *Histopathology*. **2006**; 48(2):149-56.
84. Cirisano FD, Karlan BY. The role of the HER-2/neu oncogene in gynecologic cancers. *J Soc Gynecol Investig*. **1996**; 3(3):99-105.
85. Rubin SC, Finstad CL, Wong GY, Almadrones L, Plante M, Lloyd KO. Prognostic significance of HER-2/neu expression in advanced epithelial ovarian cancer: a multivariate analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. **1993**; 168(1):162-9.
86. Rubin SC, Finstad CL, Federici MG, Scheiner L, Lloyd KO, Hoskins WJ. Prevalence and significance of HER-2/neu expression in early epithelial ovarian cancer. *Cancer*. **1994**; 73(5):1456-9.
87. Hengstler JG, Lange J, Kett A, Dornhöfer N, Meinert R, Arand M, et al. Contribution of c-erbB-2 and topoisomerase II α to chemoresistance in ovarian cancer. *Cancer Research*. **1999**; 59(13):3206-14.
88. Horm TM, Schroeder JA. MUC1 and metastatic cancer: expression, function and therapeutic targeting. *Cell Adhesion & Migration*. **2013**; 7(2):187-98.

89. **Auersperg N, Ota T, Mitchell G.** Early events in ovarian epithelial carcinogenesis: progress and problems in experimental approaches. *International Journal of Gynecologic Cancer*. **2002**; 12(6).
90. **Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, Cheek RL, Groelke J, He Q, et al.** Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecologic Oncology*. **2008**; 110(3):374-82.
91. **Feng H, Ghazizadeh M, Konishi H, Araki T.** Expression of MUC1 and MUC2 mucin gene products in human ovarian carcinomas. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. **2002**; 32(12):525-9.
92. **Maleki F, Rezazadeh F, Varmira K.** MUC1-Targeted Radiopharmaceuticals in Cancer Imaging and Therapy. *Molecular Pharmaceutics*. **2021**; 18(5):1842-61.
93. **Rachagani S, Torres MP, Moniaux N, Batra SK.** Current status of mucins in the diagnosis and therapy of cancer. *Biofactors*. **2009**; 35(6):509-27.
94. **Kondo K, Kohno N, Yokoyama A, Hiwada K.** Decreased MUC1 expression induces E-cadherin-mediated cell adhesion of breast cancer cell lines. *Cancer Research*. **1998**; 58(9):2014-9.
95. **Wang L, Ma J, Liu F, Yu Q, Chu G, Perkins AC, et al.** Expression of MUC1 in primary and metastatic human epithelial ovarian cancer and its therapeutic significance. *Gynecologic Oncology*. **2007**; 105(3):695-702.
96. **Engelstaedter V, Heublein S, Schumacher AL, Lenhard M, Engelstaedter H, Andergassen U, et al.** Mucin-1 and its relation to grade, stage and survival in ovarian carcinoma patients. *BMC Cancer*. **2012**; 12(1):1-9.
97. **Lazennec G.** Estrogen receptor beta, a possible tumor suppressor involved in ovarian carcinogenesis. *Cancer Letters*. **2006**; 231(2):151-7.
98. **Høgdall EV, Christensen L, Høgdall CK, Blaakaer J, Gayther S, Jacobs IJ, et al.** Prognostic value of estrogen receptor and progesterone receptor tumor expression in Danish ovarian cancer patients: from the 'MALOVA' ovarian cancer study. *Oncology Reports*. **2007**; 18(5):1051-9.
99. **Syed V, Zhang X, Lau KM, Cheng R, Mukherjee K, Ho SM.** Profiling estrogen-regulated gene expression changes in normal and malignant human ovarian surface epithelial cells. *Oncogene*. **2005**; 24(55):8128-43.

100. **Modugno F, Laskey R, Smith AL, Andersen CL, Haluska P, Oesterreich S.** Hormone response in ovarian cancer: time to reconsider as a clinical target? *Endocrine-Related Cancer*. **2012**; 19(6):255-79.
101. **Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, Jacobson JS, Hershman D, Neugut AI.** Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. **2005**; 103(11):2241-51.
102. **Liu JF, Hirsch MS, Lee H, Matulonis UA.** Prognosis and hormone receptor status in older and younger patients with advanced-stage papillary serous ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*. **2009**; 115(3):401-6.
103. **Sieh W, Kobel M, Longacre T, Bowtell D, deFazio A, Goodman MT, Hogdall E, Deen S, Wentzensen N, Moysich KB, et al.** Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: An ovarian tumor tissue analysis consortium study. *Lancet Oncol*. **2013**; 14:853-62.
104. **Lindgren P, Backstrom T, Mahlck CG, Ridderheim M, Cajander S.** Steroid receptors and hormones in relation to cell proliferation and apoptosis in poorly differentiated epithelial ovarian tumors. *International Journal of Oncology*. **2001**; 19(1):31-8.
105. **Gürsoy D.** Over karsinomlarında östrojen, progesteron reseptörü, C-erb B2, P53 VE BRCA1'in immünohistokimyasal ekspresyonu ve bunların prognostik önemi, Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin, **2014**.
106. **Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS.** World Health Organisation classification of tumours of the female reproductive organs, *International Agency for Research on Cancer*, **2014**; 1.
107. **Bassiouny D, Ismiil N, Dubé V, Han G, Cesari M, Lu FI, et al.** Comprehensive clinicopathologic and updated immunohistochemical characterization of primary ovarian mucinous carcinoma. *International Journal of Surgical Pathology*. **2018**; 26(4):306-17.
108. **Sieh W, Köbel M, Longacre TA, Bowtell DD, DeFazio A, Goodman MT, et al.** Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *The Lancet Oncology*. **2013**; 14(9):853-62.
109. **Lindgren PR, Cajander S, Bäckström T, Gustafsson J-Å, Mäkelä S, Olofsson JI.** Estrogen and progesterone receptors in ovarian epithelial tumors. *Molecular and Cellular Endocrinology*. **2004**; 221(1-2):97-104.
110. **Münstedt K, Steen J, Knauf AG, Buch T, von Georgi R, Franke FE.** Steroid hormone receptors and long term survival in invasive ovarian cancer. *Cancer*. **2000**; 89(8):1783-91.

- 111. Zhao D, Zhang F, Zhang W, He J, Zhao Y, Sun J.** Prognostic role of hormone receptors in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Gynecologic Cancer*. **2013**; 23(1).
- 112. Lee P, Rosen DG, Zhu C, Silva EG, Liu J.** Expression of progesterone receptor is a favorable prognostic marker in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. **2005**; 96(3):671-7.
- 113. Bakkaloğlu S.** Seröz over kanserlerinde östrojen ve progesteron hormon reseptör pozitifliği ve bu durumun hastanın sağkalımı üzerine etkisi, Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri, **2015**.