

T.C

EGE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Mine Hekimgil

**OVER YÜZEY EPİTEL TÜMÖRÜ OLGULARINDA ERCC1, FASCİN1, P53'ÜN
PROGNOSTİK DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Necmettin ÖZDEMİR

Dr. Kamuran Şekerzade

İZMİR 2015

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince ilgi ve desteğini hep üzerimde hissettiğim, bilgisi ve tecrübeleri ile hepimize ışık tutan, çalışkanlığı, disiplini, mesleğine olan sevgi ve saygısı ile bizlere ideal bir örnek olan Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Mine HEKİMGİL'e

Tüm asistanlık dönemimde her konuda yardım ve desteğini yanımda hissettiğim, sabır, ilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren değerli danışman hocam Prof. Dr. Necmettin ÖZDEMİR'e

Bilgi ve tecrübelerini özveri ile bize aktaran, bu mesleği öğrenmemizde sonsuz emekleri olan, donanımlı bireyler olarak yetişmemizi sağlayan tüm hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma,

Manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim, tezimin istatistiksel analizlerinde bana yardımcı olan Uzm. Dr. Banu YAMAN'a,

Tezimin istatistiksel analiz kısmının hazırlanmasındaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Aslı SÜNER'e

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteklerini gördüğüm ve birlikte çalışmaktan mutlu olduğum Süleyman Tosun başta olmak üzere, laboratuvar, arşiv ve idari bölüm görevlilerimize,

Yaşamımın her anında desteklerini yanımda hissettiğim, bana daima sevgi, huzur ve güven veren aileme,

Her zaman ve her konuda bana destek olan, varlığıyla hayatıma anlam katan biricik eşime,

Sonsuz teşekkür ve sevgilerimle

Ayrıca Ege Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Alt Komisyonuna projemize verdikleri destek nedeniyle teşekkür ederiz.

Dr. Kamuran ŞEKERZADE

İÇİNDEKİLER

Şekil dizini	iii-v
Tablo dizini	vi-vii
Grafik dizini	viii
Kısaltmalar	ix
Özet	x-xi
Abstract	xii-xiii
1. Giriş	1-2
2. Genel bilgiler	3-43
3. Gereç ve yöntem	44-48
4. Bulgular	49-73
5. Tartışma	74-87
6. Sonuçlar	88-91
7. Kaynaklar	92-99

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Normal tubal epitelin overe transferi	7
Şekil 2. Düşük dereceli endometrioid karsinom ve berrak hücreli karsinom gelişimi	8
Şekil 3. Seröz karsinogeneizde moleküler değişiklikler	9
Şekil 4. Nükleotid eksizyon tamir yolu	15
Şekil 5. Hücre siklusunun şematik gösterimi	18
Şekil 6. Seröz kistadenom/kistadenofibrom A. Papiller yapıyı döşeyen tek sıralı küboidal epitelyum B. Seröz kistadenofibrom	21
Şekil 7. Seröz Borderline Tümör A. Kompleks arşitektürde dallanmalar gösteren papiller yapılar B. Seröz kistadenom/SBT geçişi	23
Şekil 8. A. Seröz borderline tümörde mikroinvazyon B. Mikroinvaziv odakta sitokeratin pozitifliği	23
Şekil 9. A. Omentumda invaziv implant B. Tuba serozasında noninvaziv epitelyal implant	24
Şekil 10. Düşük dereceli seröz karsinom A. Düşük dereceli seröz karsinomda papiller arşitektür B. Nükleer özellikler	27
Şekil 11. A. Psammokarsinom B. Düşük dereceli seröz karsinomda psammomatöz kalsifikasyon	27
Şekil 12. Yüksek dereceli seröz papiller karsinom A. Geniş köprüleşmeler yapan papiller patern B. Belirgin nükleer atipi ve mitotik aktif hücreler	29
Şekil 13. Yüksek dereceli seröz karsinom A. Solid paternde izlenen yarık benzeri görünüm B. P53 diffüz ve güçlü pozitifliği	30
Şekil 14. A. İntestinal tipte müsinöz kistadenom B. Endoservikal tipte müsinöz kistadenom	31
Şekil 15. Müsinöz borderline tümör A. Goblet hücreleri içeren intestinal tip müsinöz borderline tümör B. Sellüler stratifikasyon ve nükleer atipi	32
Şekil 16. Müsinöz karsinom A. Ekspansil gelişim paterni B. Yüksek dereceli nükleer özellikler, epitelyal stratifikasyon ve mitotik hücreler	34
Şekil 17. Müsinöz karsinomda infiltratif patern	34
Şekil 18. İntestinal tip müsinöz karsinom A. Sitokeratin 7 pozitifliği B. Sitokeratin 20 pozitifliği	35

Şekil 19. A. Endometrioid kistadenom B. Endometrioid borderline tümör	36
Şekil 20. A. Endometrioid karsinomda ekspansil patern B. Yaygın skuamöz diferansiasyon	38
Şekil 21. A. Yüksek dereceli endometrioid karsinom B. Nükleer özellikler	38
Şekil 22. A. Endometrioid karsinomda vimentin pozitifliği B. Sitokeratin 7 pozitifliği	38
Şekil 23. Berrak hücreli borderline tümör	40
Şekil 24. A. Solid paternde berrak hücreli karsinom B. Hyalin globül yapıları ve berrak sitoplazmalı hücreler	41
Şekil 25. A. Berrak hücreli karsinomda tübülokistik patern B. Kistik yapıları döşeyen ‘kabara çivisi’ şeklinde hücreler	41
Şekil 26. A. Berrak hücreli karsinomda sitokeratin 7 pozitifliği B. WT1 negatifliği	41
Şekil 27. Mikst epitelyal tümör A. Edometrioid ve berrak hücreli karsinom birlikteliği B. Seröz ve endometrioid karsinom birlikteliği	42
Şekil 28. Az diferansiye karsinom A. Geniş nekroz alanı B. Belirgi atipi içeren mitotik aktivitesi yüksek neoplastik hücreler	43
Şekil 29. A. Adrenal dokusunda nükleer ERCC1 pozitifliği B. Dalak dokusunda sitoplazmik fascin1 pozitifliği	45
Şekil 30. A. Over yüzey epitelinde ERCC 1 pozitifliği B. Over stromasında fascin pozitifliği	46
Şekil 31. ERCC1 boyanma yoğunluğu A. Negatif B. 1(+) C. 2(+) D. 3(+)	47
Şekil 32. Fascin1 boyanma yoğunluğu A. Negatif B. 1(+) C. 2(+) D. 3(+)	47
Şekil 33. Silverberg Derece A. Derece 1 seröz papiller karsinom B. Derece 3 seröz papiller karsinom	52
Şekil 34. FIGO derece A. Derece 1 seröz papiller karsinom B. Derece 3 endometrioid karsinom	54
Şekil 35. A. Düşük dereceli seröz karsinom B. Yüksek dereceli seröz karsinom	55
Şekil 36. Omentumda over yüzey epitel karsinom metastazı	58
Şekil 37. İntratümöral lenfosit bulunan olgumuz	60
Şekil 38. A-B. Mitotik aktivitesi yüksek olgularımız	60
Şekil 39. Yaygın nekroz içeren seröz papiller karsinom olgumuz	61

Şekil 40. Psammomatöz kalsifikasyon	62
Şekil 41. Lenfovasküler invazyon	62
Şekil 42. Lenf nodülünde ovaryan karsinom metastazı	63
Şekil 43. ERCC1 kuvvetli ekspresyonu	65
Şekil 44. Fascin1 kuvvetli ekspresyonu	68



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. DSÖ' e göre FIGO evreleme sistemi	10
Tablo 2. Silverberg derecelendirme sistemi	11
Tablo 3. DSÖ 2014'e göre over tümörlerinin sınıflandırılması	19
Tablo 4. Epitelyal over tümörlerinin köken aldıkları hücre tipleri	20
Tablo 5. DSÖ 2014'e göre over yüzey epitel tümörlerinin sınıflandırılması	20
Tablo 6. İnvaziv ve noninvaziv implantların ayrımında morfolojik özellikler	24
Tablo 7. İmmunhistokimyasal değerlendirme yöntemi	46
Tablo 8. Histolojik tiplere göre Silverberg ve FIGO derecelendirme sistemi	50
Tablo 9. Tümör tipine göre evre dağılımları	51
Tablo 10. Histolojik tip - hastalıksız sağ kalım verileri	51
Tablo 11. Silverberg derecelendirme sistemi - sağ kalım verileri	53
Tablo 12. FIGO derecelemesinin tümör çapına göre dağılımı	54
Tablo 13. İkili derecelendirme sisteminin diğer derecelendirme sistemleri ile karşılaştırılması	55
Tablo 14. Kapsül rüptürü - sağ kalım verileri	56
Tablo 15. Bilateral olguların dağılımları	57
Tablo 16. Omentum metastazı - sağ kalım verileri	58
Tablo 17. Batın yıkama sıvısı - sağ kalım verileri	59
Tablo 18. Mitoz sayımının histolojik tipe göre dağılımı	60
Tablo 19. Dörtlü skrolama sisteminde histolojik tiplerin dağılımı	66
Tablo 20. Lenfovasküler invazyon - ERCC1 ekspresyon kuvveti ilişkisi	66
Tablo 21. Dörtlü skrolama sistemine göre lenf nodülü metastazı dağılımı	66

Tablo 22. Dörtlü skarlama sistemi - genel sağ kalım verileri	67
Tablo 23. İkili skarlama sistemi - yaş ilişkisi	68
Tablo 24. Dörtlü skarlama sistemi - yaş ilişkisi	69
Tablo 25. Dörtlü skarlama sistemine göre histolojik tiplerin dağılımı	69
Tablo 26. Dörtlü skarlama sistemi - ikili dereceleme sistemi verileri	69
Tablo 27. Histolojik tiplere göre p53 boyanması	71
Tablo 28. Kapsül rüptürü - p53 boyanma verileri	71
Tablo 29. Silverberg derece - p53 boyanma verileri	72
Tablo 30. P53 ekspresyonu - genel sağ kalım verileri	72

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. Yaş - genel sağ kalım eğrisi	49
Grafik 2. Olguların histolojik tipe göre dağılımı	50
Grafik 3. Tümör tipi - hastalıksız sağ kalım eğrisi	52
Grafik 4. Silverberg derece - sağ kalım eğrisi	53
Grafik 5. Kapsül rüptürü - hastalıksız sağ kalım eğrisi	56
Grafik 6. A. Bilateralite - genel sağ kalım eğrisi B. Bilateralite - hastalıksız sağ kalım eğrisi	57
Grafik 7. A. Lenf nodülü metastazı - genel sağ kalım eğrisi B. Lenf nodülü metastazı - hastalıksız sağ kalım eğrisi	64
Grafik 8. A. Evre - genel sağ kalım eğrisi B. Evre - hastalıksız sağ kalım eğrisi	65
Grafik 9. A. ERCC1 dörtlü skorlama - genel sağ kalım eğrisi B. İkili skorlama - genel sağ kalım eğrisi	67
Grafik 10. A. Fascin1 dörtlü skorlama - sağ kalım eğrisi B. İkili skorlama - sağ kalım eğrisi	70
Grafik 11. A. P53 ekspresyon- genel sağ kalım eğrisi B. Hastalıksız sağ kalım eğrisi	73

KISALTMALAR

Excision repair cross-complementation group 1	ERCC1
Nükleotid Eksizyon Tamir Yolağı	NETY
Xseroderma pigmentosum	XP
Hereditör Non Polipozis Kolorektal Kanseri Sendromu	HNPCC
International Federation of Gynecology and Obstetrics	FIGO
Dünya Sağlık Örgütü	DSÖ
Siklin bağımlı kinaz	SBK
Seröz borderline tümör	SBT
İmmünohistokimyasal son skor	İHK-s

ÖZET

Over kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen 6. kanser olup, kansere bağlı ölümlerde 7. sırada bulunmaktadır. Over yüzey epitel tümörleri, morfolojik olarak oldukça heterojenik bir yapıya sahip olup, tanı esas olarak morfolojik ve immunhistokimyasal veriler doğrultusunda konulmaktadır.

Bu çalışmada 1999-2007 yılları arasında adjuvan tedavi alan over yüzey epitel tümörü tanısı almış olgulardan uygun olanlarında immunhistokimyasal yöntem ile ERCC1 ve fascin1 ekspresyon düzeyleri ve tanı koyma anında uygulanmış p53 ekspresyon düzeyi değerlendirilmiş; morfolojik, klinik parametreler ve bu bulguların birbirleri ile korelasyonu araştırılmıştır.

Çalışmada olguların ortalama yaşı 52,5 olarak saptanmıştır. 92 olgudan 42 olgu (%45,7) seröz, 18 olgu (19,6) endometrioid, 8 olgu (%8,7) müsinöz, 6 olgu (%6,5) berrak hücre morfolojisinde olup; 4 olgu (%4,3) az diferansiye, 14 olgu (%15,2) ise mikst tiptedir.

Over karsinomları oldukça kötü prognoza sahip tümörlerdir. Çalışmamızda 31 olgumuz hayatını kaybetmiştir. Ayrıca çalışmamızda literatürle uyumlu olarak Silverberg dereceleme sistemi, lenf nodu metastazı, omentum metastazı, pozitif batın yıkama sitolojisi ile sağ kalım arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Silverberg derecesi bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır.

İmmunhistokimyasal olarak ERCC1 ekspresyonu ile prognostik faktörler ve sağ kalım ilişkileri anlamlı bulunmamıştır. Sıklıkla ileri evrede saptanan over tümörlerinde uygulanan adjuvan tedavinin sağ kalım sürelerini etkilediğini düşünmekteyiz. Ayrıca literatürde birçok çalışmada gen profilleri ve RNA düzeylerine göre değerlendirmeler yapılmış, fakat bizim çalışmamızda ERCC1 ekspresyonu için sadece immunhistokimyasal yöntem kullanılmıştır. Daha geniş serilerde, daha fazla klinik bilgi üzerine kurulu, moleküler yöntemlerin (RNA, DNA ve gen polimorfizmi analizleri) de kullanılabildiği bir çalışmada anlamlı sonuçlar elde edeceğimizi düşünüyoruz.

İmmunhistokimyasal olarak fascin1 ekspresyonu ile yaş arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak, histolojik tipler arasında seröz tümörlerde ekspresyon

yüksek bulunmuş, yüksek dereceli seröz karsinomlarda ise fascin1 ekspresyonu daha yüksek saptanmıştır. Fascin1 ekspresyonu ile sağ kalım ve prognostik faktörler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamasının over tümörlerindeki heterojenite ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

İmmunhistokimyasal olarak p53 ekspresyonu ile, Silverberg derecesi ve kapsül rüptürü ilişkileri anlamlıdır. Ayrıca seröz tümörlerde ekspresyon diğer tiplere göre daha yüksek bulunmuştur. P53 ekspresyonunun sağ kalım ile ilişkisiz bulunmasının, over tümörlerinde sıklıkla uygulanan adjuvan tedavi yöntemlerinin sağ kalımı etkilemesiyle ilgili olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda birçok morfolojik parametrenin prognozla güçlü ilişkisi dikkati çekmektedir. Silverberg derecesinin sağ kalımı öngörmedeki gücü ve tek bağımsız prediktif faktörümüz olması, FIGO derecesinden daha önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir. Morfolojik bulguların sağ kalımı öngörmedeki gücü literatürü destekleyen önemli bir sonucumuzdur. Prognozda yol gösterecek moleküllere yönelik yaptığımız analiz sonuçlarımızın anlamsız olmasının, adjuvan tedavi ajanlarının sağ kalımı etkilemesiyle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Klinik verilerin bütününe ulaşılabilen, ileri inceleme tekniklerini de içeren çalışmalara olan ihtiyacımız halen devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: over tümörleri, prognoz, ERCC1, fascin1, p53

ABSTRACT

Ovarian cancer is the 5th frequently seen cancer type in the World and is the 7th in line among the cancers causing death. Ovarian surface epithelial tumours morphologically have substantial heterogenic structure. So diagnosis is based on morphologic and immunohistochemical data.

In this study, expression of ERCC1, fascin1 and p53 by using immunohistochemical methods, morphological and clinical prognostic parameters and the relation of these features were examined in 92 patients who were diagnosed as ovarian surface epithelial carcinoma between 1999 – 2007. The patients were treated with chemotherapy consisting of platin and paclitaxcel after radical surgery.

In this study mean age was 52.5. Of the 92 cases 42 cases (45.7 %) were serous type, 18 (19.6%) endometrioid type, 8 (8.7%) mucinous type, 6 (6.5%) clear cell type, 4 (4.3%) undifferentiated and 14 (15.2%) mixed type.

Ovarian carcinomas are tumours that have substantially malignant prognosis. In this study 31 cases lost their lives. And also in our study, significant relation was found between survival and Silverberg grading system, lymph node metastasis, omental metastasis, positive peritoneal cytology similar with the literature. Silverberg degree was determined as independent prognostic factor.

No significant relation was found between the immunohistochemical expression of ERCC1 and prognostic parameters, survival. Ovarian tumours diagnosed most frequently at late stages, the application of adjuvant therapy in our opinion effects the survival period. Apart from this in the literature in many studies evaluations were made according to molecular studies but in our study for ERCC1 expression only immunohistochemical technique was used. In wider series of studies based on more clinical information, molecular techniques, we think we shall obtain more meaningful results from our studies.

As an immunohistochemical the relationship between fascin1 expression and age found to be meaningful. In accordance with the literature among the histological types in

serous tumours, expression was found to be high and in high degree serous carcinomas it was found to be even higher. We think that the fascin expression and survival period not being found meaningful may be due to tumour heterogeneity.

Immunohistochemically the relationship between P53 expression, Silverberg degree and rupture of the tumour capsule is meaningful. Apart from this in serous tumours expression was found to be higher comparing with other types. We think that the reason for P53 being found not related to survival is ovarian carcinomas being frequently applied of adjuvant therapy effecting the survival period.

In our study many morphological parameters, strong relationship with prognosis came to our attention. Silverberg degrees strength info seeing the staying alive and being the single independent predictive factor shows that it has a stronger place than FIGO degree. The strength of morphologic findings in foreseeing the staying alive is one of our results that support literature. We think that the reason of finding meaningless results from the analysis of leading molecules in prognosis is related with the effect of adjuvant chemotherapy in survival. Our necessity for studies that includes molecular examination techniques with complete clinical data is continuing.

Key words: ovarian carcinoma, prognosis, ERCC1, fascin1, p53

1. GİRİŞ

Over kanseri, Dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanserler arasında 6. sıradadır ve kansere bağlı ölümlerde 7. sırada bulunmaktadır [1]. Over kanseri jinekolojik malignitelerin ise %30'unu oluşturmaktadır ve jinekolojik malignitelere bağlı ölümlerin en sık nedenidir.

Over yüzey epitel tümörleri over tümörleri arasında en sık görülen gruptur. Morfolojik olarak oldukça heterojenik bir yapıya sahip olup, seröz, müsinöz, endometrioid, berrak hücreli, az diferansiye ve mikst tümörler olarak sınıflandırılmaktadır [2]. Bu tümörlerin farklı klinikopatolojik ve moleküler özellikleri doğrultusunda yeni bir sınıflama yapma ihtiyacı duyan Kurman ve Shih ovaryan karsinomları tip 1 ve tip II olarak ayırmıştır [3]. Tip 1 tümörler 'hudut tümör' olarak bilinen öncül lezyonlardan gelişen, yavaş büyüyen, düşük dereceli tümörler olup, KRAS, BRAF ve PTEN mutasyonları göstermektedir. Bu grupta düşük dereceli seröz ve endometrioid karsinom, müsinöz ve berrak hücreli karsinom yer almaktadır. Tip II tümörler ise hızlı büyüyen, agresif, öncül lezyonları tanımlanmamış ve P53 mutasyonu gösteren tümörlerdir. Bu grupta yüksek dereceli seröz ve endometrioid karsinom, az diferansiye tümörler yer almaktadır.

Over tümörlerinin karsinogenezinin daha iyi bir şekilde bilinebilmesi, yeni kemoterapötik ajanların ve prognostik faktörlerin tanımlanması için tümör biyolojisini daha iyi gösterebilecek proto-onkogen, onkogen, tümör süpresör gen ve DNA hasarı tamir genleri gibi parametrelerin belirlenmesine ihtiyaç vardır. Epitelyal over kanseri prognozuyla korele günümüzde çok sayıda biyolojik prognostik faktör belirlenmiştir. Epitelyal over karsinom tanısı alan hastaların ortalama %70'i tanı anında ileri evre olup FIGO evre III/IV'tür. Radikal cerrahi ve sonrası platinium-paklitaxel kombinasyonu gibi daha agresif tedaviler verilmesine rağmen 5 yıllık genel sağ kalım ortalama %30'dur [4]. Bu nedenle yeni prognostik belirleyicilerin ve tedaviye yönelik hedef ajanların araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) DNA tamir mekanizmalarından olan Nükleotid Eksizyon Tamir Yolağında (NETY) yer alan bir proteindir [5]. Bu mekanizmada 30'dan fazla protein ve gen yer almaktadır [6]. Bu mekanizmaya en son olarak XPF-ERCC1 heterodimeri katılmaktadır. Bu heterodimer hasarlı DNA'yı 5' bölgesinden kesen endonükleaz aktivitesine sahiptir. NETY mekanizmasının son

basamağında, hasarlı oligonükleotidin çıkarılmasıyla oluşan boşluk DNA polimeraz ile doldurulur ve ligaz ile bağlantı tamamlanır.

Yapılan çalışmalarda adjuvan kemoterapi alanlarda yüksek ERCC1 ekspresyonları platinum bazlı kemoterapiye direnç ile ilişkili bulunmuş olup, akciğer küçük hücreli dışı karsinomu, erken evre meme karsinomu ve özofagus karsinomlarında bu bulgu doğrulanmıştır [7, 8]. Tedavi görmemiş olgularda ise yüksek ekspresyon uzun sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir.

Tümör invazyonundaki mekanizmalardan birisi hücre motilitesinin güçlenmesidir [9]. Malign hücrelerin motilite davranışlarındaki değişiklikler için multiple aktin bağlayıcı proteinleri içeren aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi gereklidir. Aktin bağlayıcı proteinlerden birisi olan fascin, globüler bir proteindir ve F aktinin iyi sıralanmış paralel bantlara agregasyonunu sağlar [10]. Molekül ağırlığı 55kDa olan bu protein esas olarak normal mezenkimal, endotelyal, dendritik ve nöronal hücrelerde bulunur [11]. Normal epitelde çok düşük düzeyde eksprese olur. Hücrenin periferik mikofilament iskeletindeki değişikliklerde fascin genellikle bulunur ve malign fenotipin temelidir [9].

P53 kromozom 17p13'te yerleşim gösteren tümör baskılayıcı gendir ve p53 proteinini kodlar. P53 hücresel proliferasyon, apoptozis, ve farklılaşmanın düzenlenmesine katılan fosfoproteindir. DNA hasarında aktive olarak, hücre siklusunu G1 fazında durdurur ve DNA tamiri için zaman kazanmayı hedefler. Hasarın giderilemediği durumlarda ise hücreyi apoptoza yönlendirir. P53 gen mutasyonunda kontrolsüz hücre proliferasyonu olur [12]. P53 ekspresyonu yüksek dereceli seröz karsinomlarda ve az diferansiye karsinomlarda kötü prognozla ilişkili bulunmuş olmakla birlikte [13] bazı çalışmalarda p53 mutant tümörlerin paklitaksel ve sisplatin bazlı kemoterapiye daha iyi yanıt verdiği gösterilmektedir [14, 15]

Sonuç olarak bu çalışmada 1999-2007 yılları arasında over yüzey epitel tümörü tanısı ile adjuvan kemoterapi almış olgulardan uygun olanlarında immunhistokimyasal yöntem ile ERCC1 ve fascin1 ekspresyon düzeyleri ve tanı anında uygulanmış olan p53 ekspresyon düzeyi değerlendirilmiş, morfolojik, klinik parametreler incelenmiş ve bu bulguların birbirleri ile korelasyonu ve sağ kalıma etkileri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya genelinde over karsinomu en sık görülen kanser olup, kansere bağlı ölümlerde 7. sıradadır. Her yıl yaklaşık 204.000 yeni olgu tanı almakta ve 125.000 olgu ölmektedir [1]. Batı ülkelerinde ise daha sık görülmekte olup, kansere bağlı ölümden 4. sırada yer almaktadır. Avrupa kıtasında kadınlarda görülen kanserlerin %4'ünü oluştururken, jinekolojik kanserler arasında ise en sık ölüme neden olmaktadır. Amerika'da tahmini olarak 2010 yılında 21880 yeni olgu saptanmış ve yaklaşık 13850 vaka ex olmuştur [16].

Genel olarak endüstrileşmiş ülkelerde doğurganlık az olduğu için daha sık görülmektedir. Fakat istisna olarak Japon kadınlarda düşük doğurganlık olmasına rağmen görülme sıklığı da diğer endüstrileşmiş ülkelere göre daha düşüktür [17]. Etnik gruplar arasında belirgin farklılık görülmekte olup, örneğin Japon kadınlarda yaşam boyunca risk %0,45 iken İsviçreli kadınlarda %1,7'dir. Beyaz kadınlarda siyah kadınlara göre risk daha fazladır. Asyalı kadınlar diğer beyaz kadınlara göre %48 oranında daha düşük ölüm oranına sahiptir. İsrailli kadınlar arasında, Yahudi olanlarda Yahudi olmayanlara göre risk 8 kat daha fazladır ve Yahudi kadınların 1/40'inde BRCA 1 mutasyonu vardır.

Over kanserlerinin büyük kısmı sporadiktir. Olguların sadece %5-10'u aileseldir. Amerika Birleşik Devletleri'nde aile hikâyesi olmayan bir kadında tüm yaşamı boyunca over kanseri gelişme riski %1,4-1,8 iken, aile hikâyesi olan bir kadında bu risk %9,4'tür [18].

Türkiye'de ise her yıl yaklaşık 3.800 yeni vaka tanı almakta olup, yaklaşık %50 vaka hayatını kaybetmektedir [19].

2.2. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.1. YAŞ

Over kanser riski yaşla birlikte artar. Over kanserinin izlendiği ortalama yaş grubu 60, ortalama ölüm yaşı ise 71'dir [17]. Birçok çalışma yaşın bağımsız faktör olduğunu göstermiştir [20]. Genç yaşta, düşük dereceli erken evre tip 1 tümörler daha yüksek oranda

görülmektedir. Yaşlı hastaların ise performansı daha düşük olup, komorbiditeleri daha yüksek ve kemoterapiye cevapları daha düşük olmaktadır [17].

2.2.2. REPRODÜKTİF FAKTÖRLER

Elde edilen kanıtlar reproduktif faktörlerin over kanser riski için önemli olduğunu göstermektedir. Kanıtlanmış koruyucu faktörler arasında artmış doğurganlık ve oral kontraseptif kullanımı vardır. Erken menarş ve geç menopoz önemli risk faktörleridir [21]. Hamilelik endometrioid ve berrak hücreli karsinomda, seröz karsinoma oranla daha güçlü koruyucu etkiye sahiptir [22]. Histerektomi, tubal ligasyon ve salpingooferektomi cerrahi yünden koruyucu faktörlerdir [17].

2.2.3. OVULASYON VE HORMONAL FAKTÖRLER

Over kanserinin etiyolojisinde sıklıkla bahsedilmiş olan hormonal mekanizma devamlı ovulasyon hipotezidir. Bu hipoteze göre ovulasyon, over yüzey epitelinde travmaya ve sonrasında proliferasyonu uyarmaya neden olmakta bu durum devam ettikçe de aktif proliferasyon epitelin malign transformasyonuna neden olmaktadır. Bu hipotezi epidemiyolojik gözlemler desteklemektedir. Gonadotropin hipotezi ise devamlı ovulasyon hipotezine göre daha az kabul görmüş olup, yüksek hormon seviyesinin kanser riskini arttırdığını savunmaktadır. Ancak, günümüzde overyan karsinogeneze bilinen aydınlatılmış hormonal mekanizma yoktur [17].

2.2.4. İNFLAMASYON

İnflamasyon over karsinogenezinde önemli rol oynamaktadır. Ovulasyon nedenli yüzey hasarı, retrograt menstruasyon nedenli salpenjit ya da vajen yoluyla uterus kaviteye yabancı cisim konması inflamasyonun potansiyel tetikleyicileridir [17].

2.2.5. AİLE HİKÂYESİ

Aile hikâyesi over kanseri için en önemli risk faktörüdür. Herediter over kanserinin büyük kısmı BRCA genlerindeki mutasyonlar yüzünden ortaya çıkar. Olguların 2/3'ü 17q kromozomundaki BRCA 1 gen mutasyonu ve 1/3'ü 13q kromozomundaki BRCA 2 mutasyonu ile ilişkilidir. BRCA 1 ve BRCA 2 genleri DNA tamiri, hücre siklus kontrol noktalarının denetimi ve kromatin yeniden şekillenmesi gibi önemli görevlerde yer alan proteinlerin kodlanmasında görevlidir [23]. Diğer yandan Herediter Non Poliposis Kolorektal Kanser sendromunun (HNPCC) (Lynch II sendromu) bir parçası olarak over kanserine sahip olgularda DNA mismatch tamir genlerinde mutasyon vardır [24].

Over kanserine genetik yatkınlığın 3 ana tipi tanımlanmıştır. Bunlar organ spesifik over kanseri, herediter meme/over kanseri ve herediter non-polipozis kolorektal kanseri (HNPCC, Lynch II sendromu) dir.

Organ spesifik over kanseri, hastanın 1. ve 2. derece akrabalarından, 2 ya da daha fazlasında over kanserinin görülmüş olması şeklinde tanımlanmıştır. Bunlarda yaşam boyu over kanser riski normal popülasyona göre ortalama 3 kat daha fazladır [17].

Herediter meme ve over kanseri BRCA 1 ya da BRCA 2 mutasyonu ile ilişkilidir. BRCA 1 ya da BRCA 2 mutasyonu taşıyan hastalarda 70 yaşına kadar over kanseri gelişme riski sırasıyla %40 ve %18'dir [25].

Over kanseri gelişiminde artmış risk otozomal dominant geçişli olan HNPCC hastalarında da gösterilmiştir ve over kanserlerinin %2'sini oluşturur. Bu sendrom polipozis olmaksızın kolon kanseri, endometrial karsinom ve daha az sıklıkla overi de içeren diğer organlardan gelişebilen artmış kanser riski ile ilişkilidir [17].

Ailesel over kanserleri daha genç yaşta görülür. Örneğin BRCA 1 mutasyonu olan hastalarda over kanseri 53 yaş civarında, HNPCC'li hastalarda ise 40 yaş civarında görülmektedir.

2.2.6. DİĞER RİSK FAKTÖRLERİ

Diğer risk faktörleri için birçok çalışma yapılmıştır, ancak over kanser gelişim riski ile ilişkili yetersiz ya da zayıf ilişki tespit edilmiştir. Vücut kitle oranı, ilk çocuk doğurma yaşı, emzirme, kilo, diyet, sigara içimi, çocuklukta geçirilen viral enfeksiyonları radyasyon gibi parametreler üzerinde çalışılmıştır. Kırk dokuz bin kadının dâhil olduğu bir çalışmada postmenopozal kadınlarda yağdan fakir diyetin over kanser riskini azalttığı görülmüştür [26].

2.3. MORFOLOJİK VE MOLEKÜLER PATOGENEZ

Ovaryan karsinogenez iki ana fazdan oluşmaktadır; malign trasformasyon ve peritoneal disseminasyon. Son zamanlara kadar bazı araştırmacılar tümör tipini dikkate almaksızın (örneğin; seröz, müsinöz, endometrioid veya berrak hücreli) malign transformasyonun benign-borderline-malign şeklinde adım adım geliştiği şekline inanmaktaydılar. Hücre ve moleküler biyoloji literatüründeki birçok çalışma üst üste

konularak ovaryan karsinogenezis olayını aydınlatmaya yönelik girişimlerde bulunulmuş, esas farklılığın tümörlerin histolojik tipinde olduğu ortaya konmuştur [17].

Klinikopatolojik ve moleküler verilerin desteği doğrultusunda ovaryan karsinogenezini açıklamaya yönelik, Kurman ve arkadaşları tarafından yeni bir sınıflama geliştirilmiştir [3, 27-29]. Bu modelde over yüzey epitel tümörleri tip 1 ve tip 2 olarak iki gruba ayrılmıştır. Tip 1 ve tip 2, özellikle tümörjenik yollara atfen söylenmiş olup, histopatolojik tanısal terimler değildir. Özellikle moleküler değişiklikler üzerinden gelişmeye devam eden bu sınıflama, morfolojik yönden benzerlik gösteren bazı tümörlerin moleküler özelliklerinin farklı olmasıyla daha açık bir şekilde ayırım yapılmasını sağlamaktadır.

Tip 1 tümörlerde, sıklıkla KRAS, BRAF, PIK3CA, ERBB2, PTEN ve CTTNB1 (beta katenin) gibi gen mutasyonları bulunmaktadır. Borderline seröz ve müsinöz tümörler kistadenomdan gelişmekte iken, atipik proliferen endometrioid ve berrak hücreli tümörler ise tipik endometrial kist ve endometrioizisten gelişmektedir [30].

Tip 2 tümörlerin %75'inden fazlasında p53 mutasyonu görülmektedir ve büyük kısmını yüksek dereceli seröz karsinomlar oluşturmaktadır. Bu tümörlerin de intraepitelyal karsinomdan geliştiği ve prekürsör lezyonunun da tubal fimbria olduğu savunulmaktadır [27].

2.4. HİSTOPATOLOJİK PREKÜRSÖR LEZYONLAR

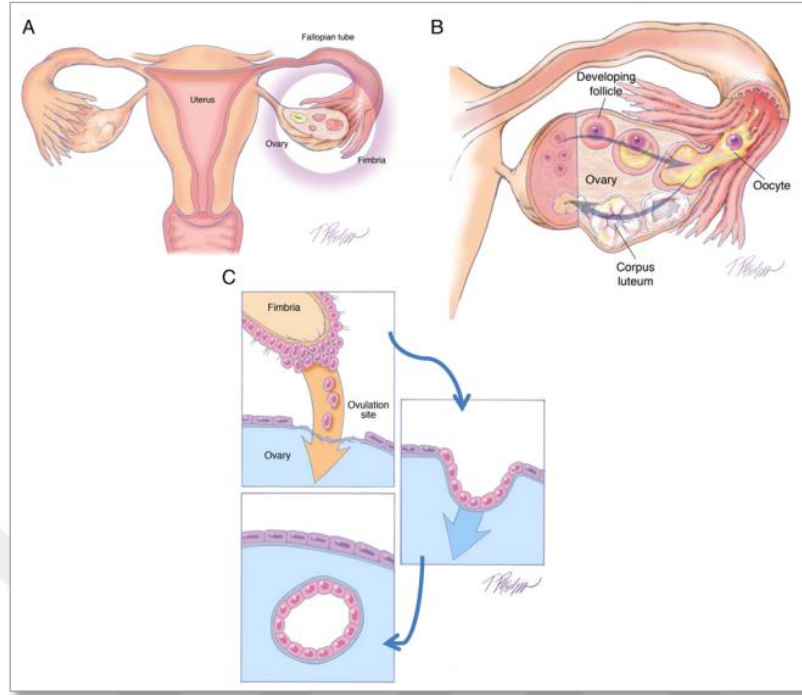
2.4.1. YÜZEY EPİTELYAL DİSPLAZİ

Araştırmacılar karsinoma yakın yüzey epitelinde birçok çalışma yapmış, atipik nükleer özellikler ve selülariteden dolayı 'ovaryan displazi' antitesini tanımlamışlardır. Fakat bu alanların karsinoma komşu odaklarda ya da karşı overde olması ve çalışmaların çoğu belirli bir grup araştırmacı tarafından yapıldığı için bu durum doğrulanamamıştır [17].

2.4.2. YÜZEY EPİTELYAL İNKLÜZYON

Overin yüzeyel korteksinde tek sıralı yassı ya da kübik epitle örtülü basit bez ya da kistler bulunmaktadır. Bu yapılar yüzey epitelyal ya da kortikal inklüzyonlar olarak adlandırılır. Inklüzyonların orjini tam olarak bilinmese de ovulasyon sırasında hasara uğramış yüzey epitelinden kaynaklandığı düşünülmektedir, fakat bununla ilgili kanıt azdır [3, 31]. Mantıklı olarak inklüzyon kistlerinin kökeni tubal fimbria epiteli olabilir. Ovulasyon sırasında

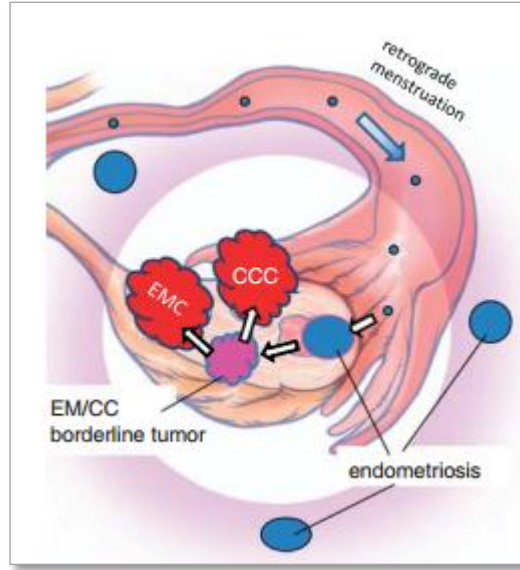
bozulan over yüzey epitelinden normal tubal hücreler fimbriadan kopup, over içine implante olabilir ve bu inklüzyon kistlerini oluşturabilir (Şekil 1) [3].



Şekil 1. Normal tubal epitelin overe transferi. **A.** Ovulasyon döneminde fimbria over yüzeyini sarar. **B.** Ovulasyon anında over yüzeyi rüptüre olur ve oosit fimbriaya atılarak transfer olur. **C.** Tubal epitelium hücreleri koparak, over yüzeyinin açılan bölgesinden içeri implante olur ve bu hücreler zamanla inklüzyon kistlerini oluşturur [21].

2.4.3. ENDOMETRİOZİS

Over karsinomu prekürsörlerinin büyük kısmı bilinmese de, endometriozis en iyi tanımlanmış prekürsör lezyondur. Çünkü endometriozis zemininden gelişen karsinomlar yavaş büyüyen Tip 1 tümörlerdir. Endometriozis over kanserlerinin %20'si ile ilişkilidir. Bu grupta düşük dereceli endometrioid karsinom, berrak hücreli karsinom, nadiren de müsinöz karsinom bulunmaktadır [32] (Şekil 2). Endometriozis vakalarının yaklaşık %0,3-3'ünde karsinom gelişimi olduğu saptanmış, özellikle de ovaryan endometriozislerde (%5), ekstraovaryan endometriozislere (%1) göre karsinom gelişim riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır [33].



Şekil 2. Düşük dereceli endometrioid karsinom ve berrak hücreli karsinom gelişimi. Retrograd menstruasyon sonucunda endometrial dokunun over yüzeyine implantasyonu ve sonrasında karsinom gelişimi görülmektedir [3].

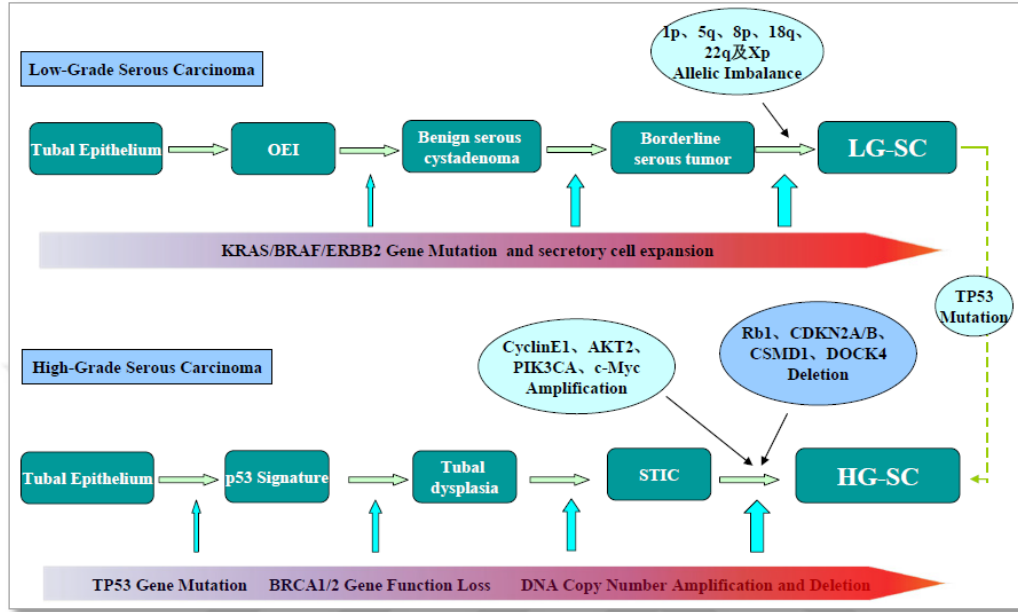
2.4.4. BENİGN VE ATİPİK PROLİFERATİF NEOPLAZİLER

Benign over tümörleri tespit edildikleri anda kesin tanı için tamamen çıkarıldıklarından doğal süreçleri gözlenemeyebilir. Buna rağmen karsinomların içinde benign alanların görülmesi ve son dönemdeki moleküler çalışma verileri birlikte değerlendirildiğinde, borderline tümörlerin, Tip 1 tümör grubunda olan düşük dereceli seröz, endometrioid ve müsinöz karsinomların prekürsör lezyonları olduklarını kuvvetle desteklemektedir [17].

2.4.5. SERÖZ TUBAL İNTRAEPİTELYAL KARSİNOM

Son zamanlarda BRCA mutasyonu nedeni ile yapılan profilaktik salpingoofektomi materyallerinin artışı ile yapılan incelemeler sonucunda yüksek dereceli seröz karsinomların tubal fimbriadan kaynaklandığı ileri sürülmüştür [34]. İlk transformasyon tubal sekretuar hücrelerden kaynaklanmaktadır [35]. Ayrıca tubal intraepitelyal karsinomlarda, yüksek dereceli seröz karsinomlarda olduğu gibi P53 mutasyonunun gösterilmesi bazı seröz karsinomların tubal fimbria kökenli olduğu görüşünü desteklemektedir [17]. Ayrıca normal görünümlü tubal hücrelerde P53 ekspresyonu varlığı “P53 imzası” olarak tanımlanmaktadır [36]. Bu özellikle tubal sekretuar hücrelerde gösterilmiştir. P53 imzasının premalign olduğu kesin olarak ortaya konamamış olmakla birlikte, benign durumlarda DNA hasarına bağlı gelişen P53 overekspresyon da olabileceği söylenmektedir [37] (Şekil 3).

Ovaryan seröz karsinogenezde fimbrianın önemi son zamanlardaki çalışmalarda fimbrial epitelle periton birleşme yeri şeklinde tanımlanmaktadır. Bazı tümörlerin karsinogenezinde sıcak nokta olarak bilinen gastroözefageal bileşke, anorektal bileşke gibi fimbrio-peritoneal bileşke de seröz karsinom gelişiminde önemlidir [38].



Şekil 3. Seröz karsinogenezde moleküler değişiklikler [38].

2.5. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Over karsinomlarında, hızlı büyümesinin ve erken bulgu vermemesinin doğrudan bir sonucu olarak, prognoz kötüdür. Toplam sağ kalım oranı 5 yılda yaklaşık %35, 10 yılda yaklaşık %28, 25 yılda yaklaşık %15'tir [21].

2.5.1. EVRE

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) evreleme sistemi ovaryan karsinom prognozunu belirlemede en önemli göstergedir (Tablo 1). Diğer olası prognostik faktörler evreyle karşılaştırıldığında çok az öneme sahiptir [17]. Yapılan pek çok çalışmada evre, over kanserlerinde en önemli prognostik faktör olarak saptanmış, evre arttıkça toplam yaşam süresi ve hastalıksız sağ kalım sürelerinin azaldığı gösterilmiştir [39].

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2014’e göre FIGO Evreleme Sistemi [2]

TNM	FIGO	
TX		Primer tümör değerlendirilemedi
T0		Primer tümör kanıtı yok
T1	I	Tümör overlere sınırlı
	T1a	IA Tümör bir overe sınırlı kapsül intakt. Over dış yüzünde tümör yok ve asit ya da peritoneal yıkamada malign hücre yok
	T1b	IB Tümör iki overe sınırlı, kapsül intakt. Over dış yüzünde tümör yok ve asit ya da peritoneal sıvıda malign hücre yok.
	T1c	IC Tümör bir veya her iki overe sınırlı
	T1c1	IC1 Cerrahi sonucu tümör hücrelerinde dökülmesi
	T1c2	ICII Cerrahi öncesi kapsül rüptüre ya da over/tuba yüzeyinde tümör var
	T1c3	IC3 Malign hücreler asit ya da peritoneal yıkamada pozitif
T2	II	Tümör bir veya iki overi tutmuş, ancak pelvik yayılım var
	T2a	IIA Uterus ve/veya tüplere yayılım, ve/veya implant var
	T2b	IIB Diğer pelvik intraperitoneal organlara yayılım
T3/N1	III	Tümör overlere ve/veya tüplere sınırlı veya primer peritoneal karsinom (sitolojik/histolojik olarak pelvis dışında peritonea yayılım); ve/veya retroperitoneal lenf nodlarına metastaz
	N1	IIIA1 Yalnızca retroperitoneal lenf nodu metastazı
	N1a	IIIA1i 10 mm’e kadar metastaz
	N1b	IIIA1ii 10mm’ den daha büyük metastaz
	T3a	IIIA2 Mikroskobik ekstrapelvik peritoneal yayılım (retroperitoneal lenf nodu metastazı ile/olmadan)
	T3b	3B Makroskobik peritoneal metastaz, en büyük çapı 2 cm (retroperitoneal lenf nodu metastazı ile/olmadan)
	T3c	3C Makroskobik peritoneal metastaz, 2 cm’ den büyük (retroperitoneal lenf nodu metastazı ile/olmadan)
M1	4	Uzak organ metastazı, peritoneal metastaz dışında
M1a	4A	Plevral sıvıda malign hücre pozitif
M1b	4B	Parankimal metastaz ve ekstraabdominal organ metastazı (inguinal lenf nodu ve abdominal kavite dışındaki lenf nodlarını içerir)

2.5.2. HİSTOLOJİK DERECE VE HÜCRE TİPİ

Karsinomlarda tümör derecesi sağ kalım ile yakından ilişkilidir, fakat buradaki problem standart bir dereceleme sistemi olmamasıdır. Çoğu çalışmada yapısal patern, nükleer

atipi ve mitoz sayısı gibi kriterlerin değişik kombinasyonlarından oluşan dereceleme sistemi kullanılmıştır [21]. Son dönemde geniş hasta grubunda yapılan çalışmalarda histolojik derecenin multivariate analizinde bağımsız prognostik gösterge olduğu belirtilmiştir [40].

FIGO dereceleme sisteminde yapısal patern temel alınarak glandüler veya papiller yapıların solid tümöre oranı esas alınmıştır [41]. Fakat prognozla korelasyon bulunmamıştır.

Derece 1: solid tümör oranı %5'in altındadır.

Derece 2: solid tümör oranı %5-50 arasındadır.

Derece 3: solid tümör oranı %50'in üzerindedir.

Silverberg grubu yapısal patern, nükleer atipi ve mitoz sayısını değerlendiren üçlü bir derecelendirme sistemi önermişlerdir (Tablo 2). Daha sonra yapılan geniş çaplı çalışmalarda meme karsinomundaki derecelendirme sisteminin bir modifikasyonu olan bu sistemin iyi bir prognostik faktör olduğu kabul edilmiştir [42, 43].

Tablo 2. Silverberg derecelendirme sistemi

Skor	Baskın yapısal patern	Sitolojik atipi	10 BBA' da mitoz
1	Glandüler	Hafif	0-9
2	Papiller	Orta	10-24
3	Solid	Şiddetli	≥ 25

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

Seröz karsinomların derecelendirilmesinde üçlü derecelendirme sistemi yerine düşük ve yüksek dereceli olarak ayrılan ikili dereceleme kullanımı tercih edilmektedir. Malpica ve arkadaşları tarafından seröz karsinomların derecelenmesi için önerilen mitoz sayısı ve nükleer atipi kriterlerinden oluşan ikili dereceleme sistemi prognoz ile korele bulunmuş ve üçlü dereceleme sistemi ile karşılaştırıldığında derece 2 tümörlerinin büyük oranda yüksek dereceli olduğu saptanmıştır. Malpica ve MD Anderson Cancer Center (MDACC) tarafından önerilen ikili derecelendirme sisteminde ayırım şu şekilde yapılmaktadır.

Düşük derece: hafif-orta derece nükleer atipi ve <12 mitoz/10BBA

Yüksek derece: belirgin nükleer atipi ve >12mitoz/10BBA

Mikroskopik alt tip histolojik dereceye göre prognoz açısından daha az öneme sahiptir [44]. Silverberg yaptığı çalışmada önemli bir noktaya değinmiş olup, histolojik derecenin alt

tipe göre hasta sağ kalımı tahmininde daha az öneme sahip olduğunu (özellikle az diferansiye ise), fakat tedaviye cevabın tahmininde ve hatta hangi kemoterapötik ajanın gerekliliğine yönlendirmede ise daha değerli olduğunu ortaya koymuştur [21, 45].

Berrak hücreli karsinomlar hariç ovaryan karsinomların büyük bir bölümünde histolojik alt tip bağımsız bir prognostik faktör değildir. Fakat son dönemdeki çalışmalarda ileri evre endometrioid karsinomların aynı evredeki seröz karsinoma göre daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir [46, 47].

2.5.3. YAŞ

Genç hastaların prognozu daha iyidir, çünkü bu hasta grubunda genelde borderline, iyi diferansiye veya evre 1 tümör görülmektedir [21]. Yapılan başka bir çalışmada evre 3 ve 4 over karsinomlu hastalar ≥ 50 yaş ve < 50 yaş şeklinde iki grup halinde değerlendirilmiş; 50 yaş altı grubun prognozunun daha iyi olduğu gösterilmiştir [48]. Şunu da unutmamak gerekir ki yaşlı hastalarda prognozu etkileyen birçok ek hastalık bulunmakta ve bu grup geç tanı aldığı için ileri evrede saptanmakta ve agresif tedaviler daha az verilebilmektedir.

2.5.4. PERİTONEAL SIVI SİTOLOJİSİ

Over kanseri evrelemesinde rutin olarak uygulanmaktadır. DSÖ 2014 sınıflamasında peritoneal yıkamada malign hücre varlığı T1c3 olarak değerlendirilmektedir ve prognozu T1a ve T1b' den kötüdür. Ayrıca periton sitolojisi pozitif olan T3 olguların prognozu negatif olanlardan daha kötü saptanmıştır [17].

2.5.5. SERUM CA 125 SEVİYESİ

Serum CA 125 seviyesi hastaların ilk değerlendirmesinde ve rekürren hastalığın takibinde önemli yere sahiptir [17]. CA 125 seviyesindeki değişiklikler kemoterapi cevabını tahmin etmede kullanılabilir ve yaklaşık 60 gün içinde relapsı gösterir [49]. Her ne kadar CA 125 seviyesi kötü prognozu gösterebilse de postoperatif CA 125 seviyesinin prognostik anlamı daha fazladır [50].

2.5.6 KAPSÜL RÜPTÜRÜ

Bu intraoperatif komplikasyonun sağ kalımı etkilediğine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır. T1 berrak hücreli karsinomları içeren bir çalışmada intraoperatif rüptür olan 1c grubu ve 1a grubu arasında prognostik anlamı bir fark saptanmamıştır. Ancak 1c

grubunda preoperatif rüptürü bulunan ya da pozitif batın yıkaması ve yüzey tutulumu bulunan olguların, intraoperatif rüptürü bulunan 1c olgulara ve aynı evredeki berrak hücreli olmayan olgulara göre daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir [51].

2.5.7. REZİDÜ TÜMÖR HACMİ

Cerrahiye takiben rezidü tümör hacmi önemli bir prognostik faktördür. FIGO evre 3c ve evre 4 hastalarda rezidü tümör hacmi ve sağ kalım arasında ters orantı saptanmıştır [17].

2.5.8. DNA PLOİDY

Flow sitometri yöntemiyle yapılan DNA analizi çalışmalarında görülmüştür ki aneuploid tümörler, diploid tümörlere göre çok daha agresif davranış göstermektedir [21].

2.5.9. PSAMMOM CİSİMLERİ

Bu yapıları içeren seröz tümörlerin prognozu daha iyi bulunmuştur. En güzel örneği de borderline tümörlerden farklı davranış göstermeyen psammokarsinomdur [52].

2.5.10. İNTRATÜMÖRAL T HÜCRELERİ

Tümörü infiltre eden T hücrelerinin ileri evre over kanserlerinde daha iyi sonuçla ilişkili olduğu öne sürülmüştür [53].

2.5.11. TÜMÖR ANJİYOGENEZİ

Peritümöral damar yoğunluğunun fazla olmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [21].

2.6. TÜMÖR İLE İLİŞKİLİ BİYOLOJİK BELİRTEÇLER

Over tümörlerinin karsinogenezinin daha iyi bilinebilmesi, yeni kemoterapötik ajanların ve prognostik faktörlerin tanınmlanması için tümör biyolojisini daha iyi gösterebilecek proto-onkogen, onkogen, tümör baskılayıcı gen, DNA tamir genleri gibi parametrelerin belirlenmesine ihtiyaç vardır. Over epitelyal tümörleri ile ilgili günümüzde çok sayıda biyolojik prognostik faktör belirlenmiştir [54].

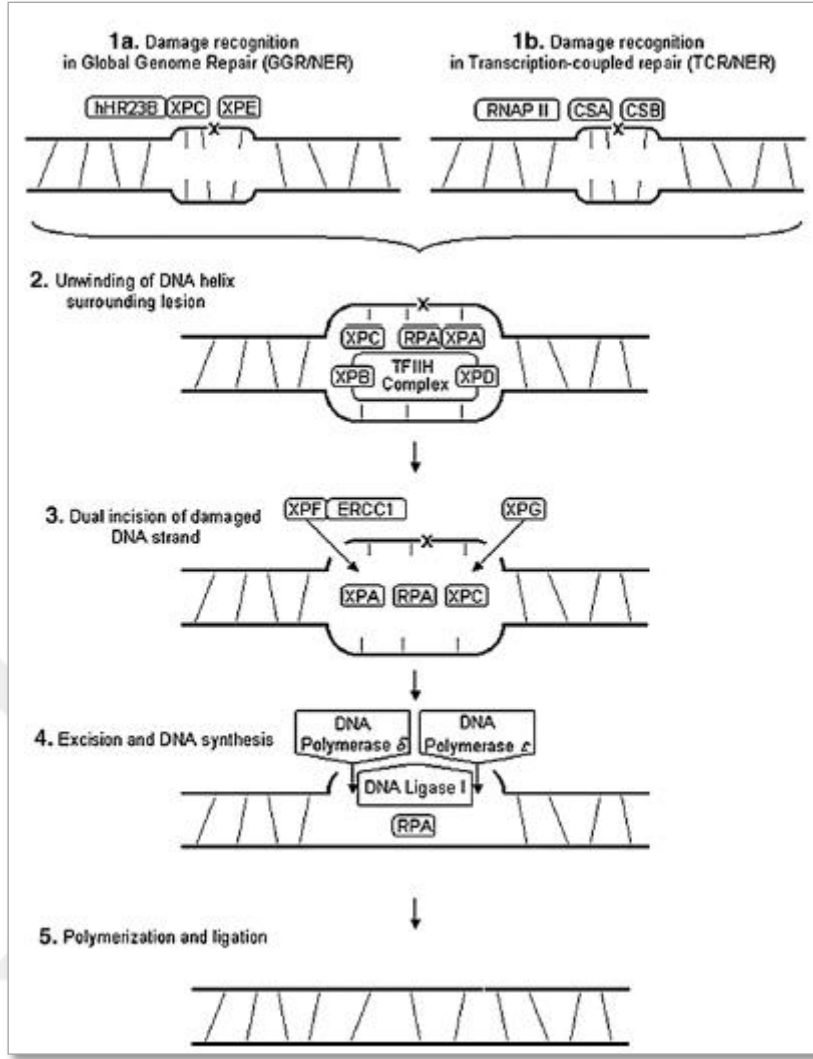
2.6.1. ERCC1

Excision repair cross-complementation group1 (ERCC1) DNA tamir mekanizmalarından biri olan NETY'da yer alan, kromozom 19q13.2'de lokalize ve yaklaşık 32,5 kDa ağırlığında bir proteindir [5]. NETY'da 30'dan fazla protein ve gen yer almaktadır [6].

NETY, DNA helikal yapısında değişiklikler yapıp replikasyon ve transkripsiyona engel oluşturan lezyonların tamirinde rol alır. En sık rastlanılanlar UV ışın, aril amin karsinojenler, aromatik hidrokarbonlar ve sisplatinin oluşturduğu lezyonlardır [55]. NETY, DNA hasarının tanınması, sınırlanması, heliksin açılması, lezyonun eksizyonu, eksize edilen bölgenin tekrar sentezi ve DNA'ya ligasyonunu içeren basamaklardan oluşur.

DNA hasarı Kseroderma Pigmentosum C (XPC) / HhrII3b kompleksi tarafından tanındıktan sonra, hasarlı alana XPB, ERCC2 (XPD) ve ERCC5 (XPG) gelir. XPB ve XPD bir transkripsiyon faktör bileşenidir ve helikaz aktivitesine sahiptir. XPA proteini ile hasar doğrulanır. Yapı spesifik endonükleazlardan ERCC4, kendi katalitik partneri olan ERCC1 ile XPF-ERCC1 heterodimerinin oluşturulmasında etkindir. Bu heterodimer ve XPG hasarlı DNA'yı sırasıyla 5' ve 3' bölgelerinden kesen endonükleazlardır. NETY'nın son basamağında, hasarlı oligonükleotidin çıkarılmasıyla oluşan boşluk DNA polimeraz ile doldurulur ve ligaz ile bağlantı tamamlanır [56] (Şekil.4).

Platinum bazlı kemoterapötik ajanlar (sisplatin ve karboplatin) over karsinomlarında ileri evre hastalarda kullanılan en etkili tedavi yöntemidir. Bu ilaçların antitümöral aktivitesi DNA ile oluşturdukları eklenti ürünlerinden kaynaklanmaktadır. Bu ürünler DNA helikal yapısında bozulmalar sonucu DNA replikasyonunun inhibisyonuna neden olmaktadır [57]. NETY, platinum bazlı ajanlarının oluşturduğu DNA eklentileri ürünlerini ortadan kaldırmada en etkili tamir mekanizmasıdır. Bu noktada en etkili tamir geni ERCC1'dir. Çalışmalarda bağımsız prognostik faktör olduğu öne sürülmektedir. Protein düzeyinin tedavi almayanlarda dokuda yüksek olması iyi prognoz göstergesidir. Ancak DNA hedefli platinum bazlı tedavilerde yüksek ERCC1 düzeyi düşük ilaç yanıtıyla ilişkili bulunmuştur. Bu durumun ilacın yarattığı DNA hasarının ERCC1 tarafından tamir edilmesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Tedavi seçiminde ERCC1 düzeyi göz önüne alınmalıdır [58-61].



Şekil 4. Nükleotid Eksizyon Tamir Yolağı [56]

2.6.2. FASCİN

Tümör invazyonundaki mekanizmalardan birisi hücre motilitesinin güçlenmesidir [9]. Normal epitelyal hücrelerde hareket kapasitesi sınırlıdır. Karsinom hücrelerinde ise, komşu dokuları invaze edebilmek için hücre-hücre, hücre-matriks adezyonlarının ortadan kaldırılması gerekmektedir [62]. Bu amaçla, ekstrasellüler matriks protezlerinin yapımının artması, hücre-hücre adezyonunu azaltmakta ve migrasyonu kolaylaştırmaktadır. Aktin filamanlarının organizasyonundaki değişiklikler de, hücre-hücre adezyonu, hücre-ECM adezyon reseptörleri bağlantılarında ve epitelyal hücrelerin migrasyon kapasitesinde oldukça önemli bir role sahiptir [63]. Normal epitelyal hücrelerde bulunan ezrin, alfa aktinin gibi belirli sitoskeletal proteinler karsinom hücrelerde upregüle olmakta ve metastaz kapasitesine katkı sağlamaktadır. Prognoz ve tedavi ilişkili yapılan incelemelerde, normal epitelyal hücrelerde eksprese edilemeyen, aktin bağlayıcı proteinlerin varlığının saptanması oldukça

ilgi çekici bir gelişme olmuştur. Bu bağlamda en önemli aktin bağlayıcı proteinlerden birisi de fascindir.

Fibroblast gibi yavaş hareket eden hücrelerde ileri harekette filopodi, lamellipodi olarak adlandırılan membran çıkıntıları bulunur. Fibroblastların aktin filamanları floresan boya ile boyanıp, floresan mikroskopta gözleendiğinde harekete önderlik eden hücre kenarlarında radyal olarak oryante aktin filament bantları ve stres fiberleri denilen aksiyal bantlar izlenmiştir. Hızlı hareket eden keratinosit gibi hücrelerde hücrenin ileri hareketini sağlayan membran protrüzyonu lamellipodi olarak adlandırılır [11].

Bantlar ve ağlar, bir hücrede aktin filamentlerinin en yaygın düzenlenimini oluşturan iki yapıdır. Tüm bantlar ve ağlardaki filamentler, aktin çapraz bağlayıcı proteinlerle bir arada tutulur. Bir çapraz bağlayıcı protein iki aktin bağlayıcı bölgeye sahiptir [11].

Hücre motilitesi aktin hücre iskeleti ile sağlanır ve bu aktivitede mikrofilament bağlanması kritik bir öneme sahiptir. Hücrede aktin filamentlerinin toplanması birkaç aktin bağlayıcı ve toplayıcı protein ile regüle edilir. Bunlardan birisi olan fascin, aktin filamentlerini iki ayrı F-aktin bağlayıcı bölge ile sıkı bağlara dönüştürür. Belirgin sitoplazmik protrüzyonlara sahip ve aktif migrasyon yapan hücreler, yüksek düzeyde fascin eksprese ederler. Yaşayan hücrelerde fascin, stres fiberleri gibi güçlü mekanik destek içeren aşırı dinamik hücresel yapılarda, mikrovillus gibi sellüler protrüzyonlarda ve lamellipodilerde lokalizedir [10].

İnsan hücrelerinde 3 tip fascin bulunur. Fascin1 en yaygın tiptir ve birçok dokuda bulunur. Diğer yandan fascin2 ve fascin3 daha sınırlı dağılıma sahiptir ve özellikle retina ve testiste bulunur [64].

Moleküler ağırlığı 55 kDa olan bu globüler protein, esas olarak normal mezenkimal, endotelyal, dendritik ve nöronal hücrelerde bulunur [11]. Safra yollarının basit kolumnar epitelinde, meme, kolon, over, pankreas epitelinde fascin eksprese edilmemektedir [65]. Stratifiye skuamöz epitelde ise (özofagus, deri) bazal tabakada sınırlı bir ekspresyonu bulunmaktadır. Fascin, F-aktin bantlarının paralel dizilimini organize etmekte ve bu sayede hücre protrüzyonuna katkı sağlamaktadır

Malign hücrelerin motilite davranışlarındaki değişiklikler için ise, multiple aktin bağlayıcı proteinleri içeren aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi gereklidir [66]. Bu

proteinlerden biri olan fascin, F-aktinin iyi sıralanmış paralel bantlara agresyonunu sağlar. Bu bantlar hücre protrüzyonunda konsantre olur ve hücre iskeletini ve motiliteyi düzenler.

Beta katenin sinyal yolağına dikkat çekilse de tümör hücrelerinde fascin ekspresyonunun nasıl arttığına dair net bir bilgi henüz bilinmemektedir. WNT/beta- katenin sinyal yolağı disregülasyonu, kolon, meme, over, karaciğer gibi organların karsinogeneziyle ilişkilendirilmektedir. Fascin1'in, hücrenin uç kısmında beta katenin ile bağlanarak da motilite ve adezyona katkı sağladığı bilinmektedir [67]. Fascin ekspresyonun artışı bu organlarda, organ tipinden bağımsız olarak birçok çalışmada, geniş invazyon, uzak metastaz ve agresif seyir ile ilişkilendirilmiştir [62, 65, 68-70].

. Fascin ekspresyonunun regülasyonu ise trombospondin1, tenascin gibi ECM komponentleri; IGF-1 ve NGF gibi büyüme faktörleri tarafından regüle edilmektedir. Ayrıca fascin aktin bağlayıcı etkisi, protein kinaz C alfa tarafından, rezidü serin 39 kısmının fosforilasyonu ile inhibe edilmektedir [71]. Bu bağlamda yapılacak olan çalışmalarla fascin-aktin bağlantısının spesifik inhibitörünün saptanması, hedefe yönelik tedavide yeni bir çıkış açabilir.

2.6.2 P53

P53 kromozom 17p13.1'te yerleşim gösteren tümör baskılayıcı gendir. P53 hücrel proliferasyon, apoptozis, ve farklılaşmanın düzenlenmesine katılan fosfoproteindir. DNA hasarında aktive olarak, hücre siklusunu G1 fazında durdurur ve DNA tamiri için zaman kazanmayı hedefler. Hasarın giderilemediği durumlarda ise hücreyi apoptoza yönlendirir. P53 gen mutasyonunda kontrolsüz hücre proliferasyonu olur [12].

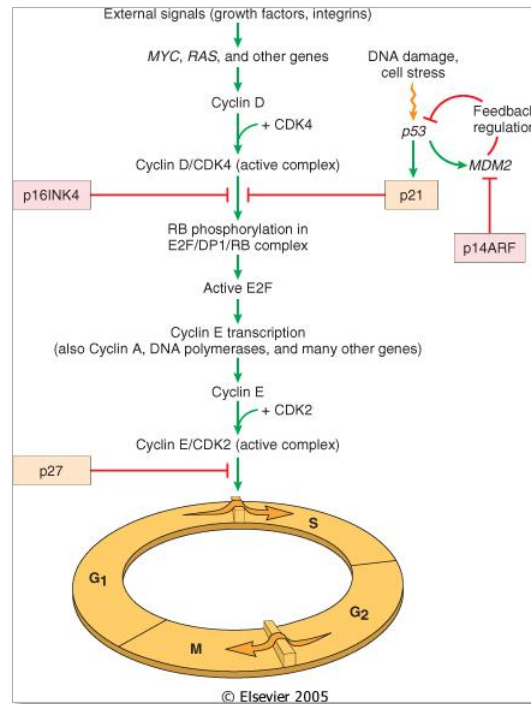
Radyasyon, UV ışığı veya mutajen kimyasallar tarafından DNA hasara uğratıldığında P53 düzeyinde ani yükseliş olur. Aynı zamanda DNA bağımlı protein kinaz ve ATM (ataksi-telenjipektazi-mutant) gibi kinazlar DNA hasarına yanıt olarak aktive olur. Bu enzimler P53'ü fosforile eder ve protein açılır, DNA'ya bağlanma yeteneği kazanır ve aktif bir transkripsiyon faktörü haline gelir. P53 apoptoza ve hücre siklusunun durdurulmasına yönelik çeşitli genlerin transkripsiyonunu uyarır.

Bir hücrede çoğalma sentez öncesi (G1), DNA sentezi (S), mitoz öncesi (G2), mitoz (M) fazları olarak bilinen dört ayrı hücre siklus fazı ile gerçekleşir. G0 fazı istirahat fazı olup, bölünme için G1 fazına geçiş gerekir. Hücre siklusunun farklı evreleri boyunca hücrelerin düzenli olarak ilerlemesi siklinler, siklin bağımlı kinazlar (SBK) ve bunların inhibitörleriyle

yönetilir. Siklinler dışında hücre siklusunun kontrolü, siklusun bir sonraki evreye geçişini geciktiren kontrol noktalarında gerçekleşir. SBK'lar hücrelerin bir sonraki evreye geçebilmeleri için gerekli olan kritik hedef proteinlerini fosforilleyerek siklusu harekete geçirir. SBK'lar tüm hücre siklusu boyunca inaktif formda eksprese olurlar; siklinler adı verilen protein ailesine bağlanarak fosforile olduktan sonra aktif forma geçerler. SBK'ların tersine siklinler, hücre siklusunun özel evrelerinde sentezlenir, fonksiyonları SBK'ları aktive etmektedir. Bu görevlerini tamamladıktan sonra siklin düzeyleri hızla düşer [72] (Şekil 5).

P53 aracılı hücre siklusunun durması geç G1 fazında gerçekleşir ve buna SBK inhibitörü P21' in P53 bağımlı transkripsiyonu neden olur. Hücre siklusuna bu şekilde ara verilerek mutajenik ajan tarafından oluşturulan DNA hasarının onarılması için hücrelere yeterince zaman tanınır. Eğer hasar başarıyla onarılsa P53 MDM2 denilen bir proteini uyararak degradasyonunu uyarır ve böylece hücre siklusu bloke olmaktan kurtarılır [72]. Eğer bu süreçte DNA hasarı başarıyla onarılamazsa P53, BAX gibi genleri aktive ederek hücreyi apoptoza yönlendirir (Şekil 5).

P53 ekspresyonu yüksek dereceli seröz karsinomlarda ve az diferansiye karsinomlarda kötü prognozla ilişkili bulunmuş olmakla birlikte [73], bazı çalışmalarda P53 mutant tümörlerin paklitaksel ve sisplatin bazlı kemoterapiye daha az sensitif olduğu gösterilmektedir [14, 15, 74].



Şekil 5. Hücre siklusunun şematik gösterimi [72]

2.7. OVER TÜMÖRLERİ

Over tümörlerinin sınıflaması esas olarak morfolojiktir ve yüzey/çöломik epiteli, germ hücreleri veya seks kordu içeren stromadan köken alabilmektedir. Over tümörlerinin sınıflaması DSÖ 2014'e göre Tablo 3'de gösterilmiştir [2].

Tablo 3. DSÖ 2014'e göre over tümörlerinin sınıflandırılması [2]

Epitelyal Tümörler	Pür stromal Tümörler	Pür sex cord Tümörler	Sex cord-stromal Tümörler	Germ hücreli Tümörler	Germ hücreli-sex cord stromal Tümörler
Seröz tümörler	Fibroma	Erişkin tipi granüloza hücreli tümör	Sertoli leydig hücreli tümör	Disgerminom	Gonadoblastom
Müsinöz tümörler	Tekoma	Juvenil tip granüloza hücreli tümör	Sex-cord stromal tümör, spesifiye edilemeyen	Yolk sac tümör	Mikst germ hücreli stromal tümör, spesifiye edilemeyen
Endometrioid tümörler	Fibrosarkom	Sertoli hücreli tümör		Embriyonal karsinom	
Berrak hücreli tümörler	Sklerozan stromal tümör	Anuler tübüller içeren sex cord stromal tümör		Non-gestasyonel koryokarsinom	
Brenner tümörleri	Taşlı yüzük hücreli stromal tümör			Matür teratom	
Serömüsinöz tümörler	Mikrokistik stromal tümör			İmmatür teratom	
	Leydig hücreli tümör			Mikst germ hücreli tümör	
	Sertoli hücreli tümör				
	Luteinize tekoma				

2.8. OVER YÜZEY EPİTEL TÜMÖRLERİ

Over tümörleri içerisinde sayısal olarak (%60-70) neoplazmların en önemli grubunu oluşturmaktadır [21]. Klinikopatolojik ve moleküler verilerin desteği doğrultusunda overyane karsinogenezini açıklamaya yönelik, Kurman ve arkadaşları tarafından yeni bir sınıflama geliştirilmiştir [3, 27-29]. Bu modelde over yüzey epitel tümörleri tip 1 ve tip 2 olarak iki gruba ayrılmıştır. Tip 1 ve tip 2, özellikle tümörijenik yolaklara atfen söylenmiş olup, histopatolojik tanısal terimler değildir.

Tip 1 tümörlerde, sıklıkla KRAS, BRAF, PIK3CA, ERBB2, PTEN ve CTTNB1 (beta katenin) gibi mutasyonlar bulunmaktadır. Borderline seröz ve müsinöz tümörler kistadenomdan gelişmekte iken, atipik proliferen endometrioid ve berrak hücreli tümörler ise tipik endometrial kist ve endometrioizisten gelişmektedir [30].

Tip 2 tümörlerin %75'inden fazlasında p53 mutasyonu görülmektedir ve büyük kısmını yüksek dereceli seröz karsinomlar oluşturmaktadır. Bu tümörlerin de intraepitelyal karsinomdan geliştiği ve prekürsör lezyonun da tubal fimbria kaynaklı olduğu gösterilmiştir.

Oldukça heterojen bir grup olan yüzey epitel tümörlerinin köken aldıkları hücre tipleri tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Epitelyal over tümörlerinin köken aldıkları hücre tipleri

Histolojik tip	Hücre tipi
Seröz	Endosalpengeal
Endometrioid	Endometrial
Berrak hücreli	Müllerian
Müsinöz	Endoservikal
Az diferansiye	Anaplastik

Over yüzey epitel tümörlerinin herbiri nükleer atipi, diferansiasyon derecesi ve stromal invazyon özellikleri doğrultusunda *benign*, *borderline* ve *malign* olarak 3 gruba ayrılmaktadır. Over yüzey epitel tümörlerinin DSÖ 2014'e göre sınıflandırılması Tablo 5'de gösterilmiştir [2].

Tablo 5. DSÖ 2014'e göre over yüzey epitel tümörlerinin sınıflandırılması

	Benign	Borderline	Malign
Seröz Tümörler	- Seröz kistadenom - Seröz kistadenofibrom	- Seröz borderline tümör - Seröz borderline tümör, mikropapiller varyant/Noninvaziv düşük dereceli seröz karsinom	- Düşük dereceli seröz papiller karsinom - Yüksek dereceli seröz papiller karsinom
Müsinöz Tümörler	- Müsinöz kistadenom - Müsinöz kistadenofibrom	Müsinöz borderline tümör	Müsinöz karsinom
Endometrioid tümörler	- Endometrioid kistadenom - Endometrioid kistadenofibrom	Endometrioid borderline tümör	Endometrioid karsinom
Berrak hücreli tümörler	- Berrak hücreli kistadenom - Berrak hücreli kistadenofibrom	Berrak hücreli borderline tümör	Berrak hücreli karsinom
Brenner tümörü	Benign brenner tümör	Borderline brenner tümör	Malign brenner tümör
Serömüsinöz tümörler	- Serömüsinöz kistadenom - Serömüsinöz kistadenofibrom	Serömüsinöz borderline tümör	Serömüsinöz karsinom
Andiferansiye karsinom			

2.8.1. SERÖZ TÜMÖRLER

Seröz tümörler, over tümörlerinin %20-50'sini oluşturmaktadır. Seröz tümörlerin yaklaşık %60'ı benign, %15'i borderline ve %25'i ise maligndir. Benign tümörler her yaşta görülebilmekte olup daha sıklıkla 5. dekatta, borderline tümörler 30-60 yaş arasında, malign tümörler ise 40-70 yaş arasında görülmektedir [21]. Olguların yaklaşık %30-50'si bilateraldir.

2.8.1.1. Seröz Kistadenom/Adenofibrom/Papillom

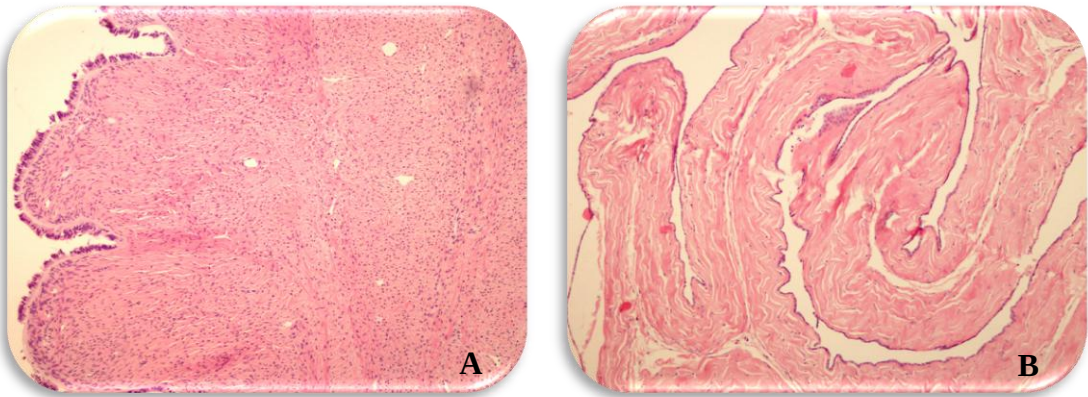
Benign over epitelyal tümörlerin yaklaşık 2/3'ünü oluşturmaktadır [17].

2.8.1.1.1. Makroskobi

Tümör boyutu 1-30 cm arasındadır. Over dış yüzeyi düzgündür. Lezyon uniloküler/multioküler berrak seröz sıvı içeren, ince duvarlı kistlerden oluşmaktadır. Kistadenofibromda kistlerin çevresi sert fibröz doku ile çevrilidir.

2.8.1.1.2. Histopatoloji

Kist ya da papiller yapıların yüzeyi stratifiye/nonstratifiye küboidal, kolumnar hücrelerle döşelidir (Şekil 6). Hücrelerin ışık ve elektron mikroskopu düzeyinde normal tuba epiteline görülen silier ve sekretuar hücrelerle benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Mitoz ve atipi görülmez. %10-15 olguda psammom cisimleri görülebilir. Borderline tümörlerde görülen stratifikasyon, atipi, kompleks arşitektür lezyonun %10'dan az bir kısmında görülürse 'seröz kistadenom/kistadenofibrom, fokal atipili' tanımlaması kullanılmaktadır. Seröz kistadenofibromda ise kistik lezyonun stromasında belirgin fibröz doku komponenti bulunmaktadır (Şekil 6).



Şekil 6. Seröz kistadenom/kistadenofibrom A. Papiller yüzeyi döşeyen tek sıralı küboidal epitel B. Seröz kistadenofibromda fibröz dokudan zengin stromal komponent

2.8.1.1.3. Genetik Profil

Borderline ve malign seröz tümörlerden farklı olarak KRAS ya da BRAF mutasyonu içermezler. Seröz kistadenomların çoğu poliklonaldır.

2.8.1.1.4. Tedavi ve Prognoz

Tedavi kistektomi olup, kistektomi sonrasında rekürrensler görülebilir. Fokal atipi gösteren lezyonlarla ilişki prognostik veri sınırlı olmakla birlikte, atipinin yüzeyde görülmesi, intrakistik epitelde görülmesine oranla daha büyük önem taşımaktadır.

2.8.1.2. Seröz Borderline Tümör/Atipik Proliferatif Seröz Tümör

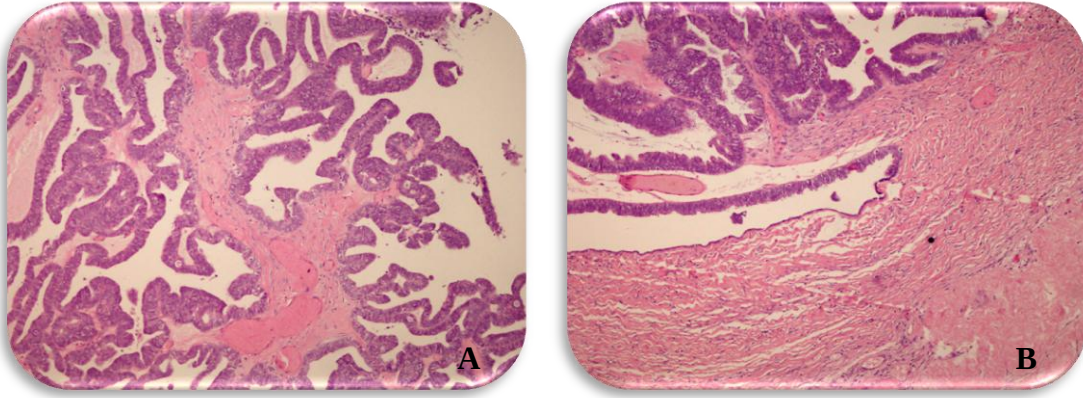
Seröz tümörlerin %10-15'ini oluşturmakta olup, klinik bulgular seröz kistadenomlar ile benzerdir. Seröz borderline tümörlerin (SBT) %70'i evre 1 olup, %1'den azı evre 4 grubu oluşturmaktadır [75].

2.8.1.2.1. Makroskopi

Unilokuler/multiokuler kistlerin çapı ortalama 10 cm'dir. Kistler seröz berrak sıvı içermektedir. Yaklaşık %70 vakada over dış yüzeyde ve kist yüzeyinde papiller projeksiyonlar görülmektedir. Makroskopik örnekleme invazyonun atlanmaması açısından oldukça önemlidir. On cm'den küçük tümörlerde tümörün cm'i başına 1 blok, on cm'den büyük tümörlerde ie cm başına 2 blok alınması önerilmektedir [76].

2.8.1.2.2. Histopatoloji

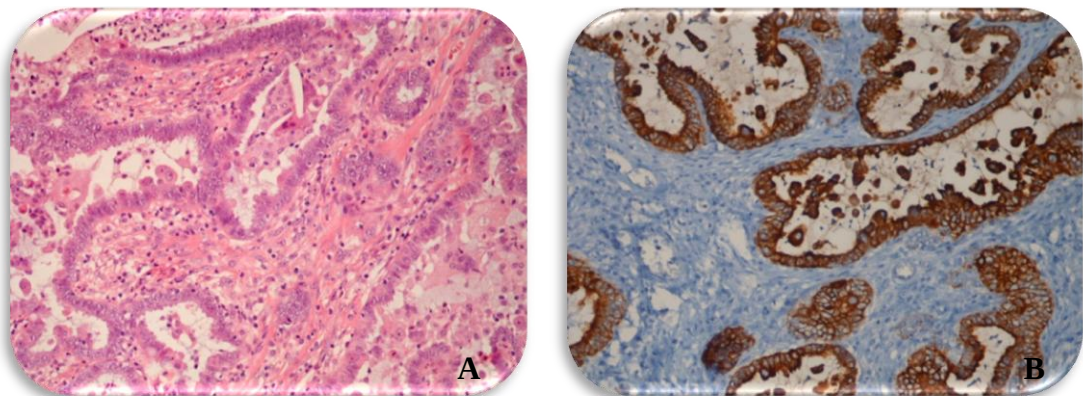
Kompleks arşitektürdeki papiller yapılar, stratifiye silleri bulunan kolumnar/küboidal hücreler ile döşelidir (Şekil 7). Kabara çivisi benzeri, geniş eozinofilik sitoplazmalı hücreler görülebilir. Nükleuslar seröz kistadenomlara benzer olup, daha fazla atipi içerirler (Şekil 7). Kaba kromatin paterni ve nükleol belirginliği sıklıkla görülmektedir. Mitoz nadirdir. Olguların yarısında psammom cismi görülebilir. Bazı olgularda fokal olarak, 5 mm'den daha az alanı kaplayan, basit yapıda dallanmış mikropapiller odaklar görülebilir.



Şekil 7. Seröz Borderline Tümör A. Kompleks arşitektürde dallanmalar gösteren papiller yapılar B. Seröz kistadenom/SBT geçişi

2.8.1.2.3. Mikroinvazyon

Mikroinvazyon SBT'lerin yaklaşık %12-15'inde görülmektedir [77, 78]. Stromada, birkaç odakta görülebilen, 5 mm boyutu aşmayan ya da 10 mm² (10 büyük büyütme alanında 3 odak) genişliği geçmeyen, tek tek ya da küçük kümeler halinde, kribriform ya da mikropapiller arşitektür oluşturmuş, geniş eozinofilik sitoplazmalı hücreler ile karakterizedir (Şekil 8). Mikroinvazyon odağındaki hücrelerin atipisi borderline derecesindeki atipi ile aynı olmalıdır. Stromal desmoplastik yanıt genellikle yoktur ya da çok azdır. Mikroinvazyon varlığının sağkalım üzerinde bir etkisi gösterilememiştir [77, 79-81]. Mikroinvazyonun bilateralite, rekürrens oranı ve peritoneal implant varlığı ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır [81-83]. Mikroinvazyonu atlamamak için makroskopik olarak daha çok örnek alınmalı ve klinik önemini saptayabilmek için geniş serilerde çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca D2-40 ile yapılan bir çalışmada seröz borderline tümörlerde lenfatik invazyon varlığı mikroinvazyon ile ilişkilendirilmektedir [84].



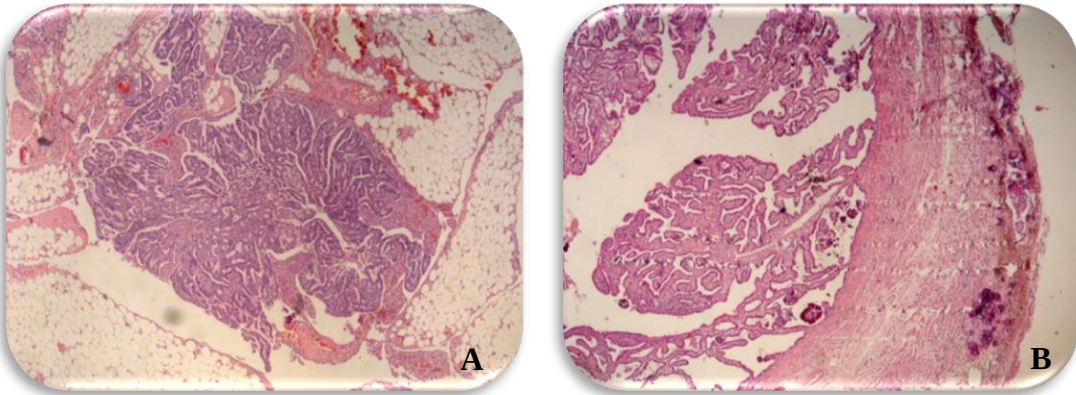
Şekil 8. A. SBT 'de mikroinvazyon B. Mikroinvaziv odakta sitokeratin pozitifliği

2.8.1.2.4. Seröz Borderline Tümörlerde İmplant

Over tümörlerinin özellikle seröz tipin en sık yayılım paternlerinden biridir. Peritoneal yüzeyde tümör depozitleri şeklinde izlenir. Yan periton çıkmazları, diafragma yüzeyi, omentum, uterin korpus, tuba uterina, over serozası (otoimplant) dâhil olmak üzere pelvik periton erken peritoneal yayılım alanlarıdır. Abdominal iç organ tutulumu genellikle peritondan doğrudan yayılım ile olur. Borderline tümörlerin %16-47'sinde peritoneal implantlar bulunur ve mortalite oranı %13-30'dur [21]. Peritoneal implant gelişen borderline tümörlerin büyük çoğunluğu over yüzeyinde ekzofitik gelişim göstermekte olup, bu durum periton boşluğu ile doğrudan temas sağlamaktadır [85]. İmplantlar invaziv ve noninvaziv olarak iki gruba ayrılmaktadır (Şekil 9). Noninvaziv implantların ise epitelyal ve desmoplastik tip olarak subtipleri vardır. İmplantların morfolojik özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir [21].

Tablo 6. İnvaziv ve noninvaziv implantların ayırımında morfolojik özellikler [21]

	İnvaziv implant	Noninvaziv implant, desmoplastik tip	Noninvaziv implant, epitelyal tip
Gelişim Paterni	Destrüktif infiltrasyon Epitelyum stroma oranı yüksek	Düzenli infiltrasyon Epitel stroma oranı düşük	Peritoneal yüzeyin altında ekzofitik/submezotelyal infiltrasyon
Epitelyal Komponent	Seröz ve mezotelyal tipte hücre içeren küçük yuvalar N/S oranı artmış	Bol sitoplazmalı epitelyal/mezotelyal tip hücreler ile döşeli irregüler gland benzeri yapılar	Kalın papiller arşitektür
Stromal Komponent	Az ya da dense stroma	Granülasyon dokusu sık Stromal reaksiyon var	Stromal rekasyon yok
Psammom cismi	Nadir	Sık ve yaygın	Sık
Sitolojik atipi	Hafif-orta	Hafif-orta	Hafif-orta
İnflamasyon	Minimal	Sık ve belirgin	Minimal



Şekil 9. A. Omentumda invaziv implant **B.** Tuba serozasında noninvaziv epitelyal implant

2.8.1.2.5. Genetik Profil

Vakaların yaklaşık %50'sinde KRAS ve BRAF mutasyonu görülmektedir. Bu mutasyon SBT alanlarına komşu seröz kistadenom epitelinde görülmektedir. Sadece seröz kistadenom tanısı olan vakalarda mutasyon görülmez. Bu da SBT gelişiminde bu mutasyonun etkili olabileceğini göstermektedir [2].

2.8.1.2.6. Prognoz

Evre 1 tümörlerin sağkalım oranı genel popülasyon ile aynıdır [86]. Mikroinvazyon varlığının sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir. Noninvaziv implant varlığı sonucu gelişen adezyonlar ve rekürrensler sonucu cerrahiye giden vakalarda sağ kalım %95 oranında saptanmıştır [44]. Longacre ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, düşük dereceli seröz karsinoma transformasyon, 5 yıl ve üzeri takiplerde yaklaşık %5 oranında saptanmıştır [87]. Bu transformasyon ise mikroinvazyon ve/veya invaziv implantlar ile ilişkilendirilmiştir.

2.8.1.3. Seröz Borderline Tümör, Mikropapiller Varyant / Noninvaziv Düşük Dereceli Seröz Karsinom

Seröz borderline tümörlerin %5-15'inde görülmektedir. Klinik, epidemiyolojik, makroskopik özellikleri tipik seröz borderline tümöre benzemektedir.

2.8.1.3.1. Histopatoloji

Geniş fibrotik koru bulunan bir papilladan ayrılan, uzunluğu eninden beş kat daha büyük mikropapiller yapıların 5 mm ve daha geniş bir alana yayılması ile karakterizedir. Mikropapillalar genellikle stromal kor içermez ve yüksek nükleus/sitoplazma oranına sahip, küçük, uniform atipik nükleusları ve küçük ama belirgin nükleol yapılarına sahip küboidal-poligonal hücreler ile döşelidir. Mitotik indeks ve nükleer atipi derecesi tipik SBT'e oranla yüksektir. Bazı tümörlerde kribriform arşitektür de görülmektedir.

2.8.1.3.2 Seröz Borderline Tümörlerde İmmunhistokimya

EMA, sitokeratin, BER-EP 4, WT 1 ve PAX 8 gibi epitelyal belirteçler pozitifdir. ER ve PR ekspresyonu yüksek düzeylerde dir. P53 ve P16 genellikle negatiftir.

2.8.1.3.3. Genetik Profil

Tipik seröz borderline tümörlerde olduğu gibi, en sık görülen genetik değişiklikler KRAS ve BRAF mutasyonudur. Bu mutasyonlar vakaların yaklaşık %50'sinde görülmektedir. Yapılan gen ekspresyon profili çalışmalarında tipik SBT'lerden farklı mutasyonlar saptanmış olup, düşük dereceli seröz karsinomdan farklı bir ekspresyon görülmemiştir [2] ve en önemli değişiklik kromozom 1p36 kaybıdır. Morfolojik olarak SBT'lere fakat moleküler düzeyde düşük dereceli seröz karsinoma olan benzerliği düşük dereceli seröz karsinoma progresyonda ara basamak olduğunu düşündürmektedir [88].

2.8.1.3.4. Prognoz

Mikropapiller paternin varlığı tipik SBT'e oranla, invaziv implant gelişimi ile olan ilişkisinden dolayı prognozu kötü yönde etkilemektedir. Mikropapiller SBT'lerde invaziv implant gelişimi %50 oranında iken, tipik SBT'lerde bu oran %8 civarındadır. Noninvaziv implant geliştiren mikropapiller SBT'lerde ise yaklaşık %26 oranında rekürrens geliştiği saptanmıştır [86, 89].

2.8.1.4. Düşük Dereceli Seröz Karsinom

Tüm seröz karsinomların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır [90]. Semptomatik/asemptomatik ovaryan kitleler ile karşımıza çıkmaktadır. Radyolojik olarak kitleler genellikle kistiktir, kalın septalar ya da nodülasyon içerebilir.

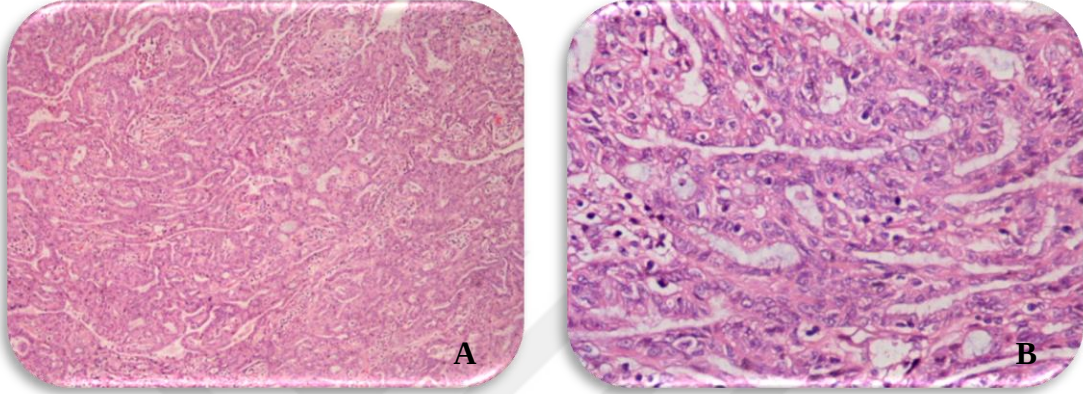
2.8.1.4.1. Makroskopi

Sıklıkla bilateral olup, papiller gelişim paternine sahiptir. %54 oranında ovaryan yüzey tutulumu görülmektedir. Nekroz yüksek dereceli seröz karsinomlardan farklı olarak oldukça nadirdir. Kalsifikasyon sık görülür.

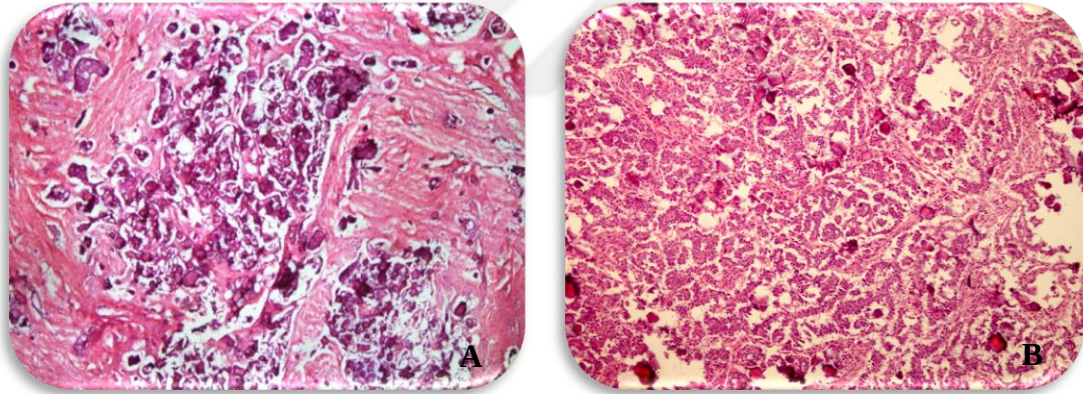
2.8.1.4.2. Histopatoloji

Oldukça değişik arşitektürde karşımıza çıkabilir. Tek tek hücreler şeklinde görebileceğimiz gibi, infiltratif kümeler, mikropapiller ya da makropapiller patern ile de görülebilir. Kümeler çevresinde stromal myofibroblast kontraksiyonu sonucu geliştiği düşünülen retraksiyon alanları görülebilir. Vakaların önemli bir kısmında SBT alanları izlenmektedir.

Hafif-orta derecede nükleer atipi ve belirgin tek bir nükleol içeren dar sitoplazmalı hücreler görülmektedir (Şekil 10). Yüksek dereceli seröz karsinoma oranla nükleer pleomorfizm daha azdır ve daha uniform bir görüntü vardır. Mitotik aktivite düşüktür (10 BBA' da <2-3). Psammomatöz kalsifikasyon sıktır (Şekil11). Eğer çok sayıda psammom cismi papillanın %75'inden fazlasını tutarsa 'psammokarsinom' olarak adlandırılmaktadır ve daha iyi bir prognoza sahip oldukları saptanmıştır (Şekil 11).



Şekil 10. Düşük dereceli seröz karsinom A. Düşük dereceli seröz karsinomda papiller arşitektür **B.** Nükleer özellikler



Şekil 11. A. Psammokarsinom **B.** Düşük dereceli seröz karsinomda psammomatöz kalsifikasyon

2.8.1.4.3 İmmunhistokimya

İmmunhistokimyasal bulgular SBT'ler ile benzer özelliktedir. Ancak, vakalarında yaklaşık %50'sinde PR ekspresyonu daha düşük saptanmıştır [91]. Ki 67 proliferasyon indeksi yüksek dereceli seröz karsinoma oranla daha düşüktür. Yüksek dereceli seröz karsinom ile ortak olarak sitokeratin 7, WT1 ve PAX8 vakaların çoğunda pozitifdir. Yüksek dereceli seröz karsinom ile ayırıcı olarak zorlanılan vakalarda P53 oldukça yardımcıdır. Yüksek P53 ekspresyonu yüksek dereceli seröz karsinom lehinedir.

2.8.1.4.4. Genetik Profil

Yapılan sekans analizlerinde diğer karsinomlara oranla daha az sayıda somatik mutasyon saptanmıştır [92]. Vakaların %50'sinde KRAS ve BRAF mutasyonları görülmektedir [91]. İleri evre vakalarda BRAF mutasyonu daha az sıklıkla görülür. Yüksek dereceli seröz karsinomla karşılaştırıldığında genom daha stabildir ve en önemli değişiklik kromozom 1p36 kaybıdır.

2.8.1.4.5. Prognoz ve Tedavi

Overe sınırlı vakalarda prognoz oldukça iyidir ve tedavi yalnızca cerrahidir. Beş ve on yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %85 ve %50'dir [2]. Cerrahi sonrası rezidüel tümör bulunan vakalarda prognoz kötüdür [93].

Düşük dereceli seröz karsinomlar, neoadjuvan-adjuvan ya da rekürrens zamanlarında platinum bazlı kemoterapiye dirençlidir [94].

2.8.1.5. Yüksek Dereceli Seröz Karsinom

2.8.1.5.1. Epidemiyoloji

Over karsinomlarının %80'ini oluşturmaktadır [75]. Özellikle reproduktif ve postmenopozal dönemde görülmektedir. Son yıllarda yaklaşık 225.000 yeni vaka tanı almakta olup, 140.000 vaka ex olmaktadır [2].

2.8.1.5.2. Etiyoloji

Menstrüel ve reproduktif faktörler ilişkili bulunmuştur. Parite sayısının fazla oluşu, geç menarş, erken menopoz, tubal ligasyon ve oral kontraseptif kullanımı riski azaltmaktadır. Yalnızca östrojen ya da kombine östrojen ve progesteron içeren hormonal terapiler riski arttırmaktadır.

2.8.1.5.3. Klinik

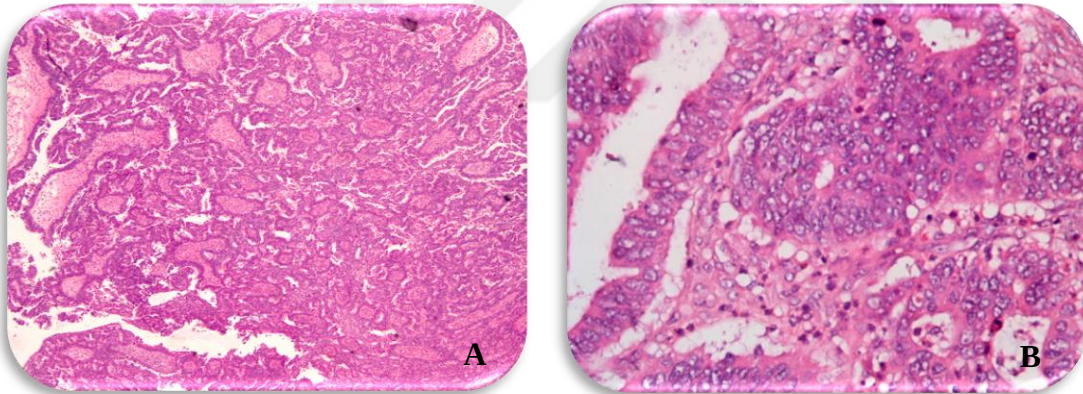
Ortalama görülme yaşı 63'dür. Semptomlar sıklıkla nonspesifik olup, genellikle abdominal şişkinlik, anoreksia, ağrı, konstipasyon gibi gastrointestinal şikâyetlerdir. Malign plevral efüzyon varlığında öksürük ve dispne siktir. Semptomlar nonspesifik olduğu için hastalar geç tanı alır. İleri evre vakalarda serum CA 125 seviyesi 500-1000 U/ml'dir.

2.8.1.5.4. Makroskobi

Mikroskopik boyuttan 20 cm'e kadar oldukça farklı boyutlarda görülebilir. Sıklıkla bilateral olup, solid ya kistik yapıları dolduran papiller yapıda olabilir. Solid odaklar yaygın nekroz ve kanama içerir.

2.8.1.5.5. Histopatoloji

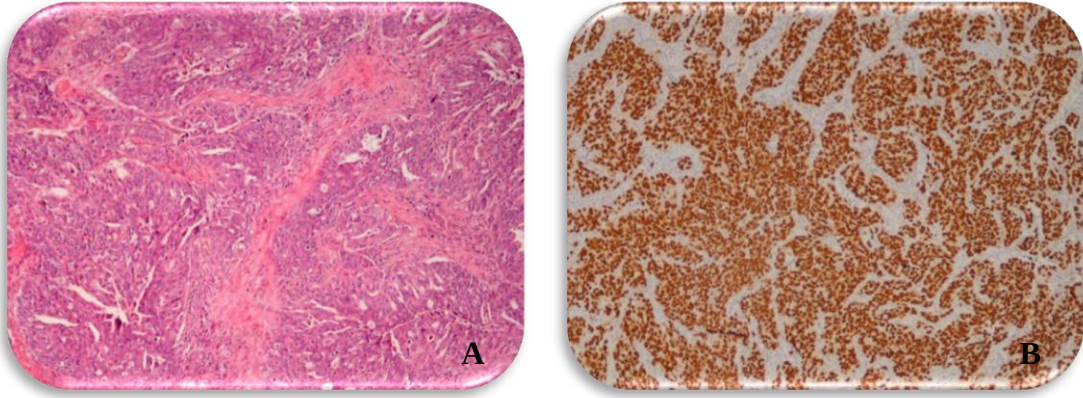
Kompleks papiller ve solid patern sıktır. Glandüler ve kribriform arşitektür de görülebilir. Papiller yapılar arası geniş köprüleşmeler sık izlenir (Şekil 12). Solid alanlarda yarık benzeri gelişim paterni oluşabilir (Şekil 13). Küçük uniform alanların yanı sıra geniş, belirgin hiperkromatik ve pleomorfik nükleuslu hücreler görülmektedir. Multinükleer formlar sıktır. Nükleol belirgindir. Sıklıkla 10 BBA'da 12'nin üzerinde mitoz izlenir ve çoğu atipiktir (Şekil 12). Sitoplazmada berraklaşma görülebilir. Solid alanlarda yüksek dereceli nükleuslara hatta sıklıkla dev hücre benzeri nükleuslara sahip hücreler sinsisyal patern oluşturur. Nekroz ve kanama sıktır. Vakaların yaklaşık %25'inde psammomatöz kalsifikasyon görülebilir. Vakaların üçte birinde ise lenfovasküler invazyon izlenmektedir [21].



Şekil 12. Yüksek dereceli seröz papiller karsinom A. Geniş köprüleşmeler yapan papiller patern **B.** Belirgin nükleer atipi ve mitotik aktif hücreler

2.8.1.5.6. İmmunhistokimya

Düşük dereceli seröz karsinomlarda da olduğu gibi sitokeratin 7, WT1, PAX8 pozitifdir. Düşük dereceli seröz karsinomlardan farklı olarak vakaların %80'inde P53 ve P16 güçlü ve diffüz pozitif saptanmaktadır (Şekil 13). ER ve PR ekspresyonları düşüktür. Ki67 proliferasyon indeksi yüksektir. Düşük dereceli seröz karsinomlarda sık izlenen KRAS, BRAF ve ERBB2 mutasyonu görülmez. Vakaların yaklaşık %50'sinde PTEN ekspresyonu saptanmıştır [21].



Şekil 13. Yüksek dereceli seröz karsinom A. Solid paternde izlenen yarık benzeri görünüm B. P53 diffüz ve güçlü pozitifliği

2.8.1.5.7. Genetik Profil

En önemli genetik değişiklik P53 mutasyonudur ve vakaların neredeyse tamamında görülmektedir. Vakaların yaklaşık yarısında BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu saptanmıştır.

2.8.1.5.8. Prognoz

Prognozda en önemli faktör evredir. Vakaların yaklaşık %75-80'i ileri evre olup, bunların %25'ten azı günümüzde kullanılan tedavi yöntemleri ile kür olmaktadır [95]. Tümörün komplet eksizyonunun yapılabildiği vakalarda prognoz daha iyidir [96]. Fakat İleri evre vakalarda cerrahi sonrası rezidüel tümör varlığı prognozu oldukça kötü etkilemektedir. Rezidü tümör boyutunun farklı oluşu (<1 cm, 1-2 cm, >2 cm) prognostik gidişi farklı etkileyebilmektedir [97].

Tümörü infiltre etmiş T lenfositlerin varlığı, BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu prognozu olumlu yönde etkilemektedir.

2.8.2. MÜSİNÖZ TÜMÖRLER

Over tümörlerinin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Müsinöz tümörlerin %80'i benign, sadece %3-4'ü invaziv karsinomdur [2]. Müsinöz tümörler sıklıkla 3. ve 4. dekatta görülürler. Ovaryan müsinöz tümörlerde en sık izlenen moleküler değişiklik KRAS mutasyonudur.

2.8.2.1. Müsinöz Kistadenom/Adenofibrom

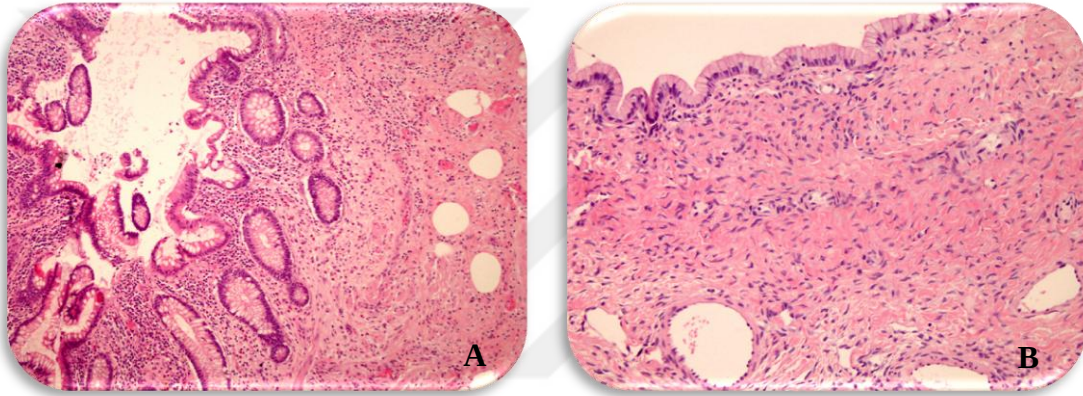
Tüm benign over tümörlerinin %10'ini oluştururlar. Ortalama 50 yaşında görülürler. Abdominal ve/veya pelvik ağrı ile kliniğe başvururlar.

2.8.2.1.1. Makroskobi

%95 olgu unilateraldir ve multiokuler kistik görünümündedir. Kistler ince duvarlıdır. Ortalama 10 cm çapındadır. Adenofibromlar ise daha solid görünümündedir.

2.8.2.1.2. Histopatoloji

Çok sayıda kistik, glandüler ya da papiller yapılar basit kolumnar epitel ile döşelidir. Epitelyum gastrik foveolar tipte ya da goblet hücreleri içeren intestinalize tipte olabilir (Şekil 14). Apikalde münin bazalde nükleusları bulunan endoservikal tipte epitel ile de döşeli olabilir. Sellüler stratifikasyon minimaldir. Fibromatöz stroma baskın ise müninöz kistadenofibrom olarak adlandırılmaktadır.



Şekil 14. A. İntestinal tipte müninöz kistadenom B. Endoservikal tipte müninöz kistadenom

2.8.2.1.3. Prognoz

Benign olan bu tümörlerin tedavisi kistektomidir ve nadiren rekürrens görülebilir.

2.8.2.2 Müsinöz Borderline Tümör

Ortalama 40-49 yaşta görülürler. Unilateral abdominal kitle ile karakterizedir.

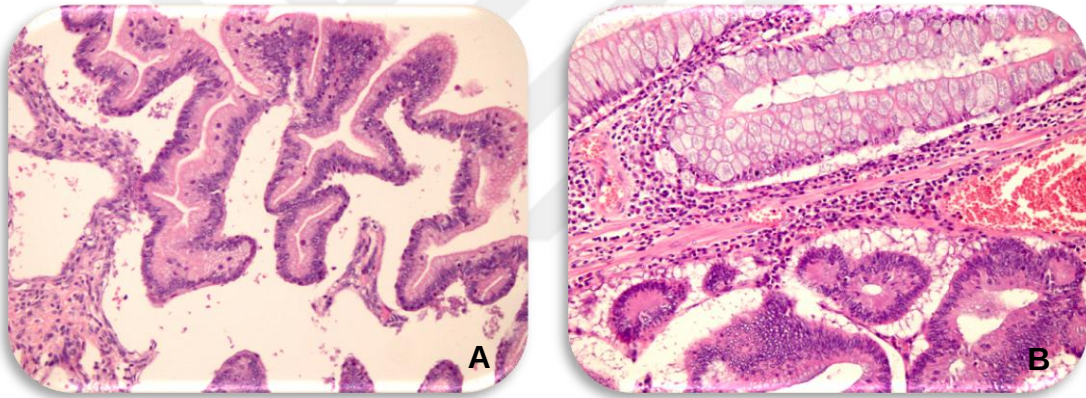
2.8.2.2.1. Makroskobi

Ortalama 20 cm çapa sahip olup, boyutları 50 cm'e kadar görülebilir. Sıklıkla tek taraflıdır ve müninöz içerik barındıran kistlerden oluşmaktadır. Kist yüzeyleri genellikle düzgündür. Heterojen yapıda oldukları için makroskopik örnekleme çok önemlidir. 10 cm²'den küçük tümörlerde cm başına bir blok örnek alınmalıdır. Tümör 10 cm üzerine çıktığında mikrovazyon riski arttığı için cm başına 2 blok örnek alınmalıdır [98].

2.8.2.2.2 Histopatoloji

Müsinöz borderline tümörlerin %85'i intestinal tiptedir. Kistadenomlardan farklı olarak tümörün en az %10'unda sitolojik atipi görülür. Tümör kistik, glandüler ya papiller konfigürasyonda daha kompleks ve kalabalık bir yapıdadır. Epitelyal hücreler goblet ya da gastrik foveolar tip hücreleri içerir. Selüler stratifikasyon ve orta derece atipi görülür (Şekil 15). Mitoz sıklıkla izlenir.

Müsinöz borderline tümörlerin %15'i ise endoservikal (müllerian) tiptedir. Vakaların %30-50'sinde pelvik endometriozis saptanmıştır ve bazı vakalar endometriotik kist zemininde gelişmektedir. Endometriozis ve borderline tümör geçişleri mikroskopik olarak görülebilir [75]. Papiller arşitektürü nedeniyle seröz borderline tümör ile yapısal olarak benzemektedir. Belirgin sitoplazmik müsin içeren endoservikal tip kolumnar hücreler görülmektedir (Şekil 15). Orta derece atipi ve sellüler stratifikasyon izlenir. Mitoz genellikle nadirdir.



Şekil 15. Müsinöz borderline tümör A. Goblet hücreleri içeren intestinal tip müsinöz borderline tümör **B.** Sellüler stratifikasyon ve nükleer atipi, müsinöz kistadenom ile birliktelik

2.8.2.2.3. İntraepitelyal Karsinom

Müsinöz borderline tümörlerde epitelde en az üç tabakalı stratifikasyon ve belirgin nükleer atipi varlığıdır. Bu alanlar kribriform intraglandüler proliferasyon odakları ya da solid sellüler kitleler şeklinde görülebilir. Yapılan çalışmalarda bu tanıda en önemli kriterin belirgin atipi olduğu gösterilmiştir. Arşitektürel özellikler ve stratifikasyon intraepitelyal karsinom olmadan borderline tümörlerde de görülebilmektedir [21].

Prognozu oldukça iyidir. Overe sınırlı vakalarda sağ kalım %100'e yakındır [99]. İleri evre intraepitelyal karsinomlar da rapor edilmiştir ve metastatik olabilmektedir. Bu kötü gidiş, makroskopik olarak örneklenen dokularda invazyon alanının saptanamaması ile ilişkilendirilmiştir. Ya da kullanılan bu tanı kriterleri invazyonun atlanmasına neden olabilir.

Çünkü invaziv müsinöz karsinomlar da stromal invazyon olmaksızın belirgin nükleer atipi ve arşitektürel özellikler ile tanı alabilmektedir.

2.8.2.2.4. Mikroinvazyon

Stromada invazyon yapmış tek tek hücreler, küçük kümeler ya da glandüler ve kribriform adalar ile karakterizedir. İnvazyon odağının boyutu 5mm'den küçüktür. İnvazyon birkaç odakta olabilir. İnvazyon odağındaki müsinöz hücrelerde orta derecede atipi görülmektedir. Bu konuda az sayıda çalışma yapılmış olup, mikroinvazyon ile rekürrens arası bir ilişki bulunmamış ve metastaz potansiyeli düşük saptanmıştır [99-101].

2.8.2.2.5. Prognoz ve Tedavi

Prognoz oldukça iyi olup, çok az vakada karsinoma progresyon saptanmıştır [2]. Bu durum makroskopik olarak yetersiz örnekleme ile invaziv alanın kaçırılması ile ilişkilendirilmektedir. Tedavi kistektomi olup, rekürrens durumlarında ooforektomi yapılmaktadır.

Mikroinvazyon gösteren vakalarda rekürrens oranı %5'ten az saptanmıştır ve tümör ilişkili ölüm oranı %5'ten azdır [99]. Mikroinvaziv karsinomların davranışını açıklamaya yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır [2].

2.8.2.3. Müsinöz Karsinom

Tüm primer over karsinomlarının %3-4'ünü oluşturmaktadır.

2.8.2.3.1. Klinik Bulgular

Ortalama görülme yaşı 45'tir. Abdominal şişkinlik ve ağrı karakterizedir. Vakaların çoğu overe sınırlıdır ve ileri evre oldukça nadirdir.

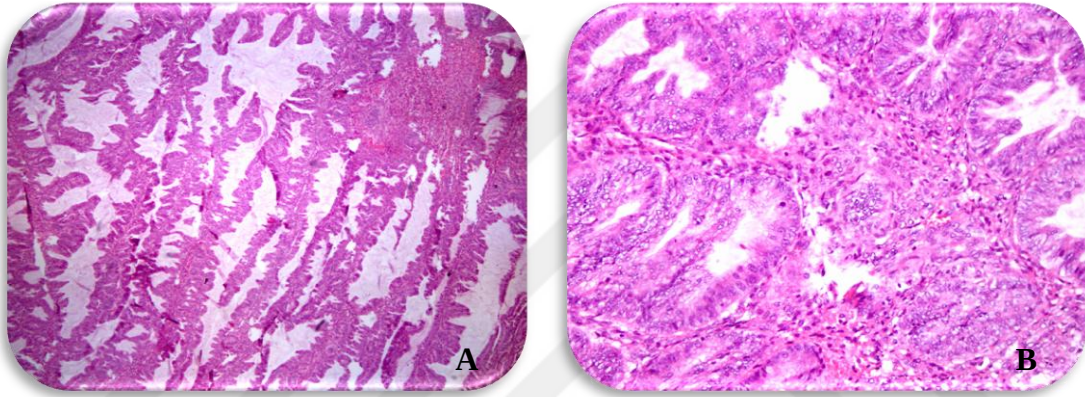
2.8.2.3.2. Makroskopi

Makroskopik bulgular borderline tümördekine benzer şekilde geniş, tek taraflı, müsin içeren çok sayıda kistik yapılar ile karakterizedir. Ortalama çap 18-22 cm'dir. Düzgün yüzeyli kapsül yapısı izlenmektedir.

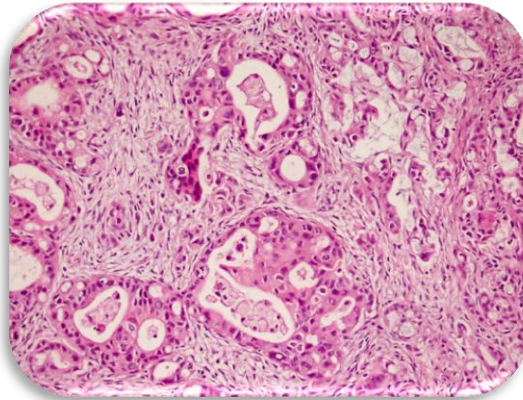
2.8.2.3.3. Histopatoloji

2 türlü invazyon paterni bulunmaktadır. İlki, birleşen glandüler yapılar ya da minimal stroma içeren, kalabalık gland yapıları bulunan, ekspansil invazyon paternidir (Şekil 16). İnvaziv alanın seçilemediği bu paternde epitelyal stratifikasyon genellikle 4 tabakanın üzerinde olmaktadır. Borderline tümörlerde ise stratifikasyon 4 tabakanın altında görülmektedir. Müsinöz karsinomlarda bu patern daha sık izlenmektedir.

Diğer patern ise destrüktif stromal invazyon şeklindedir ve desmoplastik stroma infiltratif irregüler glandlar ve tek hücreler ile karakterizedir (Şekil 17). Destrüktif infiltratif paternde nükleer atipi daha belirgindir.



Şekil 16. Müsinöz karsinom A. Ekspansil gelişim paterni **B.** Yüksek dereceli nükleer özellikler, epitelyal stratifikasyon ve mitotik hücreler

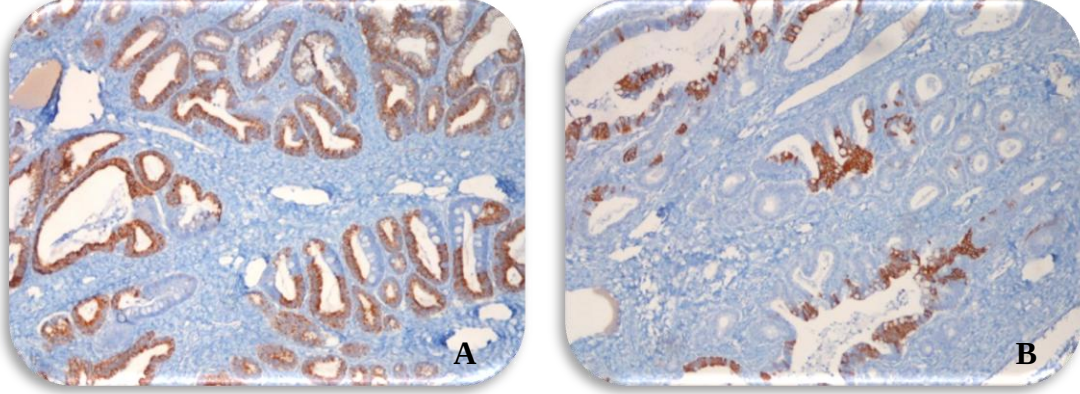


Şekil 17. Müsinöz karsinomda infiltratif patern

2.8.2.3.4. İmmunhistokimya

İntestinal tip ovaryan müsinöz tümörlerde sitokeratin 7 diffüz pozitifliği beklenirken, sitokeratin 20 pozitifliği değişkendir (Şekil18). Vakaların çoğunda sitokeratin 20 pozitif olmakla birlikte sitokeratin 7 kadar diffüz değildir. CDX2 ekspresyonu da görülebilir. ER,

PR, WT1 ve CA 125 negatiftir. Endoservikal tip ovaryan müsinöz tümörlerde ise ER, PR ve CA 125 pozitifdir. Sitokeratin 7 genellikle pozitif olup, sitokeratin 20 ve CDX2 negatif beklenmektedir.



Şekil 18. İntestinal tip müsinöz karsinom A. Sitokeratin 7 pozitifliği B. Sitokeratin 20 pozitifliği

2.8.2.3.5. Histolojik Derecelendirme

Müsinöz karsinomların derecelendirmesinde standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Müsinöz karsinomlar sıklıkla ekspanzil paternde görüldükleri için arşitektürel olarak düşük derecelidir. Bu yüzden derecelendirmede en iyi belirleyici nükleer özelliklerdir.

2.8.4. ENDOMETRİOİD TÜMÖRLER

Over tümörlerin %3'ünü endometrioid tümörler oluşturmaktadır. Primer endometrioid karsinom ise ovaryan karsinomların %10-15'ini oluşturmaktadır. Ortalama 50 yaş civarında görülmektedir.

2.8.4.1. Endometrioid Kistadenom

Oldukça nadir görülür ve genellikle tek taraflıdır. Makroskopik olarak solid görünümündedir, bazen endometriotik kist ile ilişkili oluşabilir.

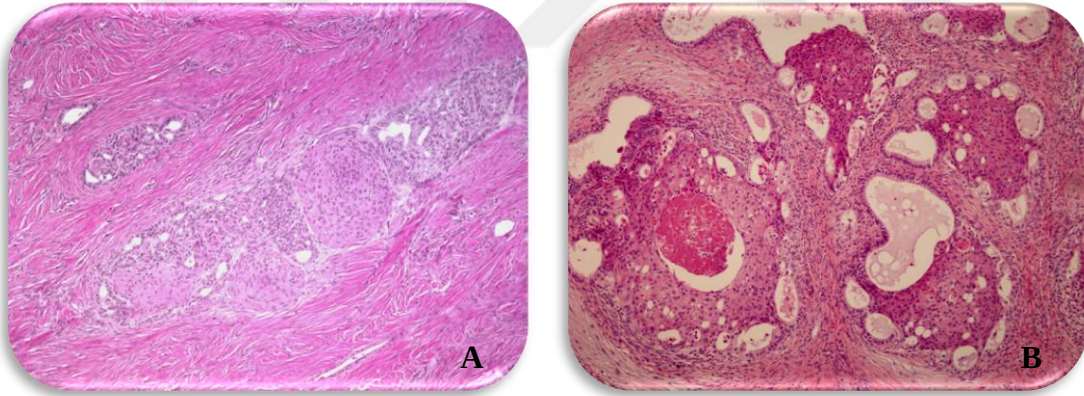
Histopatolojik olarak fibröz stroma baskındır. Tübüler veya kistik glandüler komponent ise benign, proliferatif tipte epitel ile döşelidir. Hücreler sakin görünümlü küboidal morfolojidedir. Skuamöz diferansiasyon sık görülür (Şekil 19).

2.8.4.2. Endometrioid Borderline Tümör

Oldukça nadir görülür. Vakaların %63'ü endometriozisle ilişkili bulunmuştur [2]. Pelvik kitle ile karakterizedir. Makroskopik olarak çoğu zaman solid görünümündedir. Kistik tümörlerde kist içeriği kanamaya bağlı olarak kahverengi renktedir.

Histopatolojik olarak iki gelişim paterni bulunmaktadır: adenofibromatöz ve glandüler patern. Adenofibromatöz komponent adenofibroma benzemekte olup, daha yüksek gland/stroma oranına sahiptir ve sitolojik atipi görülür. Glandüler komponentte ise kalabalık, sırt sırta vermiş, hafif-orta derece atipi gösteren hücrelerle döşeli endometrioid tip glandla bulunmaktadır. Epitelyal stratifikasyon sıklıkla izlenir. Skuamöz metaplazi sıktır ve solid bir görünüme neden olur ve invazyon sanılabilir (Şekil 19). Bu glandüler ya da papiller patern intrakistik olarak da karşımıza çıkabilir.

Ekspansil glandüler paternin 5 mm'den daha büyük alanı tutması düşük dereceli bir endometrioid karsinom kuşkusu uyandırmaktadır. 5 mm'den az alanda, bir ya da birkaç odakta bu paternin varlığı veya dağınık infiltratif tek tek hücrelerin varlığı ise mikroinvazyonu düşündürmektedir.



Şekil 19. A. Endometrioid kistadenom B. Endometrioid borderline tümör

2.8.4.2.1. Prognoz

Hem benign hem borderline tümörlerin prognozu çok iyi olup, rekürrens ve metastaz nadirdir.

2.8.4.3. Endometrioid Karsinom

Ovaryan karsinomların %10-15'ini oluşturmaktadır ve en sık görülen 2. tiptir.

2.8.4.3.1. Klinik

5. ve 6. dekadlarda sık görülmektedir. Çoğu asemptomatiktir. Bazı vakalarda ağrının da eşlik ettiği pelvik kitle saptanmaktadır.

2.8.4.3.2. Makroskopi

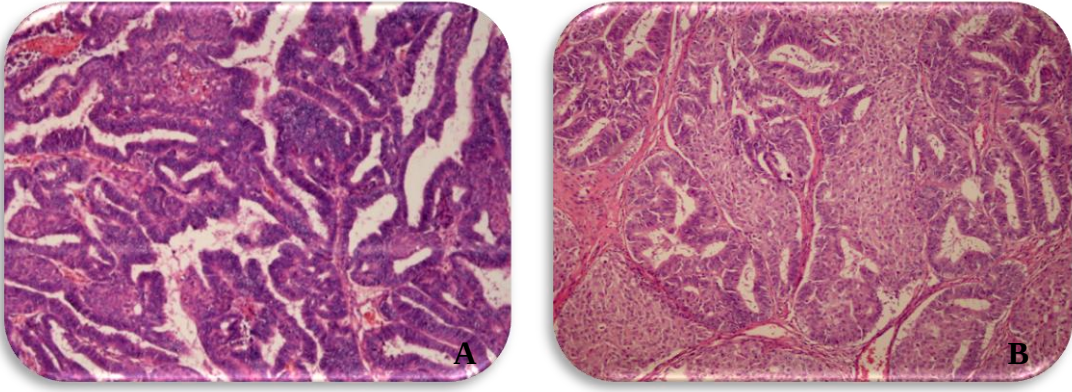
Ortalama 15 cm boyutta olup, dış yüzey düzgündür. Kesit yüzeyi kistleri dolduran papiller yapılar ya da yumuşak bir görünüme sahiptir. Hemoraji ve nekroz görülebilir. Endometriozis zemininde gelişen vakalar ise kanamalı kistik lumene projekte olmuş polipoid nodül şeklindedir.

2.8.4.3.3. Histopatoloji

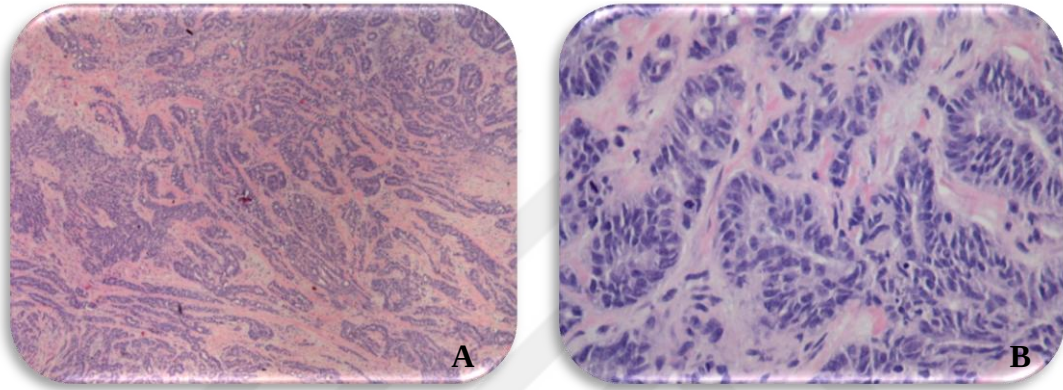
Sıklıkla ekspansil büyüme paterni görülmektedir (Şekil 20). Bu paternde sırt sırta vermiş, birleşme eğiliminde ya da kribriform patern oluşturmuş glandların varlığı görülmektedir. Bu ekspansil paterne invaziv odak diyebilmemiz için 5 mm'den daha büyük alanı kaplaması gerekmektedir. Glandlar stratifiye, müsinden genellikle fakir epitelyal hücreler ile döşelidir. Daha nadir görülen patern ise destrüktif infiltratif paterndir. Belirgin stromal invazyon oluşturmuş, tek tek hücreler ya da epitelyal adaların dağınık dizilimi ile karakterizedir. İnflamatuar ya da desmoplastik stromal yanıt belirgindir.

Endometrioid karsinomlarda yaklaşık %30-50 vakada *skuamöz diferansiasyon* görülmektedir (Şekil 18). Vakaların 1/3'ünde *sekretuar değişiklikler* izlenebilir. Hücreler subnükleer glikojen vakuolizasyonlar içerdiği için endometriumun erken sekresyon fazındaki hücrelere benzemektedir. *Oksifilik varyantta* geniş eozinofilik sitoplazmalı, santralde yuvarlak nükleusa sahip, belirgin nükleollü poligonal hücreler izlenmektedir. *Seks cord stromal (sertoliform) varyant* da nadiren görülebilir. İki farklı şekilde karşımıza çıkabilir. Birincisi küçük rozet benzeri glandüler (mikroglandüler patern) alanların varlığı granüloza hücreli tümöre benzetilmektedir. Diğeri sertoli veya sertoli leydig hücreli tümöre benzer fokal ya da geniş alanlar içeren paterndir. Küçük solid tübül yapıları ya da ince kordon yapıları ve sellüler ve fibröz stroma görülebilir.

Histolojik derecelendirme sisteminde en iyi belirleyici nükleer özelliklerdir. Vakaların çoğu iyi diferansiyedir. Yüksek dereceli vakalarda daha çok solid patern görülmektedir (Şekil 21). Bu durum yüksek dereceli seröz karsinom ile karıştırılmamalıdır. Ayrımında seröz karsinomlardaki P53 diffüz ve güçlü pozitifliği oldukça önemlidir.



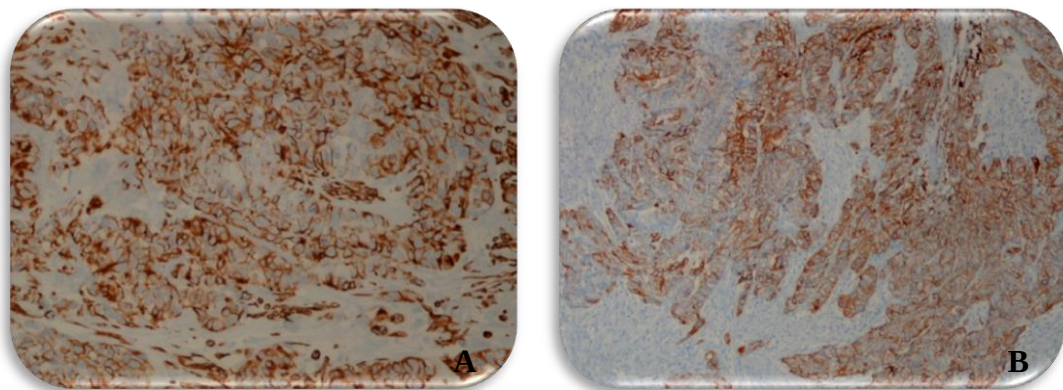
Şekil 20. A. Endometrioid karsinomda ekspansil patern **B.** Yaygın skuamöz diferansiasyon



Şekil 21. A. Yüksek dereceli endometrioid karsinom **B.** Nükleer özellikler

2.8.4.3.4. İmmunhistokimya

Endometrioid karsinomlarda epitelyal belirleyiciler ile güçlü bir boyanma paterni vardır. Sitokeratin 7 ile vakaların neredeyse tamamı, sitokeratin 20 ile de yaklaşık %15'i pozitif reaksiyon vermektedir (Şekil 22). Diğer pozitif belirleyiciler ise EMA, CEA, vimentin'dir (Şekil 22). Vakaların çoğunda ER ve PR pozitifdir. P53 ve WT1 ise genellikle negatiftir. Fakat WT1 %17-29 vakada pozitif olabilmektedir [21]. Yüksek dereceli vakalarda ise P53 pozitif olabilir.



Şekil 22. A. Endometrioid karsinomda vimentin pozitifliği **B.** Sitokeratin 7 pozitifliği

2.8.4.3.5. Genetik Profil

Vakaların %16-38'inde Beta katenin-WNT sinyal yolağında disregülasyon vardır [102]. Çalışmalar skuamöz diferansiasyon ile CTNNB1 mutasyonu arasında ilişki bulmuş ve bu düşük derece ve iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir [103]. ARID1a mutasyonu (SWI/SNF kromatin yeniden düzenlenim kompleksi subüniti) %30 vakada görülmektedir. Özellikle yüksek dereceli tümörlerde %30 oranında P53 mutasyonu saptanmıştır.

Son zamanlardaki çalışmalarda yüksek dereceli endometrioid karsinomların genetik profilinin düşük dereceli endometrioid karsinomlardan farklı olduğu ve yüksek dereceli seröz karsinom ile örtüştüğü gösterilmiştir. Endometrioid karsinomlar genetik profili doğrultusunda ayrıldığında; düşük dereceli tümörlerde beta katenin/WNT yolağı ve PTEN mutasyonları, yüksek dereceli tümörlerde ise P53 mutasyonunun varlığı saptanmıştır [75].

2.8.4.3.6. Prognoz

Evre 1, 2, 3 ve 4 tümörlerde 5 yıllık sağkalım sırasıyla %78, %63, %24 ve 6'dır [2]. Seröz karsinoma oranla prognozları daha iyidir.

2.8.5. BERRAK HÜCRELİ TÜMÖRLER

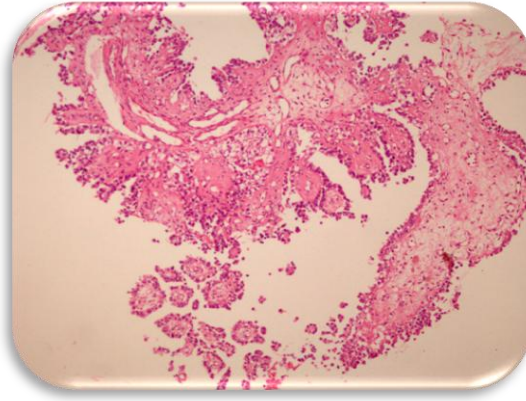
Berrak hücreli tümörlerin büyük kısmını berrak hücreli karsinomlar oluşturmaktadır. Ortalama görülme yaşı 55'dir. Vakaların en az %50'si endometriozisle ilişkilidir.

2.8.5.1. Berrak Hücreli Kistadenom/Adenofibrom

Oldukça nadir olup, literatürde sadece birkaç vaka bulunmaktadır [2]. Makroskopik olarak adenofibromlar daha solid bir görünüme sahiptir. Dış yüzey düzgün görünümündedir. Histopatolojik olarak kistik dilate basit glandüler yapılar içermektedir. Bu glandlar berrak ya da eozinofilik sitoplazmalı, yassı, küboidal hücrelerle döşelidir. Atipi ve mitoz görülmez.

2.8.5.2. Berrak Hücreli Borderline Tümör

Overin borderline tümörlerinin %1'den azının oluşturmaktadır. Makroskopik olarak soliddir, bazen kistik alanlar içerir. Histopatolojik olarak fibromatöz stromada, berrak ve eozinofilik sitoplazmalı, küboidal yassı hücrelerle döşeli genişlemiş gland yapıları görülür (Şekil 23).



Şekil 23. Berrak hücreli borderline tümör

2.8.5.3. Berrak Hücreli Karsinom

Over karsinomlarının %8,5'ini oluşturur. %50-70 oranında endometriozis ile ilişkilidir. Over karsinomları arasında trombotik olaylar ve hiperkalsemi ile ilişkili olan tiptir.

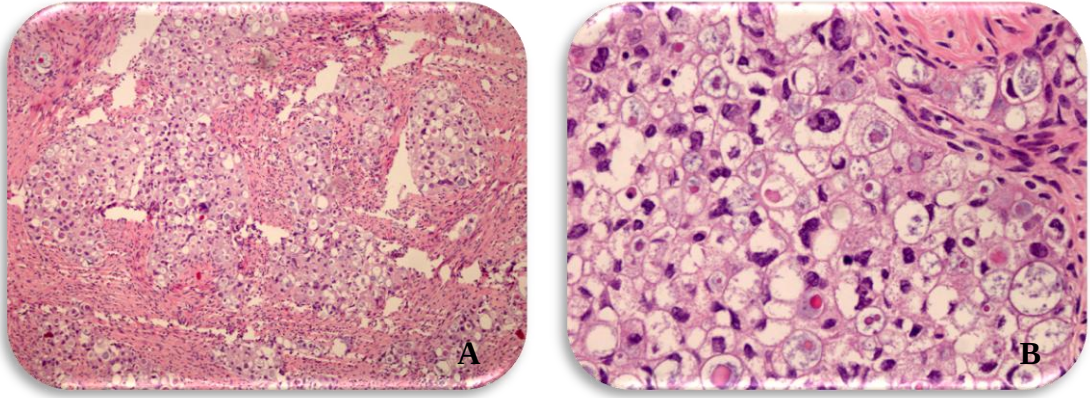
2.8.5.3.1. Makroskopi

Tipik olarak unilateral olup, ortalama 15 cm çaptadır. Kalın duvarlı kistik yapıda olabilir. Lümeneye protrüde olan sarı renkte nodüller görülebilir. Endometriozis ile ilişkili vakalarda kanamalı kist içeriği bulunan endometriotik kist duvarında polipoid, nodüler, solid alanlar malign transformasyonu destekler.

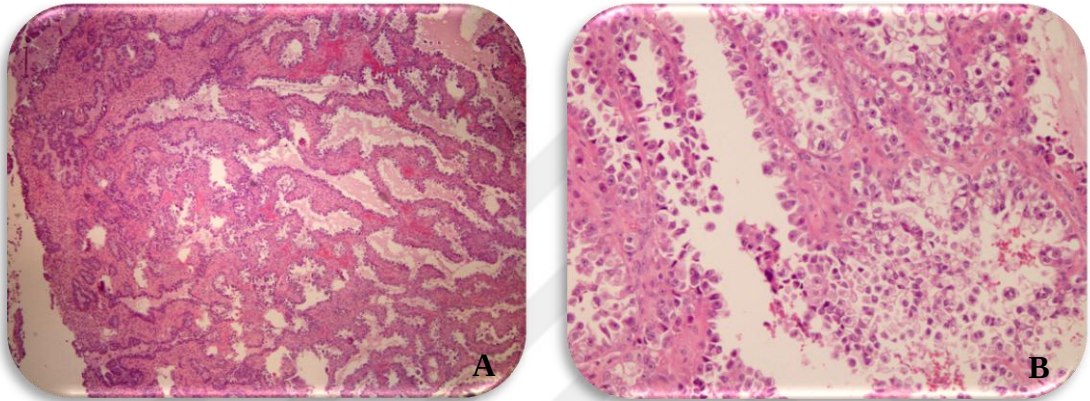
2.8.5.3.2. Histopatoloji

Tübülökistik, papiller ve solid paternlerin kombinasyonları şeklinde görülür. Nadiren yassı hücrelerle döşeli genişlemiş kist yapıları izlenir. Tübül ve kistik yapılar eozinofilik sekresyon içerebilir (Şekil 25). Papiller yapılar küçük ve düzenli yapıdadır. Nadiren fibrovasküler koru belirgin büyük papillalar da görülebilir. Solid alanlar, septa ile ayrılmış polihedral hücrelerin tabakalanması şeklindedir (Şekil 24).

Sitoplazmaları berrak ya da az eozinofilik, nükleusları ise nükleol belirginliği içeren hiperkromatik nükleus şeklindedir. İntrasitoplazmik müsin varlığı taşlı yüzük hücre görünümü yaratır. Genellikle apikal hiperkromatik nükleusları bulunan 'kabara çivisi' şeklinde hücreler görülebilir. Berrak hücreler glikojenden zengin olup, PAS pozitifdir.



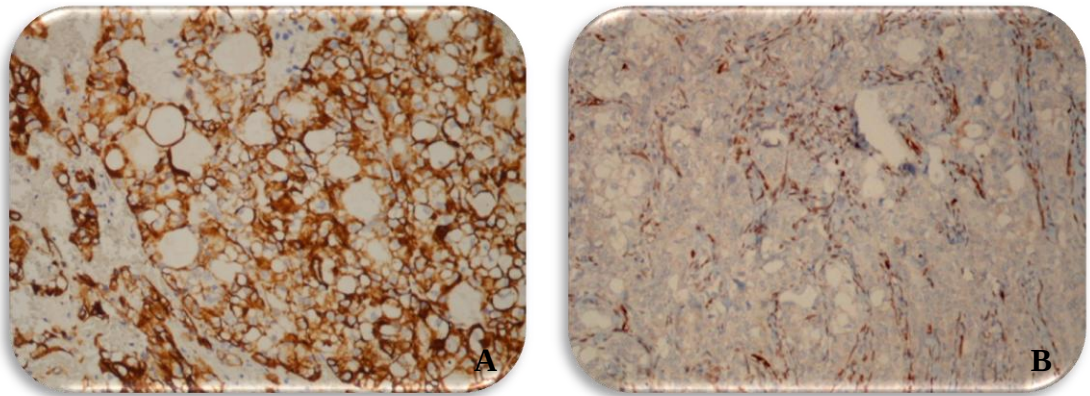
Şekil 24. A. Solid paternde berrak hücreli karsinom **B.** Hyalin globül yapıları ve berrak sitoplazmalı hücreler



Şekil 25. A. Berrak hücreli karsinomda tübülökistik patern **B.** Kistik yapıları döşeyen ‘kabara çivisi’ şeklinde hücreler

2.8.5.3.3. İmmunhistokimya

Diğer ovaryan karsinomlar gibi epitelyal belirleyiciler pozitifdir (Şekil 26). WT 1, P53 ve CEA genellikle negatiftir (Şekil 26). Vimentin yaklaşık %50 vakada pozitifdir. ER ve PR negatifliği endometriozis odağının malign transformasyonu sırasında reseptör ekspresyonlarının azaldığını göstermektedir.



Şekil 26. A. Berrak hücreli karsinomda sitokeratin 7 pozitifliği **B.** WT1 negatifliği

2.8.5.3.4. Genetik profil

Berrak hücreli karsinomların %46-57'sinde ARID1a mutasyonu saptanmıştır [2]. Tümör bitişindeki endometriozis odağında da bu mutasyon varlığı gösterilmiş, fakat tümörden uzaktaki endometriozis odağında gösterilmemiş olması prekürseör lezyon olduğunu destekler [104].

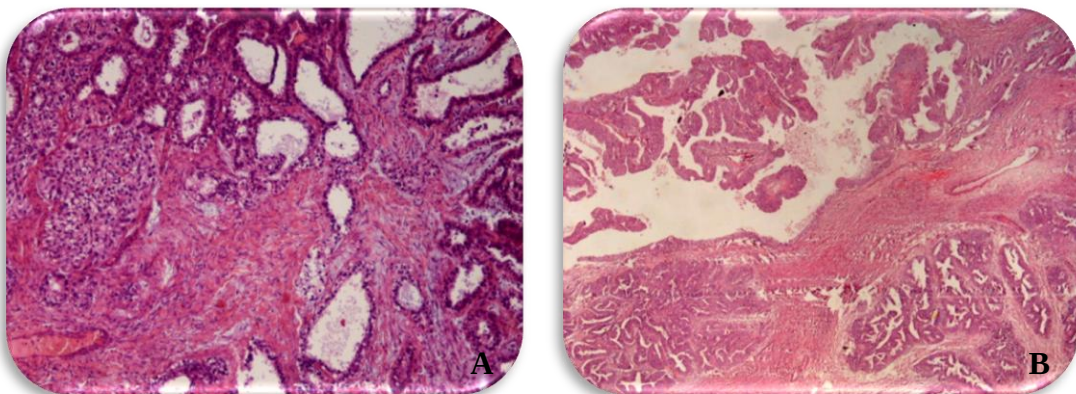
2.8.5.3.5. Prognoz

Literatürde berrak hücreli karsinom prognozuyla ilgili çelişen çalışmalar vardır [2]. Düşük dereceli berrak hücreli karsinomların prognozu, düşük dereceli seröz karsinomlara oranla daha iyidir. Fakat yüksek dereceli karsinomlar için tersi söz konusudur. Yüksek dereceli berrak hücreli karsinomlar platinum bazlı kemoterapiye yanıtı daha azdır.

2.8.6. MİKST EPİTELYAL TÜMÖRLER

En az %10 oranında, en az 2 over epitel tümörünün bir arada bulunması şeklinde tanımlanmaktadır. Minör komponentin klinik olarak bir önemi bulunmamaktadır. Baskın olan komponent esas alınmalıdır. Evre göz önüne alındığında hücre tipleri arasında bir farklılık bulunmamaktadır. Mikst epitelial tümör diyebilmek için minör komponentin en az %25 olması gerektiğini düşünenler de vardır [21].

Sıklıkla seröz ve endometrioid karsinom birarada bulunmaktadır. Endometrioid ve berrak hücreli diferansiasyon birlikteliği de nadir değildir (Şekil 27). Borderline tümörlerde ise en sık görülen birliktelik serömüsinöz tiptedir.

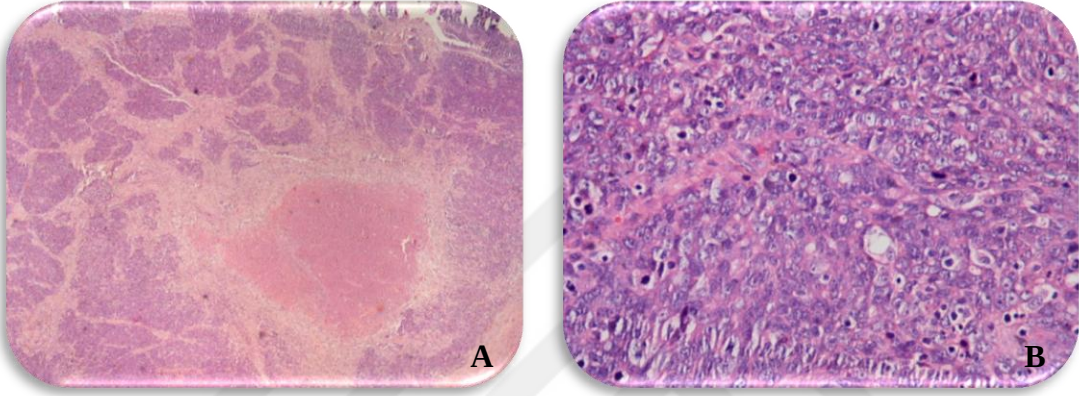


Şekil 27. Mikst epitelial tümör A. Endometrioid ve berrak hücreli karsinom birlikteliği B. Seröz ve endometrioid karsinom birlikteliği

2.8.7. AZ DİFERANSİYE KARSİNOM

Herhengi bir hücre tipi yönünde diferansiasyon izlenmez. Çok nadir görülür. Genellikle yüksek evrelidir. Geniş nekroz alanları içeren solid kitleler şeklindedir (Şekil 28).

Histopatolojik olarak coğrafik nekroz alanları içeren, tabakalanma oluşturmuş monoton grünumde hücrelerden oluşan kümeler, kordonlar ya da tek hücreler şeklindedir. Hücreler tipik olarak iğsi şekillidir ve nonkoheziv patern gösterir. Mitotik aktivite yüksektir (Şekil 28). Prognozları oldukça kötüdür.



Şekil 28. Az diferansiye karsinom A. Geniş nekroz alanı B. Belirgi atipi içeren mitotik aktivitesi yüksek neoplastik hücreler

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 1999-2007 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında over yüzey epitel tümörü tanısı almış 220 olgu yeniden değerlendirildi. Jinekoonoloji konseyi verileri doğrultusunda 170 olgunun klinik verilerine ulaşıldı. Klinik ve radyolojik takipleri yapılan ve adjuvan kemoterapi uygulanan 92 olgu çalışmamıza dâhil edildi.

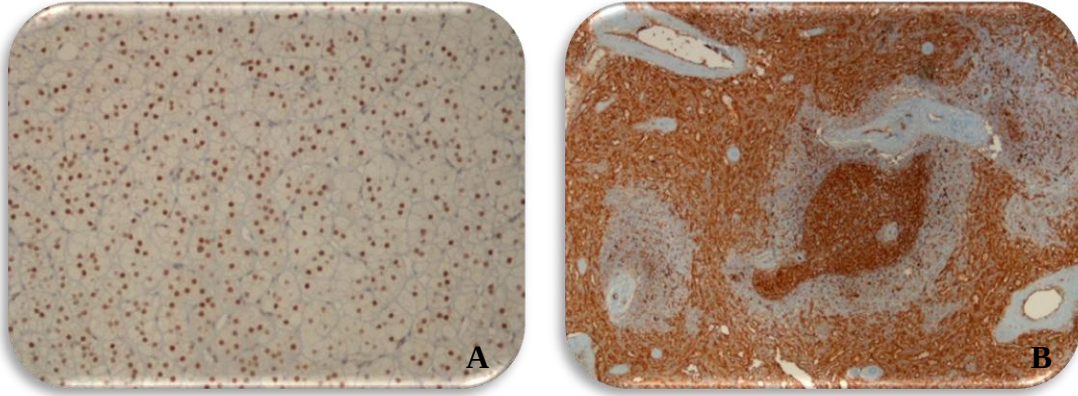
Çalışmamız Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25.07.2014 tarih ve 14-7/1 karar no' su ile etik kurul onayı almıştır.

Olguların genel bilgileri, izlem süreleri, metastaz veya nüks bilgileri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Jinekoonkoloji Bilim Dalı konsey verileri ve bunun yanı sıra hastane bilgi sistemindeki telefon numaralarından hastalara veya yakınlarına ulaşılarak kaydedildi. Tanı sonrası takipler sırasındaki serum CA125 seviyesi yüksekliği, sitoloji pozitifliği veya radyolojik takiplerde tümörde progresyon nüks olarak kabul edildi. Genel sağ kalım süresi değerlendirilirken operasyon sonrasında yaşayan hastaların en son kontrol tarihi, ölen hastaların ise ölüm tarihi arasında geçen süre ay olarak hesaplandı. Olguların makroskopik verilerine Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilimdalı arşiv kayıtlarından ulaşıldı.

Olguların arşivde bulunan hematoksilen eozin boyalı preparatları tekrar değerlendirildi. Tümörün evresi DSÖ 2014'e göre değerlendirildi. Histolojik derecelendirme için Silverberg ve FIGO derecelendirme sistemi kullanıldı. Seröz karsinomlarda ayrıca ikili derecelendirme sistemi uygulandı. Her bir olgu için histolojik tip, derece, bilateralite varlığı, tümör en büyük çapı, kapsül rüptürü, sitoloji pozitifliği, lenf nodülü diseksiyonu yapılanlarda lenf nodülü metastazı, omentum diseksiyonu yapılanlarda omentum metastazı, lenfovasküler invazyon varlığı, genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım süreleri kaydedildi. Histolojik incelemede tümörde psammom cismi varlığı, intratümöral lenfosit infiltrasyonu, nekroz varlığı ve 10 büyük büyütme alanında mitoz sayısına bakıldı. Tümör hücreleri içerisinde bulunan lenfosit varlığı pozitif olarak kabul edildi. Tümör çapı (1: <9.8 cm, 2: >9.8 cm), 10 büyük büyütme alanında mitoz sayısı (1: 0-9 mitoz, 2: 10-24 mitoz, 3: ≥25 mitoz), hasta yaşı (1: <50 yaş, 2: ≥50 yaş) belirtilen gruplara ayrılarak değerlendirildi. Diğer parametreler ise var veya yok olarak değerlendirildi. Ayrıca tanı anında 72 olguya uygulanan p53 immunhistokimyasal inceleme boyanma yüzdesi yeniden değerlendirildi.

Olgulara ait arşivimizde bulunan formalin tespitli parafine gömülü doku bloklarından immunhistokimyasal yöntemle ERCC1 ve fascin1 çalışılmak üzere iki adet beş mikron kalınlığındaki seri kesitler pozitif yüklü lam üzerine alındı. ERCC1 (4fg, predilüe, DakoCytomation) ve Fascin1 (55k, 1/100, DakoCytomatio) için immunhistokimyasal boyama yöntemi olarak biyotinsiz, HRP multimer bazlı, hidrojen peroksit substrat ve 3, 3' diaminobenzidin tetrahidroklorit kromojeni hazır kit (*ultraView™ Universal DAB Detection Kit*, Catalog number 760-500, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) ile tam otomatik immunhistokimya boyama cihazı (Ventana BenchMark XT, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) kullanıldı (60 dakika standart kaynatma sistemi kullanıldı). Doku kesitleri 50°C'da en az iki saat kurutuldu. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm immunhistokimya (IHK) boyama süreci BenchMark XT tam otomatik immünohistokimya boyama cihazında gerçekleştirildi. Primer antikor 37°C'de 32 dakika inkübe edildi. Cihazda zıt boyaması hematoksilin ve mavileştirici solüsyon ile tamamlanan kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılması ve lamel kapatılması aşamaları otomatik olarak (Dako CoverStainer, CS100-10073) yapılarak işlem sonlandırıldı.

Pozitif kontrol olarak ERCC1 için adrenal dokusu, fascin1 için dalak dokusu kullanıldı (Şekil 29). Pozitif kontrol için seçilen ancak primer antikorun damlatılmadığı örnekler ise negatif kontrol olarak kabul edildi.



Şekil 29. A. Adrenal dokusunda nükleer ERCC1 pozitifliği **B.** Dalak dokusunda sitoplazmik fascin1 pozitifliği

İHK incelemede ERCC1 için nükleer boyanma, fascin1 için sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi. Boyanan hücrelerin yüzde oranı ve boyanmanın şiddeti birlikte değerlendirilerek her belirleyici için bir immunhistokimyasal skor (İHK-s) oluşturuldu. (İHK-

s= boyanma şiddeti X boyanma yaygınlığı) (Tablo 7). Boyanmanın yaygınlığı için her tümörde boyanmanın en yoğun olduğu alan seçildi ve bu alanda 1000 hücre sayıldı. 1000 hücrenin kaçının boyandığı sayılıp, 10'a bölündü. Boyanmanın yaygınlığı ERCC1, fascin1 ve p53 belirleyicileri için dört gruba ayrıldı (0: boyanan hücre yok, 1: $\leq\%25$, 2: $\%26-50$, 3: $\%50$ ve üzeri). Boyanmanın şiddeti ise ERCC1 ve fascin1 için negatif, zayıf, orta ve güçlü pozitif olarak değerlendirildi (0: negatif, 1: zayıf pozitif, 2:orta kuvvette pozitif, 3: güçlü pozitif) (Şekil 31-32). Bu değerlendirmeler ışığında İHK-s, 0 ile 9 arasında değişmektedir (0: negatif, 1-3: düşük, 4-6: orta, 7-9: yüksek ekspresyon) (Tablo 7).

Tablo 7. İmmunhistokimyasal değerlendirme yöntemi

Skor	Boyanma yoğunluğu	Boyanan alan yüzdesi
0	Negatif	%0
1	Zayıf	$\leq\%25$
2	Orta	$\%26-50$
3	Güçlü	$\geq\%50$
Total skor	Boyanma yoğunluğuXBoyanan alan yüzdesi	
0	Negatif	(0)
1-3	Düşük	(1)
4-6	Orta	(2)
7-9	Yüksek	(3)

İkinci bir yöntem olarak; ERCC1 ve fascin1 immunhistokimyasal belirleyicileri için İHK-s pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrılarak yeniden değerlendirildi.

ERCC1:

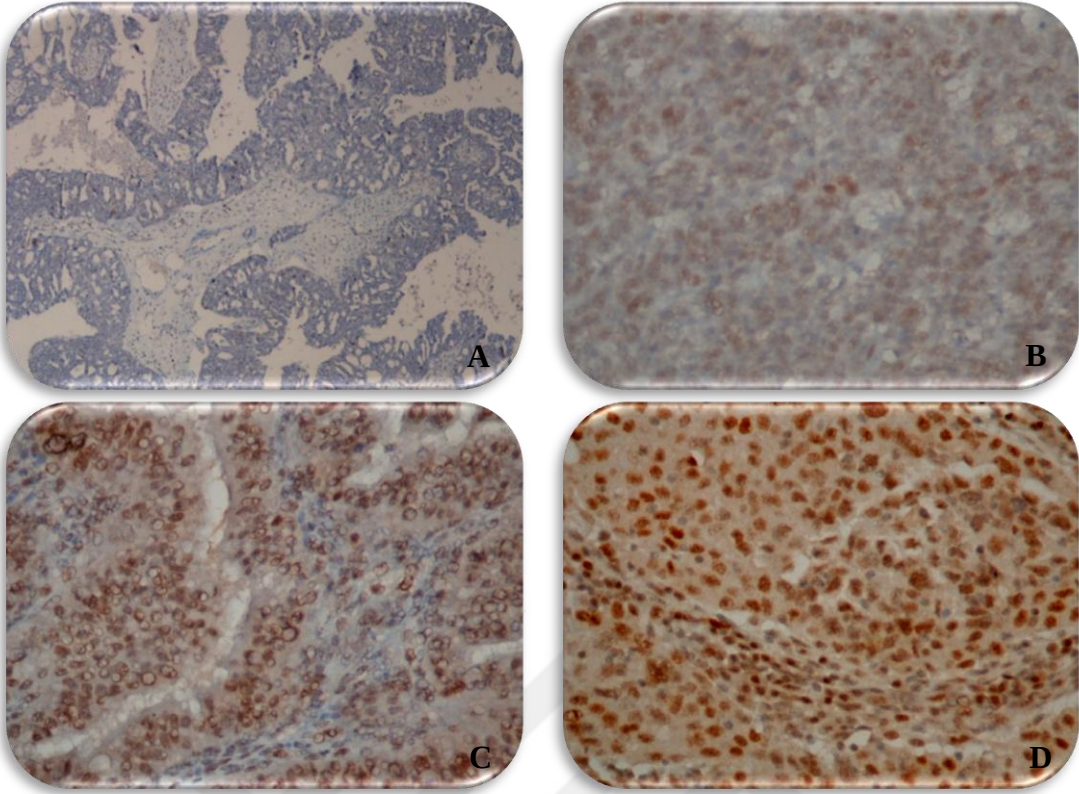
Negatif: İHK-s < 2

Pozitif: İHK-s ≥ 2

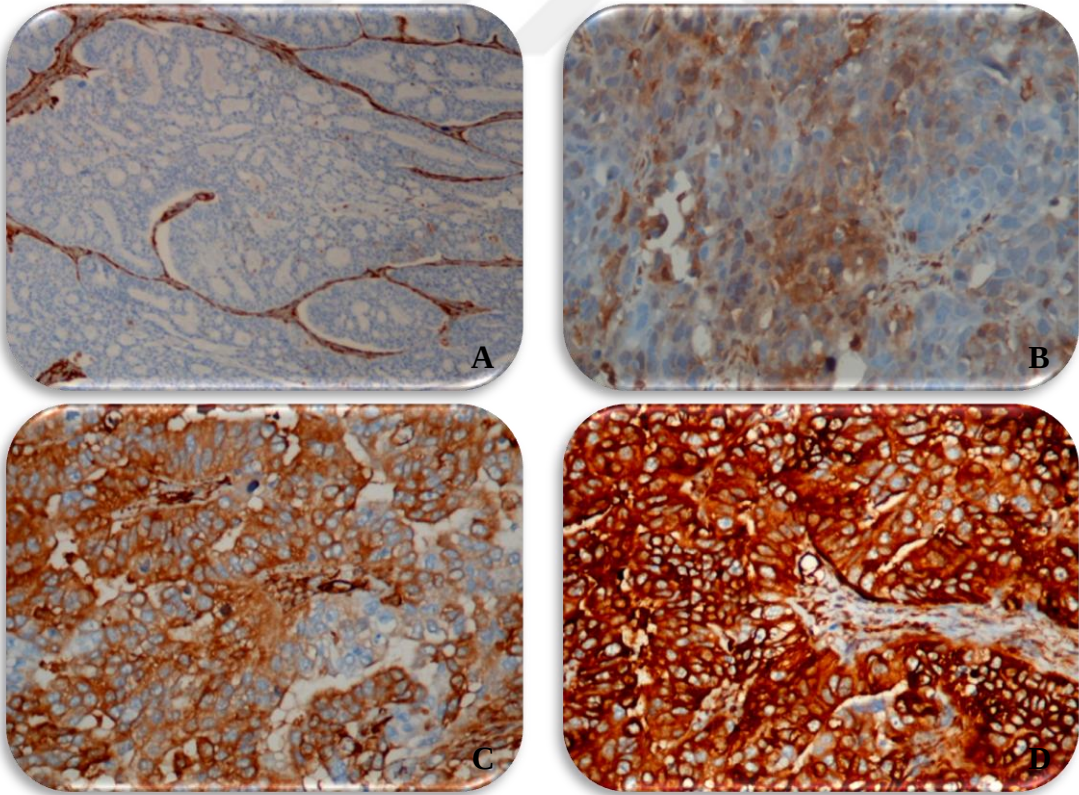
Fascin1:

Negatif: İHK-s < 3

Pozitif: İHK-s ≥ 3



Şekil 31. ERCC1 boyanma yoğunluğu **A.** ERCC1 negatifliği **B.** Zayıf pozitiflik **C.** Orta kuvvette pozitiflik **D.** Güçlü pozitiflik



Şekil 32. Fascin1 boyanma yoğunluğu **A.** Fascin1 negatifliği **B.** Zayıf pozitiflik **C.** Orta kuvvette pozitiflik **D.** Güçlü pozitiflik

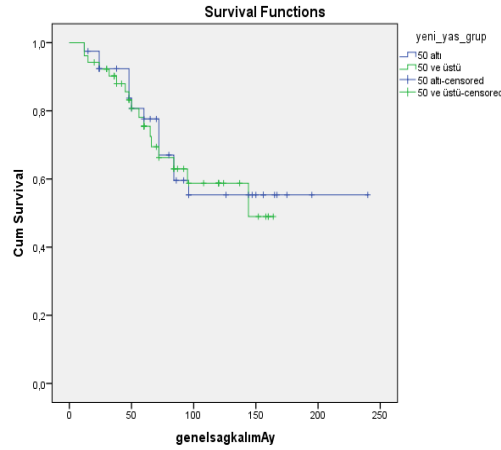
İstatistiksel analiz yöntemleri PC ortamında çalışan IBM SPSS (Sürüm 20.0) programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada “Kaplan-Meier” sağ kalım analizi, “Log-Rank (Mantel-Cox)”, “Pearson Ki-Kare” ve “Fisher’s exact” testleri ile “Cox Regresion” multivariate analizi uygulandı. Tüm analizler için p değeri 0,05’in altında olanlar anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. YAŞ

Çalışmaya alınan 92 olguda, ortalama yaş 52,5; medyan yaş ise 50,5'dir (Min:26 Max:80). Olguların yaş dağılımı incelendiğinde 40 olgunun (%43,5) 50 yaş altı, 52 olgunun 50 yaş ve üzerinde (%56,5) olduğu görülmüştür. 50 yaş altı olguların %40'ı (n=16) erken evre, 50 yaş ve üzeri olguların %57,7'si (n=30) ileri evre grubundadır. Yaş ve evre arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0,835). Hayatını kaybeden hastaların 17'si (%54,8) 50 yaş ve üzeri; 14'ü (%45,2) 50 yaş altındadır. Yaş ile genel sağ kalım (p=0,826) ve hastalıksız sağ kalım (p=0,460) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.



Grafik1. Yaş - genel sağ kalım eğrisi

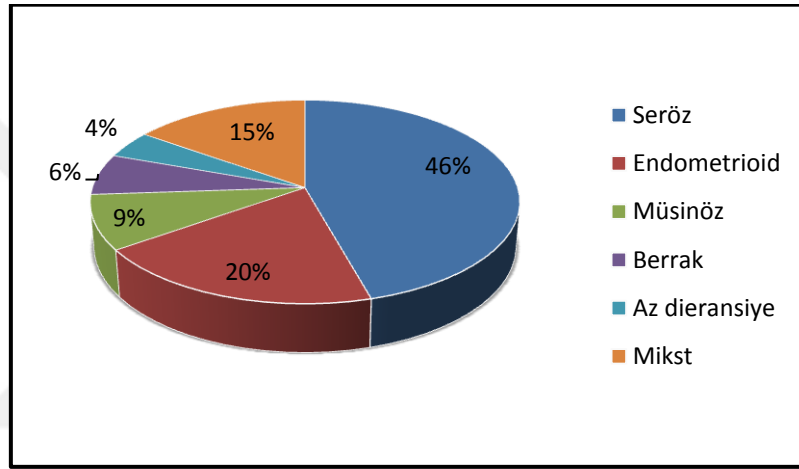
4.2. TÜMÖR BOYUTU

Olgulara ait materyallerin makroskopik tarifleri incelendiğinde tümörlerin en küçüğü 1 cm, en büyüğü 24 cm çapında olup; tümör çapı ortalama 9,8 cm olarak saptanmıştır. 9,8 cm ve üzeri olan 31 olguda (%67,4); 9,8 cm altı olan 26 olguda (%56,5) kapsül rüptürü saptanmıştır. İstatistiksel olarak tümör boyutu ile kapsül rüptürü (p=0,391), hastalıksız sağ kalım (p=0,447) ve genel sağ kalım (p=0,873) arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur.

İleri evre olguların %42,6'sında, erken evre olguların ise %60,5'inde tümör çapı 9,8 cm ve üzerinde iken; ileri evre olguların %57,4'ünde, erken evre olguların %39,5'inde tümör çapı 9,8 cm altındadır. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p= 0,138).

4.3. TUMÖR TİPİ

92 olgudan 42 (%45,7) olgu seröz, 18 (19,6) olgu endometrioid, 8 (%8,7) olgu müsinöz, 6 (%6,5) olgu berrak hücre morfolojisinde olup; 4 (%4,3) olgu az diferansiye, 14 (%15,2) olgu ise mikst tiptedir (Grafik 2).



Grafik 2. Olguların histolojik tipe göre dağılımı

Tümör tipi ve Silverberg derecesi (p=0,092) arasında güçlü bir ilişki olup, FIGO derece (p=0,03) ile tarasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 8).

Tablo 8. Histolojik tiplere göre Silverberg ve FIGO derecelendirme sistemi

	Silverberg (p=0,092)			FIGO (p=0,003)		
	1	2	3	1	2	3
Seröz (n=42)	%16,7	%47,6	%35,7	%14,3	%26,2	%59,5
Endometrioid (n=18)	%33,3	%33,3	%33,3	% 0	%55,6	%44,4
Müsinöz (n=8)	%62,5	%25	%12,5	%62,5	%25	%12,5
Berrak (n=6)	%50	%16,7	%33,3	%16,7	%33,3	%50
Mikst (n=14)	%14,3	%21,4	%64,3	%7,1	%35,7	%57,1
Az diferansiye (n=4)	%50	%25	%25	% 0	% 0	%100

Seröz tümörlerin derecelendirme sisteminde kullanılan ikili derecelendirmede ise olguların %81'i (n=34) yüksek dereceli, %19'u (n=8) düşük dereceli olarak bulunmuştur (p<0,001).

Evre; erken (evre 1-2) ve ileri (evre 3-4) olarak gruplandığında tümör tipi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,033) (Tablo 9).

Tablo 9. Tümör tipine göre evre dağılımları

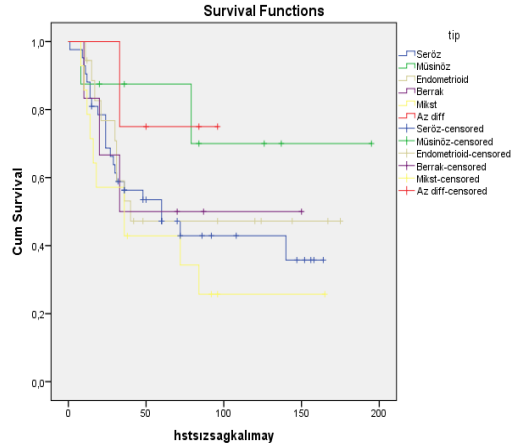
	Erken Evre (n=38)	İleri Evre (n=54)
Seröz (n=42)	%31	%69
Endometrioid (n=18)	%50	%50
Müsinöz (n=8)	%75	%25
Berrak (n=6)	%66,7	%33,3
Mikst (n=14)	%21,4	%78,6
Az diferansiye (n=4)	%75	%25

Hastaliksız sağ kalım müsinöz tümörlerde 151,3±26,3 ay olarak hesaplanmış olup, müsinöz tümörlerin tipler içinde en yüksek sağ kalıma sahip olduğu görülmüştür. Müsinöz karsinom olgularının %75' inde (n=6) takipleri sırasında nüks ya da metastaz saptanmamıştır. Hastaliksız sağ kalım ile tümör tipi arasında güçlü bir ilişki saptanmış, ama istatistiksel olarak anlam bulunamamıştır (p=0,059) (Grafik 3) (Tablo 10).

Tablo 10. Histolojik tip - hastaliksız sağ kalım verileri

Histolojik tip	Hastaliksız sağ kalım (ay)	p=0,059
Seröz	85,5±10,9 ay	
Müsinöz	151,3±26,3 ay	
Endometrioid	96,2±18,1 ay	
Berrak hücreli	85,5±26,4 ay	
Mikst	66,5±16,9 ay	
Az diferansiye	80,2±13,6 ay	

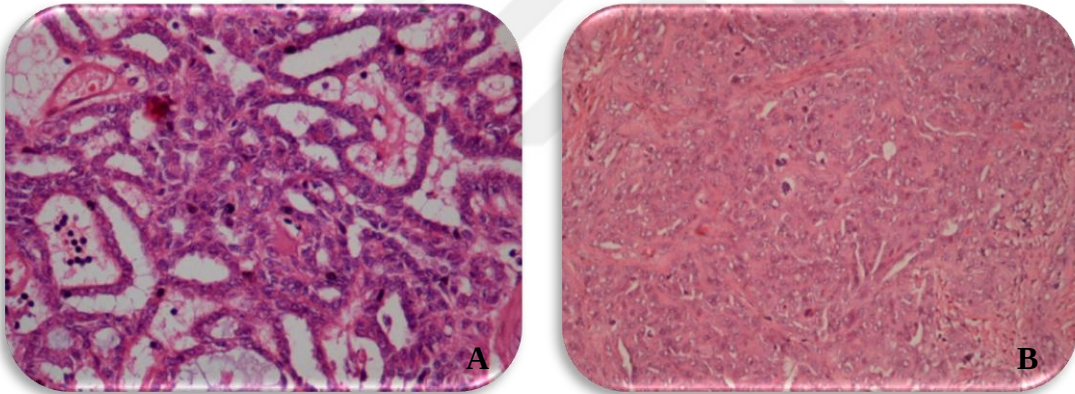
42 seröz karsinom olgusunun 15'i (%35,7), 14 mikst karsinom olgusunun 7'si (%50); 5 endometrioid karsinom olgusu, 2 berrak hücreli karsinom olgusu, 1 müsinöz karsinom olgusu, 1 az diferansiye karsinom olgusu hayatını kaybetmiştir (p=0,552). Genel sağ kalım ve tümör tipi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p=0,139).



Grafik 3. Tümör tipi - hastalıksız sağ kalım eğrisi

4.4. SILVERBERG DERECELENDİRME SİSTEMİ

92 olgunun 25'i (%27,2) derece 1, 33'ü (%35,8) derece 2, 34'ü derece 3 (%37)' dür.



Şekil 33. Silverberg derece **A.** Derece 1 seröz papiller karsinom **B.** Derece 3 seröz papiller karsinom

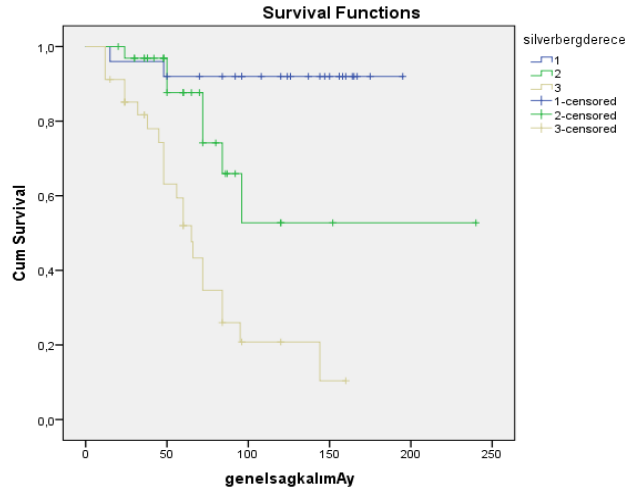
Silverberg ve FIGO derecelendirme sistemleri ayrı olarak değerlendirilmiştir. Silverberg derece 3 olguların %70,6'sı FIGO derece 3 grubunda, FIGO derece 3 olguların %49'u Silverberg derece 3 grubunda olup; her iki sistem arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,031$). Silverberg derece 3 olguların 22'si (%64,7) hayatını kaybetmişken; Silverberg derece 1 olguların 23'ü (%90) halen yaşamaktadır ($p<0,01$). Silverberg derece 3 olguların %79,4'ünde takipleri esnasında metastaz ya da nüks saptanmışken, Silverberg derece 1 olguların %84'ünde takiplerde bir bulgu saptanmamıştır ($p<0,01$). Derece 3 olguların tamamı, derece 2 olguların %49,5'i ileri evre; derece 1 olguların

ise %84'ü erken grubundadır. Silverberg derece ve evre arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Silverberg derecelendirme sistemi ile hastalıksız sağ kalım ($p<0,001$) ve genel sağ kalım ($p<0,001$) arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (Tablo 11) (Grafik 4).

Tablo 11. Silverberg derecelendirme sistemi - sağ kalım verileri

n=92	Hastalıksız sağ kalım (ay)	$p<0,001$	Genel sağ kalım (ay)	$p<0,001$
Derece1(n=25,%27,2)	171,5±10,9 ay		181,9±8,9 ay	
Derece2(n=33,%35,8)	81,2±11,8 ay		161,2±24,2 ay	
Derece3(n=34,%37)	36,6±5,1 ay		74,3±8,8 ay	

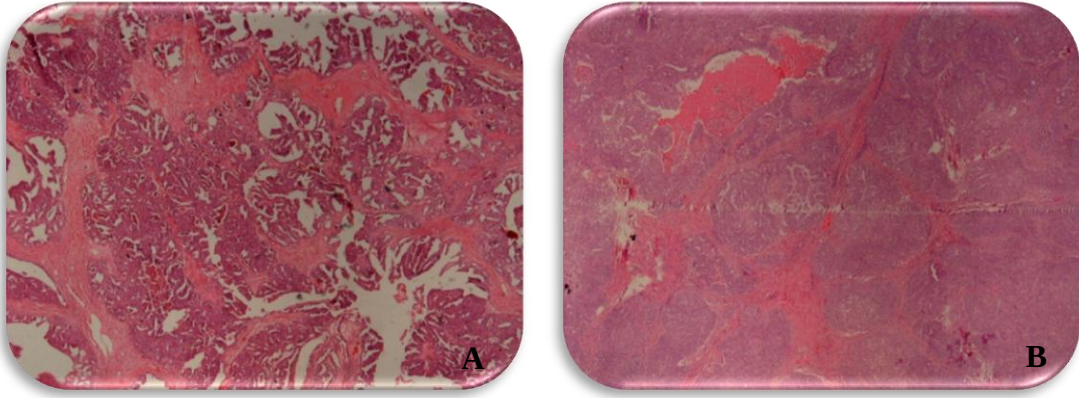


Grafik 4. Silverberg derece - sağ kalım eğrisi

Silverberg derece, lenf nodu metastazı, omentum metastazı, pozitif sitoloji, bilateralite ile yapılan multivariate son analizde sadece Silverberg derecesi sağ kalım için bağımsız prediktif faktör olarak bulunmuştur.

4.5. FIGO DERECELENDİRME SİSTEMİ

92 olgunun 13'ü FIGO derece 1 (14,1), 30'u derece 2 (%32,6), 49'u derece 3 (%53,3) olarak bulunmuştur.



Şekil 34. FIGO derece **A.** Derece 1 seröz papiller karsinom **B.** Derece 3 endometrioid karsinom

Seröz tümörlerin %59,5'i (n=25), berrak hücreli tümörlerin %50'si (n=3), az diferansiye tümörlerin tamamı (n=4) derece 3 grupta iken, müsinöz tümörlerin %62,5'i (n=5) derece 1 grubundadır. FIGO derece ve histolojik tip ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,003).

FIGO derece 3 olguların 22'si (%44,9) hayatını kaybetmiş iken, derece 1 olguların 11'i (%84,6) halen yaşamaktadır. Psammom cismi bulunan 6 olgunun 5'i (%83,3) FIGO derece 1 grubundadır. FIGO derece ile psammom cismi (p<0,001) arasındaki ilişki anlamlıdır (p<0,001).

Çap (p=0,028) ve kapsül rüptürü (p=0,026) ile FIGO derece ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. FIGO derecelemesinin tümör çapına göre dağılımı

FIGO derece		< 9,8 cm	≥ 9,8 cm	p=0,028
Derece 1	n	5	8	
	%	%38,5	%61,5	
Derece 2	n	21	9	
	%	%70	%30	
Derece 3	n	20	29	
	%	%40,8	%59,2	

FIGO derecelendirme sistemi ile evre (p=0,192), hastalıksız sağ kalım (p=0,303), genel sağ kalım (p=0,057) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

4.6. İKİLİ DERECELENDİRME SİSTEMİ

Seröz tümörlerde rutin pratikte sıklıkla ikili derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. Çalışmamızda bulunan 42 seröz karsinom olgusunun 34'ü (%80,9) yüksek dereceli, 8'i (%19,9) düşük derecelidir.

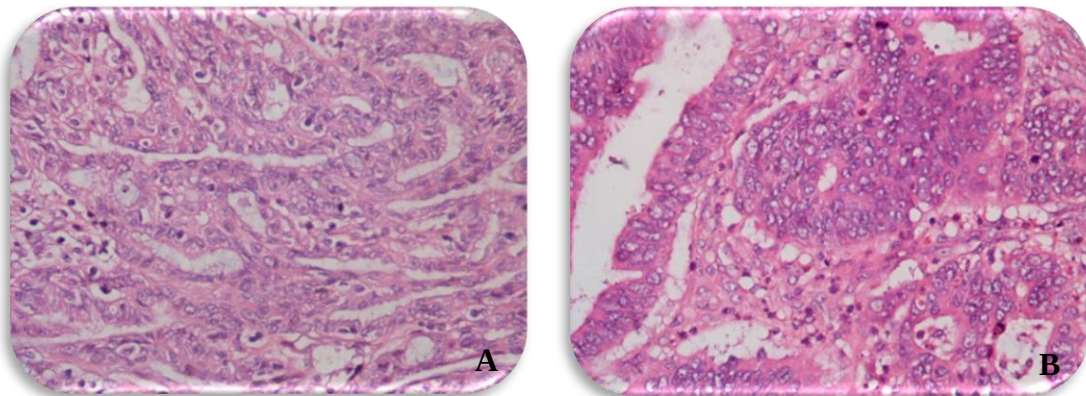
Yüksek dereceli 34 olgunun 29'u (%75) FIGO derecelendirme sistemine göre ($p=0,076$) derece 2 ve 3 grubunda, 33'ü (%97) Silverberg derecelendirme sistemine göre ($p<0,001$) derece 2 ve 3 grubunda yer almaktadır (Tablo 13). Silverberg ve ikili derecelendirme sistemlerine ait istatistiksel ilişki anlamlıdır ($p<0,001$).

Tablo 13. İkili derecelendirme sisteminin diğer derecelendirme sistemleri ile karşılaştırılması

		Silverberg Derece			FIGO Derece			
İkili derece		Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 1	Derece 2	Derece 3	
Düşük	n	5	2	1	2	5	1	$p=0,076$
	%	%62,5	%25	%12,5	%25	%62,5	%12,5	
Yüksek	n	1	9	24	5	15	14	
	%	%2,9	%26,5	%70,6	%14,7	%44,1	%41,2	

Yüksek dereceli 34 olgunun 26'sında (%76,5) mitoz 10 BBA'da 10-24, düşük dereceli 8 olgunun ise sadece 1'inde (%12,5) 10-24/10 BBA olarak sayılmıştır. Mitoz ve ikili derecelendirme sistemi arasındaki ilişki anlamlıdır ($p=0,006$). Yüksek dereceli olguların 30'unda (%88,2) batın yıkama sıvısı pozitif sitoloji olarak değerlendirilmiş olup, bu ilişki de istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,035$).

Düşük dereceli 8 olgunun 4'ünde (%50) psammom cismi görülmüşken, yüksek dereceli 34 olgunun sadece 1'inde (%3) izlenmiştir. Psammom cismi ve ikili derecelendirme sistemi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).



Şekil 35. A. Düşük dereceli seröz karsinom **B.** Yüksek dereceli seröz karsinom

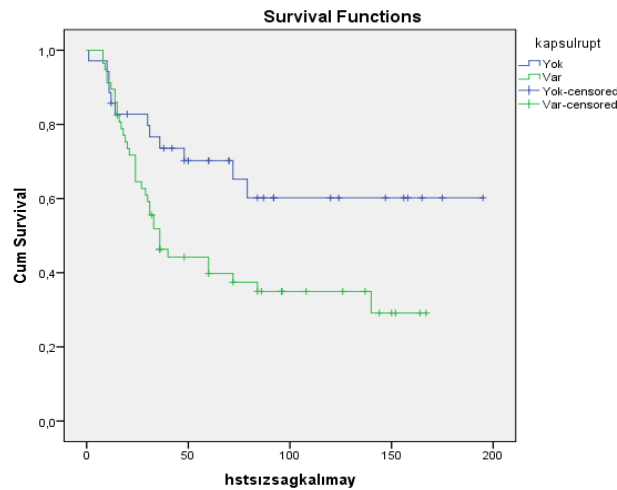
4.7. KAPSÜL RÜPTÜRÜ

Olguların 57'sinde (%62) raporumuzda kapsülün rüptüre olduğu belirtilmiştir. Fakat intraoperatif ya da preoperatif olduğuna dair bilgi bulunamamıştır. Kapsül rüptürü olan olguların 35'i (%61,4) FIGO derece 3, 18'i (%31,6) derece 2, 4'ü (%7) derece 1'dir. Sonuç olarak FIGO derecesi ile kapsül rüptürü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,026$). Batın sıvısı pozitif sitoloji olarak değerlendirilen 62 olgunun 44'ünde (%71) kapsül rüptürü görülmüştür. Pozitif sitoloji ve kapsül rüptürü ilişkisi anlamlı bulunmuştur ($p=0,029$). Takipleri esnasında nüks ya da metastaz saptanan 48 olgunun 36'sında (%75) kapsül rüptüredir ($p=0,01$).

Kapsül rüptürü genel sağ kalım ilişkisi istatistiksel olarak anlamsız bulunmuşken ($p=0,1$), hastalısız sağ kalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,016$) (Tablo 14) (Grafik 5).

Tablo 14. Kapsül rüptürü - sağ kalım verileri

n =92	Hastalısız sağ kalım (ay)		Genel sağ kalım (ay)	
Kapsül rüptüre (n=57)	75,6±9,1 ay	$p=0,016$	110,2±8,4 ay	$p=0,1$
Kapsül intakt (n=35)	131,2±4,7 ay		186,7±16,2 ay	



Grafik 5. Kapsül rüptürü - hastalısız sağ kalım eğrisi

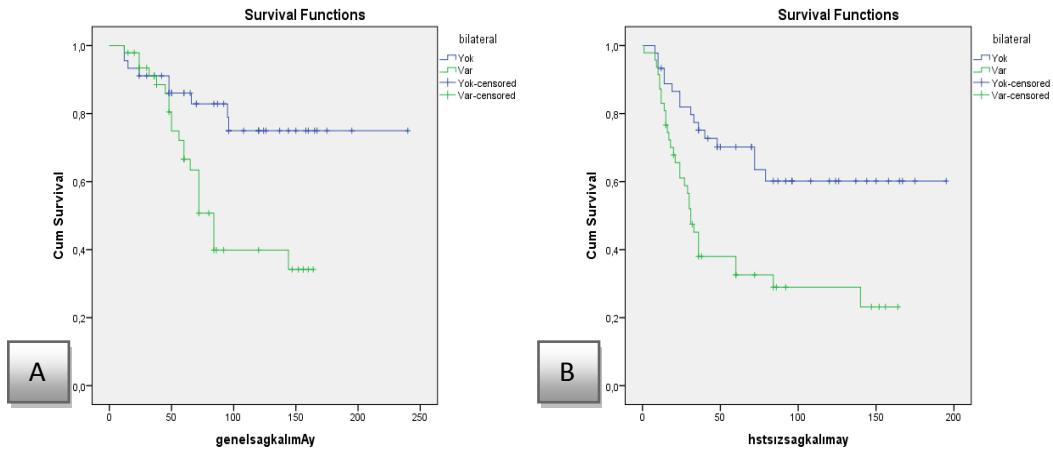
4.8. BİLATERALİTE

92 olgumuzun 47'sinde (%51,1) bilateralite saptanmıştır. Bilateralite ile lenf nodülü metastazı ($p<0,001$), omentum metastazı ($p<0,001$), pozitif sitoloji ($p<0,001$) ve evre ($p<0,001$) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 15).

Tablo 15. Bilateral olguların dağılımları

n=92	Lenf nodülü metastazı (+)	Omentum metastazı (+)	Pozitif sitoloji	İleri evre
Bilateral (n=47)	%74,5 (n=35)	%88,4 (n=38)	%88,9 (n=40)	%83 (n=39)
Bilateral değil (n=45)	%26,7 (n=12)	%39,4 (n=13)	%53,7 (n=22)	%33,3 (n=15)
Toplam (n)	47	51	62	54
	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$

Bilateral olan olguların hastalıksız sağ kalımı $65,3 \pm 9,5$ ay, genel sağ kalımı 99 ± 9 ay olarak hesaplanmışken; bilateralite bulunmayan olgularda hastalıksız sağ kalım $132 \pm 12,4$ ay, genel sağ kalımı $193,3 \pm 13,7$ ay olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,001$) (Grafik 6).

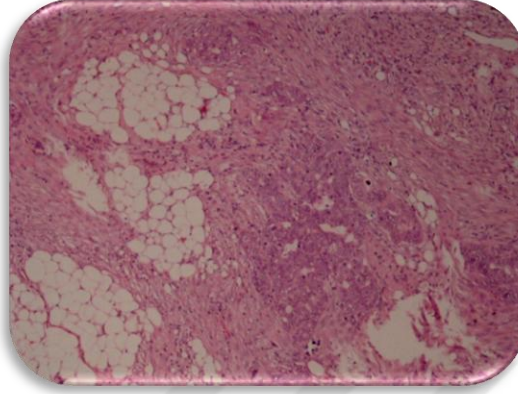


Grafik 6. A. Bilateralite - genel sağ kalım eğrisi **B.** Bilateralite - hastalıksız sağ kalım eğrisi

4.9. OMENTUM METASTAZI

Omentum örnekleme yapılan 76 olgunun 51'inde (%67,1) metastaz saptanmıştır. Olguların 45'inde (%88,2) pozitif sitoloji saptanmış ($p<0,001$) ve tamamı (%100) ileri evre olarak değerlendirilmiştir ($p<0,001$). Hayatını kaybeden 28 olgunun 25'inde (%89,3)

omentum metastatiktir ($p<0,001$). Metastatik grubun 30'u (%58,8) Silverberg derece 3 iken, sadece 4 olgu (%7,8) derece 1 olarak raporlanmıştır ($p<0,001$). Omentum metastazı ile pozitif sitoloji ($p<0,001$), evre ($p<0,001$), Silverberg derece ($p<0,001$) ve FIGO derece ($p=0,043$) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



Şekil 36. Omentumda over yüzey epitel karsinom metastazı

Omentum metastazı ile hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) (Tablo 16).

Tablo 16. Omentum metastazı - sağ kalım verileri

n =76	Hastalıksız sağ kalım (ay)		Genel sağ kalım (ay)	
Metastaz var (n=51)	59,1±8,7 ay	p<0,001	115,8±15,2 ay	p<0,001
Metastaz yok (n=25)	157,9±12,9 ay		178,1±8,9 ay	

4.10. BATIN YIKAMA SIVISI

Batın yıkama örneği alınan 86 olgunun 62'sinde (%72) pozitif sitoloji; 24 olguda (%28) ise negatif sitoloji görülmüştür. Pozitif sitoloji olarak raporlanan 23 olguda örneğin preoperatif süreçte alındığı bildirilmiştir. Preoperatif ya da postoperatif olarak ayırımı yapılmamış olgular da vardır. Hayatını kaybeden 29 olgunun 25'inde (%86,2) batın yıkama pozitif sitoloji olarak raporlanmıştır ($p=0,009$). Batın yıkaması pozitif olan olguların %75,8'i ($n=47$) ileri evre grubunda olup istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır ($p<0,001$). Pozitif sitoloji; omentum metastazı ($p<0,001$), lenf nodülü metastazı ($p<0,001$), Silverberg

derecelendirme sistemi ($p=0,001$) ve kapsül rüptürü ($p=0,044$) arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlıdır.

Batın yıkama sıvısı ile genel sağ kalım ($p= 0,009$) ve hastalıksız sağ kalım ($p<0,001$) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 17).

Tablo 17. Batın yıkama sıvısı - sağ kalım verileri

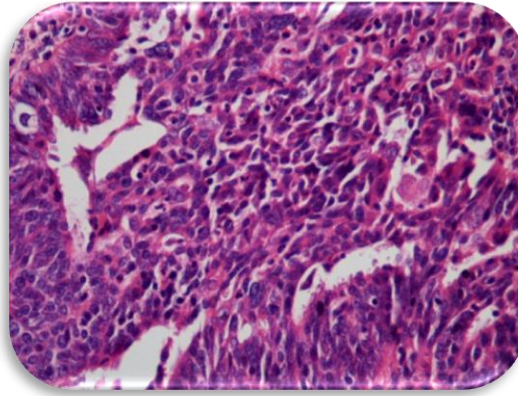
n =86	Hastalıksız sağ kalım (ay)	$p<0,001$	Genel sağ kalım (ay)	$p=0,009$
Pozitif sitoloji (n=62)	66,5±8,1 ay		136,6±14,3 ay	
Negatif sitoloji (n=24)	132,5±11,4 ay		146,4±8,4 ay	

4.11. PLEVRAL SIVI

Plevra sitolojisi değerlendirilen 25 olgunun 5' inde plevral sitoloji pozitif olarak raporlanmıştır ve bu olguların tamamı evre 4 grubunda yer almaktadır ($p<0,001$). Plevral sitolojisi pozitif olan olguların hastalıksız sağ kalımı $52\pm2,5$ ay, genel sağ kalımı $72\pm5,7$ ay; negatif olan olguların hastalıksız sağ kalımı $105,8\pm8,5$ ay, genel sağ kalımı $124\pm8,6$ ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,008$).

4.12. İNTRATÜMÖRAL LENFOSİT

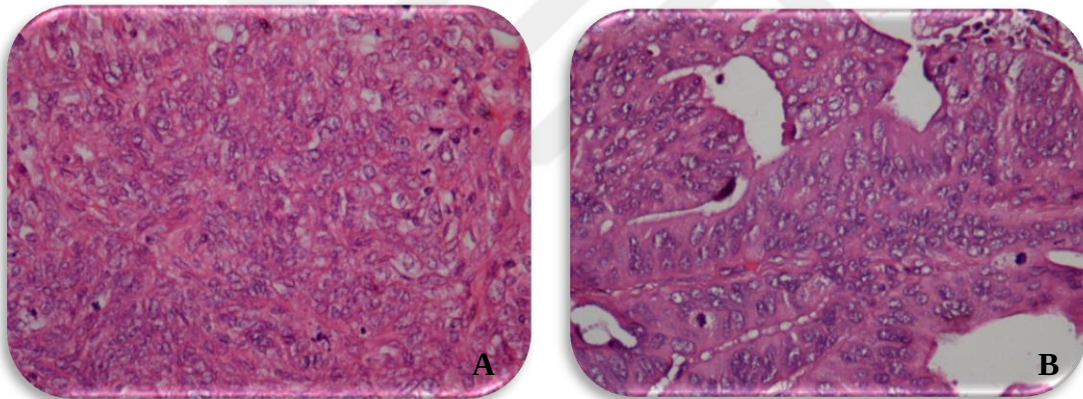
92 olgunun 35'inde (%38) intratümöral lenfosit görülmüşken, 57 (%62) olguda görülmemiştir. İntratümöral lenfosit görülen olguların %42,9'u ($n=15$) seröz, %31,4'ü ($n=11$) endometrioid, %8,6'sı ($n=3$) berrak, %8,6'sı ($n=3$) berrak hücreli, %5,7'si ($n=2$) az diferansiye, %2,9'u ($n=1$) müsinöz tiptedir. Histolojik tip ile intratümöral lenfosit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,003$). Ayrıca intratümöral lenfosit görülen olguların 21'i (%60) ileri evre, 14'ü (%40) erken evredir ($p=1$). İntratümöral lenfosit ile genel sağ kalım ($p=0,384$) ve hastalıksız sağ kalım ($p=0,824$) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdır.



Şekil 37. İntratümöral lenfosit bulunan olgumuz

4.13. MİTOZ

92 olgunun 10'unda (%10,9) mitoz 10 BBA'da 0-9, 32'sinde (%34,8) 10-24, 50'sinde (%54,3) 25 ve üzeri olarak sayılmıştır.



Şekil 38. A-B. Mitotik aktivitesi yüksek olgularımız

Mitoz ve tümör tipi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,026$) (Tablo 18).

Tablo 18. Mitoz sayımının histolojik tipe göre dağılımı

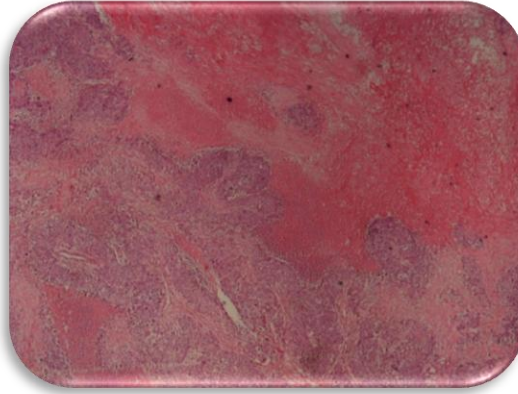
n=92	Seröz	Müsinöz	Endometrioid	Berrak	Mikst	Az Diferansiye
0-9 mitoz(n=10)	%7,1 n=3	%12,5 n=1	%11,1 n=2	%33,3 n=2	%0 n=0	%50 n=2
10-24 mitoz(n=32)	%28,6 n=12	%75 n=6	%38,8 n=7	%33,3 n=2	%35,7 n=5	%0 n=0
≥25 mitoz(n=50)	%65,3 n=27	%12,5 n=1	%50 n=9	%33,3 n=2	%64,3 n=9	%50 n=2

Mitoz sayısı 10 BBA'da 0-9 olan 3 olgu (%30), 10-24 olan 13 olgu (%40,6), 25 ve üzeri olan 33 olgu (%66) Silverberg'e göre derece 3'tür. Mitoz sayısı ve Silverberg derecesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,002$). Yüksek dereceli seröz karsinomların 26'sında (%76,4) 10 BBA'da mitoz 25 ve üzeri, 7'sinde (%20,5) 10-24, 1'inde (%3,4) 0-9 olarak sayılmıştır. Mitoz ile ikili derece sistemi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,006$). FIGO derece 3 olguların %66,7'sinde mitoz 10 BBA'da 25 ve üzeri sayılmış olup, mitoz ve FIGO derece ilişkisi de anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$).

Mitoz sayısı ile genel sağ kalım ($p=0,991$) ve hastalıksız sağ kalım ($p=0,946$) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdır.

4.14. NEKROZ

92 olgunun sadece 18'inde (%19,6) nekroz görülmüştür. Bu olguların %27,8'i ($n=5$) seröz, %22,2'si ($n=4$) endometrioid, %16,7'si ($n=3$) endometrioid tipte olup; müsinöz, berrak ve mikst tipte ise 2'şer olgu bulunmaktadır. Nekroz ve tümör tipi ilişkisi güçlü olup, istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0,06$). Nekroz ile genel sağ kalım ($p=0,424$) ve hastalıksız sağ kalım ($p=0,842$) arasındaki ilişkide anlamlılık saptanmamıştır.

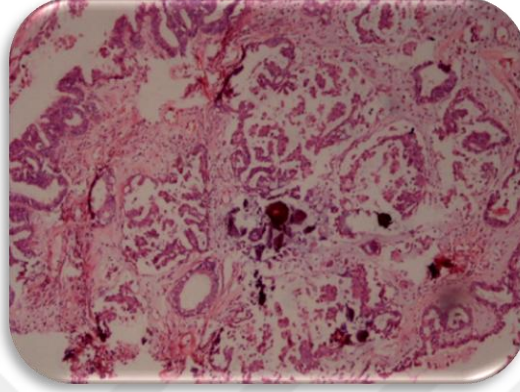


Şekil 39. Yaygın nekroz içeren seröz papiller karsinom olgumuz

4.15. PSAMMOMATÖZ KALSİFİKASYON

92 olgunun sadece 6'sında (%6,5) kalsifikasyon görülmüştür. 6 olgunun 5'i (%83,3) seröz tipte, 1'i (%16,7) ise mikst tipteki seröz komponenttedir. 5 (%8,3) olgu FIGO derece 1 iken, 1 (%16,7) olgu derece 3'dür. Psammom cismi ve FIGO derece arasındaki ilişki

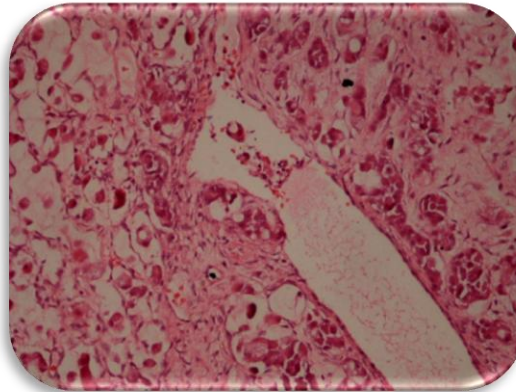
anlamalıdır ($p<0,001$). Olguların 3'ü (%50) ileri evre grupta olup ($p=0,688$), sadece 1 olgu hayatını kaybetmiştir ($p=0,299$). Psammom cismi bulunan olguların genel sağ kalımı $204\pm32,1$ ay, bulunmayan olgularda $131,1\pm8,8$ ay olarak hesaplanmıştır. Psammomatöz kalsifikasyon ile genel sağ kalım ($p=0,299$) ve hastalıksız sağ kalım ($p=0,620$) arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur.



Şekil 40. Psammomatöz kalsifikasyon

4.15. LENFOVASKÜLER İNVAZYON

Lenfovasküler invazyon bulunan 25 olgudan 15'i (%60) endometrioid, 9'ü (%36) seröz, 1'i (%4) ise müsinöz tiptedir. Lenfovasküler invazyon bulunan 25 olgunun 23'ünde (%92) lenf nodülü metastazı saptanmış, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,049$). 20 olgu (%80) ileri evre, 5 olgu (%20) erken evre grubunda yer almaktadır ($p=0,187$). 15 olgu (%60) hayatını kaybetmiştir. Genel sağ kalım ($p=0,189$) ve hastalıksız sağ kalım ($p=0,546$) ile arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdır.

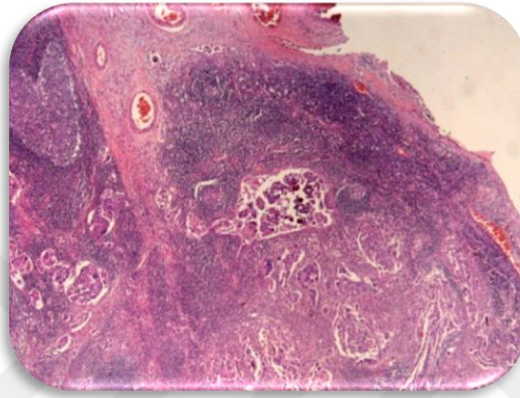


Şekil 41. Lenfovasküler invazyon

4.16. LENF NODU METASTAZI

Lenf nodülü diseksiyonu yapılan 86 olgunun 52'sinde (%60,4) metastaz saptanmıştır.

Metastaz bulunan olguların 29'u seröz (%55,2), 10'u (%19,2) mikst tipte, 8'i (%15,3) endometrioid, 2'ser tanesi berrak (%3,8) ve müsinöz (%3,8) tipte, 1 olgu (%1,9) ise az diferansiye tiptedir.



Şekil 42. Lenf nodülünde over karsinomu metastazı

Bilateralite bulunan 47 olgunun 39'unda (%82,9) lenf nodülü metastazı bulunmuş olup, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

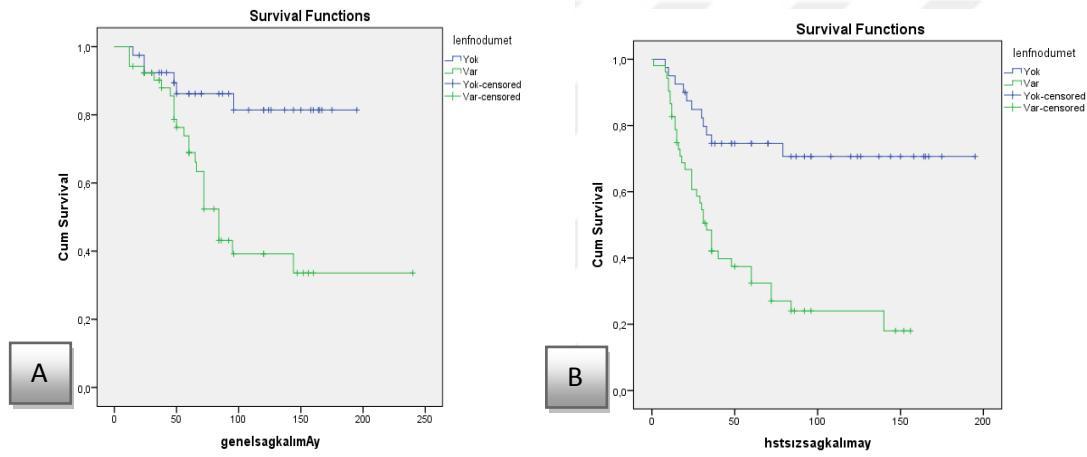
Silveberg derece 3 olan 34 olgudan 31'inde (%91,1) lenf nodülü metastazı görülmüş iken, derece 1 olan 25 olgudan 21'inde (%84) metastaz görülmemiştir. Metastaz ile Silverberg derecesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,001$); FIGO derecesi ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,580$).

Lenf nodülü metastazı bulunan 52 olgunun 45'inde (%86,5) omentum metastazı da bulunmaktadır. Lenf nodülü metastazı olmayan 34 olgudan 23'ünde (%69,2) ise omentum metastazı da görülmemiştir. Lenf nodülü ve omentum metastazları arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Batın yıkaması pozitif sitoloji olarak değerlendirilen 62 olgudan 45'inde (%72,5) lenf nodülü metastazı bulunmaktadır. Negatif sitoloji bulunan 24 olgunun 19'unda (%79) lenf nodülü metastazı bulunmamaktadır. Lenf nodülü metastazı ve batın yıkama pozitif sitolojisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$).

Lenf nodülü metastazı bulunan 52 olgudan 8'i (%15,3) evre 4, 42'si (%80,7) evre 3, 2'si (3,8) düşük evre grubunda yer almaktadır. Erken evre olan 38 olgudan 30'unda (%78,9) metastaz saptanmamıştır. Evre ile arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Lenf nodülü metastazı bulunan 52 olgudan 25' i (%48) hayatını kaybetmiştir. Metastaz bulunan olguların genel sağ kalımı $124,3\pm14$ ay, metastaz bulunmayan olgularda ise $167,9\pm10$ ay olarak hesaplanmıştır. Lenf nodülü metastazı ile genel sağ kalım arasındaki ilişki anlamlıdır ($p<0,001$) (Grafik 7A). Lenf nodülü metastazı bulunan olguların hastalıksız sağ kalımı $59,6\pm8,1$ ay, metastaz bulunmayan olguların ise $146,6\pm12,3$ ay olarak hesaplanmış olup; hastalıksız sağ kalım ve lenf nodülü metastazı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) (Grafik 7B).



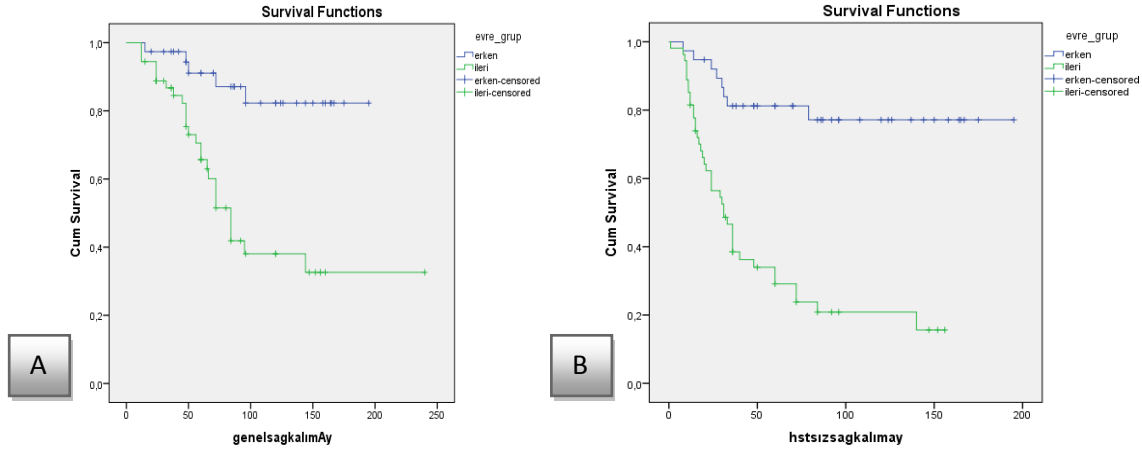
Grafik 7. A. Lenf nodülü metastazı - genel sağ kalım eğrisi **B.** Lenf nodülü metastazı - hastalıksız sağ kalım eğrisi

4.17. EVRE

92 olgunun 30'u (%32,6) evre1, 8'i (%8,7) evre 2, 46'sı (%50) evre 3, 8'i (%8,7) evre 4'dür. Erken (1 ve 2) ve ileri (3ve 4) evre olarak gruplandırırsak olguların %41,3'ü erken evre, %58,7'si ileri evre grubundadır. Evre ile lenf nodülü metastazı, omentum metastazı, pozitif sitoloji, Silverberg derece ve bilateralite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Hayatını kaybeden 31 olgunun 26'sı (%83,8) ileri evredir. Erken evre grubundaki olguların genel sağ kalımı $171,4\pm9,6$ ay, hastalıksız sağ kalımı $158\pm11,5$ ay; ileri evre grubundaki olguların genel sağ kalımı $120,9\pm14,6$ ay, hastalıksız sağ kalımı $55,2\pm7,7$ ay

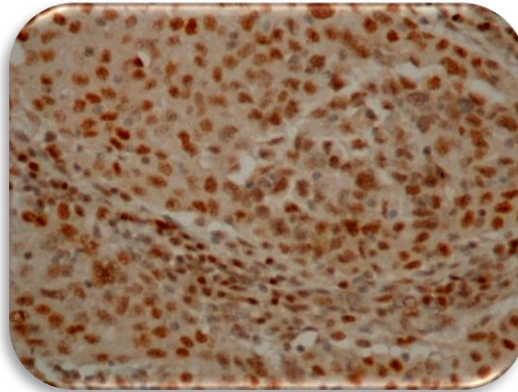
olarak hesaplanmıştır. Evre gruplaması ile genel sağ kalım ($p<0,001$) ve hastalıksız sağ kalım ($p<0,001$) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Grafik 8A-B).



Grafik 8. A. Evre - genel sağ kalım eğrisi **B.** Evre - hastalıksız sağ kalım eğrisi

4.18. ERCC1 BOYANMASI

Boyanma yüzdesi ve boyanma yoğunluğu ile elde ettiğimiz immunhistokimyasal son skorlar doğrultusunda ikili ve dördü skor aralıkları yaparak analizlerimizi tamamladık. İkili skora göre 92 olgunun 65'i (%70,7) negatif (skor <2), 27'si (%29,3) pozitif (skor ≥ 2) olarak değerlendirilmiştir. Dördü skorlama sisteminde ise 24 olgu (%26) İHK-s 0, 28 olgu (%30,4) İHK-s 1, 18 olgu (%18,6) İHK-s 2, 22 olgu (%23,9) İHK-s 3 grubundadır.



Şekil 43. ERCC1 kuvvetli ekspresyonu

İkili skora göre pozitif 65 olgunun 29'u (%44,6) seröz, 16 olgu (%24,6) endometrioid, 5 olgu (18,5) mikst tiptedir. Dördü skorlama sisteminde göre histolojik tip dağılımları Tablo 19'de belirtilmiştir.

Tablo 19. Dörtlü skarlama sisteminde histolojik tiplerin dağılımı

Tip		İHK-s 0	İHK-s 1	İHK-s 2	İHK-s 3
Seröz	n	12	13	10	7
	%	%28,6	%31	%23,8	%16,7
Müsinöz	n	3	2	1	2
	%	%37,5	%25	%12,5	%25
Endometrioid	n	1	7	2	8
	%	%5,6	%38,9	%11,1	%44,4
Berrak hücreli	n	3	1	2	0
	%	%50	%16,7	%33,3	%0
Mikst	n	5	3	2	4
	%	%35,7	%21,4	%14,3	%28,6
Az diferansiye	n	0	2	1	1
	%	%0	%50	%25	%25

Lenfovasküler invazyon gösteren 10 olgunun 6'sında (%60) ERCC1 kuvvetli pozitif, 1 olguda (%10) orta kuvvette pozitif, 3 olguda ise (%%30) zayıf pozitif bulunmuştur. Lenfovasküler invazyon ve ERCC1 ekspresyon kuvveti arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,017) (Tablo 20).

Tablo 20. Lenfovasküler invazyon - ERCC1 ekspresyon kuvveti ilişkisi

Lenfovasküler invazyon		Negatif	Zayıf	Orta	Kuvvetli	p=0,017
Var	n	0	3	1	6	
	%	%0	%30	%10	%60	
Yok	n	25	6	22	29	
	%	%35,5	%7,3	%26,8	%35,4	

İkili skarlama sistemine göre pozitif 65 olgunun 35'inde (% 53,8), negatif 27 olgunun 17'sinde (%62,9) lenf nodülü metastazı görülmüştür (p=0,584). Dörtlü skarlama sisteminde ise lenf nodülü metastazı ile ilişki daha güçlü iken, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p=0,063) (Tablo 21).

Tablo 21. Dörtlü skarlama sistemine göre lenf nodülü metastazı dağılımı

Lenf nodülü metastazı		İHK-s 0	İHK-s 1	İHK-s 2	İHK-s 3	p=0,063
Var	n	16	15	9	12	
	%	%30,7	%28,8	%17,3	%23	
Yok	n	8	13	9	10	
	%	%20	%32,5	%22,5	%25	

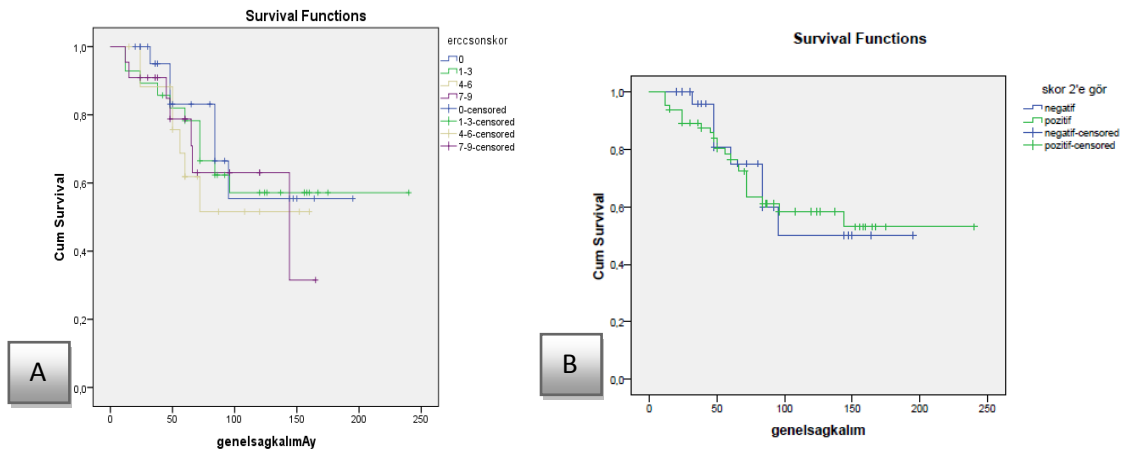
İkili skorlamaya göre, omentum metastazı bulunmayan 25 olgunun 21'i (%84) pozitif, 4 olgu (%16) negatif iken; metastaz saptanan 51 olgunun 32'si (%62,7) pozitif, 19'u (%37,3) negatif gruptadır (p=0,068). İkili skorlama sistemi ile omentum metastazı arasındaki ilişki güçlü olup istatistiksel olarak anlamsızdır. Dörtlü skorlamada ise metastaz bulunan olguların 18'inde (%35,3) İHK-s 0, 14'ünde (%27,5) İHK-s 1, 10'unda (19,6) İHK-s 2, 9'unda (%17,6) İHK-s 3 olup istatistiksel olarak bu ilişki anlamsız bulunmuştur (p=0,120).

İkili skorlamada negatif olguların %63'ü, pozitif olguların %53,8'i ileri evre grubunda olup, evre ile arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur (p=0,285).

İkili skorlama sistemine göre hayatını kaybeden 31 olgunun 23'ünde (74,1) skor pozitif, 8'inde (25,9) negatif olarak bulunmuştur (p=0,086). Genel sağ kalım pozitif olgularda $156,8 \pm 13,5$ ay, negatif olgularda $131,5 \pm 6,7$ ay olarak hesaplanmış olup, bu ilişki istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0,865) (Grafik 9). Dörtlü skorlama sistemine ilişkin genel sağ kalım verileri Tablo 22'de belirtilmektedir (P=0,436).

Tablo 22. Dörtlü skorlama sistemi - genel sağ kalım verileri

Son skor (4'lü sistem)	Genel sağ kalım (ay)
İHK-s 0	$139 \pm 17,5$ ay
İHK-s 1	$161,2 \pm 18,3$ ay
İHK-s 2	$107 \pm 14,9$ ay
İHK-s 3	$114,5 \pm 14,1$ ay

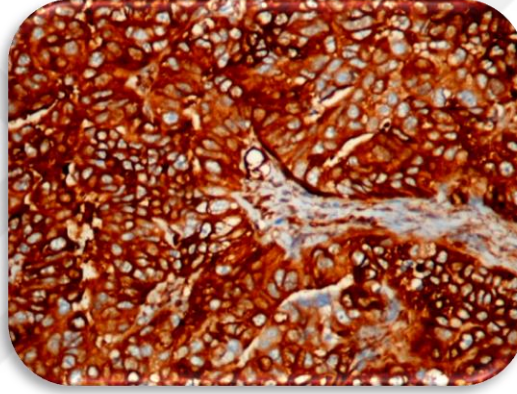


Grafik 9. A. Dörtlü skorlama - genel sağ kalım eğrisi B. İkili skorlama - genel sağ kalım eğrisi

İkili ($p=0,701$) ve drtl ($p=0,436$) skrlama sistemi ile hastalıksız sağ kalım arasındaki ilışkide anlam bulunmamıştır.

4.19. FASCİN BOYANMASI

Boyanma yzdesi ve boyanma yoğunluğu ile elde ettiğimiz son skrlar doğrultusunda ikili ve drtl skr aralıkları yaparak analizlerimizi tamamladık. Bu doğrultuda drtl skrlama sistemine gre olguların 28'i (%30,4) İHK-s 0, 19'u (%20,7) İHK-s 1, 18'i (%19,6) İHK-s 2, 27'si (%29,3) İHK-s 3 olarak değerlendirilmiştir. İkili skrlama sistemine gre 39 olgu (%42,4) negatif, 53 olgu (%57,6) pozitif olarak değerlendirilmiştir.



şekil 44. Fascin kuvvetli ekspresyonu

İkili ($p=0,036$) ve drtl ($p=0,009$) skrlama sisteminde yaş ile skr arasındaki ilışki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo23-24).

Tablo 23. İkili skrlama sistemi - yaş ilışkisi

Yaş		Pozitif (skr <3)	Negatif (skr ≥3)	p=0,036
<50	n	17	22	
	%	%43,6	%56,4	
≥50	n	35	18	
	%	%66	%34	

Tablo 24. Dörtlü skrolama sistemi - yaş ilişkisi

Yaş		İHK-s 0	İHK-s 1	İHK-s 2	İHK-s 3	p=0,009
<50	n	16	12	3	9	
	%	%40	%30	%7,5	%22,5	
≥50	n	12	7	15	18	
	%	%23,1	%13,5	%28,8	%34,6	

İkili skrolama sisteminde pozitif olguların 29'u (%44,6) seröz tip, 16'sı (%24,6) endometrioid tip, 9'u (%13,8) mikst tip, 5'i (%7,7) müsinöz tip, 3'ü (%4,6) az diferansiye tip, 3'ü (%4,6) berrak hücreli tiptedir (p=0,457). Dörtlü skrolama sistemi ve tip arasındaki ilişki daha güçlü olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p=0,066) (Tablo 25).

Tablo 25. Dörtlü skrolama sistemine göre histolojik tiplerin dağılımı

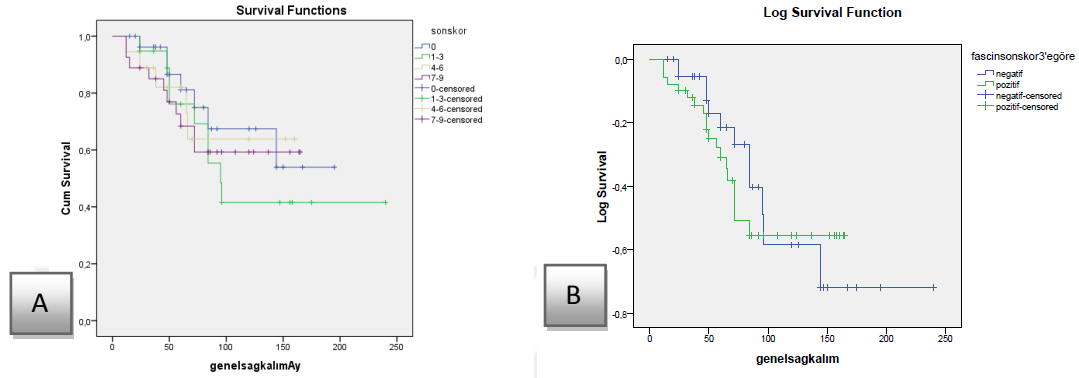
Histolojik tip		İHK-s0	İHK-s1	İHK-s2	İHK-s3
Seröz	n	8	13	11	10
	%	%19	%31	%26,2	%23,8
Müsinöz	n	4	0	1	3
	%	%50	%0	%12,5	%37,5
Endometrioid	n	7	3	4	4
	%	%38,9	%16,7	%22,2	%22,2
Berrak hücreli	n	3	2	1	0
	%	%50	%33,3	%16,7	%0
Mikst	n	6	0	1	7
	%	%42,	%0	%7,1	%50
Az diferansiye	n	0	1	0	3
	%	%0	%25	%0	%75

42 seröz karsinom olgusunda yapılan ikili derecelendirme sistemi ve dörtlü skrolama arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken (p=0,025), ikili skrolama sisteminde anlam bulunmamıştır (p=0,457) (Tablo 26).

Tablo 26. Dörtlü skrolama sistemi - ikili dereceleme sistemi verileri

İkili dereceleme sistemi		İHK-s 0	İHK-s 1	İHK-s 2	İHK-s 3	p=0,025
Düşük	n	0	3	4	1	
	%	%0	%37,5	%50	%12,5	
Yüksek	n	8	10	7	9	
	%	%23,5	%29,4	%20,6	%26,5	

İkili skarlama sistemine göre pozitif olguların 19'u, negatif olguların ise 12'si hayatını kaybetmiştir. İkili skarlama sistemi ile genel sağ kalım ($p=0,701$) ve hastalıksız sağ kalım ($p=0,731$) arasındaki ilişki anlamsızdır (Grafik 10B). Dörtlü skarlama sistemi ile genel sağ kalım ($p=0,429$) ve hastalıksız sağ kalım ($p=0,354$) arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamsızdır (Grafik 10A).



Grafik 10. A. Dörtlü skarlama - sağ kalım eğrisi B. İkili skarlama - sağ kalım eğrisi

Sadece seröz karsinomlar ele alınarak yapılan sağ kalım analizlerinde ikili skarlama ($p=0,354$) ve dörtlü skarlama sistemi ($p=0,554$) ile genel sağ kalım arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur.

4.20. P53 BOYANMASI

Tanı anında p53 immunhistokimyasal inceleme uygulanan 72 olgunun ekspresyon yüzdeleri öncelikle 4 ayrı grupta (0: boyanan hücre yok, 1: ≤ 25 , 2: $26-50$, 3: ≥ 50) daha sonra iki farklı (< 20 : negatif, ≥ 20 : pozitif) grupta yeniden değerlendirildi. Ekspresyon, 37 olguda ($40,2$) 50 ve üzeri, 5 olguda ($5,4$) $26 - 50$, 6 olguda ($6,5$) 25 ve altı olarak değerlendirilmiş, 24 olguda ($26,1$) ekspresyon görülmemiştir.

Seröz tip 32 olgunun 19'unda ($59,4$), endometrioid tip 15 olgunun 7'sinde ($46,7$), az diferansiye 1 olguda (100) ekspresyon 50 ve üzerinde saptanmış olmakla birlikte; müsinöz tip 6 olgunun 4'ünde ($66,7$), berrak hücreli 5 olgunun 3'ünde (60) ekspresyon 0 bulunmuştur. Histolojik tip ve ekspresyon yüzdesi arasındaki ilişki güçlü olmakla birlikte istatistiksel olarak anlam bulunamamıştır ($p=0,07$) (Tablo 27).

Tablo 27. Histolojik tiplere göre p53 ekspresyon yüzdesi

Histolojik tip		Negatif	%25 ve altı	%26-50	%50 ve üzeri
Seröz	n	10	2	1	19
	%	%31,3	%6,3	%3,1	%59,4
Müsinöz	n	4	2	0	0
	%	%66,7	%33,3	%0	%0
Endometrioid	n	3	2	3	7
	%	%20	%13,3	%20	%46,7
Berrak hücreli	n	3	0	1	1
	%	%60	%0	%20	%20
Mikst	n	4	0	0	9
	%	%30,8	%0	%0	%69,2
Az diferansiye	n	0	0	0	1
	%	%0	%0	%0	%100

Çapı 9,8 cm ve üzerinde olan 39 olgunun 22'sinde (%56,4) p53 ekspresyonu %50 ve üzerinde, 5 olguda (%12,8) %25-50, 12 olguda (%30,7) $\leq$ %25 olarak bulunmuştur. Çapı 9,8 cm altında olan 33 olgunun 14'ünde (%42,4) ekspresyon %0, 4'ünde (%12,1) %25 ve altında, 15'inde (%45,5) %50 ve üzerinde bulunmuştur. Çapı büyük olan tümörlerde ekspresyon daha yüksek oranda saptanmış olup, bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p=0,066$).

Kapsülü rüptüre olan 46 olgunun 29'unda (%63) p53 ekspresyonu %50 ve üzerinde, 13'ünde (%28,3) negatif bulunmuşken, kapsülü intakt olan 26 olgunun 11'inde (%42,3) p53 ekspresyonu görülmemiştir. Kapsül rüptürü ve p53 ekspresyon yüzdesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,046$) (Tablo 28).

Tablo 28. Kapsül rüptürü - p53 boyanma verileri

Kapsül rüptürü		%0	%25 ve altı	%26-50	%50 ve üzeri	
Var	n	13	2	2	29	p=0,046
	%	%28,3	%4,3	%4,3	%63	
Yok	n	11	4	3	8	
	%	%42,3	%15,4	%11,5	%30,8	

Silverberg derece 3 olan 27 olgunun 15'inde (%55,6), Silverberg derece 2 olan 24 olgunun 18'inde (%75) ekspresyon %50 ve üzerinde iken; derece 1 olan 21 olgunun 13'ünde (%61,9) ekspresyon saptanmamıştır. İstatistiksel olarak Silverberg derecesi ile p53 ekspresyonu arasındaki ilişki anlamlıdır ($p=0,006$) (Tablo 29).

Tablo 29. Silverberg derece - p53 boyanma verileri

Silverberg derece		Negatif	%25 ve altı	%26-50	%50 ve üzeri	
1	n	8	2	7	8	p<0,01
	%	%32	%8	%28	%32	
2	n	7	5	8	13	
	%	%21,2	%15,2	%24,2	%39,4	
3	n	10	2	8	14	
	%	%29,4	%5,9	%23,5	%41,2	

FIGO derece 3 olan 34 olgunun 22'sinde (%64,7) , derece 2 olan 27 olgunun 13'ünde (%48,1) ekspresyon %50 ve üzerinde iken; derece 1 olan 11 olgunun 5'inde (%45,5) ekspresyon negatif olarak bulunmuştur. FIGO derecesi ile p53 ekspresyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,004).

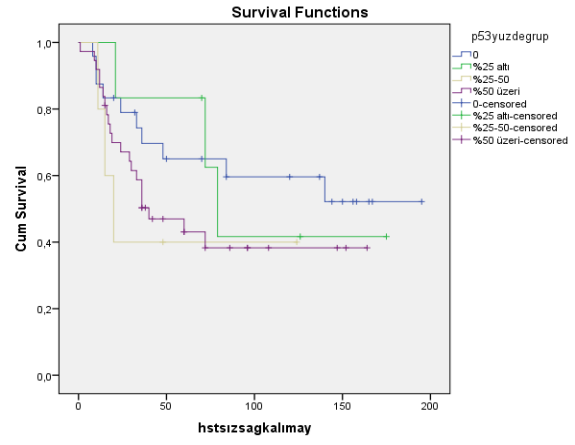
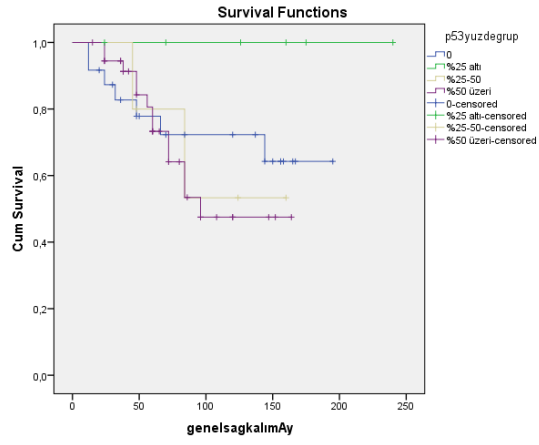
Omentum metastazı bulunan 41 olgunun 25'inde (%61) ekspresyon %50 ve üzerinde, metastaz bulunmayan 22 olgunun 10'unda (%45,5) ekspresyon negatif, 4'ünde (%18,2) ekspresyon %25 ve altındadır. Omentum metastazı ve p53 ekspresyonu arasındaki ilişki güçlü olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlam bulunmamaktadır (p=0,081).

P53 ekspresyon yüzdesi ile genel sağ kalım ilişkisi anlamsız bulunmuştur (p=0,152) (Tablo 30-31).

Tablo 30. P53 ekspresyonu - genel sağ kalım verileri

Ekspresyon yüzdesi	Sağ (n)	Ex (n)
Negatif	17	7
≤%25	6	0
%26-50	3	2
≥%50	24	13

P53 ekspresyonu %50 ve üzeri olanlarda hastalıksız sağ kalım 80±11,8 ay, %25-50 olanlarda 58,8±23,8 ay, %25 ve altı olanlarda 107,8±26, ay, negatif olanlarda 124,9±17 ay olarak hesaplanmış, fakat istatistiksel olarak anlam bulunamamıştır (p=0,270) (Grafik 11).



Grafik 11. A. P53 ekspresyon - genel sağ kalım eğrisi **B.** P53 ekspresyon - hastalıksız sağ kalım eğrisi

5. TARTIŞMA

Over kanseri, Dünya genelinde kadınlarda en sık görülen 6. kanser olup, kansere bağlı ölümlerde 7. sırada bulunmaktadır [1]. Jinekolojik malignitelerin ise %30'unu oluşturan over kanseri, jinekolojik malignitelere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Türkiye'de ise her yıl yaklaşık 3.800 yeni vaka tanı almakta olup, yaklaşık %50 vaka hayatını kaybetmektedir [19]. Sıklığı artan over kanserlerinde, hızlı büyümesinin, erken bulgu vermemesinin ve semptomların nonspesifik olmasının doğrudan bir sonucu olarak, prognoz oldukça kötüdür ve sağ kalım oranları düşüktür [21].

Over kanserlerinin ölüm riskinin değerlendirilmesinde, tümörün epidemiyolojik, biyolojik, klinik, patolojik ve moleküler özellikleri gibi birçok potansiyel prognostik faktör incelenmiştir. Çalışmalarda yaş, tümör derecesi ve tipi, asit sitolojisi, psammom cisimleri, intratümöral lenfositlerin varlığı, rezidü tümör hacmi gibi pek çok faktör araştırılmıştır. Ayrıca ovaryan karsinom patogeneziyle ilgili yeni bilgilerin ışığında moleküler değişikliklerin prognostik önemi artmaktadır.

Klinikopatolojik ve moleküler verilerin desteği doğrultusunda ovaryan karsinogenezini açıklamaya yönelik, Kurman ve arkadaşları tarafından yeni bir sınıflama geliştirilmiştir [3, 27-29]. Bu modelde over yüzey epitel tümörleri tip 1 ve tip 2 olarak iki gruba ayrılmıştır. Tip 1 ve tip 2, tümörijenik yollara atfen söylenmiş olup, histopatolojik tanısal terimler değildir. Özellikle moleküler değişiklikler üzerinden gelişmeye devam eden bu sınıflama, morfolojik yönden örtüşen bazı tümörlerin moleküler özelliklerinin farklı olmasıyla daha açık bir şekilde ayırım yapılmasını sağlamaktadır. Özet olarak, Tip 1 tümörlerde, sıklıkla KRAS, BRAF, PIK3CA, ERBB2, PTEN ve CTTNB1 (beta katenin) gibi gen mutasyonları, Tip 2 tümörlerin %75'inden fazlasında p53 mutasyonu görülmektedir. Tip 1 tümör grubunda düşük dereceli seröz karsinom, müsinöz karsinom, berrak hücreli karsinom ve endometrioid karsinom yer alırken; Tip 2 grupta yüksek dereceli seröz ve endometrioid karsinom ile az diferansiye karsinom görülmektedir.

Over karsinomları ortalama 60 yaşında görülmektedir. Kansere bağlı ölüm ise ortalama 70 yaş civarındadır. Birçok çalışmada yaşın bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (17-20-21-48)

Çalışmamızda ortalama yaş 52,5; medyan yaş ise 50,5 (Min:26 Max:80) olarak saptanmış, literatür ile uyumlu bulunmuştur. 50 yaş altı hastalar olguların %43,5'ini, 50 yaş ve üzeri hastalar %56,5'ini oluşturmaktadır. 50 yaş altı hastaların %40'ı erken evre, 50 yaş ve üzeri hastaların %57,7'si ileri evredir ($p=0,835$). Hayatını kaybeden 31 hastanın yaklaşık yarısı ($n= 17$) 50 yaş ve üzerinde yer almakta olup, yaş ile hastalıksız sağ kalım ($p=0,460$) ve genel sağ kalım ($p=0,826$) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatüre baktığımızda Glaz ve arkadaşlarının 50 yaşa göre yaptığı araştırmada 50 yaş altında prognoz daha iyi saptanmış ve bu bulgu genç yaşta evre 1 ve 2 tümörlerin, 50 yaş ve üzerinde ise evre 3 ve 4 tümörlerin daha sık görülmesine bağlanmıştır [48]. Tognon ve arkadaşlarının 222 olguluk çalışmasında, 54 yaşa göre gruplama yapılmıştır. 54 yaş altı grupta prognoz daha iyi olduğu vurgulanmış, bu durum reproduktif faktörlerin koruyucu etkisine bağlanmıştır [105]. Bizim çalışmamızdaki olgularımızda ise her iki yaşta da evre, tümör derecesi, lenf nodülü ve omentum metastazları benzer oranlarda görülmektedir. Bu bulgular doğrultusunda prognozda anlamlı farklılık saptanmamış olduğunu düşünüyoruz.

Tümör boyutu, over kanserlerinin FIGO evreleme sisteminde ve tümörün histolojik derecesinin belirlenmesinde yer almamaktadır. Prognostik önemine dair kanıtlanmış bir bilgi yoktur. Horvath ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, erken ve ileri evre olgulardaki tümör çapı değerlendirilmiş ve erken evre olgularda ortalama çap 10,7 cm; ileri evre olgularda ise 4,8 cm olarak belirtilmiştir [106]. Bu sonucu hastalığın ilerlemesine yönelik mekanizma net olarak bilinmemesine karşın; ileri evre olguların erken dönemde abdominal kaviteye yayılımının, erken evre olgulara göre daha yüksek olması ile ilişkilendirmiş ve ileri evre olgularda tümör çapının daha düşük olduğunu vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda erken evre olguların ortalama tümör çapı 10,8 cm, ileri evre olguların ortalama tümör çapı 7,9 cm bulunmuştur. Bulgular literatüre yakın değerlerde olup, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,139$). Tümör çapı ile kapsül rüptürü ($p=0,391$), Silverberg derece ($p=0,965$), hastalıksız sağ kalım ($p=0,447$) ve genel sağ kalım ($p=0,873$) arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur.

Tümörün histolojik derecesi over kanserlerinde oldukça önemli bir prognostik faktördür, fakat buradaki problem standart bir derecelendirme sisteminin olmamasıdır. FIGO ve Silverberg üçlü derecelendirme sistemi sık kullanılmaktadır. FIGO'da yapısal patern (glandüler ve papiller yapıların solid tümöre oranı); Silverberg'de ise yapısal patern, sitolojik atipi ve mitoz değerlendirilmektedir. Seröz karsinomlar sıklıkla papiller arşitektürde olmasına rağmen, endometrioid ve müsinöz tümörlerden daha kötü prognoza sahiptir. Bu durum FIGO

derecelendirme sistemindeki yetersiz noktaların bir örneği olarak verilmektedir. Silverberg derecelendirmesinde ise glandüler arşitektür 1 puan alırken, papiller arşitektüre 2 puan verilmektedir. Silverberg grubunun önerdiği sistem, meme karsinomlarının derecelendirilmesinde kullanılan sistemin bir modifikasyonu şeklindedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda Silverberg derecelendirme sistemi ve prognoz arasında FIGO' ya göre daha güçlü veriler elde edilmiştir [45, 107]. Bizim çalışmamızda ise olguların %37'si Silverberg derece 3 olup, derece 3 olan 22 olgu (%64,7) hayatını kaybetmişken; Silverberg derece 1 olan 23 olgu (%90) halen yaşamaktadır ($p<0,01$). Silverberg derecelendirme sistemi ile lenf nodülü metastazı ($p<0,001$), omentum metastazı ($p<0,001$), pozitif sitoloji ($p<0,001$) ve evre ($p<0,001$) gibi prognostik faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca literatürle uyumlu diğer önemli bir bulgumuz ise Silverberg sisteminin hastalıksız sağ kalım ($p<0,01$) ve genel sağ kalım ($p<0,01$) ile arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmasıdır ($p<0,001$). Silverberg dereceleme sistemi, lenf nodu metastazı, omentum metastazı, bilateralite, pozitif sitoloji ile yapılan multivariate son analizde, sadece Silverberg dereceleme sisteminin genel sağ kalım ($p=0,001$) ve hastalıksız sağ kalım ($p=0,003$) için bağımsız prediktif faktör olduğu gösterilmiştir.

FIGO derecelendirme sisteminde ise hastalıksız sağ kalım ($p=0,303$) ve genel sağ kalım ($p=0,057$) arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur.

Seröz karsinomlarda ise sıklıkla Malpica ve arkadaşlarının önerdiği ikili derecelendirme sistemi (düşük ve yüksek dereceli) kullanılmaktadır. Bodurka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, mitoz sayısı ve nükleer atipi kriterlerinden oluşan ikili derecelendirme sistemi ile prognoz açısından korelasyon bulunmuş, üçlü derecelendirme sistemindeki derece 2 olguların çoğunun yüksek dereceli olduğu vurgulanmıştır [108, 109]. Bizim çalışmamızda ise yüksek dereceli 34 olgunun 29'u (%75) FIGO derecelendirme sistemine göre ($p=0,076$) derece 2 ve 3 grubunda, 33'ü (%97) Silverberg derecelendirme sistemine göre ($p<0,001$) derece 2 ve 3 grubunda yer almaktadır. Ayrıca ikili derecelendirme sistemi ile mitoz ($p=0,006$), pozitif sitoloji ($p=0,035$), psammom cismi ($p<0,001$) arasındaki ilişki anlamlıdır.

Tümör tipi prognozu etkileyen diğer bir faktördür. Yapılan çalışmalarda histolojik derece dikkate alınmaksızın seröz ve berrak hücreli karsinomların, endometrioid ve müsinöz karsinoma göre daha agresiv seyrettiği belirtilmektedir [40]. Birçok çalışmada sonuç evre hesaba katıldığında, histolojik tipin prognozda önemi olmadığı yönünde olup; oldukça kötü

prognozla seyreden berrak hücreli karsinomlar ve az diferansiye karsinomlar bu durumun dışında bırakılmıştır [110-112]. Bizim çalışmamızda ise histolojik tipleri değerlendirdiğimizde, seröz karsinomların %35,7'sinin, berrak hücreli karsinomların %33,3'ünün, az diferansiye karsinomların ise %25'inin hayatını kaybettiği bilinmektedir. Berrak hücreli ve az diferansiye karsinomlarda bu oranın düşük olması olgu sayısının az olmasına bağlanabilir. Genel sağ kalım (*berrak*: 112±20,2 ay, *az diferansiye*: 84±9,7 ay) ve hastalıksız sağ kalım (*berrak*: 85,5±26,4 ay, *az diferansiye*: 80,2±13,6 ay) analizlerini değerlendirdiğimizde az diferansiye ve berrak hücreli karsinomların sağ kalım aylarının diğer tiplere göre oldukça düşük olduğu dikkat çekmiştir. Fakat hayatını kaybeden 2 adet berrak hücreli karsinom olgumuzdan 1'i evre 1 iken, diğeri evre 2'dir. Hayatını kaybeden 1 adet az diferansiye karsinom olgumuz ise evre 2'dir. Evreye bakılmaksızın berrak hücreli ve az diferansiye karsinomların kötü prognozlu olduğu literatürü destekleyen bir bulgudur.

Kapsül rüptürünün prognozu etkilediğine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır. Sjövall ve arkadaşları yaptıkları çalışmada erken evre over karsinomu tanısı alan 394 olguyu incelemişler, kapsülü intakt veya intraoperatif rüptüre olan olgularda prognostik bir farklılık saptamadıklarını fakat operasyon öncesi veya operasyon sırasında rüptüre olan olgular arasında anlamlı prognostik farklılık olduğunu belirtmişlerdir [113]. Son dönemde yapılan T1 berrak hücreli karsinomları içeren bir başka çalışmada intraoperatif rüptür olan 1c grubu ve 1a grubu arasında prognostik anlamlı bir fark saptanmamıştır [51]. Ancak 1c grubunda preoperatif rüptürü bulunan ya da pozitif batın yıkaması ve yüzey tutulumu bulunan olguların, aynı evredeki intraoperatif rüptürü bulunan ve berrak hücreli olmayan olgulara göre daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Yeni FIGO evreleme sisteminde de cerrahi sırasında dökülen tümör hücreleri varlığı T1c1, cerrahi öncesi rüptür ise T1c2 grubuna alınmıştır [2]. Bizim çalışmamızda ise olguların 57'sinde (%62) raporumuzda kapsülün rüptüre olduğu belirtilmiştir. Fakat operasyon notunda intraoperatif ya da preoperatif olduğuna dair net bir bilgi bulunamamıştır. 44 olguda (%77,1) batın yıkaması pozitif sitoloji olarak raporlanmıştır. Pozitif sitoloji ve kapsül rüptürü ilişkisi anlamlı bulunmuştur ($p=0,029$). Kapsül rüptürü bulunan olguların %64,9'u ($n=37$) ileri evre grubundadır ($p=0,194$). İstatiksel olarak kapsül rüptürü ve hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p=0,016$).

Bilateralite, özellikle seröz karsinomlarda sık görülmekte olup; müsinöz ve berrak hücreli karsinomlar sıklıkla unilateraldir [114]. Bizim çalışmamızda 47 olguda (%51,1) bilateralite görülmüş olup, seröz tümörlerin 27'si (%54,4) bilateraldir. 3 (%37,5) müsinöz karsinom, 1 (%16,6) berrak hücreli karsinom olgusunda bilateralite görülmüştür. Bilateralite

ile lenf nodülü metastazı ($p<0,001$), omentum metastazı ($p<0,001$), pozitif sitoloji ($p<0,001$), ve evre ($p<0,001$) gibi prognostik faktörler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır. Ayrıca bilateralite ile hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım arasındaki ilişki de anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Omentum metastazı over karsinomlarının evrelendirme sisteminde oldukça önemlidir. Mikroskopik metastaz evre 3a2 iken, ≤ 2 cm makroskopik metastaz evreyi 3b'ye ve 2 cm üzerindeki metastazlar evreyi 3c'ye iletirmektedir [115]. Bizim çalışmamızda omentum önekleme yapılan 76 olgunun 51'inde (%67,1) metastaz saptanmıştır. Batın yıkaması ($p<0,001$), Silverberg derecesi ($p<0,001$), FIGO derece ($p=0,43$), lenf nodülü metastazı ($p<0,001$) gibi prognostik faktörlerle istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Ayrıca omentum metastazının, genel sağ kalım ($p<0,001$) ve hastalıksız sağ kalım ($p<0,001$) ile de ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıdır.

Asit birikimi ve pozitif sitoloji over karsinomlarındaki diğer bir kötü prognostik faktördür. Ayhan A ve arkadaşlarının 342 olguluk çalışmasında asit birikiminin ve miktarının (5 litre ve üzerinde ise) kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiş; omentum ve lenf nodu metastazı varlığı ile asit birikimi arasında korelasyon bulunmuştur [116]. Fakat asit birikimi olan olgular arasında pozitif veya negatif sitoloji olan gruplarda prognoza ilişkin anlamlı farklılık olmadığı vurgulanmıştır [116]. Bu görüşe karşıt olarak Kosary ve arkadaşları yaptıkları çalışmada asidi bulunan olgular arasında pozitif sitolojinin sağ kalımı etkileyen önemli bir faktör olduğu üzerinde durmuş, asit birikimi olmayan olgular ile negatif sitolojiye sahip olgular arasında sağ kalım açısından anlamlı bir farklılık saptamadıklarını vurgulamışlardır [117]. Barda ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise evre 3 olgularda sitoloji pozitifliğinin, negatif olgulara kıyasla prognozun kötü olduğu belirtilmektedir [117]. Binesh ve arkadaşlarının yaptığı endometrial ve ovaryan karsinom tanı 86 olguluk çalışmada, peritoneal yıkama sıvıları incelenmiş olup; pozitif sitolojinin kötü prognozla ilişkisi olduğu belirtilmiştir [118]. Bizim çalışmamızda ise 86 olguda (%93,5) batın yıkama sıvısı örneği alınmış ve 62 olguda (%67,4) pozitif sitoloji saptanmıştır. Literatürle uyumlu olarak, pozitif sitoloji ile omentum ve lenf nodülü metastazı arasında anlamlı ilişki dikkati çekmektedir ($p<0,001$). Bu durum pozitif sitoloji gösteren olgularda, tümörün intraperitoneal ve retroperitoneal yayılımının olmasıyla açıklanmaktadır. Pozitif sitoloji ile genel sağ kalım ($p=0,009$) ve hastalıksız sağ kalım ($p<0,001$) arasındaki ilişki de anlamlı bulunmuştur.

İntratümöral lenfosit varlığının ileri evre over karsinomlarında iyi prognostik faktör olduğu öne sürülmektedir. Marketa ve arkadaşlarının yaptığı 116 olguluk çalışmada, tümörde 6 farklı alanda (3 intraepitelyal, 3 stromal alan) CD3 (+) T lenfositler sayılarak ortalama değer alınmıştır. Klinik ve histolojik parametrelerden bağımsız olarak intraepitelyal lenfosit varlığı iyi prognostik faktör olarak vurgulanmış, stromal lenfosit varlığının ise prognostik önemi olmadığı belirtilmiştir [119]. Zhang ve arkadaşları Evre 3 ve 4 olan 186 olguyu incelemiş, CD3 (+) T lenfositlerin varlığını bağımsız prognostik faktör olarak belirtmiştir Aynı zamanda kemoterapiye duyarlılık ile de korelasyon saptamıştır [120]. Bizim çalışmamızda ise immunhistokimyasal yöntem kullanılmaksızın intraepitelyal lenfositler var ya da yok şeklinde değerlendirilmiştir. 35 olguda (%38) intraepitelyal lenfosit görülmüştür. İntraepitelyal lenfosit görülen olguların 21'i (%60) ileri evre grubundadır. Genel sağ kalım ($p=0,384$) ve hastalıksız sağ kalım ($p=0,824$) ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Sonucun istatistiksel olarak anlamsız çıkması, lenfosit sayımı için immunhistokimyasal yöntemin kullanılmamasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Hücre proliferasyonunun da prognostik bir faktör olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Guro ve arkadaşları 90 olguluk çalışmasında proliferatif aktiviteyi; 10 BBA'da mitoz sayımı (10 BBA), Ki67 ve PHH3 immunhistokimyasal yöntemleri ile değerlendirmiştir [121]. Mitotik aktif hücrelerin sayısının histolojik derece ile ilişkisini anlamlı bulmuş; seröz karsinomlarda diğer karsinom tiplerine göre mitozun daha yüksek olduğunu vurgulamıştır. İleri evre ilk kemoterapi rejimini bitirip tam yanıt veren olgularda mitozun yüksek olduğunu belirtmiştir. Garzetti ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde, Ki 67 proliferasyon indeksinin yüksek ekspresyonu kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir [122]. Literatürde proliferasyon indeksi ve prognoz arasında ilişki olmadığını öne süren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kommoss ve arkadaşları yüksek proliferasyona sahip karsinomların sağ kalımlarının daha uzun olduğunu vurgulamakta, bunu da kemoterapiye daha iyi yanıt vermelerine bağlamaktadır. Guro ve arkadaşları da yüksek proliferasyona sahip karsinomların kemoterapiye daha iyi yanıt verdiğini belirtmiş, fakat sağ kalımlarının daha düşük olduğunu vurgulamıştır [123]. Bizim çalışmamızda da 10 BBA'da mitoz sayısı, seröz karsinomlarda diğer tiplere kıyasla daha yüksek bulunmuştur ($p=0,026$). Mitoz ve Silverberg derece arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,002$). Fakat çalışmamızda mitoz ile genel sağ kalım ($p=0,991$) ve hastalıksız sağ kalım ($p=0,946$) arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur.

Psammom cisimlerinin varlığı da iyi prognostik faktörler arasında yer almaktadır. Bu durumun en güzel örneği davranış olarak borderline tümörden farklı olmayan psammokarsinomdur. Birçok çalışmada, tiroid ve mide karsinomları, meningiom, over seröz karsinomlarında görülebilen psammom cisimlerinin tümör hücrelerinin dejenerasyonu ve ölümü sonucu oluştuğu ve tümörün yayılmasını geciktirdiği belirtilmektedir [124, 125]. Bizim çalışmamızda ise 6 olguda (1 olgu mikst tipte) psammom cismi görülmüş ve olguların tamamının seröz karsinom morfolojisinde olduğu dikkati çekmiştir. Olguların 3'ü (%50) erken evre, diğer yarısı ileri evre grubunda olup, sadece 1 (%16,7) olgumuz hayatını kaybetmiştir ve bu olgu da mikst tipteki evre 2 olgumuzdur ($p=0,660$). Psammom cismi ile genel sağ kalım ($p=0,299$) ve hastalıksız sağ kalım ($p=0,620$) arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur. Sağ kalım ile ilişki bulunmaması psammom cismi bulunan olgu sayımızın az olması ile ilişkilendirilebilir.

Lenfovasküler invazyon; akciğer, meme, endometrium, serviks gibi sıklıkla erken evrede saptanabilen karsinomlarda kötü prognostik faktör iken, over karsinomlarının çoğu hızlı ilerlediği ve ileri evrede tanı aldığı için önemi halen tartışılmaktadır. Lenfovasküler invazyon endotelle çevrili lümende tümör hücrelerinin bulunması şeklinde tanımlanmaktadır. Ming Chen ve arkadaşlarının 492 olguluk çalışmasında lenfovasküler invazyon; ileri evre, yüksek derece ve lenf nodülü metastazı ile korele bulunmuştur. Erken evre karsinomlar ile genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki anlamlı bulunmuş iken, ileri evre gruptaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır [126]. Matsuo ve arkadaşları 220 olguluk çalışmalarında, evre 1 over karsinomlarını incelemiş ve lenfovasküler invazyon ile lenf nodülü metastazı ve rekürrens arasında korelasyon olduğunu; genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ile anlamlı bir ilişki saptamadıklarını belirtmişlerdir [127]. Bizim çalışmamızda ise 25 olguda lenfovasküler invazyon görülmüş, olgulardan 23'ünde (%92) lenf nodu metastazı saptanmıştır. Lenf nodülü metastazı ile arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,049$). 20 olgu (%80) ileri evre, 5 olgu (%20) erken evre grubunda yer almaktadır ($p=0,187$). Lenfovasküler invazyon ile genel sağ kalım ($p=0,189$) ve hastalıksız sağ kalım ($p=0,546$) arasındaki ilişki anlamsızdır. Lenfovasküler invazyon overe sınırlı olgularda tümörün sistemik dolaşıma girdiğini belirtmesine yani metastaz riskini öngörmesine karşın, metastaz yapmış olgularda progresyonu öngörmede bir etkisi kalmamaktadır. Overe lokalize olguları içeren geniş serilerdeki çalışmada, erken evre olgularda prognostik bir faktör olduğunun gösterilebileceğini düşünmekteyiz.

Lenf nodülü metastazı over karsinomlarındaki önemli prognostik faktörler arasında yer almaktadır. Abe ve arkadaşlarının yaptığı 114 olguluk çalışmada, pelvise sınırlı olgularda sistemik lenfadenektominin sağ kalım üzerinde olumlu etkisi olduğu vurgulanmış, optimal cerrahi uygulanan ileri evre olgularda ise sağ kalım üzerine bir etki olmadığı belirtilmiştir [128]. Aynı çalışmada optimal cerrahi uygulanan berrak hücreli karsinomlarda sistemik lenfadenektominin iyi prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Bu görüşe karşıt olarak, Suzuki ve arkadaşları sistemik retroperitoneal lenfadenektomi uygulanmış 205 olguluk erken evre berrak hücreli karsinomları incelemiş ve sağ kalım ile ilişki saptamamıştır [129]. Salet ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada erken evre karsinomlarda komplet lenf nodülü eksizyonu önerilmiş, ileri evre karsinomlarda lenf nodülü tutulumunun kötü prognostik faktör olduğu vurgulanmış olup; optimal cerrahinin tüm evredeki tümörlerde yaşamı olumlu etkilediğini belirtmiştir [130]. Ayrıca birçok çalışmada lenf nodülü sayısının prognostik bir önemi olmadığı gösterilmiştir [131]. Powless ve arkadaşlarının yaptığı 190 olguluk çalışmada erken evre over karsinomlarında 25 olguda lenf nodülü metastazı olduğunu belirtmiş ve lenf nodülü metastazı ile ilişkili bulguları değerlendirmiştir [132]. Yüksek histolojik derece, seröz tip, asit birikimi ve pozitif peritoneal sitoloji ile lenf nodülü tutulumu arasında korelasyon olduğunu vurgulamıştır. Bu sonucun beklenmeyen malignite bulguları olan olgularda evrelemenin yeniden yapılması yönünde uyarıcı olabileceğini vurgulamıştır. Nomura ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise erken evre over karsinomlarında tutulumu olan ve olmayan olgular arasında prognostik farklılık olmadığı belirtilmiştir [133]. Bu durum farklı tümör tiplerinde lenf nodu diseksiyonunun terapötik etkisindeki belirsiz farklılıklara bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise lenf nodülü diseksiyonu 65 olguya uygulanmış, 52'sinde (%80) metastaz saptanmıştır. Lenf nodülü diseksiyonu yapılan grupta, yapılmayan olgulara göre sağ kalım açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Metastaz bulunan olguların 50'si (%96) ileri evre grubundadır. Erken evre 38 olgunun ise 36'sında (%90) metastaz görülmemiştir. Lenf nodülü metastazı ile evre, pozitif sitoloji, omentum metastazı, Silverberg derece arasında korelasyon saptanmıştır. ($p<0,001$). Lenf nodülü tutulumu ile genel sağ kalım ve istatistiksel sağ kalım arasındaki ilişki de anlamlıdır ($p<0,001$).

FIGO evreleme sistemi, over karsinomlarında sağ kalımı tek başına etkileyen en önemli prognostik parametrelerdendir. Birçok çalışmada evre arttıkça yaşam süresi ve hastalıksız sağ kalım sürelerinin azaldığı gösterilmiştir [134, 135]. Bizim çalışmamızda ise olguların %41,3'ü ($n=38$) erken evre, %58,7'si ($n=54$) ileri evre grubundadır. Evre ile genel sağ kalım ($p<0,001$) ve hastalıksız sağ kalım ($p<0,001$) arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda olgularda immunhistokimyasal yöntem ile ERCC1 ve fascin ekspresyonunu araştırdık ve tanı anında uygulanan p53 ekspresyonlarını yeniden değerlendirdik.

Akciğer, kolon, meme, baş – boyun, mide, serviks gibi birçok tümörde ERCC1 ve sisplatin direnci üzerine çalışmalar yapılmıştır. ERCC1 DNA tamir yolağında yer alan, hasarlı DNA'yı 5' ve 3' bölgelerinden kesen endonükleaz aktivitesine sahip bir proteindir. Tamir yolağında birçok farklı protein bulunmakta iken, ilk olarak ERCC1'in upregüle olduğu savunulmaktadır [136]. Platinium bazlı kemoterapiler birçok tümörde kullanılmaktadır. Bu ilaçların antitümöral aktivitesi DNA ile oluşturdukları eklenti ürünlerinden kaynaklanmaktadır. Bu ürünler DNA helikal yapısında bozulmalar sonucu DNA replikasyonunun inhibisyonuna neden olmaktadır [57]. NETY, platinum bazlı ajanların oluşturduğu DNA eklenti ürünlerini ortadan kaldırmada en etkili tamir mekanizmasıdır. Bu noktada en etkili tamir geni ise ERCC1'dir. Literatürde ERCC1'in sisplatin direncine yol açtığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur [8, 60, 137-139].

Over tümörlerinde sisplatin direnci ve sağ kalım ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda gen polimorfizmi ya da DNA, RNA analizi gibi moleküler yöntemler kullanılmıştır. Katherine ve arkadaşları yaptıkları çalışmada over tümörlerinde sisplatin direnci ile ilişkili faktörleri araştırmıştır [60]. İlk olarak tedavi görmemiş over kanser hücrelerinden A27780 dizisi izole edilmiş ve değişik konsantrasyonlarda sisplatin vererek sisplatine dirençli hücre dizileri türetmiştir. Northern Blot analizi ile bu hücrelerde artmış ERCC1 ekspresyonu saptanmıştır. Ayrıca azalmış UV sensitivitesi azalmış sisplatin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Selvekumaran ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada benzer yöntemler uygulanmış olup, sisplatin direnci yüksek olgularda DNA tamir kapasitesinin de yüksek olduğu (yüksek ERCC1 RNA ekspresyonu) belirtilmiştir [138]. Aynı şekilde kolon, meme, akciğerde de sisplatin direnci ile yüksek ERCC1 ekspresyonu ilişkisini destekleyen çalışmalar mevcuttur [7, 140-142].

Krivak ve arkadaşlarının yaptığı adjuvan kemoterapi uygulanan 280 adet epitelyal over karsinomlu olgularda PCR yöntemi kullanılarak ERCC1 gen polimorfizmi belirlenmiş, bazı genotiplerde sağ kalım ile anlamlı ilişki bulunmuştur [143]. Eddie Reed ve arkadaşlarının yaptığı 126 olguluk başka bir çalışmada histolojik tipler ile ERCC1 mRNA seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmış ve berrak hücreli karsinomlarda diğer tiplere göre ekspresyonun daha yüksek olduğu belirtilmiştir [144].

Lee ve arkadaşlarının yaptığı kemoterapi uygulanmamış 130 olguluk küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarını içeren bir çalışmada, yüksek ERCC1 ekspresyonunun uzun sağ kalım ile ilişkisi vurgulanmıştır [8]. Çok değişkenli analizlerde de bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Lee ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada adjuvan kemoterapi uygulanan küçük hücreli akciğer karsinomları incelenmiş ve yüksek ERCC1 ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur [5].

Over karsinomlarında immunhistokimyasal yöntemler ile ERCC1 ekspresyonunu değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Steffensen ve arkadaşları adjuvan kemoterapi uygulanan 222 olguda immunhistokimyasal yöntemle ekspresyonun sağ kalıma ve sisplatin direncine etkisini araştırmış, ayrıca ERCC1 kodon 118 gen polimorfizmini analiz etmiştir. Her iki yöntemle de sisplatin direnci ile güçlü ilişki bulunmasına dikkat çekmiş, fakat istatistiksel olarak anlam saptamamıştır [145]. ERCC1 kodon 118 polimorfizmi ve protein ekspresyonu arasında korelasyon bulmamıştır. Ayrıca her iki inceleme ile sağ kalım arasındaki ilişkiyi anlamsız bulmuştur. Steffensen ve arkadaşlarının daha sonra yaptığı başka bir çalışmada adjuvan kemoterapi alan 101 olgu incelenmiş, immunhistokimyasal olarak ERCC1 ekspresyonu ile sağ kalım ve tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtilmiştir [61].

Çalışmamızda ERCC1 boyanması iki farklı skorelama yöntemi ile değerlendirilmiş olup; histolojik derece, omentum metastazı, pozitif sitoloji, evre gibi prognostik faktörlerle ilişkisi saptanmamıştır. ERCC1 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki güçlü iken, lenfovasküler invazyon ile anlamlı ilişki bulunmuştur. Histolojik tipler arası ikili ($p=0,448$) ve dördü ($p=0,397$) skorelama sistemi arasında anlamlı farklılık görülmemiş, berrak hücreli karsinomlarda diğer tiplere göre yüksek ekspresyon dikkati çekmemiştir. Hayatını kaybeden 31 olgudan 23'ü ikili skorelama sistemine göre pozitif grupta, 8'i negatif grupta yer almaktadır. İkili skorelama ($p=0,865$) ve dördü skorelama ($p=0,436$) sistemi ile genel sağ kalım arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur.

Takipleri sırasında nüks, metastaz, pozitif sitoloji ya da serum CA 125 yüksekliği saptanan 48 olgumuzun ikili skorelama sistemine göre 35'i pozitif grupta, 13 olgumuzun negatif grupta yer aldığı dikkati çekmiştir. İkili ($p=0,701$) ve dördü ($p=0,815$) skorelama sistemi ile hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki de anlamsızdır.

Over tümörlerinde cerrahiye ek olarak sıklıkla platin ve taksan grubu içeren kombine kemoterapi rejimi uygulanmaktadır. Tedavi etkisini öngörmede kullanılan bir belirleyici olmadığı için, bu yönde çok sayıda çalışma mevcuttur. Literatürde over karsinomları ile ilgili birçok çalışmada, DNA, RNA, gen polimorfizmi analizleri yapılmış ve adjuvan tedavi uygulanan olgularda sisplatin direnci ilişkisi bulunmuş, sağ kalım için kötü prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır. Protein ekspresyonunun immunhistokimyasal yöntemle değerlendirildiği az sayıdaki çalışmada ise sağ kalım ilişkisi açısından farklı sonuçlar mevcuttur. Bizim çalışmamız adjuvan kemoterapi alan olgulardan oluşmakta olup, protein ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler ve sağ kalım arasında bir ilişki bulunmamıştır. Protein ekspresyonu yanı sıra, moleküler yöntemlerin de kullanıldığı çalışmalarda anlamlı sonuç elde edebileceğimizi düşünmekteyiz. NETY’da her ne kadar öncelikli olarak ERCC1’in upregüle olduğunu savunan çalışmalar olsa da, bu yolak çok sayıda proteinden oluşmaktadır. Çalışmalarda platin kullanılan over, mide, akciğer, baş – boyun karsinomlarında sağ kalım ile ilişki bulunmasına rağmen; mesane, testis, serviks gibi karsinomlarda ilişki bulunmaması yani ERCC1 ekspresyonundaki bu uyumsuzluk dikkat çekicidir. Kemoterapiye verilen yanıt sağ kalım üzerinde önemli etkiye sahiptir. Fakat sisplatine direnç gelişimi de birçok faktörden etkilenmektedir. Uygulanan doz, azalmış ilaç akümüasyonu, artmış ilaç inaktivitesi, DNA tamir yolağı, apoptotik yolaklar bu faktörlerin başında gelmektedir. Bu doğrultuda, çalışmamızda ERCC1 ekspresyonunun sağ kalım ile ilişkili olmamasını, alınan tedavilerin sağ kalım süresini farklı etkilemesiyle ilişkilendirebiliriz.

Fascin1 ekspresyonunun artışı birçok çalışmada agresif seyir, geniş invazyon ve uzak metastaz ile ilişkilendirilmiştir [62, 65, 68-70]. Yapılan çalışmalarda kolon, üçlü negatif meme karsinomları, glioblastom, küçük hücreli dışı akciğer karsinomları, özofagus skuamöz hücreli karsinomlarında prognostik olarak anlamlı bulunmuştur [146-148]. Lin ve arkadaşları seröz, müsinöz, endometrioid ve berrak hücreli karsinomları içeren 185 olgulu çalışmada, fascin ekspresyonunun seröz karsinomlarda diğer tiplere göre daha yüksek olduğunu ve tüm tümör tiplerinde histolojik derece ve evre ile korelasyonun bulunduğunu belirtmiştir [68]. Ayrıca müsinöz tümörlerde fascin ekspresyonu ile sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmiştir. Hyun Park ve arkadaşları 79 adet yüksek dereceli seröz karsinom olgusunu değerlendirmiş ve olgularının tamamında ekspresyon saptadığını belirtmiştir [67]. Bu durumu yüksek dereceli seröz karsinomlarda fascin1 ekspresyonunun artışının fenotipik bir değişiklik olmasına bağlamıştır. Ayrıca fascin1 ekspresyonunun lenf nodülü tutulumu, FIGO evre ve uzak metastaz ile korele olduğunu vurgulamıştır. Dapote ve arkadaşları da

benzer şekilde ileri evre seröz karsinomlarında fascin ekspresyonunun bağımsız prognostik faktör olduğunu belirtmiştir [149]. Hu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Evre 4 olguların, Evre 2 ve 3'e göre daha yüksek ekspresyon yaptıklarını vurgulamıştır [150]. Ayrıca birçok çalışmada belirtildiği gibi Hu ve arkadaşları da benign kistik lezyonlarda ekspresyon saptamamış ve borderline tümörlerde ekspresyonun maligniteye göre daha düşük olduğunu göstermiştir.

Bizim çalışmamızda ikili skora göre 50 yaş altı olguların 17'si (%43,6) pozitif, 22'si (%56,4) negatif iken; 50 yaş üstü olguların ise 35'i (%66) pozitif, 18'i (%34) negatif grupta yer almaktadır. İkili ($p=0,036$) ve dördü ($p=0,009$) skora sistemi ile yaş arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 42 adet seröz karsinom olgusunda yapılan ikili derecelendirme sisteminde, yüksek dereceli seröz karsinomlarda fascin ekspresyonundaki (dördü skora) yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,025$). Hayatını kaybeden 31 olgumuzun 19'u pozitif, 12'si negatif grupta yer almaktadır. İkili ($p=0,701$) ve dördü ($p=0,429$) skora sistemi ile genel sağ kalım arasındaki ilişki anlamsızdır. Benzer şekilde ikili ($p=0,732$) ve dördü ($p=0,429$) skora ile hastalıksız sağ kalım ilişkisi de anlamsız bulunmuştur. Sadece seröz karsinomları içeren analizlerde de sağ kalım ilişkisi anlamsızdır.

Literatürle uyumlu olarak, histolojik tipler arasında seröz tümörlerde ekspresyon daha yüksek bulunmuş; yüksek dereceli seröz karsinomlarda ise fascin ekspresyonu, düşük derecelilere göre daha yüksek saptanmıştır. Fascin ekspresyonu ile sağ kalım ve prognostik faktörler arasındaki ilişkinin anlamsız bulunmasını over tümörlerindeki heterojenite ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde de sağ kalım ilişkisi müsinöz karsinomlarda ve yüksek dereceli seröz karsinomları içeren çalışmalarda anlamlı bulunmuştur. Daha geniş serilerde, tümör tiplerinde ekspresyonun ayrı ayrı değerlendirildiği çalışmalarda sonucun değişebileceğini düşünmekteyiz.

P53, insan tümörlerinde en sık rastlanan tümör baskılayıcı gen olduğu gibi over tümörlerinde de en sık rastlanan genetik değişikliktir [151]. Bir tümör supresör gen olan p53'ün mutasyonları, neoplastik hücrelerin nükleusunda fonksiyonel olmayan protein artışına, apoptozisin gerçekleşmemesine ve bu transforme hücrelerin proliferasyonuna neden olur. Over karsinomlarında p53 gen mutasyonları sıklıkla görülür ve önemli bir prognostik faktördür [13]. Sisplatin kullanan olgularda ilaç etkisini apoptoz yoluyla hücre ölümüne neden

olarak sağlamaktadır. Apoptotik yollardaki düzensizlikler ilaç direncine neden olabilmektedir.

Geisler ve arkadaşlarının yaptığı adjuvan kemoterapi almış 103 olgulu çalışmada, yüksek p53 ekspresyonu; ileri evre, yüksek derece ile ilişkili bulunmuş, sağ kalımı etkileyen bağımsız bir prediktif değer olduğu gösterilmiştir [152]. Klemi ve arkadaşlarının 136 olgulu çalışmasında benzer şekilde yüksek derece, histolojik tip ve kötü prognozla anlamlı ilişki bulunmuş, FIGO evreleme ile ilişki bulunmamıştır [153]. Bu çalışmaların tersine, Kim ve arkadaşları adjuvan kemoterapi almış ileri evrede 47 olgulu çalışmada, p53 ekspresyonu ile sağ kalım arasında ilişki bulunmamıştır [154]. Mitsi ve arkadaşlarının yaptığı adjuvan kemoterapi almış 94 olgulu çalışmada p53 ekspresyonu ile yaş, tümör tipi, histolojik derece ve evre gibi prognostik faktörlerle ilişki bulunmamıştır [13]. Yine aynı çalışmada p53 mutant olguların daha uzun sağ kalımlarının olduğuna dikkat çekilmiştir. Bu durum p53 mutant olguların platin bazlı kemoterapilerden faydalanmasına bağlanmıştır. Benzer şekilde p53'ün platin bazlı kemoterapi almış ileri evre over kanserlerinde prognostik faktör olmadığı, p53 mutasyonunun kemoterapiye yanıtı arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur [14, 155]. Köhler ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise ileri evre over kanserlerinde ekspresyon erken evre olgularda yüksek bulunmuş ve erken evre olgularda p53 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olmadığı belirtilmiştir [156].

Bizim çalışmamızda ise seröz tümörlerin %59,4'ünde ekspresyon %50 ve üzeri olup, histolojik tip ve ekspresyon yüzdesi arasındaki ilişki güçlü olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0,07$).

Kapsülü rüptüre olan 46 olgunun 29'unda (%63) p53 ekspresyonu %50 ve üzerinde, 13'ünde (%28,3) %0 bulunmuşken, kapsülü intakt olan 26 olgunun 11'inde (%42,3) p53 ekspresyonu %0'dır. Kapsül rüptürü bulunan olgularda rekürrensler daha sık görülmektedir ve prognoz daha kötüdür. Kapsül rüptürü ve p53 ekspresyon yüzdesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,046$).

Silverberg derece 3 olan olguların 15'inde (%55,6) p53 ekspresyonu %50 ve üzerindedir. Derece 1 olguların ise 13'ünde (%61,9) ekspresyon görülmemiştir. P53 ekspresyonu ile Silverberg derece arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p= 0,006$).

Omentum metastazı bulunan 41 olgunun 25'inde (%61) p53 ekspresyonu %50 ve üzerinde, metastaz bulunmayan 22 olgunun 4'ünde (%18,2) ekspresyon %25 ve altında iken,

10'unda (%41,5) ekspresyon yoktur. Omentum metastazı ve p53 ekspresyonu arasındaki ilişki güçlü olup, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p=0,081$).

P53 ekspresyonu ile genel sağ kalım ($p=0,152$) ve hastalıksız sağ kalım ($p=0,270$) arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, p53 ekspresyonu ile Silverberg dereceleme sistemi ($p=0,006$) ve kapsül rüptürü ($p=0,046$) arasındaki ilişki anlamlı bulunmuşken; omentum metastazı ($p=0,081$) ve histolojik tip ($p=0,07$) ile güçlü korelasyon saptanmıştır. P53 ekspresyonu ile bazı prognostik faktörler arasında ilişki bulunmuşken, sağ kalım arasında ilişki bulunmamıştır. Over tümörlerinde cerrahi ve sonrasındaki kemoterapi rejimi (doz, siklus) hasta bazında değerlendirilen faktörlerdir. Bu nedenle uygulanan tedavilerin sağ kalımı etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz. Prospektif olarak yürütülen, klinik veriler doğrultusunda homojenize gruplar oluşturulmuş, moleküler yöntemlerin de uygulanabildiği çalışmalarla araştırmalara devam edilebileceğini düşünmekteyiz.

Over yüzey epitel karsinomu olgularında prognozu tahmin etmede önemli olabilecek histolojik ipuçlarını araştırmak ve prognozu gösterebilecek molekülleri araştırmaya çalışmak amacıyla yapılan bu çalışmada literatüre ışık tutacağını düşündüğümüz sonuçlar elde edilmiştir. Evre önemli bir prognostik faktör olarak önemini korumaktayken, morfolojik bulguların prognozla güçlü ilişkisi dikkati çekmektedir. Silverberg derecesinin sağ kalımı öngörmedeki gücü ve tek bağımsız prediktif faktörümüz olması, FIGO derecesinden daha önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir. Morfolojik bulguların sağ kalımı öngörmedeki gücü dikkat çekici bir sonuçtur. Over tümörlerinde kemoterapi direnci sık görülen bir durumdur. Prognozla ilişkisini araştırdığımız moleküllere yönelik yaptığımız analizler doğrultusunda ulaştığımız sonuç ise, klinik verilerin bütününe ulaşılabilen, ya da prospektif planlanan, ayrıca moleküler inceleme tekniklerini de içeren çalışmalara olan ihtiyacımızın halen devam ediyor olmasıdır.

6. SONUÇLAR

- ◇ Çalışmaya 1999-2007 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda over yüzey epitel karsinomu tanısı ile adjuvan kemoterapi alan 92 olgu dahil edildi.
- ◇ Olgularımızın ortalama izlem süresi 81,5 ay olup, 31 olgu hayatını kaybetmiştir.
- ◇ Çalışmaya alınan 92 olguda, ortalama yaş 52,5; medyan yaş ise 50,5'dir (Min:26 Max:80). Olguların yaş dağılımı incelendiğinde 40'ının 50 yaş altı (%43,5), 52'sinin 50 yaş ve üstünde (%56,5) olduğu görülmüştür. Yaş ile genel sağ kalım ($p=0,826$) ve hastalıksız sağ kalım ($p=0,460$) arasında ilişki saptanmamıştır.
- ◇ 92 olgudan 42 olgu (%45,7) seröz, 18 olgu (19,6) endometrioid, 8 olgu (%8,7) müsinöz, 6 olgu (%6,5) berrak hücre morfolojisinde olup; 4 olgu (%4,3) az diferansiye, 14 olgu (%15,2) ise mikst tiptedir. Tümörün histolojik tipi ile FIGO derece ($p=0,003$), evre (0,033) arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır. Hastalıksız sağ kalım ile güçlü bir ilişki bulunmuş ($p=0,059$), genel sağ kalım ($p=0,139$) ile anlamlı ilişki bulunamamıştır.
- ◇ Olgulara ait materyallerin makroskopik tarifleri incelendiğinde tümörlerin en küçüğü 1 cm, en büyüğü 24 cm çapında olup; tümör çapı ortalama 9,8 cm olarak saptanmıştır. Tümör çapı ile kapsül rüptürü ($p=0,391$), evre ($p=0,138$), genel sağ kalım ($p=0,873$) ve hastalıksız sağ kalım ($p=0,447$) arasında anlamlılık saptanmamıştır.
- ◇ 25 olgu (%27,2) Silverberg derece 1, 33 olgu (%35,8) Silverberg derece 2, 34 olgu Silverberg derece 3 (%37)'dür. Silverberg dereceleme sistemi ile FIGO dereceleme sistemi arasında korelasyon saptanmış ($p=0,031$); evre ($p<0,001$), genel sağ kalım ($p<0,001$) ve hastalıksız sağ kalım ($p<0,001$) arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Silverberg dereceleme sistemi, lenf nodu metastazı, omentum metastazı, bilateralite, pozitif sitoloji ile yapılan multivariate son analizde, Silverberg dereceleme sistemi genel sağ kalım ($p<0,001$) ve hastalıksız sağ kalım ($p=0,003$) için bağımsız prediktif faktör olarak bulunmuştur.
- ◇ 13 olgu (%14,1) FIGO derece 1, 30 olgu (%32,6) FIGO derece 2, 49 olgu (%53,3) FIGO derece 3 olarak bulunmuştur. FIGO derece ile tümör tipi ($p=0,003$), psammom cismi ($p<0,001$), tümör çapı ($p=0,028$), kapsül rüptürü ($p=0,026$) arasındaki ilişki anlamlı bulunmuş; genel sağ kalım ($p=0,057$) ile güçlü bir ilişki dikkati çekmiştir.

- ◇ 42 seröz karsinom olgumuz ikili derecelendirme sistemi ile düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak gruplandırılmış, Silverberg derece ($p<0,001$), mitoz sayısı ($p=0,006$), pozitif sitoloji ($p=0,035$), psammom cismi ($p<0,001$) ilişkileri anlamlı bulunmuştur.
- ◇ 57 (%62) olgumuzda kapsül rüptürü görülmüş, pozitif sitoloji ($p=0,01$), FIGO derece ($p=0,026$), hastalıksız sağ kalım ($p=0,016$) ilişkileri anlamlı bulunmuştur.
- ◇ 92 olgumuzun 47'sinde (%51,1) bilateralite saptanmıştır. Bilateralite ile lenf nodülü metastazı ($p<0,001$), omentum metastazı ($p<0,001$), pozitif sitoloji ($p<0,001$) ve evre ($p<0,001$) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır.
- ◇ Omentum örnekleme yapılan 76 olgunun 51'inde (%67,1) metastaz saptanmıştır. Omentum metastazı ile Silverberg derece ($p<0,001$), FIGO derece ($p=0,043$), pozitif sitoloji ($p<0,001$), evre ($p<0,001$), hastalıksız sağ kalım ($p<0,001$) ve genel sağ kalım ($p<0,001$) ilişkileri istatistiksel olarak anlamlıdır.
- ◇ Pozitif sitoloji ile evre ($p<0,001$), omentum metastazı ($p<0,001$), lenf nodülü metastazı ($p<0,001$), Silverberg derece ($p<0,001$), hastalıksız sağ kalım ($p<0,001$), kapsül rüptürü ($p=0,044$) ve genel sağ kalım ($p=0,009$) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır.
- ◇ 35 (%38) olgumuzda intratümöral lenfosit görülmüştür. Histolojik tip ($p=0,003$) ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olup, genel sağ kalım ($p=0,384$) ve hastalıksız sağ kalım ($p=0,824$) arasındaki ilişki anlamsızdır.
- ◇ Mitoz sayımı ile tümör tipi ($p=0,026$), Silverberg derece ($p=0,002$), ikili derece ($p=0,006$), FIGO derece ($p=0,002$) arasındaki ilişki anlamlıdır.
- ◇ Psammomatöz kalsifikasyon ile genel sağ kalım ($p=0,299$) ve hastalıksız sağ kalım ($p=0,620$) ilişkilerinde anlamlılık bulunamamıştır.
- ◇ Lenfovasküler invazyon ile lenf nodülü metastazı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,049$).
- ◇ Lenf nodülü metastazı ile Silverberg derece ($p<0,0011$), omentum metastazı ($p<0,001$), pozitif sitoloji ($p<0,001$), genel sağ kalım ($p<0,001$) ve hastalıksız sağ kalım ($p<0,001$) ilişkisi anlamlı bulunmuştur.
- ◇ Evre ile birçok prognostik faktör, genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıdır.
- ◇ ERCC1 ekspresyonuna yönelik elde ettiğimiz son skorlar doğrultusunda ikili ve dörtlü skor aralıkları yaparak analizlerimizi değerlendirdik. İkili skarlama sistemine göre 65 olgu (%70,7) pozitif, 27 olgu (%29,3) negatif olarak değerlendirilmiştir. Dörtlü skarlama

sisteminde ise 24 olgu (%26) İHK-s 0, 28 olgu (%30,4) İHK-s 1, 18 olgu (%18,6) İHK-s 2, 22 olgu (%23,9) İHK-s 3 grubundadır.

- ◇ İmmunhistokimyasal son skorlar ile evre, derece, genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım arasında anlamlılık bulunmadı.
- ◇ ERCC1 ekspresyon kuvveti ve lenfovasküler invazyon arasındaki ilişkide istatistiksel olarak anlamlılık dikkati çekti ($p=0,017$). ERCC1 ekspresyonu ve lenf nodülü metastazı arasında güçlü bir ilişki bulundu ($p=0,063$).
- ◇ ERCC1 ekspresyonu ile genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki anlamsız olarak değerlendirilmiştir.
- ◇ Fascin ekspresyonuna yönelik elde ettiğimiz son skorlar doğrultusunda ikili ve dörtlü skor aralıkları yaparak analizlerimizi değerlendirdik. Bu doğrultuda dörtlü skora sistemine göre 28 olgu (%30,4) İHK-s 0, 19 olgu (%20,7) İHK-s 1, 18 olgu (%19,6) İHK-s 2, 27 olgu (%29,3) İHK-s 3 olarak değerlendirilmiştir. İkili skora sistemine göre 39 olgu (%42,4) negatif, 53 olgu (%57,6) pozitif olarak değerlendirilmiştir.
- ◇ İkili ($p=0,036$) ve dörtlü ($p=0,009$) skora sisteminde yaş ile skor arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Dörtlü skora sistemi ve tip arasındaki ilişki daha güçlü olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0,066$). Seröz karsinomlu 42 olguda yapılan ikili derecelendirme sistemi ve dörtlü skora arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken ($p=0,025$), ikili skora sisteminde anlam bulunamamıştır ($p=0,457$).
- ◇ Fascin ekspresyonu ile genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki anlamsızdır.
- ◇ Sadece seröz karsinomları içeren sağ kalım analizlerimizde de ikili skora ($p=0,354$) ve dörtlü skora ($p=0,554$) sistemleri ile genel sağ kalım arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır.
- ◇ Tanı anında p53 immunhistokimyasal inceleme uygulanan 72 olgunun ekspresyon yüzdeleri gruplanarak (0: boyanan hücre yok, 1: $\leq\%25$, 2: $\%25-50$, 3: $\geq\%50$) yeniden değerlendirildi. Silverberg derecesi ile p53 ekspresyonu arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p=0,006$). FIGO derecesi ile arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$).
- ◇ P53 ekspresyonu ile genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur.

- ◇ Morfolojik parametreler prognozu ön görmede büyük öneme sahiptir. Silverberg derecesi, lenf nodu metastazı, omentum metastazı, bilateralite, pozitif sitoloji ile yapılan multivariate son analizde; Silverberg derecesi sağ kalım açısından bağımsız prediktif faktör olarak bulunmuştur. Silverberg derecelendirme sisteminin rutin pratikte kullanımının FIGO derecelendirme sistemine göre daha anlamlı olduğunu düşünmekteyiz
- ◇ Adjuvan tedavinin sık uygulandığı over karsinomlarında, kemoterapiye direnç sık karşılaşılan bir durumdur. Uygulanan kemoterapi rejimleri sağ kalımı etkileyen önemli bir faktör olduğu için, klinik verilerin bütününe ulaşılabilen, protein ekspresyonunun moleküler yöntemler ile desteklenebildiği ya da prospektif planlanan çalışmalara duyulan ihtiyaç halen devam etmektedir.



KAYNAKLAR

1. P, B., *World Cancer Report 2008*, World Health Organization, ed. L. B. 2008, Lyon.
2. Kurman, R., *WHO classification of tumors of female reproductive organs* 4ed, ed. M.L. Carcangiu and R. Young. 2014.
3. Kurman, R.J. and I.M. Shih, *The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer- a Proposed Unifying Theory*. Am J Surg Pathol, 2010. **34**(3): p. 433-43.
4. Ozols, R.F., *Treatment goals in ovarian cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2005. **15** Suppl 1: p. 3-11.
5. Lee, H.W., et al., *Expression of excision repair cross-complementation group 1 protein predicts poor outcome in patients with small cell lung cancer*. Lung Cancer, 2008. **59**(1): p. 95-104.
6. Costa, R.M., et al., *The eukaryotic nucleotide excision repair pathway*. Biochimie, 2003. **85**(11): p. 1083-99.
7. Goyal, S., et al., *Clinicopathologic significance of excision repair cross-complementation 1 expression in patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(3): p. 679-84.
8. Lee, K.H., et al., *ERCC1 expression by immunohistochemistry and EGFR mutations in resected non-small cell lung cancer*. Lung Cancer, 2008. **60**(3): p. 401-7.
9. Partin, A.W., et al., *Fourier analysis of cell motility: correlation of motility with metastatic potential*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1989. **86**(4): p. 1254-8.
10. Adams, J.C., *Fascin protrusions in cell interactions*. Trends Cardiovasc Med, 2004. **14**(6): p. 221-6.
11. Jayo, A. and M. Parsons, *Fascin: a key regulator of cytoskeletal dynamics*. Int J Biochem Cell Biol, 2010. **42**(10): p. 1614-7.
12. Levine, A.J., J. Momand, and C.A. Finlay, *The p53 tumour suppressor gene*. Nature, 1991. **351**(6326): p. 453-6.
13. Malamou-Mitsi, V., et al., *Prognostic significance of HER-2, p53 and Bcl-2 in patients with epithelial ovarian cancer*. Anticancer Res, 2007. **27**(2): p. 1157-65.
14. Gadducci, A., et al., *p53 status is neither a predictive nor a prognostic variable in patients with advanced ovarian cancer treated with a paclitaxel-based regimen*. Anticancer Res, 2000. **20**(6c): p. 4793-9.
15. Lavarino, C., et al., *p53 gene status and response to platinum/paclitaxel-based chemotherapy in advanced ovarian carcinoma*. J Clin Oncol, 2000. **18**(23): p. 3936-45.
16. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2010*. CA Cancer J Clin, 2010. **60**(5): p. 277-300.
17. Jeffrey D. Seidman, K.R.C., Brigitte M. Ronnett, Robert J. Kurman, *Surface Epithelial Tumors of the Ovary, in Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 6 ed, ed. B.M. Ronett. 2011: Springer New York Dotrecht Heildberg: London.
18. Holschneider, C.H. and J.S. Berek, *Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors*. Semin Surg Oncol, 2000. **19**(1): p. 3-10.
19. Yazici, H., et al., *BRCA1 and BRCA2 mutations in Turkish familial and non-familial ovarian cancer patients: a high incidence of mutations in non-familial cases*. Hum Mutat, 2002. **20**(1): p. 28-34.
20. Wimberger, P., et al., *Impact of age on outcome in patients with advanced ovarian cancer treated within a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR)*. Gynecol Oncol, 2006. **100**(2): p. 300-7.
21. Rosai, J., *Female reproductive system, in Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 2011.

22. Kurian, A.W., et al., *Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors?* Gynecol Oncol, 2005. **96**(2): p. 520-30.
23. Russo, A., et al., *Hereditary ovarian cancer*. Crit Rev Oncol Hematol, 2009. **69**(1): p. 28-44.
24. Holschneider, C.H. and J.S. Berek, *Ovarian cancer: Epidemiology, biology, and prognostic factors*. Seminars in Surgical Oncology, 2000. **19**(1): p. 3-10.
25. Chen, S. and G. Parmigiani, *Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance*. J Clin Oncol, 2007. **25**(11): p. 1329-33.
26. Prentice, R.L., et al., *Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(20): p. 1534-43.
27. Kurman, R.J. and M. Shih Ie, *Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications*. Int J Gynecol Pathol, 2008. **27**(2): p. 151-60.
28. Kurman, R.J., et al., *Early detection and treatment of ovarian cancer: shifting from early stage to minimal volume of disease based on a new model of carcinogenesis*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(4): p. 351-6.
29. Cho, K.R. and M. Shih Ie, *Ovarian cancer*. Annu Rev Pathol, 2009. **4**: p. 287-313.
30. Rescigno, P., et al., *New hypothesis on pathogenesis of ovarian cancer lead to future tailored approaches*. Biomed Res Int, 2013. **2013**: p. 852839.
31. Heller, D.S., P. Murphy, and C. Westhoff, *Are germinal inclusion cysts markers of ovulation?* Gynecol Oncol, 2005. **96**(2): p. 496-9.
32. Pearce, C.L., et al., *Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies*. Lancet Oncol, 2012. **13**(4): p. 385-94.
33. Stern, R.C., et al., *Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types*. Int J Gynecol Pathol, 2001. **20**(2): p. 133-9.
34. Carcangiu, M.L., et al., *Atypical epithelial proliferation in fallopian tubes in prophylactic salpingo-oophorectomy specimens from BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers*. Int J Gynecol Pathol, 2004. **23**(1): p. 35-40.
35. Kindelberger, D.W., et al., *Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship*. Am J Surg Pathol, 2007. **31**(2): p. 161-9.
36. Folkins, A.K., et al., *A candidate precursor to pelvic serous cancer (p53 signature) and its prevalence in ovaries and fallopian tubes from women with BRCA mutations*. Gynecol Oncol, 2008. **109**(2): p. 168-73.
37. Kurman, R.J. and M. Shih Ie, *Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm*. Hum Pathol, 2011. **42**(7): p. 918-31.
38. Seidman, J.D., et al., *The fallopian tube-peritoneal junction: a potential site of carcinogenesis*. Int J Gynecol Pathol, 2011. **30**(1): p. 4-11.
39. Sengupta, P.S., et al., *p53 and related proteins in epithelial ovarian cancer*. Eur J Cancer, 2000. **36**(18): p. 2317-28.
40. Gilks, C.B., et al., *Tumor cell type can be reproducibly diagnosed and is of independent prognostic significance in patients with maximally debulked ovarian carcinoma*. Hum Pathol, 2008. **39**(8): p. 1239-51.
41. *Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1971. **50**(1): p. 1-7.
42. Mayr, D. and J. Diebold, *Grading of ovarian carcinomas*. Int J Gynecol Pathol, 2000. **19**(4): p. 348-53.
43. Shimizu, Y., et al., *Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. I. Prognostic significance of histopathologic features--problems involved in the architectural grading system*. Gynecol Oncol, 1998. **70**(1): p. 2-12.
44. Seidman, J.D. and R.J. Kurman, *Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators*. Hum Pathol, 2000. **31**(5): p. 539-57.

45. Silverberg, S.G., *Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal*. Int J Gynecol Pathol, 2000. **19**(1): p. 7-15.
46. Storey, D.J., et al., *Endometrioid epithelial ovarian cancer : 20 years of prospectively collected data from a single center*. Cancer, 2008. **112**(10): p. 2211-20.
47. Winter, W.E., 3rd, et al., *Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol, 2007. **25**(24): p. 3621-7.
48. Chudecka-Glaz, A., I. Rzepka-Gorska, and M. Kosmider, *Age at diagnosis and other prognosticators in epithelial ovarian cancers*. Int J Gynaecol Obstet, 2002. **78**(1): p. 65-7.
49. Senapad, S., et al., *Predictive value of the combined serum CA 125 and TPS during chemotherapy and before second-look laparotomy in epithelial ovarian cancer*. Anticancer Res, 2000. **20**(2b): p. 1297-300.
50. Agarwal, R. and S.B. Kaye, *Prognostic factors in ovarian cancer: how close are we to a complete picture?* Ann Oncol, 2005. **16**(1): p. 4-6.
51. Higashi, M., et al., *Survival impact of capsule rupture in stage I clear cell carcinoma of the ovary in comparison with other histological types*. Gynecol Oncol, 2011. **123**(3): p. 474-8.
52. Norese, G., et al., *SEROUS PSAMMOCARCINOMA OF THE OVARY AND PERITONEUM: LONG TERM RECURRENCE: IGCS-0080 Ovarian Cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2015. **25 Suppl 1**: p. 65.
53. Dogan, Y., et al., *Effect of intratumoral lymphocyte density on the disease-free survival and overall survival in malignant epithelial tumors of the ovary*. Eur J Gynaecol Oncol, 2009. **30**(5): p. 523-6.
54. de la Torre, F.J., et al., *Apoptosis in epithelial ovarian tumours Prognostic significance of clinical and histopathologic factors and its association with the immunohistochemical expression of apoptotic regulatory proteins (p53, bcl-2 and bax)*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2007. **130**(1): p. 121-8.
55. Gossage, L. and S. Madhusudan, *Current status of excision repair cross complementing-group 1 (ERCC1) in cancer*. Cancer Treat Rev, 2007. **33**(6): p. 565-77.
56. Saldivar, J.S., et al., *Nucleotide excision repair pathway review I: implications in ovarian cancer and platinum sensitivity*. Gynecol Oncol, 2007. **107**(1 Suppl 1): p. S56-71.
57. Mimnaugh, E.G., et al., *Prevention of cisplatin-DNA adduct repair and potentiation of cisplatin-induced apoptosis in ovarian carcinoma cells by proteasome inhibitors*. Biochem Pharmacol, 2000. **60**(9): p. 1343-54.
58. Rubatt, J.M., et al., *Pre-Treatment Tumor Expression of ERCC1 in Women with Advanced Stage Epithelial Ovarian Cancer is Not Predictive of Clinical Outcomes: A Gynecologic Oncology Group Study*. Gynecol Oncol, 2012. **125**(2): p. 421-6.
59. Welsh, C., et al., *Reduced levels of XPA, ERCC1 and XPF DNA repair proteins in testis tumor cell lines*. Int J Cancer, 2004. **110**(3): p. 352-61.
60. Ferry, K.V., T.C. Hamilton, and S.W. Johnson, *Increased nucleotide excision repair in cisplatin-resistant ovarian cancer cells: role of ERCC1-XPF*. Biochem Pharmacol, 2000. **60**(9): p. 1305-13.
61. Steffensen, K.D., M. Waldstrom, and A. Jakobsen, *The relationship of platinum resistance and ERCC1 protein expression in epithelial ovarian cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2009. **19**(5): p. 820-5.
62. Hashimoto, Y., M. Skacel, and J.C. Adams, *Roles of fascin in human carcinoma motility and signaling: Prospects for a novel biomarker?* The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2005. **37**(9): p. 1787-1804.
63. Friedl, P. and K. Wolf, *Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms*. Nat Rev Cancer, 2003. **3**(5): p. 362-74.
64. Otto, J.J., R.E. Kane, and J. Bryan, *Formation of filopodia in coelomocytes: localization of fascin, a 58,000 dalton actin cross-linking protein*. Cell, 1979. **17**(2): p. 285-93.
65. Hu, W., et al., *Increased expression of fascin, motility associated protein, in cell cultures derived from ovarian cancer and in borderline and carcinomatous ovarian tumors*. Clinical & Experimental Metastasis, 2000. **18**(1): p. 83-88.

66. Jawhari, A.U., et al., *Fascin, an actin-bundling protein, modulates colonic epithelial cell invasiveness and differentiation in vitro*. Am J Pathol, 2003. **162**(1): p. 69-80.
67. Park, S.H., et al., *Fascin1 expression in high-grade serous ovarian carcinoma is a prognostic marker and knockdown of fascin1 suppresses the proliferation of ovarian cancer cells*. Int J Oncol, 2014. **44**(3): p. 637-46.
68. Lin, C.K., et al., *The expression of six biomarkers in the four most common ovarian cancers: correlation with clinicopathological parameters*. Apmis, 2009. **117**(3): p. 162-75.
69. Alici, O., et al., *Fascin and EMMPRIN expression in primary mucinous tumors of ovary: a tissue microarray study*. Pathol Res Pract, 2014. **210**(12): p. 934-8.
70. Jawhari, A.U., et al., *Fascin, an Actin-Bundling Protein, Modulates Colonic Epithelial Cell Invasiveness and Differentiation in Vitro*. Am J Pathol, 2003. **162**(1): p. 69-80.
71. Ono, S., et al., *Identification of an actin binding region and a protein kinase C phosphorylation site on human fascin*. J Biol Chem, 1997. **272**(4): p. 2527-33.
72. W, K., *Pathologic Basis of Disease* 8th ed, ed. F.N. Abbas A.
73. Le Page, C., et al., *Predictive and prognostic protein biomarkers in epithelial ovarian cancer: recommendation for future studies*. Cancers (Basel), 2010. **2**(2): p. 913-54.
74. Buttitta, F., et al., *p53 alterations are predictive of chemoresistance and aggressiveness in ovarian carcinomas: a molecular and immunohistochemical study*. Br J Cancer, 1997. **75**(2): p. 230-5.
75. Young, C., *Atlas Of Gynecologic Surgical Pathology*. 3th ed, ed. R.H.Y. Philip B. Clement. London.
76. JD, S., *ovarian low grade serous neoplasms : evaluation of sampling recommendations based on tumors expected to have invasion*. MODERN PATHOLOGY, 2009.
77. Hogg, R., et al., *Microinvasion links ovarian serous borderline tumor and grade 1 invasive carcinoma*. Gynecol Oncol, 2007. **106**(1): p. 44-51.
78. Scully, R.E., *Ovarian Surface Epithelial-Stromal Tumors, in Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*, ed. R.H. Young. 2009. 2544-2579.
79. Bell, D.A. and R.E. Scully, *Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: A report of 21 cases*. Human Pathology, 1990. **21**(4): p. 397-403.
80. Silva, E.G., M.T. Deavers, and A. Malpica, *Patterns of low-grade serous carcinoma with emphasis on the nonepithelial-lined spaces pattern of invasion and the disorganized orphan papillae*. Int J Gynecol Pathol, 2010. **29**(6): p. 507-12.
81. Prat, J. and M. De Nictolis, *Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion*. Am J Surg Pathol, 2002. **26**(9): p. 1111-28.
82. Uzan, C., et al., *Prognostic factors for recurrence after conservative treatment in a series of 119 patients with stage I serous borderline tumors of the ovary*. Ann Oncol, 2014. **25**(1): p. 166-71.
83. McKenney, J.K., B.L. Balzer, and T.A. Longacre, *Patterns of stromal invasion in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): a reevaluation of the concept of stromal microinvasion*. Am J Surg Pathol, 2006. **30**(10): p. 1209-21.
84. Sangoi, A.R., et al., *Lymphatic vascular invasion in ovarian serous tumors of low malignant potential with stromal microinvasion: a case control study*. Am J Surg Pathol, 2008. **32**(2): p. 261-8.
85. Segal, G.H. and W.R. Hart, *Ovarian serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). The relationship of exophytic surface tumor to peritoneal "implants"*. Am J Surg Pathol, 1992. **16**(6): p. 577-83.
86. Hannibal, C.G., et al., *A nationwide study of serous "borderline" ovarian tumors in Denmark 1978-2002: centralized pathology review and overall survival compared with the general population*. Gynecol Oncol, 2014. **134**(2): p. 267-73.

87. Longacre, T.A., R.L. Kempson, and M.R. Hendrickson, *Serous tumours of low malignant potential (serous borderline tumours): moving toward detente*. Histopathology, 2005. **47**(3): p. 315-8.
88. Singer, G., et al., *Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation*. Am J Surg Pathol, 2005. **29**(2): p. 218-24.
89. A, R., *Ovarian Serous Borderline Tumors with a Predominant Micropapillary Pattern are Aggressive Neoplasms with an increased risk of Low Grade Serous Carcinoma* Modern pathology, 2008.
90. Kobel, M., et al., *Biomarker-based ovarian carcinoma typing: a histologic investigation in the ovarian tumor tissue analysis consortium*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013. **22**(10): p. 1677-86.
91. Escobar, J., et al., *Quantification of ER/PR expression in ovarian low-grade serous carcinoma*. Gynecol Oncol, 2013. **128**(2): p. 371-6.
92. Jones, S., et al., *Low-grade serous carcinomas of the ovary contain very few point mutations*. J Pathol, 2012. **226**(3): p. 413-20.
93. Crispens, M.A., et al., *Response and survival in patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential*. Obstetrics & Gynecology, 2002. **99**(1): p. 3-10.
94. Gershenson, D.M., et al., *Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant*. Gynecol Oncol, 2009. **114**(1): p. 48-52.
95. BOOKMAN, M.A., *First-line Chemotherapy in Epithelial Ovarian Cancer*. Clinical Obstetrics and Gynecology, 2012. **55**(1): p. 96-113.
96. Schorge, J.O., C. McCann, and M.G. Del Carmen, *Surgical Debulking of Ovarian Cancer: What Difference Does It Make?* Rev Obstet Gynecol, 2010. **3**(3): p. 111-7.
97. Hoskins, W.J., et al., *The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1994. **170**(4): p. 974-980.
98. Ludwick, C., et al., *Aggressive Behavior of Stage I Ovarian Mucinous Tumors Lacking Extensive Infiltrative Invasion: A Report of Four Cases and Review of the Literature*. International Journal of Gynecological Pathology, 2005. **24**(3): p. 205-217.
99. Kim, K.-R., et al., *Is Stromal Microinvasion in Primary Mucinous Ovarian Tumors With "Mucin Granuloma" True Invasion?* The American Journal of Surgical Pathology, 2007. **31**(4): p. 546-554.
100. Ronnett, B.M., et al., *Mucinous borderline ovarian tumors: points of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria, and behavior*. Hum Pathol, 2004. **35**(8): p. 949-60.
101. Riopel, M.A., B.M. Ronnett, and R.J. Kurman, *Evaluation of diagnostic criteria and behavior of ovarian intestinal-type mucinous tumors: atypical proliferative (borderline) tumors and intraepithelial, microinvasive, invasive, and metastatic carcinomas*. Am J Surg Pathol, 1999. **23**(6): p. 617-35.
102. Moreno-Bueno, G., et al., *β -Catenin Expression Pattern, β -Catenin Gene Mutations, and Microsatellite Instability in Endometrioid Ovarian Carcinomas and Synchronous Endometrial Carcinomas*. Diagnostic Molecular Pathology, 2001. **10**(2): p. 116-122.
103. Willner, J., et al., *Alternate molecular genetic pathways in ovarian carcinomas of common histological types*. Hum Pathol, 2007. **38**(4): p. 607-13.
104. Wiegand, K.C., et al., *ARID1A Mutations in Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(16): p. 1532-1543.
105. Tognon, G., et al., *Prognostic factors in early-stage ovarian cancer*. Ecancermedicallscience, 2013. **7**.
106. Horvath, L.E., et al., *The relationship between tumor size and stage in early versus advanced ovarian cancer*. Medical Hypotheses, 2013. **80**(5): p. 684-687.

107. Sato, Y., et al., *Prognostic Value of Histologic Grading of Ovarian Carcinomas*. International Journal of Gynecological Pathology, 2003. **22**(1): p. 52-56.
108. Bodurka, D.C., et al., *Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study*. Cancer, 2012. **118**(12): p. 3087-94.
109. Malpica, A., et al., *Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system*. Am J Surg Pathol, 2004. **28**(4): p. 496-504.
110. Chan, J.K., et al., *Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers*. Gynecol Oncol, 2008. **109**(3): p. 370-6.
111. Seidman, J.D., et al., *Prognostic factors for stage I ovarian carcinoma*. Int J Gynecol Pathol, 2010. **29**(1): p. 1-7.
112. Skirnisdottir, I., et al., *Clinical and biological characteristics of clear cell carcinomas of the ovary in FIGO stages I-II*. Int J Oncol, 2005. **26**(1): p. 177-83.
113. Sjøvall, K., B. Nilsson, and N. Einhorn, *Different types of rupture of the tumor capsule and the impact on survival in early ovarian carcinoma*. Int J Gynecol Cancer, 1994. **4**(5): p. 333-336.
114. Gershenson, D.M., et al., *Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary*. Obstet Gynecol, 2006. **108**(2): p. 361-8.
115. Prat, J., *FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication*. J Gynecol Oncol, 2015. **26**(2): p. 87-9.
116. Ayhan, A., et al., *Ascites and epithelial ovarian cancers: a reappraisal with respect to different aspects*. Int J Gynecol Cancer, 2007. **17**(1): p. 68-75.
117. Kosary, C.L., *FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina*. Semin Surg Oncol, 1994. **10**(1): p. 31-46.
118. Binesh, F., et al., *Prognostic value of peritoneal washing cytology in gynecologic malignancies: a controversial issue*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. **15**(21): p. 9405-10.
119. Tomšová, M., et al., *Prognostic significance of CD3+ tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian carcinoma*. Gynecologic Oncology, 2008. **108**(2): p. 415-420.
120. Zhang, L., et al., *Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer*. N Engl J Med, 2003. **348**(3): p. 203-13.
121. Aune, G., et al., *The proliferation markers Ki-67/MIB-1, phosphohistone H3, and survivin may contribute in the identification of aggressive ovarian carcinomas*. Int J Clin Exp Pathol, 2011. **4**(5): p. 444-53.
122. Garzetti, G.G., et al., *Ki67 antigen immunostaining (MIB 1 monoclonal antibody) in serous ovarian tumors: index of proliferative activity with prognostic significance*. Gynecol Oncol, 1995. **56**(2): p. 169-74.
123. Kommoss, S., et al., *Chemotherapy may be more effective in highly proliferative ovarian carcinomas--a translational research subprotocol of a prospective randomized phase III study (AGO-OVAR 3 protocol)*. Gynecol Oncol, 2006. **103**(1): p. 67-71.
124. Das, D.K., *Psammoma body: a product of dystrophic calcification or of a biologically active process that aims at limiting the growth and spread of tumor?* Diagn Cytopathol, 2009. **37**(7): p. 534-41.
125. Giordano, G., et al., *Serous psammocarcinoma of the ovary: a case report and review of literature*. Gynecol Oncol, 2005. **96**(1): p. 259-62.
126. Chen, M., et al., *Prognostic significance of lymphovascular space invasion in epithelial ovarian cancer*. J Cancer, 2015. **6**(5): p. 412-9.
127. Matsuo, K., et al., *Significance of lymphovascular space invasion in epithelial ovarian cancer*. Cancer Med, 2012. **1**(2): p. 156-64.
128. Abe, A., et al., *The impact of systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy on survival in patients with optimally debulked ovarian cancer*. J Obstet Gynaecol Res, 2010. **36**(5): p. 1023-30.

129. Suzuki, S., et al., *Is there any association between retroperitoneal lymphadenectomy and survival benefit in ovarian clear cell carcinoma patients?* Ann Oncol, 2008. **19**(7): p. 1284-7.
130. Salet-Lizee, D. and S. Alsary, *[The place of lomo-aortic and pelvic lymph node dissection in the treatment of ovarian cancer]*. J Chir (Paris), 2008. **145 Spec no. 4**: p. 12s45-12s49.
131. Ayhan, A., et al., *Metastatic lymph node number in epithelial ovarian carcinoma: does it have any clinical significance?* Gynecol Oncol, 2008. **108**(2): p. 428-32.
132. Powless, C.A., et al., *Risk factors for lymph node metastasis in apparent early-stage epithelial ovarian cancer: implications for surgical staging.* Gynecol Oncol, 2011. **122**(3): p. 536-40.
133. Nomura, H., et al., *Lymph node metastasis in grossly apparent stages I and II epithelial ovarian cancer.* Int J Gynecol Cancer, 2010. **20**(3): p. 341-5.
134. Zeppernick, F. and I. Meinhold-Heerlein, *The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer.* Arch Gynecol Obstet, 2014. **290**(5): p. 839-42.
135. Leitaio, M.M.J., et al., *Clinicopathologic Analysis of Early-stage Sporadic Ovarian Carcinoma.* The American Journal of Surgical Pathology, 2004. **28**(2): p. 147-159.
136. Reed, E., *ERCC1 and clinical resistance to platinum-based therapy.* Clin Cancer Res, 2005. **11**(17): p. 6100-2.
137. Olaussen, K.A., et al., *DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy.* N Engl J Med, 2006. **355**(10): p. 983-91.
138. Selvakumaran, M., et al., *Enhanced cisplatin cytotoxicity by disturbing the nucleotide excision repair pathway in ovarian cancer cell lines.* Cancer Res, 2003. **63**(6): p. 1311-6.
139. Lord, R.V., et al., *Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer.* Clin Cancer Res, 2002. **8**(7): p. 2286-91.
140. Olaussen, K.A., et al., *DNA Repair by ERCC1 in Non-Small-Cell Lung Cancer and Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy.* New England Journal of Medicine, 2006. **355**(10): p. 983-991.
141. Bellmunt, J., et al., *Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy.* Ann Oncol, 2007. **18**(3): p. 522-8.
142. Choueiri, M.B., et al., *ERCC1 and TS Expression as Prognostic and Predictive Biomarkers in Metastatic Colon Cancer.* PLoS One, 2015. **10**(6): p. e0126898.
143. Krivak, T.C., et al., *Single nucleotide polymorphisms in ERCC1 are associated with disease progression, and survival in patients with advanced stage ovarian and primary peritoneal carcinoma; A Gynecologic Oncology Group Study.* Gynecologic Oncology, 2011. **122**(1): p. 121-126.
144. Reed, E., *Clear Cell Tumors Have Higher mRNA Levels of ERCC1 and XPB Than Other Histological Types of Epithelial Ovarian Cancer.* Clinical Cancer Research, 2003.
145. Steffensen, K.D., et al., *Prediction of response to chemotherapy by ERCC1 immunohistochemistry and ERCC1 polymorphism in ovarian cancer.* International Journal of Gynecological Cancer, 2008. **18**(4): p. 702-710.
146. Hashimoto, Y., et al., *The Prognostic Relevance of Fascin Expression in Human Gastric Carcinoma.* Oncology, 2004. **67**(3-4): p. 262-270.
147. Luo, A., et al., *The clinical significance of FSCN1 in non-small cell lung cancer.* Biomed Pharmacother, 2015. **73**: p. 75-9.
148. Min, K.W., et al., *Fascin expression predicts an aggressive clinical course in patients with advanced breast cancer.* Oncol Lett, 2015. **10**(1): p. 121-130.
149. Daponte, A., et al., *Prognostic significance of fascin expression in advanced poorly differentiated serous ovarian cancer.* Anticancer Res, 2008. **28**(3b): p. 1905-10.
150. Hu, W., et al., *Increased expression of fascin, motility associated protein, in cell cultures derived from ovarian cancer and in borderline and carcinomatous ovarian tumors.* Clin Exp Metastasis, 2000. **18**(1): p. 83-8.

151. Dansonka-Mieszkowska, A., et al., *Geographical variations in TP53 mutational spectrum in ovarian carcinomas*. Ann Hum Genet, 2006. **70**(Pt 5): p. 594-604.
152. Geisler, H.E., et al., *p21 and p53 in ovarian carcinoma: their combined staining is more valuable than either alone*. Cancer, 2001. **92**(4): p. 781-6.
153. Klemi, P.J., et al., *p53 protein detected by immunohistochemistry as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian carcinoma*. Cancer, 1995. **76**(7): p. 1201-8.
154. Kim, H., et al., *Prognostic value of biomarkers related to drug resistance in patients with advanced epithelial ovarian cancer*. Anticancer Res, 2012. **32**(2): p. 589-94.
155. Smith-Sorensen, B., et al., *Therapy effect of either paclitaxel or cyclophosphamide combination treatment in patients with epithelial ovarian cancer and relation to TP53 gene status*. Br J Cancer, 1998. **78**(3): p. 375-81.
156. Kohler, M.F., et al., *Mutation and overexpression of p53 in early-stage epithelial ovarian cancer*. Obstet Gynecol, 1993. **81**(5 (Pt 1)): p. 643-50.

