

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
CERRAHİ TIP BİLİMLERİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

OVER YÜZEY EPİTELİNİN SERÖZ TÜMÖRLERİNDE
FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ 1 (FGFR1)
AMPLİFİKASYONU VE PROGNOZ İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet ÖZCAN

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Saadet ALAN

MALATYA-2020

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
CERRAHİ TIP BİLİMLERİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

OVER YÜZEY EPİTELİNİN SERÖZ TÜMÖRLERİNDE
FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ 1 (FGFR1)
AMPLİFİKASYONU VE PROGNOZ İLİŞKİSİ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet ÖZCAN

ORCID Numarası: 0000-0003-0969-1373

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Saadet ALAN

ORCID Numarası: 0000-0003-2329-151X

MALATYA-2020

“Bu tez İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi (BAP) TTU-2020-1998 kodlu proje tarafından desteklenmiştir.”

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Over ile İlgili Genel Bilgiler.....	3
2.1.1. Embriyoloji	3
2.1.2. Anatomi	3
2.1.3. Histoloji	4
2.2. Over Tümörleri	5
2.2.1. Histolojik Tiplendirme.....	7
2.2.2. Epitelyal Over Tümörleri.....	8
2.2.3. Dualistik Model	9
2.2.4. Öncül Lezyonlar	11
2.3. Seröz Over Tümörleri	12
2.3.1. Benign Seröz Tümörler.....	12
2.3.2. Seröz Borderline Tümör /Atipik Proliferatif Seröz Tümör	13
2.3.3. Mikropapiller Varyant Borderline Seröz Tümör/Non İnvaziv Low Grade Seröz Karsinom (NILGSK)	15
2.3.4. Low Grade Seröz Karsinom	15
2.3.5. High Grade Seröz Karsinom.....	16
2.4. Over Tümörlerinde Prognostik Faktörler	16
2.4.1. Hücre Tipi ve Histolojik Grade	16
2.4.2 FIGO Evresi.....	16
2.5. Over Karsinomunda Tedavi.....	18
2.6. FGF Yolağı	18

2.7. FGFRler ve Genetik Aberasyonları	19
2.8. FGFR1 Amplifikasyonu	20
2.9. Anti-FGFR İlaçlar	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Olgü Seçimi ve Klinikopatolojik Veri Sağlanması.....	22
3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) İşlemi ve Analizi	22
3.2.1. mRNA İzolasyonu	22
3.2.2. cDNA Sentezi	23
3.2.3. Real-Time qPCR.....	23
3.2.4. Relatif Kantitasyon Hesaplanması.....	24
3.3. İmmünohistokimyasal İnceleme	25
3.4. İmmünohistokimya Değerlendirme Prosedürü	27
3.5. İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR.....	29
4.1. Klinikopatolojik Veriler.....	29
4.2. Sağ kalım Analizleri	30
4.3. FGFR1 RT-PCR Verileri	32
4.4. FGFR1 İmmünohistokimyasal İnceleme Verileri.....	37
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	46
KAYNAKLAR	47
EKLER.....	54
EK-1 KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU	54

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olup yol gösteren değerli hocalarım tez danışmanım Doç. Dr. Saadet ALAN'a, Anabilim Dalı Başkanı'mız Prof. Dr. Nusret AKPOLAT'a, Prof. Dr. Neşe KARADAĞ SOYLU'ya, Prof. Dr. Emine ŞAMDANCI'ya, Doç. Dr. Hasan GÖKÇE'ye, Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Nur AKATLI'ya, Dr. Öğr. Üyesi Serhat TOPRAK'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Büyük fedakarlıklarla beni yetiştiren ve yanımda olan aileme, eşim Yasemin ÖZCAN'a ve onu yetiştiren değerli ailesine sevgi ve minnetlerimi sunarım.

Dr. Mehmet ÖZCAN

Malatya-2020

ÖZET

OVER YÜZEY EPİTELİNİN SERÖZ TÜMÖRLERİNDE FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ 1 (FGFR1) AMPLİFİKASYONU VE PROGNOZ İLİŞKİSİ

Amaç: Bu çalışmada, seröz over tümörlerinde FGFR1 ekspresyonunun incelenmesi ve seröz kistadenomlar (SK), borderline seröz tümör (BST)/atipik proliferatif seröz tümörler (APST), düşük dereceli seröz karsinom (LGSK) ve yüksek dereceli seröz karsinomlarda (HGSK) gruplar arası ekspresyon farklılıkları ve prognostik faktörler ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve metod: Çalışmaya Turgut Özal Tıp Merkezi'nde 2010-2020 yılları arasında morfolojik ve immünohistokimyasal bulgularla seröz kistadenom (n=13), borderline seröz tümör (BST)/atipik proliferatif seröz tümör (APST) (n=23), düşük dereceli seröz karsinom (LGSK) (n=5) ve yüksek dereceli seröz karsinom (HGSK) (n=59) tanısı almış 100 hasta dahil edildi. Olgulara ait lam, blok ve raporlar için arşivlerden faydalanıldı. Moleküler özellikleri ve olgu sayıları da gözetilerek BST'ler ve LGSK'lar tek grup halinde incelendi. Bu vakalarda parafin bloklardan alınan kesitlerle RT-PCR ve immünohistokimya yöntemleri ile FGFR1 ekspresyonu araştırıldı. İmmünohistokimyasal yöntemle yapılan incelemelerde tüm olgular için sitoplazmik ve nükleer H skoru hesaplandı.

Bulgular: Çalışmamızda RT-PCR ile HGSK olgularında FGFR1 gen ekspresyonunun LGSK/BST ve SK tanı gruplarına göre istatistiksel anlamlı artışı tespit edildi ($p<0,05$). LGSK/BST grubu ile SK grubu kat değişimlerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). İmmünohistokimyasal boyamalarda sitoplazmik H skorları, HGSK grubu için ortalama 202,03, LGSK/BST grubu için ortalama 134,29, SK grubu için ortalama 76,54 olarak bulundu. RT-PCR ile elde edilen kat değişimleri ile immünohistokimyasal boyama ile elde edilen sitoplazmik H skorları arasında zayıf korelasyon tespit edildi ($p<0,05$).

Sonuçlar: FGFR1 amplifikasyonu seröz over tümörleri için kötü prognostik faktör olarak bulundu. Ek olarak, malign grupta FGFR1 ekspresyonunun artmış olması, geliştirilmekte olan tedaviler için potansiyel hedef molekül olabileceği yönünde değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Seröz over tümörleri, FGFR1, PCR, immünohistokimya

ABSTRACT

FIBROBLAST GROWTH FACTOR RECEPTOR 1 (FGFR1) GENE AMPLIFICATION AND PROGNOSIS RELATIONSHIP IN SEROUS OVARIAN TUMORS

Aim: In this study, it is aimed to investigate the differences in expression of FGFR1 between the groups in serous cystadenomas (SC), borderline serous tumor (BST)/ atypical proliferative serous tumors (APST), low-grade serous carcinoma (LGSC) and high-grade serous carcinomas (HGSC) and its relation with prognostic factors.

Materials and methods: A total of 100 cases which diagnosed as SC (n=13), BST (n=23), LGSC (n=5) and HGSC (n=59) in Turgut Özal Medical Center between 2010 and 2020 were included in the study. Archives were used for slides, blocks and reports of the cases. BSTs and LGSKs were examined in a single group, considering their molecular characteristics and number of cases. In these cases, FGFR1 expression was investigated by RT-PCR and immunohistochemistry with sections taken from formaline fixed paraffin embedded (FFPE) tissues. Cytoplasmic and nuclear H scores were calculated for all cases in the examinations performed by immunohistochemical method.

Results: In our study, a statistically significant increase in FGFR1 gene expression in HGSC cases was found with RT-PCR compared to LGSC/BST and SK diagnosis groups ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the LGSC/BST group and the SC group fold changes ($p > 0.05$). The mean cytoplasmic H scores were 202.03 for the HGSC group, 134.29 for the LGSC/BST group, and 76.54 for the SK group. A weak correlation was found between fold changes obtained by RT-PCR and cytoplasmic H scores obtained by immunohistochemical staining ($p < 0.05$).

Conclusion: It was determined that patients with FGFR1 amplification had worse prognosis. Additionally, the increased expression of FGFR1 in the malignant group was evaluated as a potential target molecule for therapies under development.

Key words: Serous ovarian tumors, FGFR1, PCR, immunohistochemistry

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

APST:	Atipik proliferatif seröz tümör
APT:	Atipik proliferatif tümör
BBA:	Büyük büyütme alanı
BST:	Borderline seröz tümör
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EGF:	Epidermal büyüme faktörü
FGF:	Fibroblast büyüme faktörü
FGFR:	Fibroblast büyüme faktörü reseptörü
FIGO:	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
GLOBOCAN:	Küresel Kanser İnsidansı, Mortalitesi ve Prevalansı
HGSK:	Yüksek dereceli seröz karsinom
IARC:	Uluslararası kanser araştırma kurumu
LGSK:	Düşük dereceli seröz karsinom
NILGSK:	Non-invaziv düşük dereceli seröz karsinom
PARP:	Poli ADP-Riboz polimeraz
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
RNA:	Ribonükleik asit
SET:	Solid, psödoendometrioid, transizyonel-benzeri
SK:	Seröz kistadenom
STİK:	Seröz tubal intraepitelyal karsinom
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Over ve ligamentlerinin anatomisi.	3
Şekil 2.2. Over histolojisi	5
Şekil 2.3. 2018 yılı GLOBOCAN verilerine göre tüm dünyada kadınlarda görülen en sık kanserler.....	6
Şekil 2.4. Tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları	7
Şekil 2.5. GLOBOCAN 2018 verilerine göre kıtalarda over kanserinin yaşa göre standardize edilmiş hızları	7
Şekil 2.6. Ovaryan karsinogenezin dualistik modelinde tip 1 tümörler	9
Şekil 2.7. Ovaryan karsinogenezin dualistik modelinde tip 2 tümörler	10
Şekil 2.8. Epitelyal over tümörlerinde karsinogenez.....	12
Şekil 2.9. Seröz over tümörlerinin mikroskopik özellikleri.	13
Şekil 2.10. FGFR'lerin yapısı.....	19
Şekil 4.1. BST, LGSK ve HGSK tanılı olgularının FIGO evreleri dağılımı.....	29
Şekil 4.2. Gruplara göre sağ kalım eğrileri.....	31
Şekil 4.3. FIGO evrelerine göre sağ kalım eğrileri.....	32
Şekil 4.4. Gruplara göre FGFR1 kat değişimleri.....	33
Şekil 4.5. FGFR1 amplifikasyonu varlığına göre genel sağ kalım grafiği	35
Şekil 4.6. FIGO evrelerine göre FGFR1 kat değişimleri.....	37
Şekil 4.7. HGSK'larda FGFR1 immünohistokimya boyası ile sitoplazmik boyanmalar	37
Şekil 4.8. HGSK tanılı 2 olguda görülen nükleer boyanma paterni	38
Şekil 4.9. LGSK olgularında immünohistokimyasal FGFR1 boyaması	38
Şekil 4.10. Gruplara göre sitoplazmik ve nükleer H skorları	39
Şekil 4.11. FIGO evrelerine göre sitoplazmik H skorları ortalaması	41

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 2.1. DSÖ 2014 epitelyal over tümörleri sınıflaması	8
Tablo 2.2. Tip 1 ve tip 2 over tümörlerinin genel özellikleri.....	10
Tablo 2.3. Tip 1 ve tip 2 over tümörlerinin potansiyel öncül lezyonları.	11
Tablo 2.4. DSÖ 2014 over kanserlerinde FIGO evreleme sistemi	17
Tablo 2.5. İnsan kanser türlerinde en sık rastlanan FGFR genomik alterasyonları	20
Tablo 3.1. Mastermix bileşenleri	23
Tablo 3.2. Karışım bileşenleri.....	23
Tablo 3.3. Ekspresyon analizi için kullanılan primer bilgileri	24
Tablo 3.4. Real-Time qPCR İçin kullanılan mastermix bilgileri	24
Tablo 3.5. Real-Time qPCR reaksiyonu koşulları	24
Tablo 3.6. İmmünohistokimya boyamalarında H skorunun hesaplanması	27
Tablo 4.1. Olguların histopatolojik tanı dağılımları.....	29
Tablo 4.2. Tümör tipine göre FIGO evresi dağılımı	30
Tablo 4.3. Gruplara göre genel sağ kalım oranları.....	30
Tablo 4.4. FIGO evrelerine göre sağ kalım oranları	31
Tablo 4.5. Tanı gruplarının FGFR1 kat değişimlerinin tanımlayıcı istatistikleri	33
Tablo 4.6. Gruplar arası FGFR1 kat değişimlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.7. Gruplarda FGFR1 amplifikasyonu varlığı oranları	34
Tablo 4.8. FGFR1 amplifikasyonuna göre sağ kalım oranları.....	35
Tablo 4.9. FIGO evrelerine göre FGFR1 kat değişiminin tanımlayıcı istatistikleri	36
Tablo 4.10. FIGO evrelerine göre FGFR1 kat değişimlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 4.11. Gruplara göre sitoplazmik H skorlarının tanımlayıcı verileri.....	39
Tablo 4.12. Gruplara göre sitoplazmik H skorlarının analizi.....	39
Tablo 4.13. Gruplara göre nükleer H skorlarının tanımlayıcı verileri	40
Tablo 4.14. Gruplara göre nükleer H skorlarının analizi	40
Tablo 4.15. FIGO evrelerine göre sitoplazmik H skorları tanımlayıcı verileri.....	41
Tablo 4.16. FIGO evrelerine göre sitoplazmik H skorlarının karşılaştırılması.....	42

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Over kanserleri insidansı diğer tümörlere göre düşük olsa da mortalitesinin yüksek olmasıyla dikkat çekmektedir. Erken evrede nonspesifik semptomların olması nedeniyle hastalar ileri evrelerde tanı alır ve prognozu nispeten kötüdür. Tanı anındaki hasta yaşı, tümör evresi ve tümör tipi prognozu etkileyen faktörlerdir (1).

Over tümörlerinin yaklaşık olarak yarısı epitelyal tümörlerdir. Yine tüm over tümörlerinin benign olanların %40'ı, malign olanların ise %90'ı seröz tümörlerdir. Seröz malign over tümörlerinin patogenezi hakkında yapılan çalışmalar bu grubun düşük dereceli ve yüksek dereceli seröz karsinom olmak üzere 2 ayrı karsinom grubundan geliştiğini göstermektedir. Tip 1 prototipi olarak düşük dereceli seröz karsinom, yüksek oranda KRAS ve BRAF mutasyonu içerirken TP53 mutasyonu içermez. Tip 2 prototipi olarak yüksek dereceli seröz karsinom, yüksek dereceli genetik instabilite ve hemen hemen tüm vakalarda bulunan TP53 mutasyonu ile karakterizedir. Bu 2 grup tümörün oluşumu ayrı mekanizmalarla gerçekleşmektedir. Borderline seröz tümör/atipik proliferatif tümör, düşük dereceli seröz karsinomun prekürsörüdür. Düşük dereceli seröz karsinom nadiren yüksek dereceli seröz karsinoma dönüşebilse de genel olarak düşük ve yüksek dereceli seröz karsinomlar birbirinden farklı yollar ile gelişir (1, 2).

Tümör yükünü azaltma ve evreleme için ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Platin bazlı kemoterapi de yaygın olarak kullanılmaktadır. Hormonoterapi ve hedefe yönelik tedavi ek olarak uygulanabilmektedir. Tüm tümörlerin tedavisinde prognostik belirteç olabilecek ve yeni tedavilere yön verecek moleküler/genetik mekanizmalar ve ekspresyon farklılıkları yoğun olarak araştırılmaktadır (1).

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) yolağı da anjiogenezis uyarıcısı olması açısından önemli bir noktada bulunmaktadır. Bu yolağı hedef alan birçok tedavi, ilaç çalışmaları aşamasındadır. FGF hedef alınabileceği gibi reseptörlerini hedef almak da bir tedavi seçeneği olarak bulunmaktadır ve geliştirilmekte olan bu tedavilerin kullanılabileceği tümörleri tanımlamakta hangi tümörün hangi oranda ekspresyon farklılığı içerdiği önem kazanmaktadır.

FGF reseptörleri (FGFR) 4 gen tarafından kodlanmaktadır. Bu reseptörler tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Fibroblast büyüme faktörleri için reseptör görevlerinin yanında embriyonel gelişim, hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve migrasyonunda görevlidirler. Bu bilgilerle FGF artımı ya da FGFR aktivasyonundaki artımın tümörün büyümesine neden olabileceği düşünülmüştür. Bu yönde yapılan çalışmalarla tümör

hücrelerinde FGFR gen aberasyonlarının artmış olduğu ve bu aberasyonlar içerisinde en sık rastlananın FGFR1 amplifikasyonu olduğu tespit edilmiştir (3).

FGFR1'in amplifikasyonunun yani patolojik aktivasyonunun over kanserlerinde, meme kanserlerinde, oral ve özofageal yassı hücreli kanserlerde, akciğer ve prostat kanserlerinde rolü olduğu tespit edilmiştir. Over kanserlerinin yaklaşık %5-9'unda bu amplifikasyonun tespit edildiği bildirilmiştir. Ancak over tümörlerinin alt grupları arasında yapılmış çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmada seröz over tümörlerinin tedavisinde yeni hedeflerin kullanılabilirliği konusunda veri elde etmek ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara veri tabanı oluşturmak amaçlanmıştır (4, 5).



2. GENEL BİLGİLER

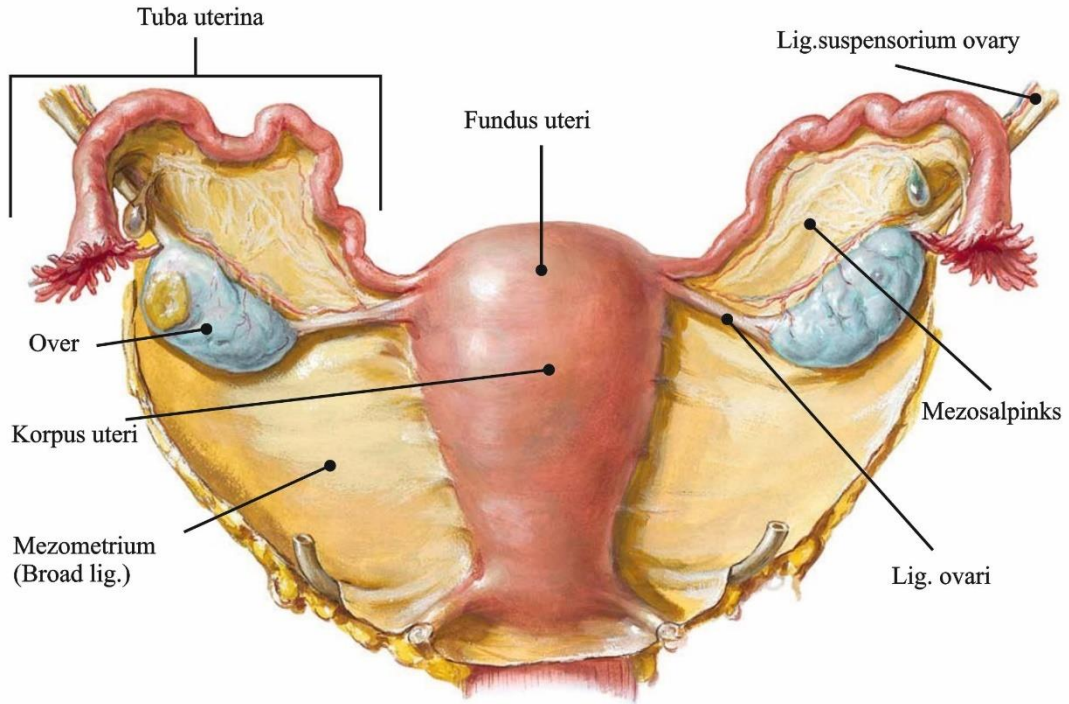
2.1. Over ile İlgili Genel Bilgiler

2.1.1. Embriyoloji

Gonadlar 7. gestasyonel haftaya kadar morfolojik olarak aynıdır. Primordial germ hücreleri ilk olarak 4. haftada yolk sac kesesi duvarında belirir. Yaklaşık 5-6. haftalarda genital kıvrıma göç ederler. Buradaki mezodermal epitel gonad epiteli ve stromasını oluşturmak üzere proliferer olur. Göç eden germ hücreleri ve proliferer olan mezodermal epitel gonadı oluştururlar (6).

2.1.2. Anatomi

Overler lateral pelvik duvarlara yakın, rektumun önünde, broad ligamentin arkasında, uterusun her iki yanında bulunurlar. Overler, anteriorda mezometriumun posterioruna, mezoovaryum ile; medialde ipsilateral uterin korna, ovaryan ligament (utero-ovaryan) ile; lateral pelvik duvara, supero-lateralden infundibulopelvik ligament ile bağlıdır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Over ve ligamentlerinin anatomisi (7).

Prepubertal dönemde yaklaşık olarak 1,3 x 0,5 x 0,3cm boyutlarında olup 0,3 gr'dan daha düşük ağırlıktadır. Kesit yüzeyinde kistik folliküller bulunabilir.

Yetişkin dönemde boyutlar 3-5 x 1,5-3 x 0,6-1,5cm'ye, ağırlık ise 5-8 gr'a ulaşabilmektedir. Follikül içeriğine göre ağırlık ve boyut değişkenlik gösterebilmektedir.

Kesitinde korteks, medulla ve hilus seçilir. Makroskopik olarak follikül kistleri, korpus luteumlar ve korpus albicanslar gibi folliküler yapıların görülebilmesi beklenir.

Postmenopozal dönemde overler hacimlerinin yarısını kaybederler. Dış yüzeyi gyriiform görünüm almıştır. Kesitinde kortekste inklüzyon kistleri, medullada korpus albicanslar ve hilusta kalın duvarlı damar yapıları görülebilir.

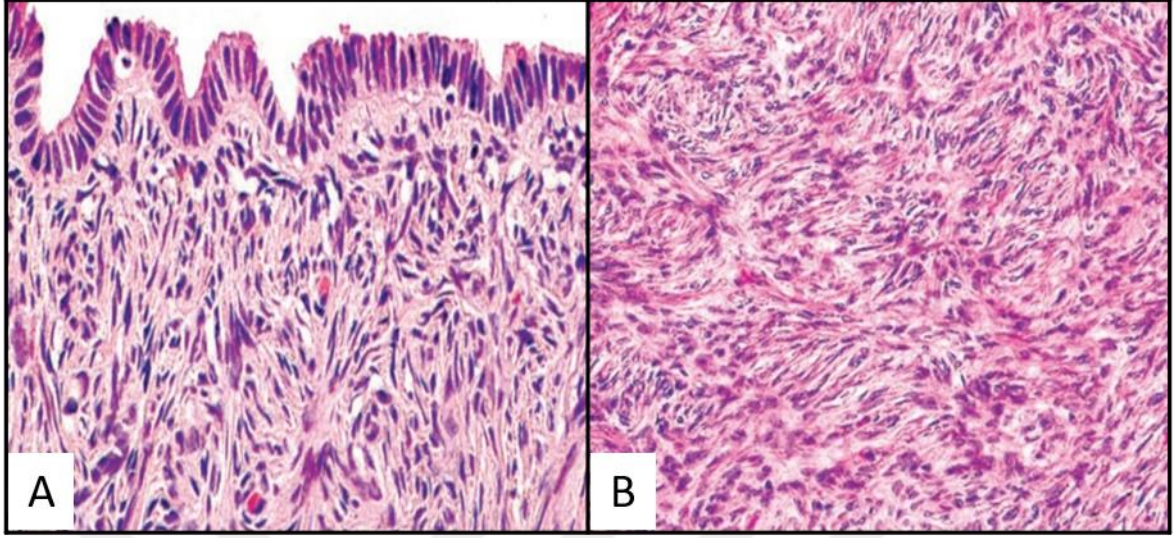
Overler arterial kanı aortadan ovaryan arter ile alırlar. Ovaryan arter, varyasyon olarak renal arterden de kaynaklanabilir. Venöz kan ise solda renal vene, sağda direkt vena cava inferiora drene olur. Lenfatik drenajı ise uterusdan gelen lenfatiklerle subovaryan plexusu oluşturur. Buradan da psoas kasını geçerek böbrek alt polü seviyesinde para-aortik lenf nodlarına drene olur. Ancak aksesuar lenfatikler broad ligamentten de geçerek iliak, paraaortik lenf nodlarına ve daha az sıklıkla round ligament yoluyla inguinal lenf nodlarına drene olabilmektedir. Özellikle pelvik ve para-aortik lenf nodları tümörle infiltre oldukları durumlarda nadir de olsa bu yollara retrograd lenf drenajı olabilmektedir (1, 6, 8, 9).

2.1.3. Histoloji

Over yüzeyi peritondan farklılaşmış tek katlı kolumnar epitel ile örtülüdür. Epiteli altındaki stroma ile ayıran belirgin bir bazal membran vardır. Stroma içerisinde yüzey epiteli ile aynı epitele sahip invagine olmuş glandların hapsolmesiyle oluşan epitelyal inklüzyon glandları ve bu glandların kistleşmiş hali olan epitelyal inklüzyon kistleri görülebilmektedir. Over yüzey epiteli tümörlerinin inklüzyon glandlarından ve kistlerinden kaynaklandığı düşünülmekteydi. Ancak son çalışmalarla yüksek dereceli seröz karsinomlar (HGSK)'lar tuba uterina, berrak hücreli ve endometrioid karsinomların ise endometriotik odak kaynaklı olduğu yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Ancak ovaryan karsinomun orijini hala tartışmaya açıktır. Over yüzey epiteli immünohistokimyasal olarak ekstraovaryan periton ile benzer özellikler göstermektedir.

Stromal hücreler kortikal ve medüller alanda benzer özelliktedir. Ancak kortekste stroma genellikle daha az hücrelidir. İgşi stromal hücreler, dar sitoplazmalı, girdapsı ya da storiform paternde dizelenmiştir (Şekil 2.2). Bu hücreler sitoplazmik lipid içerebilir ve yoğun retikülin ağıyla çevrilidir. Stromada luteinize stromal hücreler, desidual hücreler,

endometrial stromal hücre adacıkları, matür yağ hücreleri ve nöroendokrin hücreler de bulunabilmektedir.



Şekil 2.2. Over histolojisi **A:** Tek katlı kolumnar hücrelerden oluşan over yüzey epiteli.

B: İğsi fibroblastik hücrelerin oluşturduğu ovaryan stroma (6).

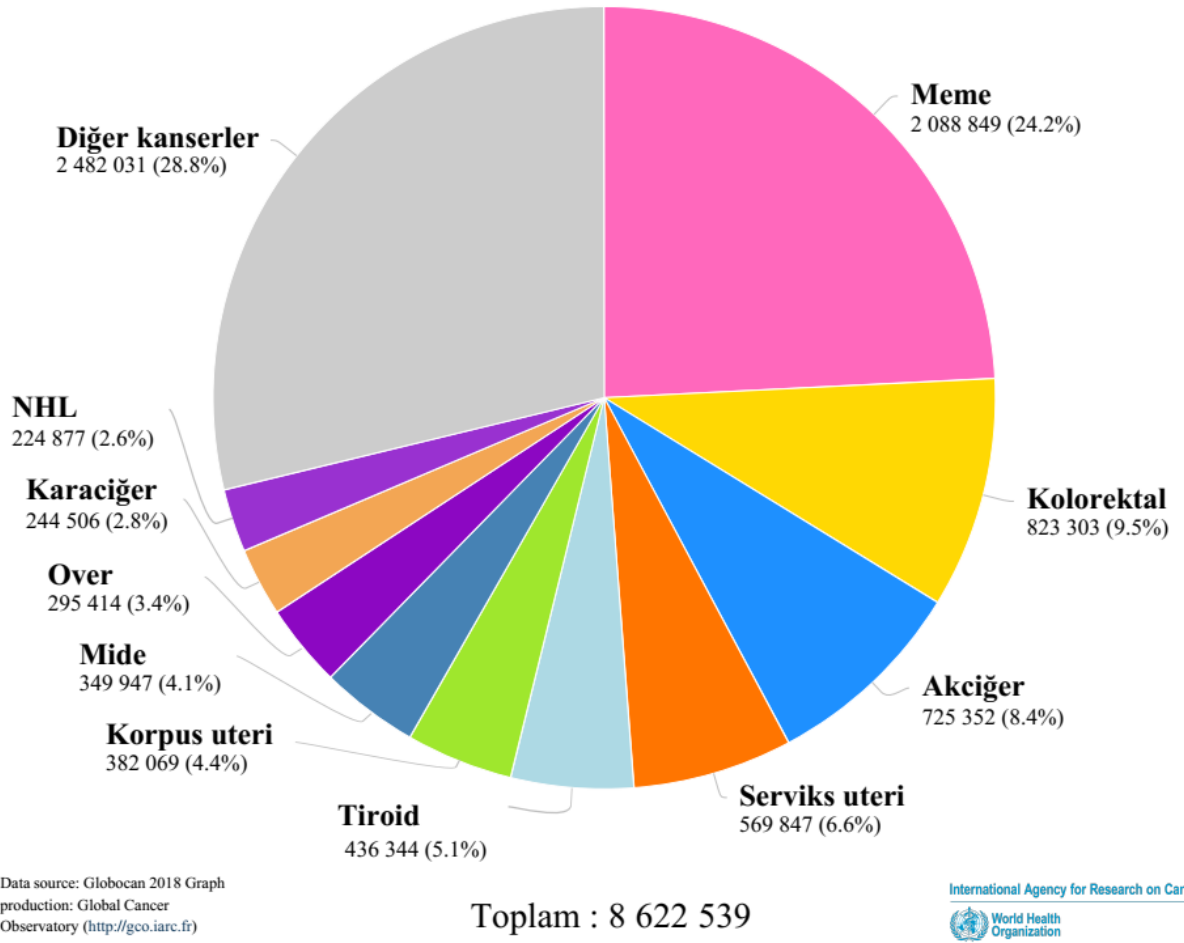
Kortekste belirgin fibröz, nispeten hücresellliği düşük kollajenöz bir zon olan tunica albuginea ve altında primordial folliküller bulunur. Medullada ise aktif folliküller ve hücresellliği daha yüksek stroma izlenir.

Ovaryan folliküllerin döngüsünde primordial, matür ve atretik formlar görülmektedir. Primordial folliküller yolk sac'tan göç etmiş olan germ hücrelerini içerir ve bu hücreler oogonia ve oosite farklılaşır. Matür follikül oosit, granülosa tabakası ve 2 katlı teka tabakasından oluşur. Matür korpus luteum luteinize granülosa ve teka hücreleri içerir. Gebelik korpus luteumu büyük boyutuyla karakterizedir (1, 6, 8, 9).

2.2. Over Tümörleri

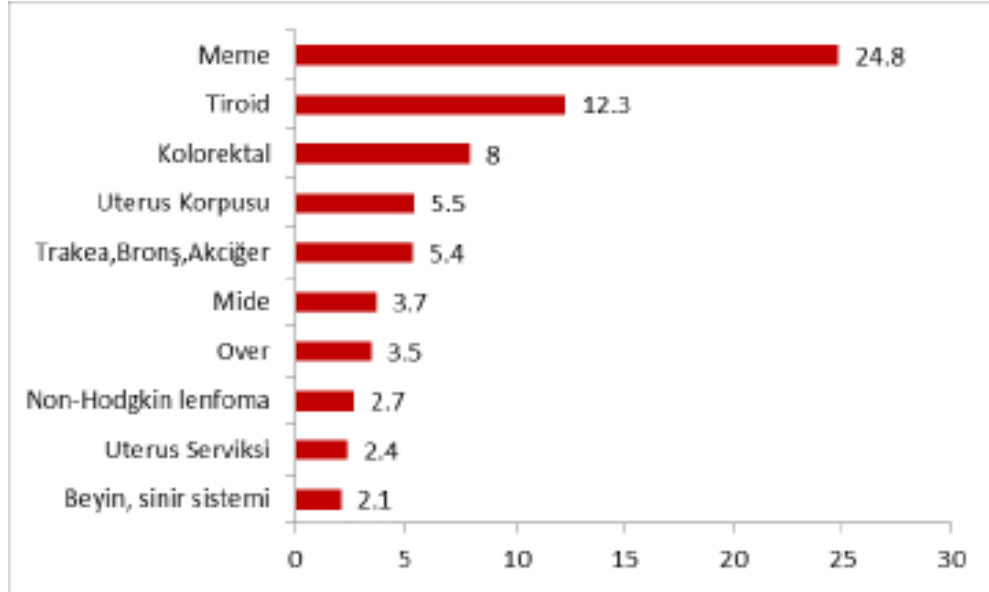
Over kanserleri dünyada kadınlarda 7. sık görülen kanser olup, 7. sırada sıklıkla ölüme neden olan kanserlerdir. Küresel Kanser İnsidansı, Mortalitesi ve Prevalansı (GLOBOCAN) verilerine göre 2018 yılında dünyada 295.414 yeni tanı vaka tespit edilmiş olup, 184.799 over tümörü kaynaklı ölüm gerçekleşmiştir. Aynı kaynağın verilerinde over kanserlerinin Türkiye'de kadınlarda 8. sık görülen ve 7. sırada sıklıkla ölüme neden olan kanserler olduğu belirtilmiştir (10-12).

2018 yılı içindeki yeni vaka sayısı, dünya geneli, kadınlar, tüm yaşlar

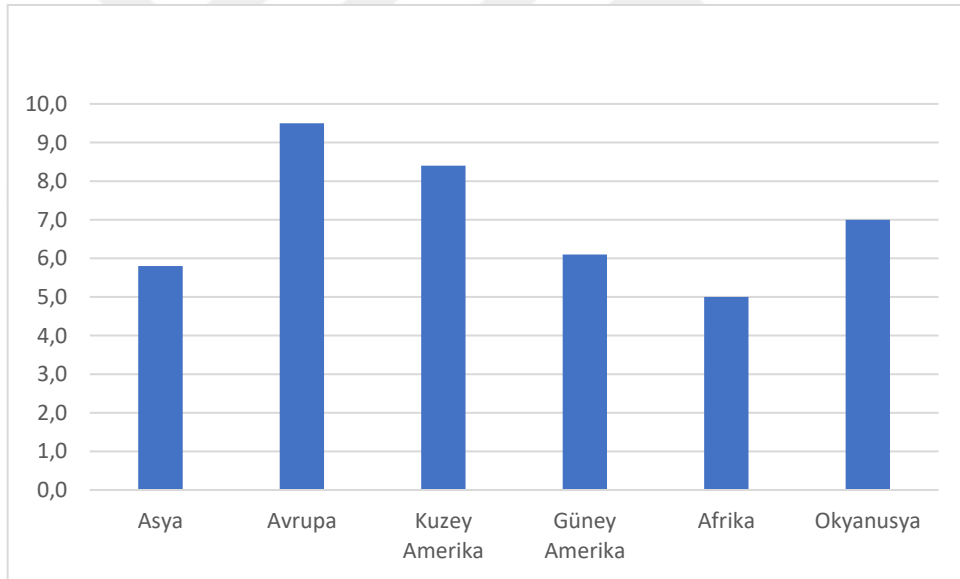


Şekil 2.3. 2018 yılı GLOBOCAN verilerine göre tüm dünyada kadınlarda görülen en sık kanserler (13) .

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2016 yılında yayınlamış olduğu kanser istatistikleri raporuna göre over kanseri için yaşa göre standardize edilmiş hız 7/100000'dir (14) (Şekil 2.4). Bu oran GLOBOCAN 2018 verilerinde de Türkiye için aynı olup, kıta düzeyinde incelenirse Avrupa'da 9,5/100000, Asya'da 5.8/100000, Kuzey Amerika'da 8.4/100000 olarak, Güney Amerika'da 6.1, Afrika'da 5.0 ve Okyanusya'da 7,0; dünya ortalaması ise 6,6 olarak bildirilmiştir (Şekil 2.5) (10, 11).



Şekil 2.4. Tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016) (14).



Şekil 2.5. GLOBOCAN 2018 verilerine göre kıtalarda over kanserinin yaşıya göre standardize edilmiş hızları (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide) (13).

2.2.1. Histolojik Tiplendirme

Over tümörleri klasik olarak epitelyal tümörler, germ hücreli tümörler ve seks-kord stromal tümörler olmak üzere 3 ana gruba ayrılırlar (1, 2, 6, 8, 9, 15-17).

2.2.2. Epitelyal Over Tümörleri

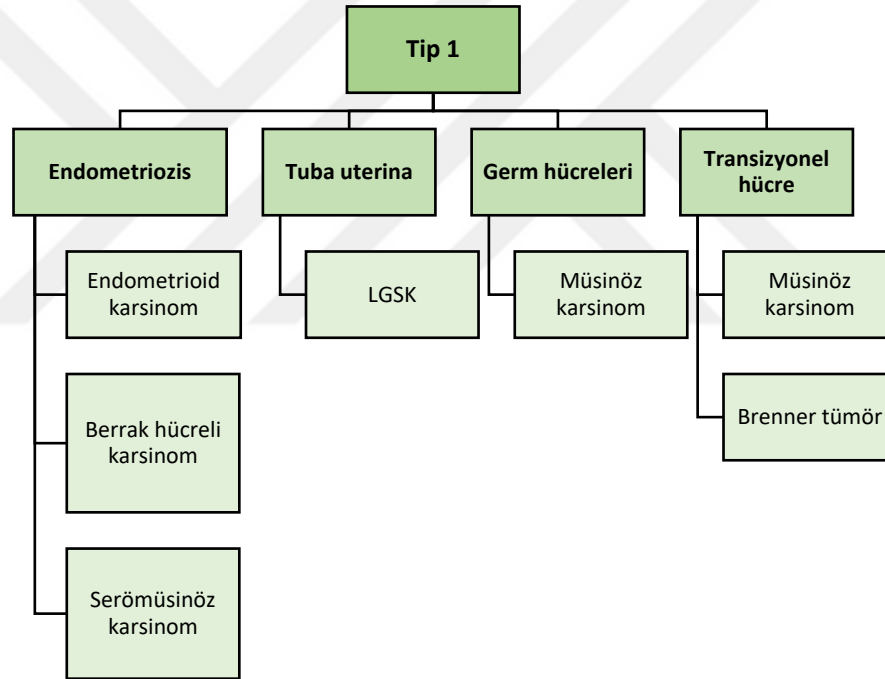
Tüm over tümörlerinin 2/3'ü ve malign over tümörlerinin %90'ı epitelyal tümör grubundadır. Direkt veya indirekt over yüzey epiteli ve altındaki ovaryan stroma kaynaklı oldukları düşünülmektedir. Seröz, müsinöz, serömüsinöz, endometrioid, berrak hücreli, transizyonel hücreli ve undiferansiye karsinom alt gruplarına ayrılır. Her grup kendi içerisinde benign, borderline ve malign olarak alt tiplere sahiptir (2, 8, 9) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. DSÖ 2014 epitelyal over tümörleri sınıflaması (2).

	Benign	Borderline	Malign
Seröz tümörler	Seröz kistadenom Seröz adenofibrom Seröz yüzey papillomu	BST / APST BST-mikropapiller varyant / Non-invaziv Low Grade Seröz Karsinom (NILGSK)	LGSK HGSK
Müsinöz tümörler	Müsinöz kistadenom Müsinöz kistadenofibrom Müsinöz adenofibrom	Borderline müsinöz tümör / Atipik proliferatif müsinöz tümör	Müsinöz karsinom
Endometrioid tümörler	Endometriotik kist Endometrioid kistadenom Endometrioid adenofibrom	Borderline endometrioid tümör / Atipik proliferatif endometrioid tümör	Endometrioid karsinom
Berrak hücreli tümörler	Berrak hücreli kistadenom Berrak hücreli adenofibrom	Borderline berrak hücreli tümör / Atipik proliferatif berrak hücreli tümör	Berrak hücreli karsinom
Brenner tümörleri	Brenner tümörü	Borderline Brenner tümörü / Atipik proliferatif Brenner tümörü	Malign Brenner Tümörü
Serömüsinöz tümörler	Serömüsinöz kistadenom Serömüsinöz adenofibrom	Borderline serömüsinöz tümör / Atipik proliferatif serömüsinöz tümör	Serömüsinöz karsinom
Andiferansiye karsinom	-	-	Andiferansiye karsinom

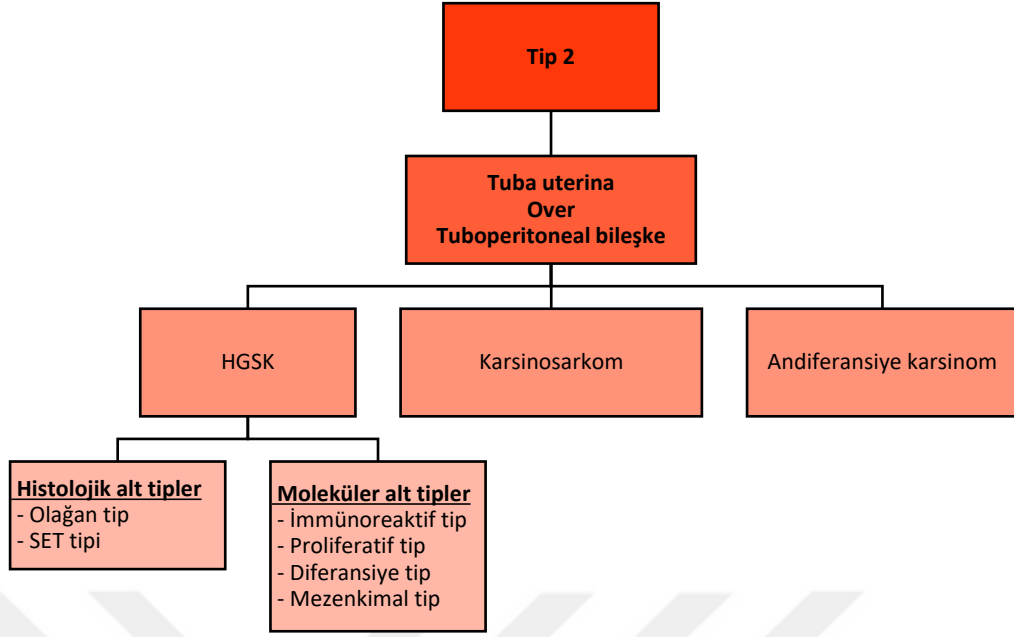
2.2.3. Dualistik Model

Son yıllarda yapılan moleküler çalışmalarla birlikte daha önce de önerilmiş olan farklı bir gruplama gündemdedir. Bu “Dualistik model”de tümörler moleküler analizlerine göre ve prekürsörlerine göre iki ana grupta incelenmektedirler. Şekil 2.6’da gösterildiği gibi Tip 1 tümörler tipik olarak benign over dışı lezyonlardan gelişmektedir. Endometriozis odaklarından endometrioid karsinom, berrak hücreli karsinom ve seromüsinöz karsinom; tubal epitelden LGSK, germ hücrelerinden müsinöz karsinom, transizyonel epitelden ise müsinöz karsinom ve malign Brenner tümör gelişimi tanımlanmıştır. Şekil 2.7’de gösterilen Tip 2 tümörler ise tuba uterina kaynaklı intraepitelyal karsinomlardan gelişmekte olup çoğunlukla HGSK olarak karşımıza çıkmaktadır. Karsinosarkom ve andiferansiye karsinomlar da Tip 2 tümör grubu içerisinde değerlendirilmektedir (2, 18-20).



Şekil 2.6. Ovaryan karsinogenezin dualistik modelinde tip 1 tümörler (18).

Tip 1 ve Tip 2 tümörler tümör davranışı açısından farklılıklar göstermektedir. Tip 1 tümörler genellikle ekstraovaryan orijinli, düşük gradeli, proliferatif aktivitesi düşük, erken evrede tanı alan, yavaş progresyonlu, klinik seyri iyi, kemoterapiye (KT) orta derecede yanıt veren tümörlerdir. Tip 2 tümörler ise genellikle ovaryan orijinli, yüksek gradeli, proliferatif aktivitesi yüksek, erken tespiti zor, ileri evrede tanı alan, hızlı progrese olan, KT’ye iyi yanıt veren ancak nüksedebilen tümörlerdir (18-20).



Şekil 2.7. Ovaryan karsinogenezin dualistik modelinde tip 2 tümörler (18).

Tablo 2.2. Tip 1 ve tip 2 over tümörlerinin genel özellikleri (18).

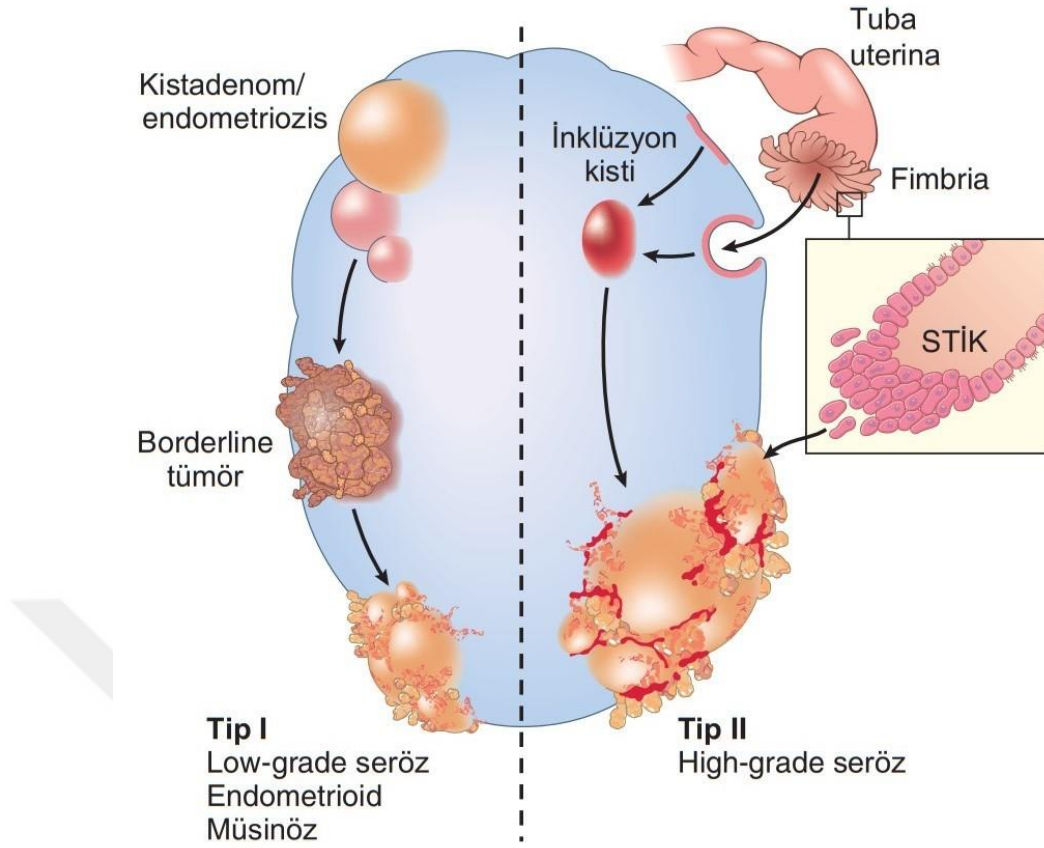
Özellikler	Tip 1	Tip 2
Evre	Genelde erken evre	Hemen her zaman ileri evre
Grade	Low grade	High grade
Proliferatif aktivite	Genellikle düşük	Her zaman yüksek
Assit	Nadir	Sık
KT'ye yanıt	Orta	İyi (fakat sonra nüksedebilir)
Erken tespit	Muhtemel	Zor
Progresyon	Yavaş	Hızlı
Klinik seyir	İyi	Kötü
Risk faktörleri	Endometriozis	Ovulasyon siklusları, BRCA mutasyonu
Orijin	Tuba uterina, endometrium, tuboperitoneal bileşke	Tuba uterina, over, tuboperitoneal bileşke
Prekürsör lezyon	BST/APST	Çoğunlukla STİK
Kromozomal instabilite	Düşük	Yüksek
TP53 mutasyonu	Sık değil	Hemen her zaman

2.2.4. Öncül Lezyonlar

Moleküler olarak kanıtlar elde edilmiş ve büyük oranda kabul görmüş olan tümör sınıflamasında tümör orijinleri ve prekürsörü lezyonlar da farklılık göstermektedir. Şekil 2.8’de farklı tümör tiplerinin farklı öncülleri şematize edilmiştir. Tablo 2.4’te gösterildiği gibi Tip 1 tümörler daha çok ekstraovaryan kökenli atipik proliferatif tümör (APT) kökenli iken, Tip 2 tümörler daha çok seröz tubal intraepitelyal karsinom (STİK) kökenlidir (2, 18-20).

Tablo 2.3. Tip 1 ve tip 2 over tümörlerinin potansiyel öncül lezyonları (18).

	Tümör	Orijin	Potansiyel prekürsör lezyon	Prekürsör lezyon
Tip 1	İnvaziv LGSK	Tuba uterina	Papiller tubal hiperplazi	APT/NILGSK
	Endometrioid karsinom	Endometrium	Endometriozis	APT
	Berrak hücreli karsinom	Endometrium	Endometriozis	APT
	Serömüsinöz karsinom	Endometrium	Endometriozis	APT
	Müsinöz karsinom	Tuboperitoneal bileşke, over (germ hücreleri?)	Transizyonel epitel	APT/İntraepitelyal karsinom
Tip 2	Müsinöz karsinom	Over	Matür teratom	Müsinöz epitel
	Brenner karsinom	Tuboperitoneal bileşke	Transizyonel epitel	Transizyonel epitel
	HGSK	Tuba uterina	STİK	STİK
	Andiferansiye karsinom	Tuba uterina?	STİK?	STİK?
	Karsinosarkom	Tuba uterina	STİK	STİK
	Primer peritoneal karsinom	Tuba uterina	STİK	STİK



Şekil 2.8. Epitelyal over tümörlerinde karsinogenez (16).

2.3. Seröz Over Tümörleri

Seröz tümörler, tüm over tümörlerinin yaklaşık %30'unu, epitelyal over tümörlerinin ise %50'sini oluşturur. Bu tümörlerin %25-30'u malign, %10-15'i borderline ve %60'ı benigndir (16).

2.3.1. Benign Seröz Tümörler

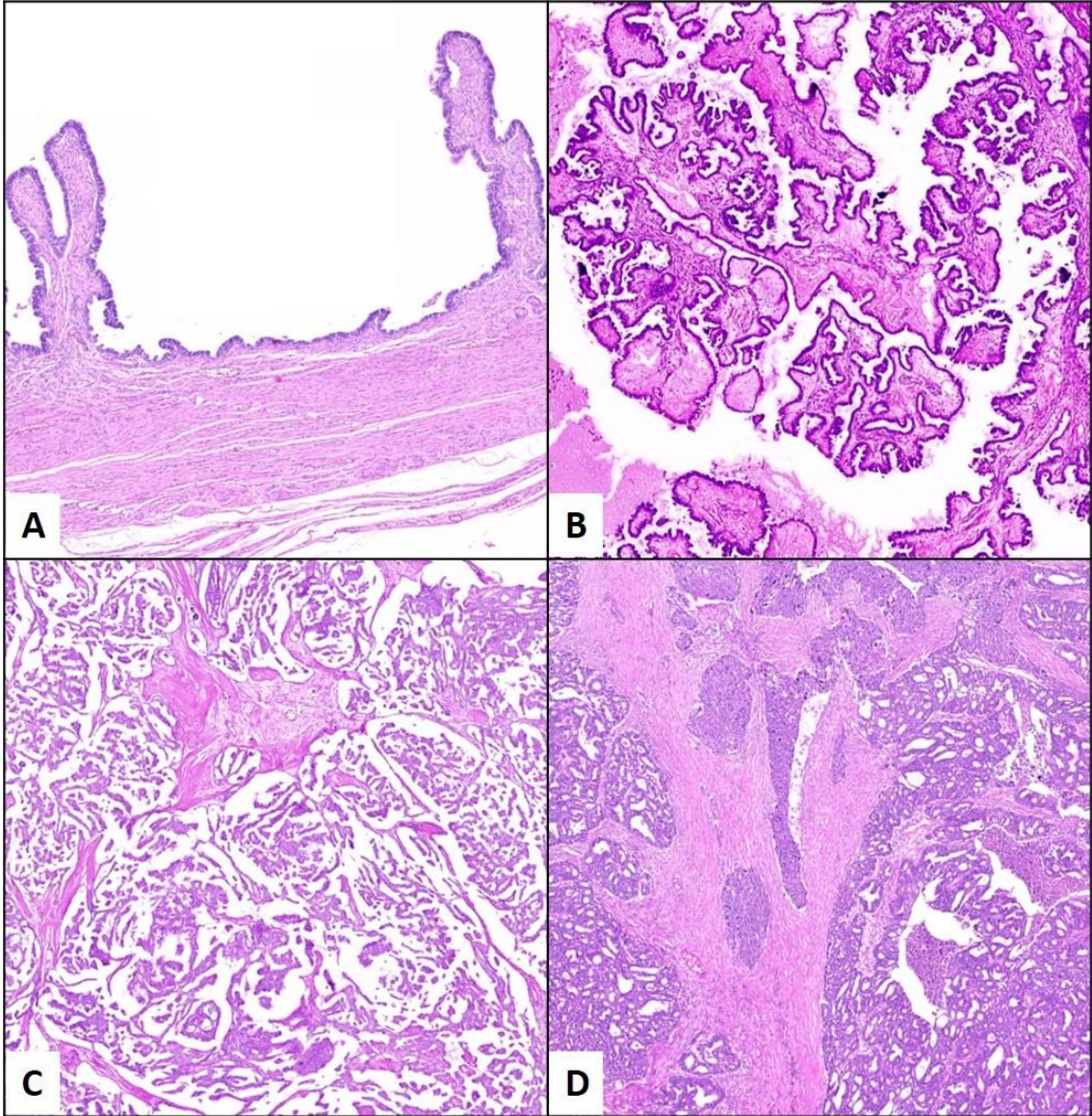
Benign seröz over tümörleri oldukça sıktır. Genellikle erişkinlerde görülmekle birlikte her yaşta görülebilir.

Makroskobik incelemede düzenli dış yüzeyli, seröz karakterde sıvı ile dolu, çoğu zaman düzenli iç yüzeylidirler. Bazen kist iç yüzeyinde papiller projeksiyonlar bulunabilmektedir. İnklüzyon kisti ve seröz tümör ayrımı için 1 cm sınır kabul edilmiştir. Tümör çapı 30 cm'ye çıkabilmekle birlikte ortalama 5-8 cm aralığındadır.

Epitel genel olarak düzleşmiş ya da nonspesifik olabilir. Fokal bir alanda da olsa stromal komponent az ise kistadenom, stromal komponent baskın ise adenofibrom ya da sadece yüzey epiteli proliferasyonu varsa yüzey papillomu olarak tanımlanır.

Mikroskobik incelemede iç yüzeyi elonge (sekretuar hücreler) ve oval (silyalı) nükleus ile karakterize psödostratifiye tubal tip epitel ile örtülüdür. Mitoz, atipi, stratifikasyon

genelde bulunmaz. Bazen atipik proliferatif seröz tümör (APST)'de görülen proliferasyon ya da atipi derecesine yaklaşan fokal alanlar görülebilir. Bu alanlar %10'dan küçük olmalıdır. Bu durumda fokal atipili ya da fokal proliferasyonlu seröz kistadenom tanımı kullanılır. Stroma genelde ödemli ya da fibrotiktir. Eğer stroma hücreliliği yüksekse ve geniş solid alanlar oluştuyorsa adenofibrom ya da kistadenofibrom olarak tanımlanır. (1, 2, 16, 17).



Şekil 2.9. Seröz over tümörlerinin mikroskopik özellikleri.

A: Seröz kistadenom. **B:** Borderline seröz tümör. **C:** LGSK. **D:** HGSK.

2.3.2. Seröz Borderline Tümör /Atipik Proliferatif Seröz Tümör

Benign seröz tümörlerinden daha fazla, ancak LGSK'dan daha az epitelyal proliferasyon ve sitolojik atipi içeren non-invaziv tümörlerdir.

Borderline kategorisi 1970'lerden beri kullanımdadır. İnvazyon göstermeyen ancak bazen malign davranış sergileyebilen tümörlerdir. LGSK'lar ile benign seröz tümörler arasında bir spektrumdur. Spektrumun benign taraf ucunda hiyerarşik dallanan papillalar içeren papiller arkitektür görülür. Genellikle benigndirler. Spektrumun diğer ucundaki tümörler LGSK benzeri davranış gösterirler. Histopatolojik olarak nispeten daha kompleks non-hiyerarşik papiller patern ve mikropapillalar ile karakterizedir. Atipik proliferatif tümörlerin yaklaşık yarısını APST'ler oluşturur.

Klinik özellikler seröz kistadenomlar ile, risk faktörleri de over karsinomları ile benzerlik göstermektedir. Ortalama görülme yaşı 42'dir. Bilateralite %37-55 oranında saptanmıştır. Ekzofitik komponenti olan olgularda implant olma olasılığı tamamen intrakistik olan tümörlere göre daha fazladır.

Makroskobik olarak tümör çapı genellikle 5 cm'den büyüktür. Papiller projeksiyonlar hemen her olguda görülür. Olguların %70'inde dış yüzeyde de papiller yapılar bulunmakla birlikte, %20 olguda sert, fibrotik ve yüzeyi inflamatuvar infiltrat ile örtülü noninvaziv desmoplastik implantlar bulunur (2). Örnekleme sırasında invazyon açısından değerlendirme önemlidir. Diğer tümörlerde önerilen her cm için 1 örnek kuralının, APT'lerde her cm için 2 örnek şeklinde uygulanması önerilmektedir (21).

Mikroskobik olarak büyük papillalardan küçük papillalara ve en uçta da ayrılmış görünen hücre grupları ile karakterize olan hiyerarşik dallanma paterni izlenir. Papillalar stratifiye olan ya da stratifiye olmayan, küboidal hücrelerden kolumnar hücrelere değişen silyalı epitel ile çevrilidir. Hobnail tip hücreler görülebilir. Nükleuslar bazale yerleşik, oval ya da yuvarlaktır. Nükleol belirginliği olabilir. Mitoz nadirdir ve nadiren 4/10 büyük büyütme alanının (BBA) üzerine çıkar. Tomurcuklanma ve stratifikasyon artışı tümörün en az %10'unda görülmelidir. Kompleks papiller patern genellikle stromal invazyondan ayırt edilmesini gerektiren tanjansiyel kesitler içerir. Tomurcuklanmaların füzyonuyla köprüleşme veya kribriiform görünüm oluşabilir. Kribriiform ve/veya mikropapiller patern 5 mm veya daha üstüne çıkarsa veya tümörün yüzde 10'undan fazlasını oluşturuyorsa mikropapiller varyant borderline seröz tümör/ noninvaziv düşük dereceli seröz karsinom olarak tanımlanır.

Mikroinvazyon, yüzey epiteline benzer eozinofilik hücrelerden oluşan stroma içerisinde 5 mm'den daha küçük odak olarak tanımlanmıştır. Bu hücrelerin östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü ekspresyonları ile Ki-67 proliferasyon indeksleri daha düşüktür. Saptandığında invaziv odaklar açısından ek örnekleme önerilir.

BST/APST ile ilişkili peritoneal lezyonlar noninvaziv implantlar ve invaziv implantlar olarak gruplanmıştır. İnvaziv odaklar daha seyrek görülür. Noninvaziv implanttan ve benign lezyonlardan ayrımı gerekir.

Olguların %50'sinde BRAF ve KRAS mutasyonu görülür (2, 22).

2.3.3. Mikropapiller Varyant Borderline Seröz Tümör/Non İnvaziv Low Grade Seröz Karsinom (NILGSK)

Mikroskopik olarak büyük ve fibrotik bir papilladan rastgele dallanan, uzunluğu genişliğinin 5 katından daha fazla papillalar içeren tümörlerdir. BST/APST'e göre papillalar stromal kor içermezler. Mitotik indeks düşüktür ancak yine de BST/APST'den daha yüksektir. Mikropapiller veya kribriform paternler BST/APST ile birlikte bulunabilirler. Ancak NILGSK tanısı için bu alanların 5 mm'den daha büyük olması gerekir, ancak 5 mm'den daha küçük alanlarda bu değişiklikler görülüyorsa fokal mikropapiller özellikler gösteren BST/APST olarak sınıflanır. BST/APST'lere benzer şekilde %50'den fazla olguda BRAF ve KRAS mutasyonu görülür. Çalışmalarda BST/APST ile NILGSK arasında ekspresyon farklılığı saptanmıştır. Ancak NILGSK ile LGSK arasında belirgin ekspresyon farklılığı izlenmemiştir. Bu da BST/APST'lerin LGSK'a ilerlemekte olan tümörler olduğunu moleküler olarak da desteklemektedir (1, 22).

2.3.4. Low Grade Seröz Karsinom

Low grade sitolojik atipiyeye sahip malign tümörlerdir. Overin seröz karsinomlarının %3-5'ini oluşturur. HGSK'lara göre 1 dekad daha erken görülürler. Diğer over karsinomları gibi ileri evrelerde tanı konur. Radyolojik olarak kistik, solid-kistik ya da solid görünebilir.

Makroskopik olarak HGSK'a göre nekroz daha nadirdir. Genellikle bilateraldir, kalsifikasyon içerir ve papiller büyüme paterni görülür (23).

Mikroskopik olarak tek tek veya düzensiz şekilli küçük adacıklar halinde stromayı infiltre eden hücreler, mikropapilla ve daha az olarak berrak bir boşluk ile çevrili makropapilla gibi çeşitli paternler görülebilmektedir. LGSK'ların önemli bir kısmı BST/APST ile ilişkili bulunmuştur. Hücreler hafif-orta derecede atipi ve belirgin nükleol içerebilir. HGSK'a göre daha sınırlı pleomorfizm içeren küçük uniform hücrelerden oluşur. Nekroz görülmesi nadirdir. Psammom cisimcikleri görülür. Genellikle 2-3 mitoz/10 BBA izlenir.

KRAS ve BRAF mutasyonları diğer karsinomlara göre daha sık görülür. Metilasyon profili LGSK'un HGSK'dan daha çok BST/APST ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Nispeten iyi prognozludur. Sadece cerrahi eksizyonla bile 5 yıllık sağ kalım oranı %85'tir. Rezidü tümörlerin 2 cm'den büyük olması kötü prognoz ilişkili bulunmuştur. Platin bazlı KT'ye çok iyi yanıt vermemekle birlikte dirençli değildir (1, 2, 9, 16, 17).

2.3.5. High Grade Seröz Karsinom

Papiller, glandüler veya solid paternde ve high grade nükleer atipiyeye sahip epitelyal hücrelerden oluşan tümörlerdir.

Ortalama görülme yaşı 63'tür. Semptomlar nonspesifik olduğu için ileri evrede tanı konur. Görüntülemelerde assit, pelvik kitle, omental/peritoneal nodüller izlenebilir. Serum CA-125 seviyeleri genellikle yükselmiştir.

Makroskopik olarak değişik büyüklüklerde, genellikle bilateral, ekzofitik görünümlü olup, solid ve papiller büyüme paterninin yanında kistik alanlar içerir. Tuba uterina tümörle invaze olabilir ya da sadece fimbrial uçta papiller yapılar şeklinde bulunabilir.

Mikroskopik olarak yarı benzeri boşluklar içeren solid hücre kitlelerinin yanında papiller, glanduler ve kribriform paternler de sıklıkla izlenir. Nekroz sıktır. Nükleus iri, hiperkromatik, pleomorfik ve bazen bizar ya da multinükleerdir. Nükleol belirginliği genellikle görülür. Mitoz artmıştır ve genellikle atipiktir. Berrak, vakuole ya da eozinofilik sitoplazma içerebilir.

Hemen her zaman TP53 mutasyonu ile CCNE1, NOTCH3, PIK3CA ve AKT gibi onkogenlerde amplifikasyon izlenir (1, 2, 9, 15-17).

2.4. Over Tümörlerinde Prognostik Faktörler

Tüm kaynaklarda genel kabul gören prognostik faktörler hücre tipi ve tanı anındaki FIGO evresidir.

2.4.1. Hücre Tipi ve Histolojik Grade

Hücre tipi ve histolojik grade bağımsız prognostik faktörlerdir. Seröz over tümörleri tanımsal olarak gradelenmiştir. Yüksek gradeli tümörler grubunda HGSK, düşük gradeli tümörler grubunda LGSK ve BST yer almaktadır (1).

2.4.2 FIGO Evresi

Over karsinomlarında en çok kullanılan evreleme sistemi Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu'nun (FIGO) önerdiği evreleme sistemidir. FIGO evresi cerrahi

bir evreleme sistemidir. FIGO evre 1 ve 2 hastaların prognozları daha iyi iken, evre 3 ve 4 hastaların prognozları daha kötüdür. İleri evre (evre 3-4) hastaların cerrahi sonrası rezidü tümör miktarı önemli bir prognostik faktördür (1, 8, 24-27).

Tablo 2.4. DSÖ 2014 over kanserlerinde FIGO evreleme sistemi (2, 28).

FIGO Evresi	
Evre 1	Tümör overlere sınırlı
1A	Tümör tek overe sınırlı, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, asit sıvısında veya periton yıkama sıvısında malign hücre yok
1B	Tümör her iki overde sınırlı, over yüzeyinde tümör yok, asit sıvısında veya periton yıkama sıvısında malign hücre yok
1C	Tümör bir veya iki overe sınırlı
1C1	Cerrahi sırasında kapsül rüptürü mevcut
1C2	Cerrahi öncesinde kapsül rüptürü veya over yüzeyinde tümör mevcut
1C3	Asit sıvısı veya periton yıkama sıvısında malign hücre mevcut
Evre 2	Tümör bir veya her iki overi tutmuş ve pelvis içine uzanım var veya primer peritoneal kanser mevcut
2A	Uterus ve/veya tubalar üzerinde implantlar veya bu bölgelere tümör uzanımı mevcut
2B	Uterus ve tubalar dışındaki pelvik dokulara uzanım mevcut
Evre 3	Tümör tek veya her iki overi tutmuş ek olarak pelvis dışındaki abdominal peritonda patolojik olarak ispatlanmış tümör ve/veya retroperitoneal lenf nodu metastazı var
3A	Retroperitoneal lenf nodlarında metastaz ve/veya pelvis dışında mikroskopik metastaz mevcut
3A1	Yalnızca pozitif retroperitoneal lenf nodları mevcut
3A1i	1 cm veya daha küçük metastazlar
3A1ii	1 cm'den büyük metastazlar
3A2	Mikroskopik olarak pelvis dışı periton tutulumu ± pozitif lenf nodları
3B	Pelvis dışındaki peritonda en büyük çapı 2 cm ve altında makroskopik metastazlar var ± metastatik retroperitoneal lenf nodları. Dalak/karaciğer kapsülüne uzanım da bulunmakta
3C	Pelvis dışında peritonda en büyük çapı 2 cm'den büyük makroskopik metastazlar var ± metastatik retroperitoneal lenf nodları. Karaciğer ve/veya dalak kapsülüne uzanım da bulunmakta
Evre 4	Uzak metastaz mevcut (peritoneal metastazlar dışında)
4A	Plevral efüzyonda tümör mevcut
4B	Karaciğer ve/veya dalak parakimine metastaz, abdomen dışı metastaz (inguinal lenf nodu veya abdominal kavite dışı lenf nodları dahil)

2.5. Over Karsinomunda Tedavi

Over karsinomu genelde ileri evrede bulgu verir ve tanı alır. Bu nedenle sağ kalımı diğer jinekolojik tümörlere nispeten düşüktür. Tümör yükünü azaltma ve evreleme için ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Ardından platin bazlı kemoterapi (KT) gelmektedir, ancak bu tedaviye direnç gelişebilmektedir. Bu nedenle yeni tedaviler için yeni hedefler ile prognostik belirteç olabilecek ve yeni tedavilere yön verecek ekspresyon farklılıkları yoğun olarak araştırılmaktadır (1, 29).

Over tümörlerinde araştırılan hedefe yönelik tedaviler başlıca anjiogenez inhibitörleri, EGFR ailesi inhibitörleri, Poli-ADP-riboz polimeraz (PARP) inhibitörleri ve Fosfatidilinozitol 3-kinaz-Akt-mTOR (PI3K/AKT/mTOR) yolağı inhibitörleri olarak gruplanabilir (30-32). Bu başlıklar arasında üzerinde en çok çalışılmış olan anjiogenez inhibitörleridir (33).

Anjiogenez, tümör büyümesi ve metastazı için gereklidir. Birçok büyüme faktörü ve yolakla kontrol edilmektedir. Anjiogenezin inhibisyonu, birçok tümörde kanıtlanmıştır ki tümör progresyonunu inhibe etmektedir (34-36). Üzerinde çalışılmış anjiogenez inhibitörleri büyük oranda VEGF, FGF ve PDGF'leri ve reseptörlerini inhibe etmektedir. Over tümörlerinde VEGF inhibitörleri başta olmak üzere anjiogenez inhibitörlerinin etkinliği araştırılmaktadır. Umut vaat eden sonuçlar elde edilse de daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (29, 30, 37-43). Anjiogenez inhibitörleri, platin bazlı kemoterapötiklerin mikrotubule bağlanma özellikleri nedeniyle kombine kullanımla potansiyelize edilebilmektedir. Bu faktörlerin ve reseptörlerinin hangi tümör gruplarında hangi oranda eksprese olduğu yönünde verilerle bu tümörlerin hedefe yönelik tedavilere nasıl yanıt vereceği ile ilgili öngöründe bulunabilir (35).

2.6. FGF Yolağı

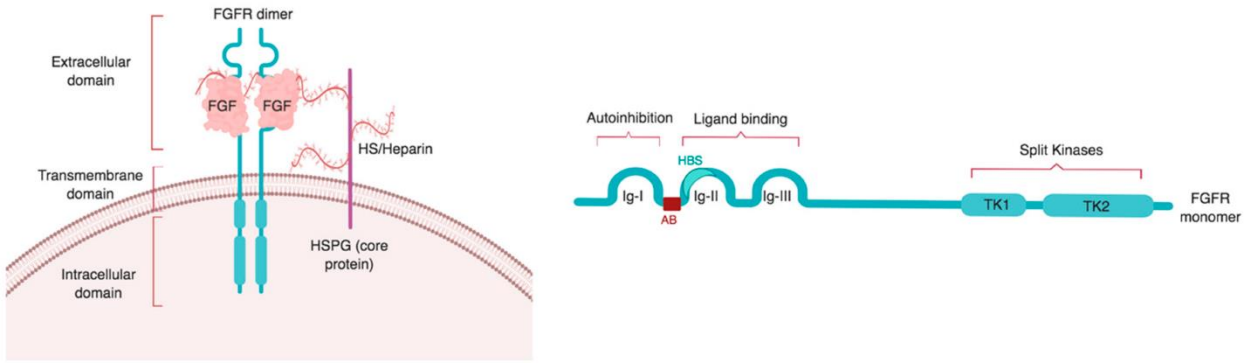
FGF 1974 yılında keşfedilmiştir (44). FGF'ler ve reseptörleri (FGFR'ler) embriyonik gelişim evrelerinde ve yetişkin organizmada çeşitli görevlerde rol alırlar. Embriyonik gelişimde proliferasyonu düzenleyerek hücrel farklılaşma ve migrasyonda, yetişkin organizmada ise doku onarımı, yara iyileşmesi ve anjiogenezde rol alır (3, 45). FGF yolağı çoğu hücre için güçlü mitojendir (46).

Literatürde tanımlanmış 23 FGF üyesi bulunmakla birlikte bunların sadece 18'i FGFR ligandı olarak işlev görür. FGF11, FGF12, FGF13, FGF14 FGFR ligandı olarak işlev görmez ve FGF homolog faktörleri olarak adlandırılır. İnsanda FGF15 geni yoktur, bu gene ortolog olan gen FGF19'dur (3). Memelilerde bulunan 18 FGF, 6 alt aileye ayrılmıştır. Bunların 5 tanesi parakrin etki göstermektedir: FGF1 alt ailesi (FGF1

ve FGF2), FGF4 alt ailesi (FGF4, FGF5 ve FGF6), FGF7 alt ailesi (FGF3, FGF7, FGF10 ve FGF22), FGF8 alt ailesi (FGF8, FGF17 ve FGF18), FGF9 alt ailesi (FGF9, FGF16 ve FGF20). Kalan 1 alt aile ise FGF19 alt ailesidir (FGF19, FGF21 ve FGF23) ve endokrin etki göstermektedir (47-51).

2.7. FGFR'ler ve Genetik Aberasyonları

FGFR'ler tirozin kinaz aktivitesine sahip transmembran reseptörlerdir. FGFR1, FGFR2, FGFR3 ve FGFR4 olmak üzere tanımlanmış 4 ana FGFR bulunmaktadır. Yeni tanımlanmakta olan FGFR5 diğerlerinin aksine tirozin kinaz aktivitesine sahip değildir. Görevi tam olarak bilinmemekle birlikte bu yolağın negatif regülasyonunda görev alabileceği düşünülmektedir (3).



Şekil 2.10. FGFR'lerin yapısı (52).

FGFR'ler ligand bağlanma bölgelerini içeren hücre dışı kısım, transmembran kısım ve tirozin kinazları içeren hücre içi kısımdan oluşur. Şekil 2.10'da FGF-FGFR kompleksinin hücre yüzeyindeki organizasyonu gösterilmiştir. Heparin bu kompleksin stabilizasyonunu sağlamaktadır. Hücre dışı kısımda bulunan üç adet immünoglobulin (Ig) benzeri alandan Ig-I otoinhibitör olarak görev yaparken, Ig-II ve Ig-III ligand tutunma alanı oluşturur. Sitoplazmik kısım ise iki tirozin kinazdan oluşmaktadır. FGFR1 kromozom 8p üzerindeki, FGFR2 kromozom 10q üzerindeki, FGFR3 kromozom 4p üzerindeki, FGFR4 kromozom 5q üzerindeki bir gen ile kodlanmaktadır (49, 51, 53-55).

Reseptörlerin düzenlenmesindeki sorunlar tümör gelişimine yol açabilmektedir (55). Bu konuda yeni nesil sekanslama ile yapılan bir araştırmada Helsten ve arkadaşları 4853 solid tümör incelemiş ve 343 olguda (%7) FGFR aberasyonu saptamışlardır. Aynı çalışmada FGFR aberasyonu sıklığı tümöre göre ürotelial karsinom (%33), meme karsinomu (%28,9), endometrial adenokarsinom (%11), over karsinomu (%9) ve daha az

miktarlarda diğer tümörler şeklinde sıralanmıştır. Aberasyon çeşidi olarak genellikle amplifikasyon ve mutasyon olarak görülmüştür. Bunlar arasında en sık olanı tüm aberasyonların %49'unu oluşturan FGFR1 amplifikasyonudur (4).

2.8. FGFR1 Amplifikasyonu

FGFR aberasyonları ile birçok tümör arasında ilişki gösterilmiştir. FGFR1 için bu aberasyon genellikle amplifikasyon olarak tespit edilmiştir.

Tablo 2.5. İnsan kanser türlerinde en sık rastlanan FGFR genomik alterasyonları (5).

Gen	Aberasyon	Kanser türü
FGFR1	Amplifikasyon	Akciğerin skuamöz hücreli karsinomu (%20)
		Meme kanseri (%10)
		Over kanseri (~%5)
		Mesane kanseri (%3)
	Mutasyon	Diğer: Oral SCC, Özofageal SCC
		Melanom (nadir)
		Glioblastom
		Pilositik Astrositom (%5-8)
	Translokasyon	8p11 Myeloproliferatif sendrom
		Kronik myeloid lösemi (nadir)
FGFR2	Amplifikasyon	Mide kanseri (%5-10)
		Meme kanseri (triple negatif vakaların %4'ü)
		Endometrial kanser (%12)
		Skuaamöz akciğer karsinomu (%3)
	Mutasyon	Melanom
	Germline mutasyon	Meme kanseri
FGFR3	Amplifikasyon	Mesane kanseri
		Tükrük bezi-adenoid kistik karsinom
		Mesane kanseri (kas invazyonu olmayanlarda %50-60, kas invazyonu olanlarda %10-15)
		Servikal kanser (%5)
	Mutasyon	Myelom (Translokasyon olan vakaların %5'i)
		Spermatositik seminom (%7)
	Translokasyon	Myelom (%15%-20%)
FGFR4	Amplifikasyon/ Mutasyon	Rhabdomyosarkom (%7%-8)
		Çoğu kanser türünde, kötü prognoz

Tablo 2.5'te çeşitli çalışmalarda belirtilen tümörlerde FGFR aberasyon oranları gösterilmiştir. En çok görülmüş olan aberasyonlar ve tümörler sırasıyla FGFR1

amplifikasyonu skuamöz hücreli akciğer karsinomunda ve meme kanserlerinde, FGFR2 amplifikasyonu mide kanserlerinde, FGFR3 amplifikasyonu ve mutasyonları ise mesane kanserlerinde tespit edilmiştir (Tablo 2.5) (4, 5, 56-60).

2.9. Anti-FGFR İlaçlar

Tümörün büyümesinden sorumlu olan moleküler alterasyonlar tanımlandıkça, onları hedef alan spesifik inhibitörler için çalışmalar yapılmaktadır.

FGFR inhibitörleri ile seçilmiş tümörlerde yapılan faz I-II çalışmalarında umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Erdafitinib FGFR1-4 inhibitörü olup bu grup içerisinde onay almayı başarmış ilk ilaçtır. 2018 yılından beri mesane kanseri tedavisinde kullanılmaktadır.

AZD4547, Debio 1347 ve Infigratinib FGFR1-3 inhibitörü; TAS-120, Rogaratinib FGFR1-4 inhibitörü; LY2874455 panFGFR inhibitörü, Fisogatinib (BLU-554) ise selektif FGFR4 inhibitörüdür ve deneysel çalışmaları devam etmektedir.

Bir diğer ajan olan Pemigatinib ise rezeksiyon yapılamayan daha önce tedavi almış lokal ileri veya metastatik kolanjiokarsinomlarda kullanılmaya başlanmıştır. Primer olarak FGFR1-3'ü inhibe etmektedir (61-64).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi ve Klinikopatolojik Verilerin Elde Edilmesi

Retrospektif taramada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında 2010-2020 yılları arasına ait, morfolojik ve immünohistokimyasal bulgularla BST/APST, LGSK ve HGSK tanısı almış vakalar tespit edildi. Parafin bloklarına ulaşılamayanlar ve yeterli tümör dokusu bulunmayan olgular dışlandı. Yeterli miktarda tümör içeren parafin bloklarına ulaşılan 87 olgu ve kontrol grubu olarak 13 SK olgusu ile birlikte toplam 100 olgu çalışmaya dahil edildi.

Bu olguların hasta yaşları, FIGO evresi ve izlem süresi verileri hastane bilgi yönetim sistemi aracılığı ile sağlık bakanlığından edinildi.

3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) İşlemi ve Analizi

3.2.1. mRNA İzolasyonu

mRNA izolasyonu işlemi RiboEx kiti (GeneAll, Katalog no: 301-001) ve Hybrid-R kiti (GeneAll Katalog no: 305-101) kullanılarak aşağıda belirtilen şekilde yapıldı:

- 100 mg doku bistüri ile küçük parçalara ayrılarak homojenize edildi ve üzerine 1 mL RiboEx eklenerek vortekslendi.
- Oda ısısında 5 dk. inkübe edildi.
- Karışım 11.000rpm, 10 dk., 4°C koşullarında santrifüj yapıldı ve süpernatant başka bir tüpe aktarıldı.
- Karışım üzerine 200 µL kloroform eklendi karıştırıldı, 2 dk. inkübe edildi.
- +4°C de 12.000×g'de 15 dk. santrifüj yapıldı. Süpernatant temiz bir tüpe alındı.
- Süpernatantın hacmi kadar RB1 Buffer eklendi. Pipetaj yapılarak karıştırıldı.
- 700 µL karışım kolona aktarıldı.
- 10.000×g'de 30 sn. santrifüj yapıldı. Toplama tüpü yenisi ile değiştirildi.
- Karışımdan kalan miktar olması durumunda son 2 işlem tekrarlandı.
- Kolon üzerine 500 µL SW1 Buffer eklendi.
- 10.000×g de 30 sn. santrifüj yapıldı. Collection tüp yenisi ile değiştirildi.
- Kolon üzerine 500 µL RNW Buffer eklendi.
- 10.000×g de 30 sn. santrifüj yapıldı. Collection tüp yenisi ile değiştirildi.
- Kolon içinde kalan yıkama solüsyonlarını uzaklaştırmak için 10.000×g de 1 dk. santrifüj yapıldı. Daha sonra kolon temiz bir tüpe alındı.
- Kolon üzerine 50 µL RNase-free su eklendi ve 1dk. oda sıcaklığında bekletildi.

- Sonra 10.000×g de 1 dk. santrifüj yapılarak elde edilen mRNA örnekleri -80°C sıcaklıkta donduruldu.

3.2.2. cDNA Sentezi

mRNA izolasyonu sonrasında HyberScript™ First strand synthesis (GeneAll, Katalog no: 601-005) kiti kullanılarak cDNA sentezi aşamasına geçildi.

- cDNA sentezi için kullanılan mastermix bilgileri Tablo 3.1’de belirtilmiştir.

Tablo 3.1. Mastermix bileşenleri

Bileşen	Hacim
RNA örneği	2 µl
Primer	1 µl
DNTP mix	1 µl
RNAse-free distilled water	10 µl

- Karışım hazırlandıktan sonra 65 °C sıcaklıkta 5 dk. inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında buz üzerine alındı.
- Tablo 3.2’de adı ve miktarları belirtilen bileşenler üzerine eklendi ve homojen olarak karışması sağlandı.

Tablo 3.2. Karışım bileşenleri

Bileşen	Hacim
10X RTase reaksiyon buffer	2 µl
0,1 M DTT	2 µl
Reverse transcriptase	1 µl
RNAse inhibitör	1 µl

- DNA sentezi için mastermix hazırlandıktan sonra reverse transkripsiyon reaksiyonuna geçilmiştir. Reaksiyon 60 dk. 55 °C ‘de, 5 dk. 85 °C’de gerçekleşti.
- Elde edilen cDNA örnekleri Real-Time PCR aşamasına kadar -80°C sıcaklıkta donduruldu.

3.2.3. Real-Time qPCR

cDNA elde edildikten sonra Real-Time qPCR aşamasına geçilmiştir. Real-Time qPCR için RealAmp™ SYBR qPCR Master (GeneAll Katalog no: 801-051) kiti kullanılmıştır.

Ekpresyon analizi için kullanılan primer bilgileri Tablo 3.3'te, Real-Time qPCR için kullanılan mastermix bilgileri Tablo 3.4'te belirtilmiştir.

Tablo 3.3. Ekpresyon analizi için kullanılan primer bilgileri

Primer Adı	Primer dizisi	Sentezleyen FİRMA
FGFR1-F	AATGAGTACGGCAGCATCAAC	Oligomer
FGFR1-R	ACCTCGATGTGCTTTAGCCAC	Oligomer
ACTB-F	CATGTACGTTGCTATCCAGGC	Oligomer
ACTB-R	CTCCTTAATGTCACGCACGAT	Oligomer

Tablo 3.4. Real-Time qPCR için kullanılan mastermix bilgileri

Bileşen	Hacim
2X MasterMix (with SYBR-green)	10 µl
ROX Dye	1 µl
Forward Primer (10 µM)	1 µl
Reverse Primer (10 µM)	1 µl
cDNA Template	4 µl
RNase-Free Distilled Water	3 µl
TOPLAM	20 µl

Mastermix hazırlandıktan sonra Real-Time qPCR reaksiyonuna geçilmiştir. Real-Time qPCR için kullanılan reaksiyon koşulları Tablo 3.5'te belirtilmiştir. Real-Time qPCR reaksiyonu Applied Biosystems™ 7500 Fast Real-Time PCR cihazında gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.5. Real-Time qPCR reaksiyonu koşulları

PCR basamağı	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü
İlk denaturasyon	95	300 sn.	1
Denaturasyon	95	15 sn.	40
Anneal	55 - 68	60 sn.	
Melting curve	65 - 95	2 - 5 sn. /step	1

3.2.4. Relatif Kantitasyon Hesaplanması

mRNA ekspresyonları kantitasyonu ACTB transkripti referans olarak kullanılıp kontrol grubuna göre normalize edilmiştir. Relatif kantifikasyon hesaplamasında “ $\Delta\Delta C_t$ Yöntemi” kullanılmıştır. $\Delta\Delta C_t$ hesaplaması aşağı açıklandığı şekilde gerçekleştirilmiştir.

- Hem hedef grupta hem de referans grupta her bir örneğin hem hedef mRNA hem de referans mRNA için Real-Time PCR sonucunda Ct değerleri elde edilmiştir. Teknik tekrarlı çalışmalarda Ct değerlerinin ortalaması alınarak hesaplama devam edilmiştir.
- Hedef grupta hedef mRNA Ct değerinden referans RNA Ct değeri çıkarılarak hedef grup Δ Ct değerleri elde edilmiştir.
- Referans grupta hedef mRNA Ct değerinden referans RNA Ct değeri çıkarılarak referans grup Δ Ct değerleri elde edilmiştir.
- Hedef grup Δ Ct değerlerinden referans grup Δ Ct değerleri çıkarılarak $\Delta\Delta$ Ct değerleri elde edilmiştir.
- $\Delta\Delta$ Ct değerleri $2^{-\Delta\Delta$ Ct şeklinde işleme alınarak kat değişimi (Fold Change) hesaplanması yapılmıştır.
- Fold Change değeri 1'in üzerinde çıkması durumunda hedef grubu mRNA ekspresyonunun referans grubun mRNA ekspresyonuna göre relatif olarak artış gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır. Fold Change değeri 1'in altında çıkması durumunda ise hedef grubu mRNA ekspresyonunun referans grubun mRNA ekspresyonuna göre relatif olarak azalış gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır.

3.3. İmmünohistokimyasal İnceleme

İmmünohistokimya çalışılacak olan blokların her birinden tümörü temsil ettiği düşünülen 5 mm çapında alanlardan örnekler alındı. 10 tümör dokusu ve 1 dış kontrol meme dokusu tek parafin bloğa yeniden bloklanarak mikrodizin oluşturuldu. Parafin bloklardan 4 mikronluk kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. 1 saat 60 °C'de etüvlendi. İmmünohistokimya boyaması, Dako Omnis tam otomatik immünohistokimya boyama cihazında gerçekleştirildi. Cihazdaki işlem basamakları aşağıdaki gibidir;

- Deparafinizasyon: Cihazda 25 °C' de Clearify Celaring Agent ile devaks işlemi gerçekleşir. İki aşamalı devaks işlemi yapılır. Distile suda 1 dakika bekletilir.
- Retriveal aşaması: EnV FLEX TRS, High solüsyonu içerisinde 97 °C' de 30 dakika kaynatma aşaması gerçekleşir. Süre sonunda distile su içerisinde bekletilir.
- Yıkama aşaması: Yıkama solüsyonunda 2 dakika bekletilir. Bu işlem cihaz tarafından 2 kez tekrarlanır.
- Boyama aşaması: Anti FGFR1 (M2F12; Medaysis, USA) 1/25 dilüsyonda hazırlanır. 60 dakika primer antikor ile muamele gerçekleşir.

- Yıkama aşaması: Yıkama solüsyonunda 2 dakika bekletilir. Bu işlem cihaz tarafından 10 kez tekrarlanır.
- Endojen enzim bloklama: EnV FLEX Peroksidaz-Blocking Reagent ile 3 dakika inkübasyon yapılır.
- Yıkama aşaması: Yıkama solüsyonunda 2 dakika bekletilir. Ve bu işlem cihaz tarafından 10 kez tekrarlanır.
- İkincil reaktif ile muamele: EnV FLEX+Mouse LINKER ile 10 dakika inkübasyon yapılır.
- Yıkama aşaması: Yıkama solüsyonunda 2 dakika bekletilir. Ve bu işlem cihaz tarafından 10 kez tekrarlanır.
- İkincil reaktif ile muamele: EnV FLEX+Mouse LINKER ile 10 dakika inkübasyon yapılır.
- Yıkama aşaması: Yıkama solüsyonunda 2 dakika bekletilir. Ve bu işlem cihaz tarafından 10 kez tekrarlanır.
- İkincil reaktif ile muamele: EnV FLEX/HRP ile 20 dakika inkübasyon yapılır.
- Yıkama aşaması: Yıkama solüsyonunda 2 dakika bekletilir. Bu işlem cihaz tarafından 20 kez tekrarlanır.
- Yıkama aşaması: Distile suda 31 saniye bekletilir.
- Yıkama aşaması: Yıkama solüsyonunda 2 dakika bekletilir. Bu işlem cihaz tarafından 10 kez tekrarlanır.
- Substrate kromojen: EnV FLEX Substrate Working Solution ile 8 dakika inkübasyon yapılır.
- Yıkama aşaması: Yıkama solüsyonunda 2 dakika bekletilir. Bu işlem cihaz tarafından 10 kez tekrarlanır.
- Yıkama aşaması: Distile suda 31 saniye bekletilir.
- Yıkama aşaması: Yıkama solüsyonunda 2 dakika bekletilir. Bu işlem cihaz tarafından 10 kez tekrarlanır.
- Karşıt boyama: Hematoksilen ile 8 dakika inkübasyon yapılır.
- Yıkama Aşaması: Distile suda 2 dakika inkübasyon yapılır. Bu işlem cihaz tarafından 10 kez tekrarlanır.
- Yıkama aşaması: Yıkama solüsyonunda 2 dakika bekletilir. Bu işlem cihaz tarafından 10 kez tekrarlanır.

- Kapatma: Preparatlar %70, %85 ve %100 alkol serilerinden geçirilir. İki ksilol serisinde bekletildikten sonra entellan ile preparatlar kapatılır.

Çalışmamızda ilk seferde her olgudan 1'er kor örnek alınarak inceleme yapıldı. Sekiz olguda bloktaki doku tükendiği için inceleme ikinci kor üzerinden yapıldı.

3.4. İmmünohistokimya Değerlendirme Prosedürü

İmmünohistokimyasal olarak boyanan preparatlar, uzman patolog (SA) ve araştırma görevlisi (MÖ) tarafından ışık mikroskobu altında değerlendirildi. Tümör hücrelerindeki sitoplazmik ve nükleer boyanma paterni için boyanmanın yaygınlığı ve yoğunluğu ayrı ayrı değerlendirildi.

Tümör hücrelerinde boyanma yoğunluğu; dış kontrole göre boyanma olmaması 0 puan, zayıf boyanma olması 1 puan, orta düzey boyanma olması 2 puan ve kuvvetli boyanma olması 3 puan olarak puanlandı. Tümör hücrelerinin boyanma yaygınlığı, boyanan tümör hücresinin toplam tümör hücre sayısına oranlanması ile elde edildi. Yaygınlık için belirlenen yüzde (%) değerleri ile yoğunluk için verilen puanlar çarpılarak H skorları bulundu (Tablo 3.6)

Tablo 3.6. İmmünohistokimya boyamalarında H skorunun hesaplanması

H skoru = Boyanma yüzdesi (%) X Boyanma yoğunluğu (= 0,1,2,3)
0 = Boyanma yok
1 = Zayıf boyanan hücrelerin yüzdesi
2 = Orta yoğunlukta boyanan hücrelerin yüzdesi
3 = Kuvvetli yoğunlukta boyanan hücrelerin yüzdesi

İmmünohistokimyasal boyamalarda dış pozitif kontrol olarak normal meme dokusunun boyanma yoğunluğu referans alındı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler (tümör tipi, FIGO evresi, PCR ve immünohistokimyasal değerlendirme sonuçları, post-op takip süreleri) IBM SPSS (Statistical package for social sciences) version 22 medikal istatistik programı ile incelendi. Hastaların sağ olup olmadığına dair veriler hastane bilgi yönetim sistemi aracılığıyla sağlık bakanlığından alınmıştır.

Grupların normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi, homojenlik ise Levene testi ile değerlendirilmiştir. İki kategorik değişken incelenirken Ki-Kare testi, normal dağılım göstermeyen ikiden fazla grup değerlendirilirken Kruskal Wallis testi, iki grup verinin farklılıkları değerlendirilirken T-testi, iki sayısal ölçüm arasındaki ilişkiyi değerlendirirken de korelasyon analizi kullanılmıştır. Sağ kalım eğrilerinin oluşturulmasında ve değerlendirilmesinde Kaplan-Meier metodu ve Log-Rank testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



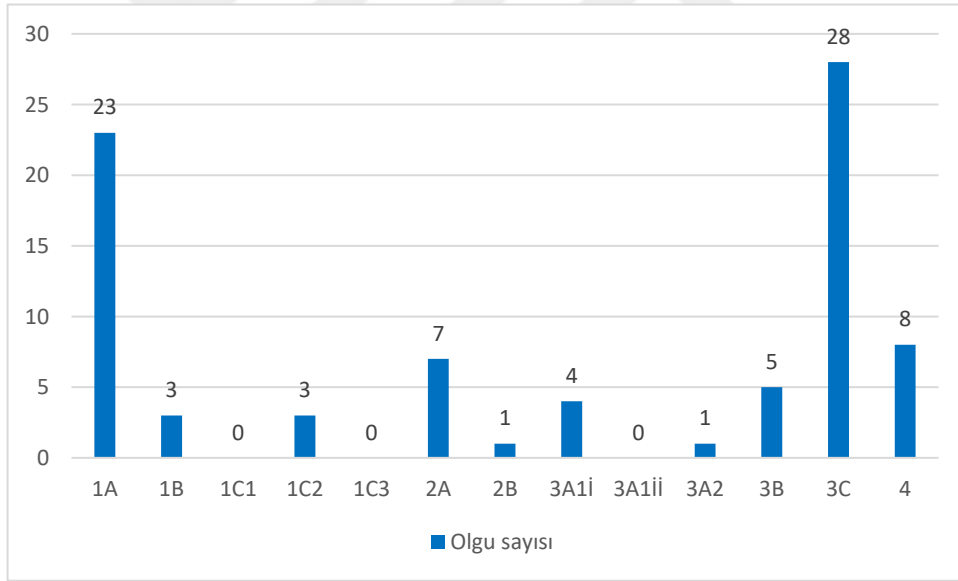
4. BULGULAR

4.1. Klinikopatolojik Veriler

Çalışmaya dahil ettiğimiz 100 olgunun 59 tanesi HGSK, 5 tanesi LGSK, 23 tanesi BST ve 13 tanesi SK tanılıdır. Hastaların yaş aralığı 18-88 olup, ortalama yaş, SK grubunda 44, BST grubunda 38, LGSK grubunda 57, HGSK grubunda 56, tüm tümörler için 51 idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Olguların histopatolojik tanı dağılımları

Tanı grubu	n	%	Yaş ortalaması
HGSK	59	59	56
LGSK	5	5	57
BST	23	23	37
SK	13	13	44
Toplam	100	100	51



Şekil 4.1. BST, LGSK ve HGSK tanılı olgularının FIGO evreleri dağılımı

2014 FIGO evreleme sistemine göre; evre 1A’da 23 olgu, evre 1B’de 3 olgu, evre 1C’de 3 olgu, evre 2A’da 7 olgu, evre 2B’de 1 olgu, evre 3A1’de 4 olgu, evre 3A2’de 1 olgu, evre 3B’de 5 olgu, evre 3C’de 28 olgu, evre 4’te 8 olgu saptandı. 4 olgunun evresini belirleyecek verilere ulaşamadı (Şekil 4.1). Olguların dağılımı incelendiğinde FIGO evre 3 ve FIGO evre 1’in diğer gruplara göre daha fazla oranda olduğu görüldü. FIGO evre 3 olgu sayısı literatürle uyumlu bir şekilde fazla bulundu (65). FIGO 1 olgu sayısının

beklenenden fazla olmasının nedeni ise çalışma dahil edilen BST olgu sayısının fazla olmasıdır.

HGSK olgularının büyük çoğunluğu ileri evre (FIGO evre 3-4) iken BST ve LGSK olguları erken evrededir. HGSK olgularının 8'i (%13,56) evre 4, 37'si (%62,71) evre 3, 6'sı (%10,17) evre 2, 5'i (%8,47) evre 1 olarak; LGSK olgularının 1'i (%1,69) evre 3, 1'i (%1,69) evre 2, 2'si (%3,39) evre 1 olarak; BST olgularının 1'i (%1,69) evre 2, 22'si evre 1 olarak değerlendirildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Tümör tipine göre FIGO evresi dağılımı

Tanı grubu	FIGO1		FIGO2		FIGO3		FIGO4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
HGSK	5	8,47	6	10,17	37	62,71	8	13,56
LGSK	2	3,39	1	1,69	1	1,69	0	0,00
BST	22	37,29	1	1,69	0	0,00	0	0,00

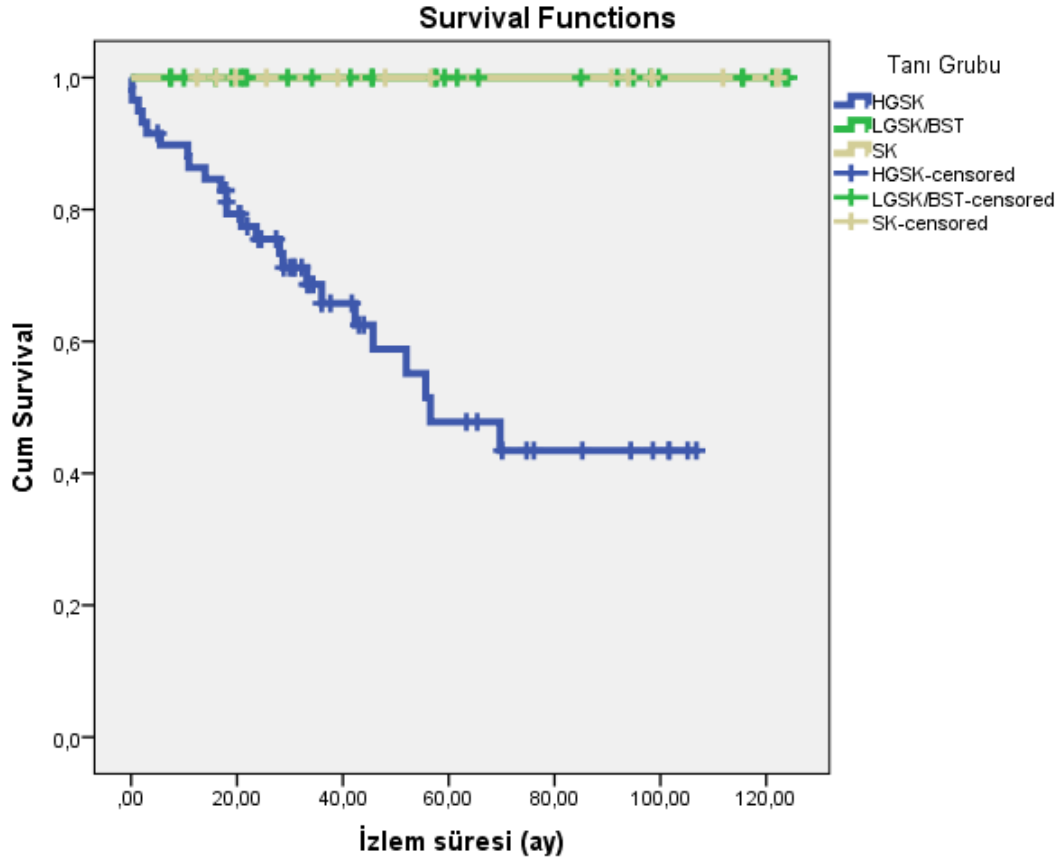
HGSK, LGSK ve BST'lerin FIGO evreleri karşılaştırıldığında HGSK'un beklendiği gibi borderline tümörlerden istatistiksel anlamlı derecede ileri FIGO evresine sahip olduğu görüldü ($p<0,05$). LGSK ile diğer gruplar arasında FIGO evresi açısından anlamlı bir farklılık görülmedi. LGSK olgu sayısının bu duruma etkisi olduğu düşünüldü.

4.2. Sağ kalım Analizleri

Olguların takip verilerine ulaşıldı. En kısa takip süresi 1 aydan kısa iken, en uzun takip süresi 124 ay idi. Median takip süresi 35 ay olarak hesaplandı. Takip süresinden bağımsız olarak, HGSK grubunda genel sağ kalım %59,3, LGSK/BST grubu ve SK grubunda ise bu oran %100 bulundu. LGSK/BST ve SK gruplarında sağ kalımın, beklendiği gibi HGSK'a göre daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.3 ve Şekil 4.2).

Tablo 4.3. Gruplara göre genel sağ kalım oranları

Tanı grubu	Toplam		Sağ kalım	
	vaka sayısı	Ölüm Sayısı	N	Yüzde (%)
HGSK	59	24	35	59,3
LGSK/BST	28	0	28	100,0
SK	13	0	13	100,0
Toplam	100	24	76	76,0

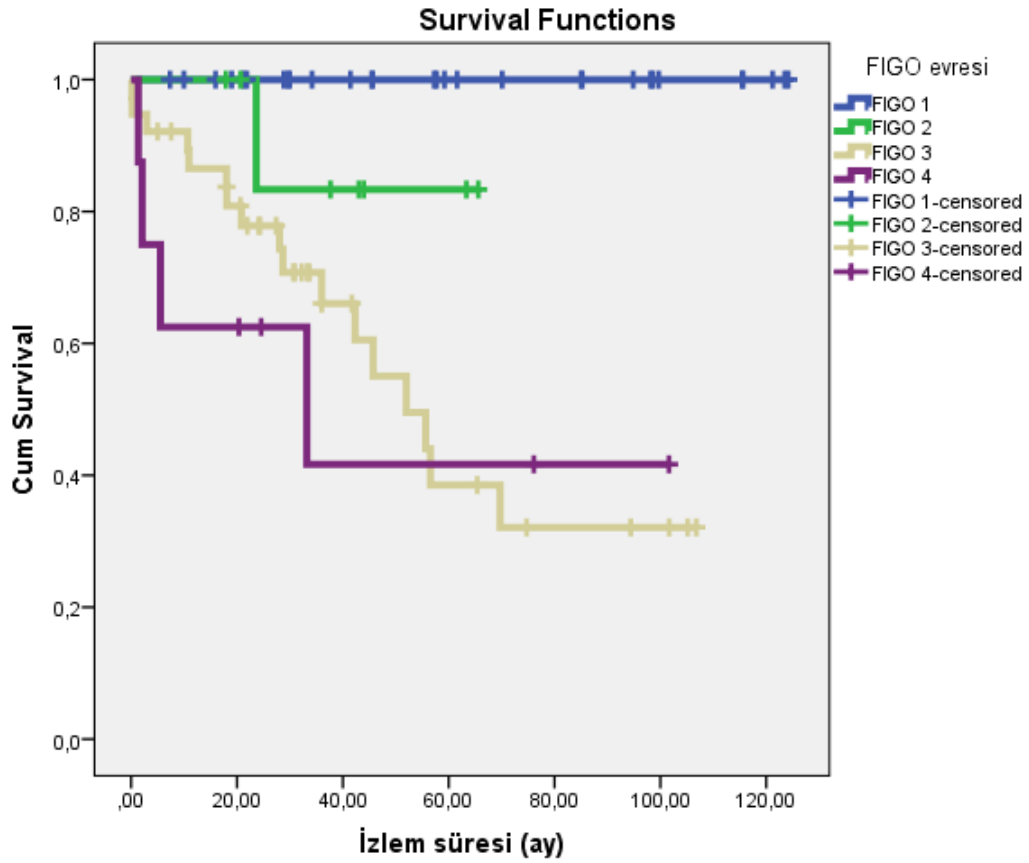


Şekil 4.2. Gruplara göre sağ kalım eğrileri

HGSK, LGSK ve BST olgularının FIGO evreleri değerlendirildi. Toplam 87 olgunun 4 tanesinin FIGO evre verilerine erişilemedi. 83 olgu değerlendirildiğinde sırasıyla genel sağ kalım oranları FIGO evre 1 için %100, FIGO evre 2 için %87,5, FIGO evre 3 için %55,3, FIGO evre 4 için %50'dir (Tablo 4.4 ve Şekil 4.3).

Tablo 4.4. FIGO evrelerine göre sağ kalım oranları

FIGO evresi	Toplam vaka sayısı	Ölüm Sayısı	Sağ kalım	
			N	Yüzde (%)
FIGO 1	29	0	29	100
FIGO 2	8	1	7	87,5
FIGO 3	38	17	21	55,3
FIGO 4	8	4	4	50
Toplam	83	22	61	73,5



Şekil 4.3. FIGO evrelerine göre sağ kalım eğrileri

Hastaların izlem süresinden bağımsız olarak genel sağ kalım oranları incelendiğinde HGSK grubunun genel sağ kalım oranı % 59,3 olarak hesaplandı. Diğer 2 grubun sağ kalım oranları %100 olarak bulundu. Bu veri, literatürdeki verilerle uyumludur (66).

4.3. FGFR1 RT-PCR Verileri

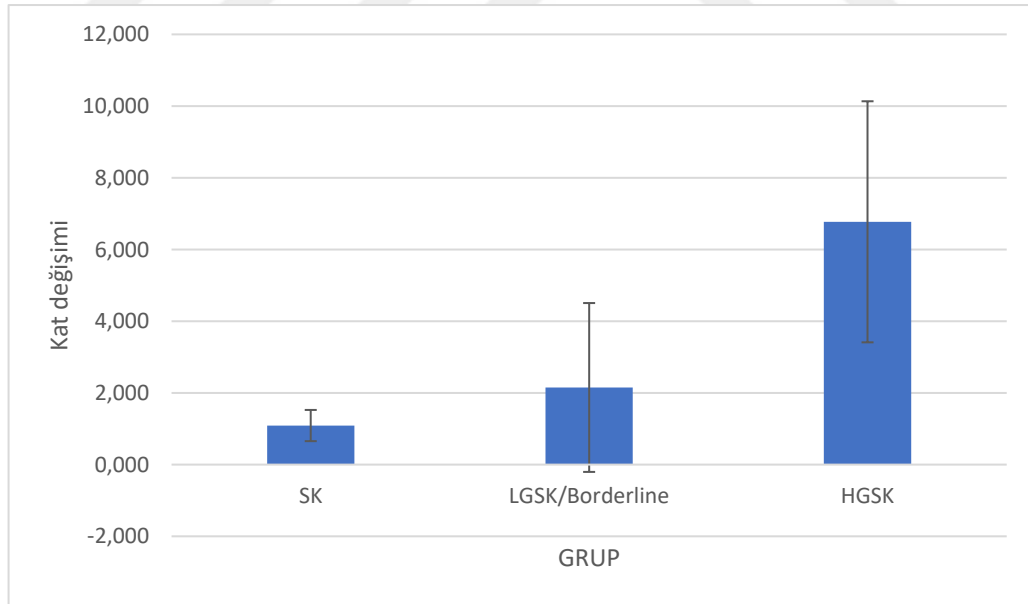
Olgulara ait örneklerden cDNA elde edilerek RT-PCR analizleri yapıldı. Her hasta için FGFR1 ve ACTB gen bölgeleri Applied Biosystems™ 7500 Fast Real-Time PCR cihazında 3'er kez tekrar yapılarak çalışıldı.

HGSK grubunda FGFR1 ekspresyonu $6,77 \pm 3,39$ kat artmış ve minimum değer 0,97, maksimum değer ise 15,92 olarak tespit edilmiştir. LGSK/BST grubunda bu veriler $2,15 \pm 2,40$ kat değişimi, minimum değer 0,07, maksimum değer 7,64 ve SK grubunda $1,09 \pm 0,45$ kat değişimi, minimum değer 0,43, maksimum değer 2,01 olarak bulunmuştur (Tablo 4.5 ve Şekil 4.4).

Tablo 4.5. Tanı gruplarının FGFR1 kat değişimlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tanı grubu	N	Ort. kat		SE	Güven aralığı		Min.	Maks.
		değişimi	SD		Alt sınır	Üst sınır		
HGSK	59	6,77	3,39	0,44	5,89	7,66	0,97	15,92
LGSK/BST	28	2,15	2,40	0,45	1,22	3,08	0,07	7,64
SK	13	1,09	0,45	0,13	0,82	1,36	0,43	2,01
Toplam	100	4,74	3,80	0,38	3,99	5,49	0,07	15,92
Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, SE: Standart hata, Min: Minimum, Maks: Maksimum								

FGFR1 kat değişimlerinin gruplara göre karşılaştırmasını yaptığımızda HGSK grubunda ortalama FGFR1 kat değişiminin, LGSK/BST grubuna ve SK grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Ancak LGSK/BST grubu ile SK grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

**Şekil 4.4.** Gruplara göre FGFR1 kat değişimleri

Tablo 4.6. Gruplar arası FGFR1 kat değişimlerinin karşılaştırılması

				Güven aralığı		
Tanı grubu		Ort. fark	SD	Alt sınır	Üst sınır	p
HGSK	LGSK/BST	4,62	0,63	3,07	6,17	0,00
	SK	5,68	0,46	4,56	6,81	0,00
LGSK/BST	HGSK	-4,62	0,63	-6,17	-3,07	0,00
	SK	1,06	0,47	-0,13	2,25	0,09
SK	HGSK	-5,68	0,46	-6,81	-4,56	0,00
	LGSK/BST	-1,06	0,47	-2,25	0,13	0,09

Ort: Ortalama, SD: Standart sapma

Amplifikasyon için SK grubu referans grup alınmıştır. SK grubunun kat değişim ortalaması 1,09'dur. Kat değişimi 1 eşik değer kabul edildiğinde 59 HGSK olgusunun 58 (%98,3)'inde FGFR1 ekspresyon artışı saptanırken, 1 (%1,7) tanesinde FGFR1 ekspresyonu artışı saptanmadı. LGSK/BST grubunda ise 16 (%57,1) olguda amplifikasyon mevcut olup, 12 (%42,9) olguda amplifikasyon tespit edilemedi. SK grubu referans grup olduğu için amplifikasyon değerlendirmesi yapılmadı. Gruplar anlamlı derecede birbirinden farklı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 4.7). HGSK ve LGSK olguları birlikte değerlendirildiğinde %95 oranında FGFR1 amplifikasyonu tespit edildi.

Tablo 4.7. Gruplarda FGFR1 amplifikasyonu varlığı oranları

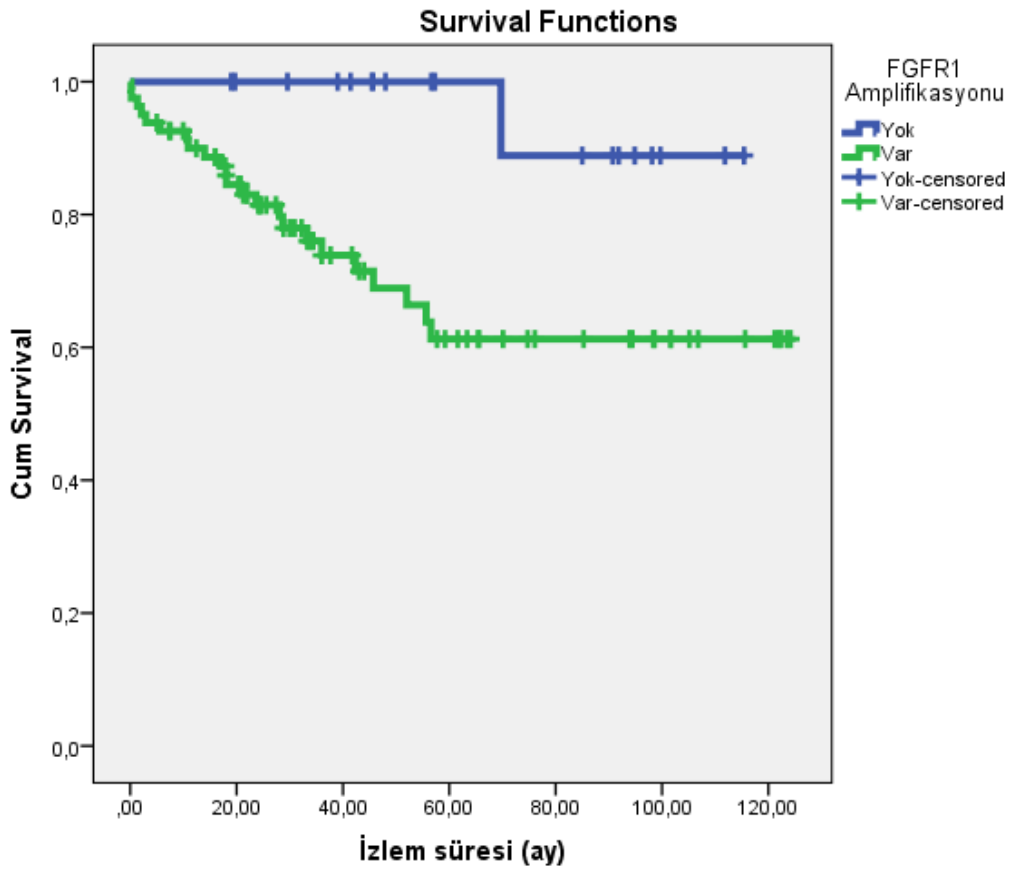
Tanı grubu	FGFR1 Amplifikasyonu		Toplam
	Var	Yok	
HGSK	58 (%98,3)	1 (%1,7)	59
LGSK/BST	16 (%57,1)	12 (%42,9)	28
Toplam	74 (%85,1)	13 (%15,9)	87

FGFR1 amplifikasyonu olmayan grupta (13 olgu) genel sağ kalım %92,3'dir. Bu grupta 1 olgu ex oldu, bu olgu amplifikasyon tespit edilmeyen tek HGSK tanıli olgudur. FGFR1 amplifikasyonu tespit edilen grupta (74 olgu) genel sağ kalım %68,9'dir. Bu grupta 23 olgu ex olmuş olup bu olguların tümü HGSK tanılidir. Amplifikasyon saptanan

ve saptanmayan gruplar arasındaki sağ kalım yüzdeleri anlamlı derecede farklı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.8 ve Şekil 4.5).

Tablo 4.8. FGFR1 amplifikasyonuna göre sağ kalım oranları

FGFR1 Amplifikasyonu	Toplam vaka sayısı	Ölüm Sayısı	Sağ kalım	
			N	Yüzde (%)
Yok	13	1	12	92,3
Var	74	23	51	68,9
Toplam	87	24	63	72,4



Şekil 4.5. FGFR1 amplifikasyonu varlığına göre genel sağ kalım grafiği

Olgulardan 83 tanesinin FIGO evresi verileri mevcuttu. FIGO evrelerine göre gruplara ayrıldığında ortalama FGFR1 ekspresyon oranları sırasıyla FIGO evre 1 için 3,24, FIGO evre 2 için 4,83, FIGO evre 3 için 6,91, FIGO evre 4 için 5,46 bulundu (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. FIGO evrelerine göre FGFR1 kat değişiminin tanımlayıcı istatistikleri

FIGO evresi	N	Ort. kat		SE	Güven aralığı		Min.	Maks.
		değişimi	SD		Alt sınır	Üst sınır		
FIGO 1	29	3,24	3,53	0,66	1,89	4,58	0,07	13,42
FIGO 2	8	4,83	2,73	0,96	2,55	7,11	1,92	9,01
FIGO 3	38	6,91	3,67	0,60	5,71	8,12	0,97	15,92
FIGO 4	8	5,46	1,95	0,69	3,83	7,10	3,60	9,43
Toplam	83	5,29	3,75	0,41	4,47	6,11	0,07	15,92

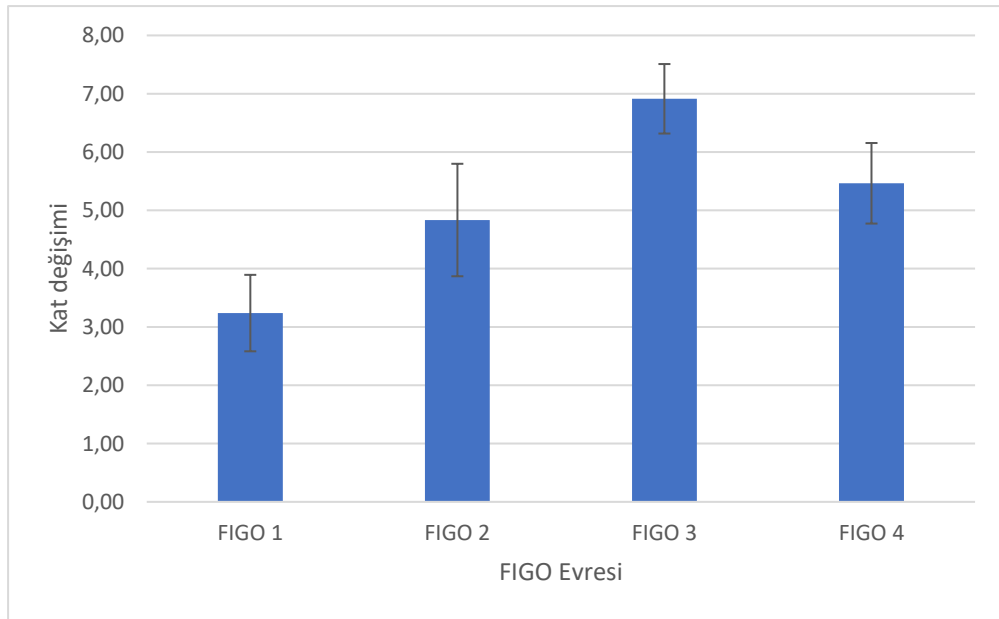
Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, SE: Standart hata, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Olguları FIGO evrelerine göre gruplara ayırıp FGFR1 ekspresyonlarını karşılaştırdığımızda FIGO evre 1 ve FIGO evre 3 tümörler arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.10 ve Şekil 4.6). Bu, HGSK'ların çoğunun FIGO evre 3 olması ve BST'lerin tamamına yakınının FIGO evre 1 olması kaynaklıdır. Daha önce de HGSK grubu ile LGSK/BST grubu arasında FGFR1 ekspresyonu açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştu (Tablo 4.6).

Tablo 4.10. FIGO evrelerine göre FGFR1 kat değişimlerinin karşılaştırılması

FIGO evresi		Ort. fark	SD	Güven aralığı		p
				Alt sınır	Üst sınır	
FIGO 1	FIGO 2	-1,60	1,17	-5,15	1,96	0,72
	FIGO 3	-3,68	0,89	-6,08	-1,27	0,00
	FIGO 4	-2,23	0,95	-4,99	0,54	0,16
FIGO 2	FIGO 1	1,60	1,17	-1,96	5,15	0,72
	FIGO 3	-2,08	1,13	-5,59	1,43	0,43
	FIGO 4	-0,63	1,19	-4,32	3,06	1,00
FIGO 3	FIGO 1	3,68	0,89	1,27	6,08	0,00
	FIGO 2	2,08	1,13	-1,43	5,59	0,43
	FIGO 4	1,45	0,91	-1,22	4,12	0,56
FIGO 4	FIGO 1	2,23	0,95	-0,54	4,99	0,16
	FIGO 2	0,63	1,19	-3,06	4,32	1,00
	FIGO 3	-1,45	0,91	-4,12	1,22	0,56

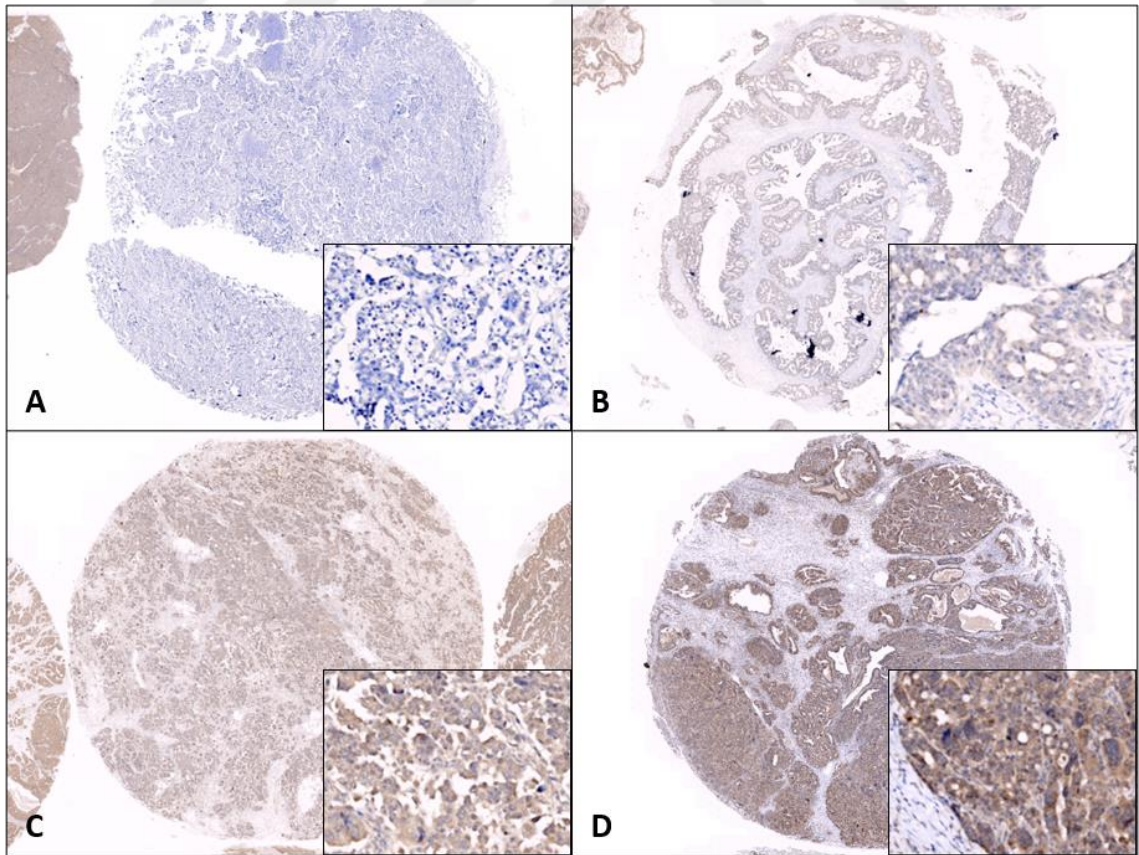
Ort: Ortalama, SD: Standart sapma



Şekil 4.6. FIGO evrelerine göre FGFR1 kat değişimleri

4.4. FGFR1 İmmünohistokimyasal İnceleme Verileri

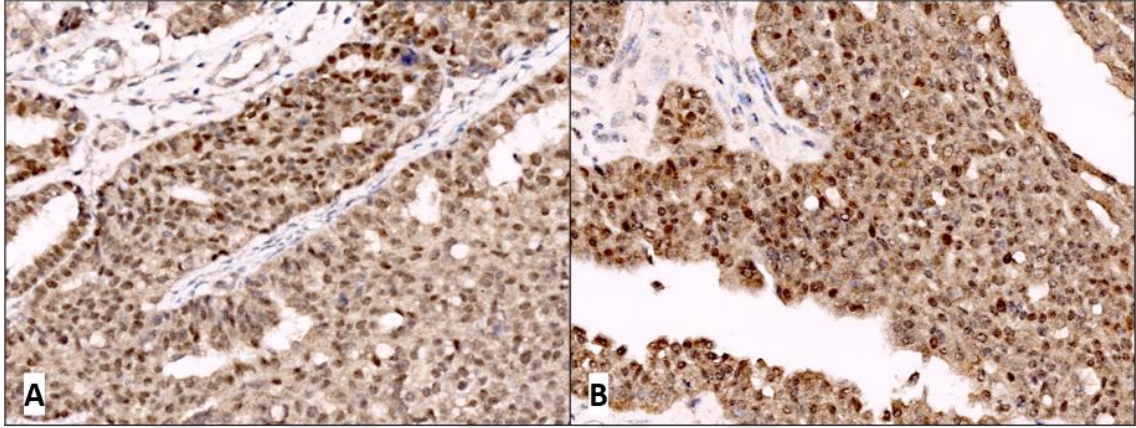
Tüm olgularda immünohistokimyasal boyama yoğunluk ve yüzde hesaplamaları yapıldı. Tümörlerin çoğunda farklı yoğunluklarda yaygın sitoplazmik boyanma paterni izlendi (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. HGSK’larda FGFR1 immünohistokimya boyası ile sitoplazmik boyanmalar. **A:** Negatif. **B:** Zayıf (+) boyanma. **C:** Orta şiddette (++) boyanma. **D:** Kuvvetli (+++) boyanma.

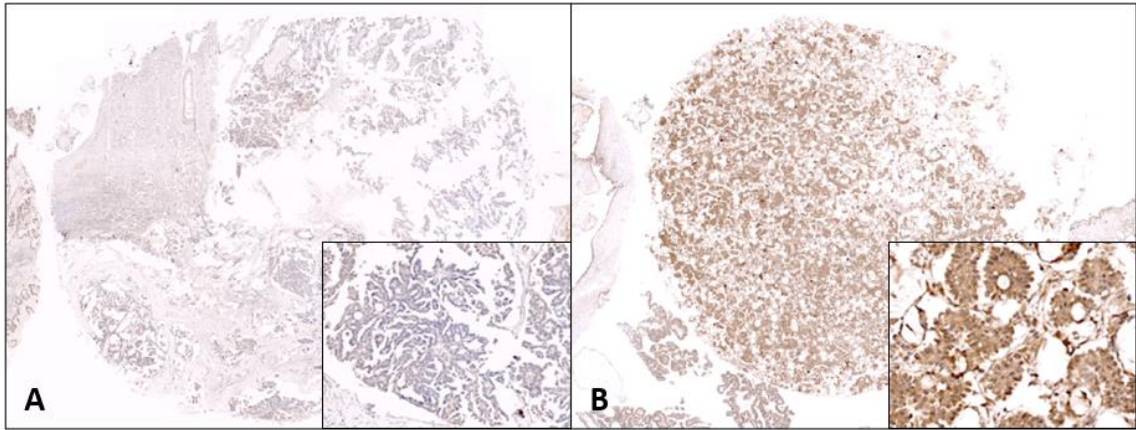
HGSK, LGSK ve BST olgularında boyanma yaygınlığı genellikle %90-100 aralığında olmakla birlikte seyrek vakada %75-80 olarak değerlendirildi.

Nükleer boyanma yalnızca 2 HGSK olgusunda %85 ve %20 yaygınlıklarda görüldü (Şekil 4.8). Diğer tümör gruplarında nükleer boyanma tespit edilmedi. Nükleer H skoru “0” olarak değerlendirildi.



Şekil 4.8. HGSK tanılı 2 olguda görülen nükleer boyanma paterni (FGFR1, 100x)

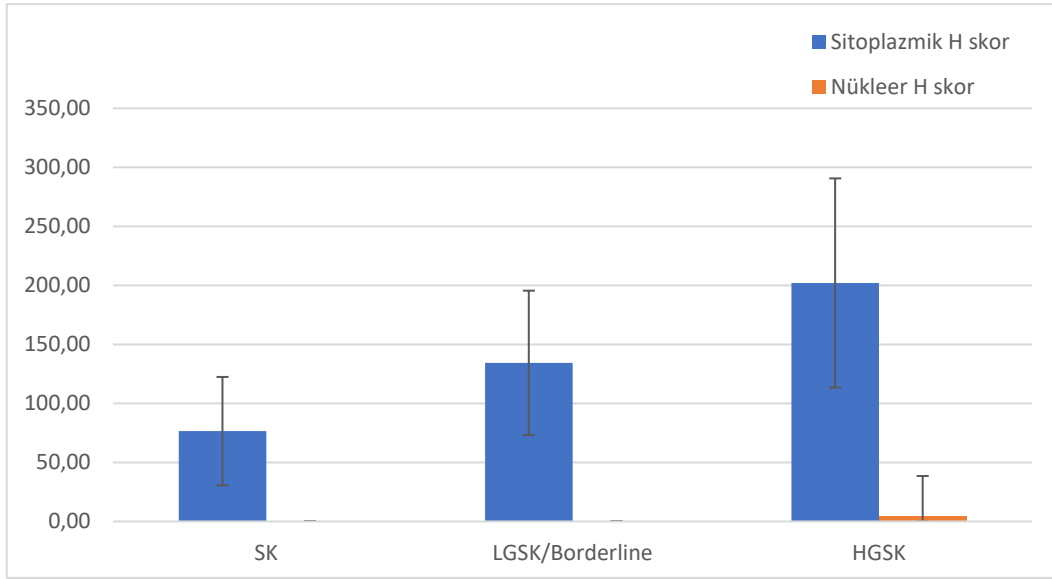
LGSK tanılı 5 olgudan 1’inde kuvvetli (+++) sitoplazmik boyanma, diğer 4’ünde zayıf (+) sitoplazmik boyanma görüldü. BST tanılı 23 olgudan 9’u orta şiddette (++) sitoplazmik boyanma, 14’ü zayıf (+) sitoplazmik boyanma gösterdi (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. LGSK olgularında immünohistokimyasal FGFR1 boyaması.

A: Yaygın zayıf (+) boyanma. **B:** Yaygın kuvvetli (+++) boyanma.

Tanı gruplarına göre HGSK, LGSK/BST ve SK grupları için ortalama sitoplazmik H skorları sırasıyla $202,03 \pm 11,53$, $134,29 \pm 61,23$ ve $76,54 \pm 45,89$ olarak bulunmuştur (Şekil 4.10 ve Tablo 4.11). Tüm vakaların sitoplazmik H skoru ortalaması ise $166,75 \pm 89,37$ ’dir. Boyanma paternleri incelendiğinde sitoplazmik boyanmanın anlamlı olduğu görüldü, istatistiksel değerlendirmeler sitoplazmik H skoru esas alınarak yapıldı.



Şekil 4.10. Gruplara göre sitoplazmik ve nükleer H skorları

Tablo 4.11. Gruplara göre sitoplazmik H skorlarının tanımlayıcı verileri

Tanı grubu	N	Ort.	Ort. fark	SD	Güven aralığı			
					Alt sınır	Üst sınır	Min.	Maks.
HGSK	59	202,03	88,61	11,54	178,94	225,13	0	300
LGSK/BST	28	134,29	61,23	11,57	110,54	158,03	30	300
SK	13	76,54	45,89	12,73	48,81	104,27	0	190
Toplam	100	166,75	89,37	8,94	149,02	184,48	0	300

Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, SE: Standart hata, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Tanı gruplarına göre sitoplazmik H skorları istatistiksel olarak incelendiğinde tüm gruplar birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Gruplara göre sitoplazmik H skorlarının analizi

Tanı grubu		Ort. fark	SD	Güven aralığı		p
				Alt Sınır	Üst Sınır	
HGSK	LGSK/BST	67,75	16,34	27,82	107,67	0,00
	SK	125,50	17,18	82,42	168,57	0,00
LGSK/BST	HGSK	-67,75	16,34	-107,67	-27,82	0,00
	SK	57,75	17,20	14,31	101,18	0,01
SK	HGSK	-125,50	17,18	-168,57	-82,42	0,00
	LGSK/BST	-57,75	17,20	-101,18	-14,31	0,01

Ort: Ortalama, SD: Standart sapma

Tüm olguların immünohistokimyasal verileri incelenip tanı gruplarına göre incelendiğinde HGSK, LGSK/Borderline ve SK grupları için nükleer H skorları sırasıyla $5\pm4,36$, 0 ± 0 ve 0 ± 0 olarak bulundu (Şekil 4.10 ve Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Gruplara göre nükleer H skorlarının tanımlayıcı verileri

Tanı grubu	N	Ort.	Ort. fark	SD	Güven aralığı		Min.	Maks.
					Alt sınır	Üst sınır		
HGSK	59	5,00	33,52	4,36	-3,73	13,73	0,00	255,00
LGSK/BST	28	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
SK	13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Toplam	100	2,95	25,77	2,58	-2,16	8,06	0,00	255,00

Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, SE: Standart hata, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Gruplara göre nükleer H skorları istatistiksel olarak incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Gruplara göre nükleer H skorlarının analizi

Tanı grubu		Ort. fark	SD	Güven aralığı		p
				Alt Sınır	Üst Sınır	
HGSK	LGSK/BST	5,00	4,36	-5,73	15,73	0,59
	SK	5,00	4,36	-5,73	15,73	0,60
LGSK/ BST	HGSK	-5,00	4,36	-15,73	5,73	0,59
	SK	0,00	0,00	0,00	0,00	
SK	HGSK	-5,00	4,36	-15,73	5,73	0,60
	LGSK/BST	0,00	0,00	0,00	0,00	

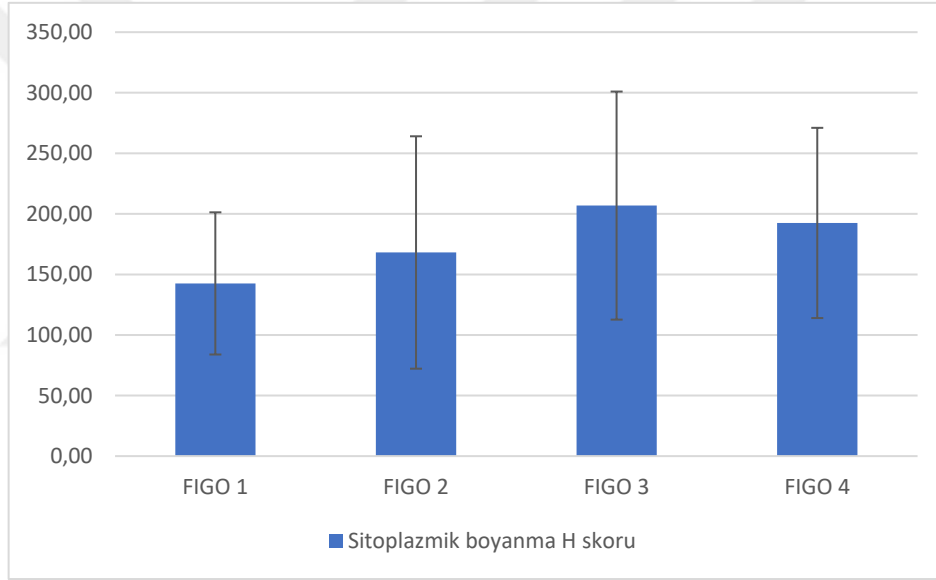
Ort: Ortalama, SD: Standart sapma

Olgular FIGO evrelerine göre grupladığında FIGO evre 1, FIGO evre 2, FIGO evre 3 ve FIGO evre 4 için sitoplazmik H skorları sırasıyla $142,59\pm10,90$, $168,13\pm33,91$, $206,84\pm94,14$, $192,50\pm78,51$ olarak bulundu (Şekil 4.11 ve Tablo 4.15).

Tablo 4.15. FIGO evrelerine göre sitoplazmik H skorları tanımlayıcı verileri

FIGO evresi	N	Ort.	Ort. fark	SD	Güven aralığı		Min.	Maks.
					Alt sınır	Üst sınır		
FIGO 1	29	142,59	58,69	10,90	120,26	164,91	75	300
FIGO 2	8	168,13	95,91	33,91	87,94	248,31	70	300
FIGO 3	38	206,84	94,14	15,27	175,90	237,78	0	300
FIGO 4	8	192,50	78,51	27,76	126,86	258,14	100	300
Toplam	83	179,28	85,69	9,41	160,57	197,99	0	300

Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, SE: Standart hata, Min: Minimum, Maks: Maksimum

**Şekil 4.11.** FIGO evrelerine göre sitoplazmik H skorları ortalaması

FIGO 1 ve FIGO 3 arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilirken ($p < 0,05$), FIGO 2 ve FIGO 4 için anlamlılık saptanmadı ($p > 0,05$). Bu farkın olgu sayısı ile ilişkili olduğu düşünüldü (Tablo 4.16).

Tüm vakaların PCR ile tespit edilen FGFR1 ekspresyonu kat değişimleri ve FGFR1 amplifikasyonu varlığı arasında immünohistokimyasal olarak tespit edilen sitoplazmik H skoru ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak korele bulundu. Ancak daha önceki yayınlardaki %1'den fazla tümör hücrelerinin boyanması, $> \%10$ 'dan fazla tümör hücresinin boyanması ya da H skorunun 100'den büyük olduğunda pozitif kabul edilmesi gibi pozitiflik/negatiflik kriterleriyle istatistiksel anlamlılık tespit edilemedi ($p > 0,05$) (67-72).

Tablo 4.16. FIGO evrelerine göre sitoplazmik H skorlarının karşılaştırılması

		Güven aralığı				
FIGO Evresi		Ort. fark	SD	Alt Sınır	Üst Sınır	p
	FIGO 2	-25,54	35,62	-146,78	95,70	0,98
FIGO 1	FIGO 3	-64,26	18,76	-115,22	-13,29	0,01
	FIGO 4	-49,91	29,82	-149,08	49,25	0,56
	FIGO 1	25,54	35,62	-95,70	146,78	0,98
FIGO 2	FIGO 3	-38,72	37,19	-159,98	82,55	0,90
	FIGO 4	-24,38	43,82	-159,23	110,48	0,99
	FIGO 1	64,26	18,76	13,29	115,22	0,01
FIGO 3	FIGO 2	38,72	37,19	-82,55	159,98	0,90
	FIGO 4	14,34	31,68	-85,70	114,39	0,99
	FIGO 1	49,91	29,82	-49,25	149,08	0,56
FIGO 4	FIGO 2	24,38	43,82	-110,48	159,23	0,99
	FIGO 3	-14,34	31,68	-114,39	85,70	0,99

Ort: Ortalama, SD: Standart sapma

FGFR1 immünohistokimyasal boyama sonuçları ile RT-PCR kat değişim sonuçları arasında korelasyon analizi sonucunda zayıf korelasyon olduğu görüldü ($p<0,05$). FGFR1 kat değişimi 1'in üzerinde olan olgular amplifikasyon var olarak tanımlanırsa, amplifikasyon olan grupta sitoplazmik H skorunun amplifikasyon olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

İmmünohistokimyasal boyamaların değerlendirilmesi ile elde edilen nükleer ve sitoplazmik H skorları ile sağ kalım arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Over kanserinde histomorfolojik ve immünohistokimyasal olarak yapılan sınıflamalara ilaveten moleküler bulgularla tümörlerin farklı yolaklardan geliştiği saptanmış ve moleküler özelliklerine göre yeni bir sınıflandırma önerilmiştir. Epitelyal tümörler Tip 1 ve Tip 2 tümörler olarak gruplanmakta olup ve bu grupların köken aldıkları hücre grupları, prekürsör lezyonları ve prognostik bilgileri kategorize edilerek karşılaştırılmaktadır. Tip 1 tümörlerde BRAF ve KRAS mutasyonları fazladır ve TP53 mutasyonu göstermezler. Tip 2 tümörler ise neredeyse tüm olgularda TP53 mutasyonu gösterirler (2, 18).

Literatürde over tümörlerinde FGFR1 ekspresyonu üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde, Valve ve ark. yaptığı çalışmada 51 over tümörü üzerinde yaptığı çalışmada 24 seröz karsinom olgusunda RT-PCR ile %91 oranında ekspresyon artışı tespit edildiği görüldü (73). Çalışmamızda seröz over karsinomlarında FGFR1 amplifikasyonu oranının (%95) diğer çalışmalara göre yüksek olduğu görüldü. Birrer ve ark. çalışmasında ise RT-PCR ile 42 HGSK olgusunun %66'sında FGF1 amplifikasyonu saptanmakta ve FGF1 mRNA ekspresyonu artışı kötü prognozla ilişkili bulunmaktadır (74). Helsten ve arkadaşlarının yeni nesil dizileme yöntemi ile yapmış olduğu çalışmada 233 over tümöründe FGFR1 amplifikasyonu oranı %5-9 olarak belirtilmekte olup alt tip bilgisi verilmemektedir (4).

FGFR1 amplifikasyonu tespit edilen olgu grubunun genel sağ kalım oranının amplifikasyon saptanmayan olgulardan daha düşük olduğu görüldü. Amplifikasyon tespit edilen HGSK olgularında prognozunun daha kötü olduğu saptandı ($p<0,05$).

Mikropapiller morfoloji gösteren BST'lerin, mikropapiller morfoloji göstermeyen BST'lere nispeten kötü prognozlu olduğu bilinmektedir. Borderline seröz tümör olgularının 2 tanesinde mikropapiller morfoloji tespit edildi. Bu olguların FGFR1 kat değişimleri incelendiğinde 7,06 ve 4,55 olduğu görüldü. Bu 2 olgunun, BST olguları ve LGSK olgularının ortalamasından farklı olarak HGSK'lar düzeyinde FGFR1 ekspresyonuna sahip olması, mikropapiller varyant BST'lerin diğer BST olgularından daha kötü prognozlu ve daha yüksek dereceli bir tümör olduğunu desteklemektedir.

İskemi, hemoraji ve nekroz gibi durumlar dokudaki değerlendirilebilir hücre miktarını etkileyerek yanlış negatifliğe neden olabilmektedir. Çalışmamızda 1 LGSK ve 1 BST olgusunda hemoraji ve iskemi bulguları izlendi. Işık mikroskobu ile yapılan değerlendirmede doku içerisinde hücrelerin çoğunun dejenere olmadığı ve etkilenmediği

görüldü. Ancak bu olguların kat değişim düzeylerine baktığımızda beklediğimiz kat değişimi değerlerinden daha az olarak 1'in altında olduğunu tespit edildi. Bu farkın hücrelerin iskemiden etkilenmiş olduğu için oluştuğu düşünüldü.

HGSK olgularından 1 tanesinin kat değişiminin 1'in altında olması üzerine klinik bilgiler ve histolojik bulgular tekrar incelendi. Ancak olguda klinik ya da patolojik ek özellik izlenmedi. FGFR1 amplifikasyonu tespit edilmeyen bu olgunun 1 ay içerisinde ex olduğu görüldü.

Tüm vakaların RT-PCR ile tespit edilen FGFR1 ekspresyonu kat değişimleri ile immünohistokimyasal olarak tespit edilen sitoplazmik H skoru istatistiksel olarak korele bulundu ($p<0,05$). Ancak daha önceki yayınlardaki %1'den fazla tümör hücrelerinin boyanması, $>\%10$ 'dan fazla tümör hücresinin boyanması ya da H skorunun 100'den büyük olduğunda pozitif kabul edilmesi gibi pozitiflik/negatiflik kriterleriyle istatistiksel anlamlılık tespit edilemedi ($p>0,05$) (67-72).

Literatürde immünohistokimya ve PCR yöntemleri çeşitli tümörlerde karşılaştırılarak elde edilmiş zayıftan yükseğe farklı korelasyon verileri mevcuttur. Valve ve ark. çalışmasında normal over dokusunda ve over tümörlerinde FGF8, FGFR1, FGFR2, FGFR3 ve FGFR4 açısından immünohistokimya ve PCR arasında belirgin korelasyon görülmediği belirtilmektedir (73). Sughayer ve ark. 113 meme tümörü üzerinde yaptığı çalışmada ise immünohistokimya ve RT-PCR arasındaki konkordans oranları ER için %98,2, PR için %99,1 ve HER2-neu için %99,1 olarak belirtilmekte ve yüksek dereceli tümörlerde konkordansın daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır (75). Vilmar ve ark. küçük hücre dışı akciğer karsinomları üzerinde yaptığı çalışmada 33 olguda ERCC1, BRCA1, TUBB3 ve RRM1 ekspresyonlarının değerlendirildiği 2 yöntem arasında korelasyon tespit edilmediği, immünohistokimyanın bu 4 belirteç için daha iyi bir yöntem olduğu, mRNA transkripsiyonu ve protein miktarının korele olmayabileceği belirtilmektedir (76). El-Zammar ve arkadaşlarının akciğer adenokarsinomlarında EGFR üzerinde yaptığı bir çalışmada 49 tümörde RT-PCR ile %10 oranında pozitiflik saptarken, immünohistokimya ile bu oran %31 olarak bulunmuştur (77). Çalışmamızda HGSK grubunda %98,3, LGSK/BST grubunda %57,1 oranlarında amplifikasyon saptandı. İmmünohistokimyasal yöntem ile elde ettiğimiz H skorları ve RT-PCR yöntemi ile elde ettiğimiz kat değişimi sonuçları karşılaştırıldığında bu 2 yöntem arasında zayıf korelasyon tespit edildi ($p<0,05$). Ancak RT-PCR sonuçlarını amplifikasyon var ve amplifikasyon yok şeklinde değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Epitelyal over tümörlerinde mikrodizin oluşturma konusunda çeşitli çalışmalar yapılmakta olup çalışmamızda 100 olgudan 5 mm çapında 1'er kor incelendi. Hecht ve ark. yapmış olduğu çalışmada 174 epitelyal over tümörünün her birinden 3 adet 0,6 mm çapında örnekler alınarak yapılan çalışmada CK7, CK20, p53, WT-1, ER, PR, Ki-67 immünohistokimyasal boyaları çalışılarak tam blok kesiti ile karşılaştırıldı. Sırasıyla tek kor, iki kor ve üç kor karşılaştırılması yapıldığında %91, %95 ve %96 oranında doğrulukla sonuç verildiği görüldüğü bildirilmektedir. Mikrodizinde kullandığımız doku büyüklüğü (5 mm çapında) literatürdeki veriler desteğinde immünohistokimyasal çalışma yapmak için yeterli bulundu. Parafin blok yaşı (>10 yıl ve ≤ 10 yıl şeklinde gruplayarak) ilerledikçe antijenitenin etkilenebileceği ve borderline tümörlerde alan seçiminin önemi vurgulanmaktadır (78). Çalışmamızda ise doku yaşı olarak en eski parafin bloğumuz 10 yıl öncesine aitti. Mikrodizin konusunda Permuth ve ark. yaptığı çalışmada ise 59 epitelyal over kanserinde tam blok kesiti incelemesi ile santral bölgeden alınan 1 mm çapında 1 kor incelemesi mismatch repair (MMR) gen ekspresyon kaybı açısından karşılaştırılmaktadır. Santralden alınan korda MMR gen ekspresyon kaybı görülen 17 olguda, periferik bölgeden 1 mm çapında 5 kor daha örneklenmektedir. Bu olguların 11 tanesinde santralde ekspresyon kaybı mevcutken periferde ekspresyon tespit edilmektedir. Bu durumun fiksasyon ile ilgili olabileceği yorumu yapılmaktadır (79). Çalışmamızda H&E kesitlerinden ilgili alanlar fiksasyon ve önceki immünohistokimyasal boyamalarındaki boyanması da gözetilerek seçildi. Uygun olan olgularda subkapsüler alanlardan doku alındı. İmmünohistokimya yöntemi sonrası alınan kesitlerde H&E tekrar boyanarak doku bütünlüğü teyit edildi.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- RT-PCR ile FGFR1 amplifikasyonu saptanan ve FGFR1 amplifikasyonu saptanmayan olguların sağ kalımları karşılaştırıldığında; sağ kalım, amplifikasyon olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa saptandı. FGFR1 amplifikasyonu kötü prognostik faktör olarak bulundu.
- Tanı gruplarına göre kat değişimleri incelendiğinde, HGSK grubunun, SK ve LGSK/BST gruplarından daha fazla kat değişimine sahip olduğu görüldü.
- FIGO evrelerine göre gruplarda kat değişimleri incelendiğinde, FIGO evre 3 tümörlerin kat değişimi FIGO evre 1 tümörlerin kat değişimlerinden istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulundu.
- İmmünohistokimyasal boyama değerlendirilerek elde edilen sitoplazmik H skoru tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu.
- Sitoplazmik H skoru FIGO evrelerine göre gruplarda incelendiğinde FIGO evre 3 tümörlerde H skorunun FIGO evre 1 tümörlerden daha fazla olduğu görüldü.
- İmmünohistokimyasal boyama sonuçları ile RT-PCR sonuçlarının birbiriyle zayıf korelasyon göstermekte olduğu görüldü.
- İmmünohistokimyasal yöntemi rutin uygulama için standardizasyon gereklidir ve bunun için de geniş gruplarda çalışmaya ihtiyaç vardır.
- LGSK olguları açısından daha geniş vaka sayısını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Daha geniş hasta gruplarıyla çok merkezli yapılacak çalışmalar, FGFR1 reseptörü açısından hedefe yönelik tedavilerin kullanıma girmesinde yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kurman RJ, Ronnett BM, Ellenson LH, Blaustein A. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 7th ed. ed. New York: Springer; 2011.
2. Carcangiu ML, Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
3. Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2010;10(2):116-29.
4. Helsten T, Elkin S, Arthur E, Tomson BN, Carter J, Kurzrock R. The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(1):259-67.
5. Chae YK, Ranganath K, Hammerman PS, Vaklavas C, Mohindra N, Kalyan A, et al. Inhibition of the fibroblast growth factor receptor (FGFR) pathway: the current landscape and barriers to clinical application. *Oncotarget*. 2017;8(9):16052-74.
6. Mills SE. Histology for pathologists. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 1119-43, 22-25 p.
7. Netter FH. Atlas of human anatomy. 5th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2011.
8. Robboy SJ. Robboy's pathology of the female reproductive tract. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2009.
9. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL, Ackerman LV, Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11th ed. ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
11. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
12. Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/25-Ovary-fact-sheet.pdf>].

13. Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.; 2018 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today>].
14. Bakanlık TCS. Türkiye Kanser İstatistikleri 2016 2019 [updated 20.08.2020. 21]. Available from: hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Trkiye_Kanser_statistikleri_2016.pdf.
15. Mills SE, Greenson JK, Hornick JL, Longacre TA, Reuter VE. Sternberg's diagnostic surgical pathology. 6th ed. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
16. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th ed. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2019
17. Soslow RA, Tornos C. Diagnostic Pathology of Ovarian Tumors. New York: Springer; 2011.
18. Kurman RJ, Shih Ie M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol*. 2016;186(4):733-47.
19. Shih I-M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*. 2004;164(5):1511-8.
20. Kurman RJ, Shih I-M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(3):433-43.
21. Shappell HW, Riopel MA, Smith Sehdev AE, Ronnett BM, Kurman RJ. Diagnostic criteria and behavior of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous and mixed cell-type) tumors: atypical proliferative (borderline) tumors, intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas. *The American journal of surgical pathology*. 2002;26(12):1529-41.
22. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2017;470(2):125-42.
23. Yemelyanova A, Mao TL, Nakayama N, Shih Ie M, Kurman RJ. Low-grade serous carcinoma of the ovary displaying a macropapillary pattern of invasion. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32(12):1800-6.
24. Hsieh SF, Lau HY, Wu HH, Hsu HC, Twu NF, Cheng WF. Prognostic Factors of Early Stage Epithelial Ovarian Carcinoma. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(4).

25. Chang LC, Huang CF, Lai MS, Shen LJ, Wu FL, Cheng WF. Prognostic factors in epithelial ovarian cancer: A population-based study. *PloS one*. 2018;13(3):e0194993.
26. Wei W, Li N, Sun Y, Li B, Xu L, Wu L. Clinical outcome and prognostic factors of patients with early-stage epithelial ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017;8(14):23862-70.
27. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2014;124(1):1-5.
28. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, et al. Statement by the Kommission Ovar of the AGO: The New FIGO and WHO Classifications of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(10):1021-7.
29. Guan LY, Lu Y. New developments in molecular targeted therapy of ovarian cancer. *Discovery medicine*. 2018;26(144):219-29.
30. Şentürk Ş, Üstüner I, Güven ESG. Molecular targeted therapy in epithelial ovarian cancer. *Eastern Journal of Medicine*. 2013;18(3):101-7.
31. Çabuk D. Jinekolojik Kanserlerde Hedefe Yönelik ve İmmünoonkolojik Tedaviler. *Türkiye Klinikleri*. 2019;Jinekolojik Kanserler(1. Baskı):90-8.
32. Hallinan N, Finn S, Cuffe S, Rafee S, O'Byrne K, Gately K. Targeting the fibroblast growth factor receptor family in cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2016;46:51-62.
33. Taner KORKMAZ SŞ, Yeşim ERALP. İleri Evre Over Kanseri Tedavisinde Hedefe Yönelik Tedavilerin Güncel Yeri. *Türkiye Klinikleri*. 2016;Solid Tümörlerde Hedefe Yönelik Tedaviler(1. Baskı):1-6.
34. Bouis D, Kusumanto Y, Meijer C, Mulder NH, Hospers GA. A review on pro- and anti-angiogenic factors as targets of clinical intervention. *Pharmacological research*. 2006;53(2):89-103.
35. El-Kenawi AE, El-Remessy AB. Angiogenesis inhibitors in cancer therapy: mechanistic perspective on classification and treatment rationales. *Br J Pharmacol*. 2013;170(4):712-29.
36. Kumaran G, Clamp AR, Jayson GC. Angiogenesis as a therapeutic target in cancer. *Clinical medicine (London, England)*. 2008;8(4):455-8.
37. Teoh DG, Secord AA. Antiangiogenic therapies in epithelial ovarian cancer. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2011;18(1):31-43.
38. Dean E, El-Helw L, Hasan J. Targeted therapies in epithelial ovarian cancer. *Cancers*. 2010;2(1):88-113.

39. Itamochi H, Kigawa J. Clinical trials and future potential of targeted therapy for ovarian cancer. *International journal of clinical oncology*. 2012;17(5):430-40.
40. Willmott LJ, Fruehauf JP. Targeted therapy in ovarian cancer. *Journal of oncology*. 2010;2010:740472.
41. Teoh D, Secord AA. Antiangiogenic agents in combination with chemotherapy for the treatment of epithelial ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2012;22(3):348-59.
42. Eskander RN, Tewari KS. Incorporation of anti-angiogenesis therapy in the management of advanced ovarian carcinoma--mechanistics, review of phase III randomized clinical trials, and regulatory implications. *Gynecologic oncology*. 2014;132(2):496-505.
43. Yapar Taşköylü B, Gököz Doğu G. Jinekolojik kanserlerde biyolojik belirteçler ve sistemik tedavinin geleceği. Özdemir F, editör. *Jinekolojik Kanserler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.99-104.
44. Gospodarowicz D. Localisation of a fibroblast growth factor and its effect alone and with hydrocortisone on 3T3 cell growth. *Nature*. 1974;249(453):123-7.
45. Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine & growth factor reviews*. 2005;16(2):139-49.
46. Bouïs D, Kusumanto Y, Meijer C, Mulder NH, Hospers GA. A review on pro- and anti-angiogenic factors as targets of clinical intervention. *Pharmacological research*. 2006;53(2):89-103.
47. Belov AA, Mohammadi M. Molecular mechanisms of fibroblast growth factor signaling in physiology and pathology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5(6):a015958.
48. Itoh N, Ornitz DM. Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease. *Journal of biochemistry*. 2011;149(2):121-30.
49. Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biology*. 2001;2(3):reviews3005.1.
50. Popovici C, Roubin R, Coulier F, Birnbaum D. An evolutionary history of the FGF superfamily. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*. 2005;27(8):849-57.
51. Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2009;8(3):235-53.
52. Jimenez-Pascual A, Siebzehnruhl FA. Fibroblast Growth Factor Receptor Functions in Glioblastoma. *Cells*. 2019;8(7).

53. Ornitz DM, Xu J, Colvin JS, McEwen DG, MacArthur CA, Coulier F, et al. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. *The Journal of biological chemistry*. 1996;271(25):15292-7.
54. Desai A, Adjei AA. FGFR Signaling as a Target for Lung Cancer Therapy. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(1):9-20.
55. Helsten T, Schwaederle M, Kurzrock R. Fibroblast growth factor receptor signaling in hereditary and neoplastic disease: biologic and clinical implications. *Cancer Metastasis Rev*. 2015;34(3):479-96.
56. Dienstmann R, Rodon J, Prat A, Perez-Garcia J, Adamo B, Felip E, et al. Genomic aberrations in the FGFR pathway: opportunities for targeted therapies in solid tumors. *Annals of Oncology*. 2014;25(3):552-63.
57. Wesche J, Haglund K, Haugsten Ellen M. Fibroblast growth factors and their receptors in cancer. *Biochemical Journal*. 2011;437(2):199-213.
58. Chang J, Liu X, Wang S, Zhang Z, Wu Z, Zhang X, et al. Prognostic value of FGFR gene amplification in patients with different types of cancer: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(8):e105524.
59. Ahn S, Lee J, Hong M, Kim ST, Park SH, Choi MG, et al. FGFR2 in gastric cancer: protein overexpression predicts gene amplification and high H-index predicts poor survival. *Modern Pathology*. 2016;29(9):1095-103.
60. Jeske YW, Ali S, Byron SA, Gao F, Mannel RS, Ghebre RG, et al. FGFR2 mutations are associated with poor outcomes in endometrioid endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2017;145(2):366-73.
61. Hoy SM. Pemigatinib: First Approval. *Drugs*. 2020;80(9):923-9.
62. Schuler M, Cho BC, Sayehli CM, Navarro A, Soo RA, Richly H, et al. Rogaratinib in patients with advanced cancers selected by FGFR mRNA expression: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *The Lancet Oncology*. 2019;20(10):1454-66.
63. Facchinetti F, Hollebecque A, Bahleda R, Loriot Y, Olaussen KA, Massard C, et al. Facts and New Hopes on Selective FGFR Inhibitors in Solid Tumors. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2020;26(4):764-74.
64. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2019;381(4):338-48.

65. Paik ES, Lee YY, Lee EJ, Choi CH, Kim TJ, Lee JW, et al. Survival analysis of revised 2013 FIGO staging classification of epithelial ovarian cancer and comparison with previous FIGO staging classification. *Obstetrics & gynecology science*. 2015;58(2):124-34.
66. Gultekin M, Dundar S, Kucukyildiz I, Karaca MZ, Boztas G, Turan SH, et al. Survival of gynecological cancers in Turkey: where are we at? *Journal of gynecologic oncology*. 2017;28(6):e85.
67. Zhou Z, Wu B, Tang X, Ke R, Zou Q. Comprehensive Analysis of Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Family Genes in Breast Cancer by Integrating Online Databases and Bioinformatics. *Med Sci Monit*. 2020;26:e923517-e.
68. Wu J, Wang Y, Liu J, Chen Q, Pang D, Jiang Y. Effects of FGFR1 Gene Polymorphisms on the Risk of Breast Cancer and FGFR1 Protein Expression. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;47(6):2569-78.
69. Cheng CL, Thike AA, Tan SYJ, Chua PJ, Bay BH, Tan PH. Expression of FGFR1 is an independent prognostic factor in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;151(1):99-111.
70. Koole K, Brunen D, van Kempen PMW, Noorlag R, de Bree R, Liefstink C, et al. FGFR1 Is a Potential Prognostic Biomarker and Therapeutic Target in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(15):3884-93.
71. Shi Y-J, Tsang JYS, Ni Y-B, Chan S-K, Chan K-F, Tse GM. FGFR1 is an adverse outcome indicator for luminal A breast cancers. *Oncotarget*. 2016;7(4):5063-73.
72. Jafarian AH, Kooshkiforooshani M, Farzad F, Mohamadian Roshan N. The Relationship Between Fibroblastic Growth Factor Receptor-1 (FGFR1) Gene Amplification in Triple Negative Breast Carcinomas and Clinicopathological Prognostic Factors. *Iran J Pathol*. 2019;14(4):299-304.
73. Valve E, Martikainen P, Seppänen J, Oksjoki S, Hinkka S, Anttila L, et al. Expression of fibroblast growth factor (FGF)-8 isoforms and FGF receptors in human ovarian tumors. *Int J Cancer*. 2000;88(5):718-25.
74. Birrer MJ, Johnson ME, Hao K, Wong KK, Park DC, Bell A, et al. Whole genome oligonucleotide-based array comparative genomic hybridization analysis identified fibroblast growth factor 1 as a prognostic marker for advanced-stage serous ovarian adenocarcinomas. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(16):2281-7.

75. Sughayer MA, Alhassoon S, Sughayer HM. Comparison of Estrogen receptors, Progesterone receptors and HER2-neu immunohistochemistry results in breast cancer with those of Oncotype Dx. *Annals of diagnostic pathology*. 2020;47:151556.
76. Vilmar A, Garcia-Foncillas J, Huarritz M, Santoni-Rugiu E, Sorensen JB. RT-PCR versus immunohistochemistry for correlation and quantification of ERCC1, BRCA1, TUBB3 and RRM1 in NSCLC. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2012;75(3):306-12.
77. El-Zammar OA, Zhang S, Katzenstein AL. Comparison of FISH, PCR, and immunohistochemistry in assessing EGFR status in lung adenocarcinoma and correlation with clinicopathologic features. *Diagnostic molecular pathology : the American journal of surgical pathology, part B*. 2009;18(3):133-7.
78. Hecht JL, Kotsopoulos J, Gates MA, Hankinson SE, Tworoger SS. Validation of tissue microarray technology in ovarian cancer: results from the Nurses' Health Study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2008;17(11):3043-50.
79. Permuth-Wey J, Boulware D, Valkov N, Livingston S, Nicosia S, Lee JH, et al. Sampling strategies for tissue microarrays to evaluate biomarkers in ovarian cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2009;18(1):28-34.

EKLER

EK-1 KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Over Yüzey Epitelinin Seröz Tümörlerinde Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 1 (FGFR-1) Amplifikasyonun Klinik ve Histopatolojik Verilerle Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019/182

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye
	TELEFON	+90 422 341 06 60 / 1219
	FAKS	+90 422 341 00 36
	E-POSTA	inu.dhek@inonu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Saadet ALAN			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Patoloji Anabilim Dalı			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Over Yüzey Epitelinin Seröz Tümörlerinde Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 1 (FGFR-1) Amplifikasyonun Klinik ve Histopatolojik Verilerle Değerlendirilmesi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019/182			
DEĞERLENDİRİLE N BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/182		Tarih: 23.10.2019	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU				
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu		
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Saim YOLOĞLU		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU (Başkan)	Biyoistatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Metin GENÇ (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	İç Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Sedat YILDIZ	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Barış OTLU	Mikrobiyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet GÜL	Histoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Cemalettin AYDIN	Genel Cerrahi	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	KATILMADI
Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU	Onkoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Yılmaz TABEL	Çocuk Sağ. ve Hast.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR	Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

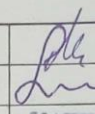
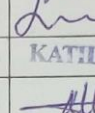
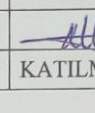
Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU

İmza:

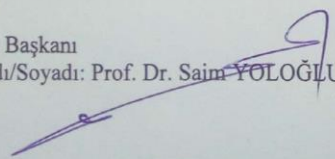
Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Over Yüzey Epitelinin Seröz Tümörlerinde Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 1 (FGFR-1) Amplifikasyonun Klinik ve Histopatolojik Verilerle Değerlendirilmesi									
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019/182									
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARATAŞ (raportör)	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐		
Doç. Dr. Sedat AKBAŞ	Anesteziyoloji Reanim.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐		
Ecz. Necla DENİZ	Eczacı	Serbest Eczacı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	KATILMADI	
Abdullah DEMİREL	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐		
Hasan KONAN	Sivil Üye	MSD Ltd. Şti.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	KATILMADI	

Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 17.04.2019 tarih ve 66175679-514.99 – E.63800 sayılı YÖK'e yazdığı "Klinik Araştırma İzni" konulu yazısı kapsamına giren çalışmaların başlatılabilmesi için ilgili Kurumdan da izin alınması gerekmektedir.

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.