

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**OVERİN ENDOMETRİOİD
ADENOKARSİNOMLARINDA LYNCH
SENDROMU İLE İLİŞKİLİ
İMMUNHİSTOKİMYASAL VE OLASI
MORFOLOJİK BELİRLEYİCİLER**

DR. ANIL AYSAL AĞALAR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**OVERİN ENDOMETRİOİD
ADENOKARSİNOMLARINDA LYNCH
SENDROMU İLE İLİŞKİLİ
İMMUNHİSTOKİMYASAL VE OLASI
MORFOLOJİK BELİRLEYİCİLER**

UZMANLIK TEZİ

DR. ANIL AYSAL AĞALAR

İÇİNDEKİLER

Tablo Listesi.....	i
Resim Listesi.....	ii
Kısaltmalar.....	iii
Teşekkür.....	iv
Özet.....	1
İngilizce Özet.....	3
Giriş ve Amaç.....	5
Genel Bilgiler.....	7
Gereç ve Yöntem.....	22
Bulgular.....	25
Tartışma.....	36
Sonuçlar.....	43
Kaynaklar.....	44

TABLO LİSTESİ

1. Epitelyal over tümörlerinin sınıflandırılması.....	8
2. Over ve endometriumun endometrioid tümörleri.....	12
3. Over kanserlerinde FIGO ve TNM evrelendirme sistemleri.....	13
4. Revize edilmiş Bethesda Kriterleri.....	20
5. Overin endometrioid adenokarsinomlu olguların klinikopatolojik özellikleri.....	26
6. Overin endometrioid adenokarsinomlu olgularda tedavi ve klinik gidiş.....	27
7. Over tümörlerinde morfolojik bulgular ile MMR protein durumu arasındaki ilişki.....	30
8. Hasta yaşı ile tümör karakteristikleri arasındaki ilişki.....	31
9. Spesifik MMR protein anomalileri ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişki.....	32

RESİM LİSTESİ

1. TMA blok ve kesit örnekleri.....	24
2. Overin EAK'unda TIL varlığı (H&E,x40).....	29
3. Overin EAK'unda PTL varlığı (H&E,x10).....	29
4a. Tümör hücrelerinde MLH-1 kaybı, pozitif iç kontrol ile birlikte (H&E,x8).....	33
4b. Tümör hücrelerinde MLH-1 intakt (H&E,x8).....	33
5a. Tümör hücrelerinde PMS-2 kaybı, pozitif iç kontrol ile birlikte (H&E,x8).....	33
5b. Tümör hücrelerinde PMS-2 intakt (H&E,x8).....	33
6a. Tümör hücrelerinde MSH-6 kaybı, pozitif iç kontrol ile birlikte (H&E,x8).....	34
6b. Tümör hücrelerinde MSH-6 intakt (H&E,x8).....	34
7a. Tümör hücrelerinde MSH-2 kaybı, pozitif iç kontrol ile birlikte (H&E,x8).....	34
7b. Tümör hücrelerinde MSH-2 intakt (H&E,x8).....	34

KISALTMALAR

MSI: Mikrosatellit instabilite

HNPCC: Herediter nonpolipozis kolorektal kanser

MMR: Mismatch (yanlış eşleşme) tamir sistemi

TIL: Tümörü infiltre eden lenfositler

PTL: Peritümöral lenfositler

EAK: Endometrioid adenokarsinom

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu

EMA: Epitelyal membran antijen

CEA: Karsinoembriyogenik antijen

CK: Sitokeratin

YST: Yolk sac tümörü

MMMT: Malign mikst müllerian tümör

MSI-H: Yüksek mikrosatellit instabilite

TMA: Doku mikroarray

H&E: Hemotoksilen Eozin

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasındaki desteğinden, sabrından ve tüm yardımlarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Çağnur Ulukuş başta olmak üzere; uzmanlık eğitimime bulundukları katkılar için, değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. M. Şerefettin Canda, Prof. Dr. Tülay Canda, Prof. Dr. H. Uğur Pabuççuoğlu, Prof. Dr. Aydanur Kargı, Prof. Dr. Kutsal Yörükoğlu Prof. Dr. Meral Koyuncuoğlu, Prof. Dr. Sülen Sarıoğlu, Prof. Dr. Erdener Özer, Prof. Dr. Özgül Sağol, Prof. Dr. Burçin Tuna, Prof. Dr. Banu Lebe, Prof. Dr. Sermin Özkal, Öğr. Gör.Uzm. Dr. Duygu Gürel, Uzm. Dr. Merih Güray Durak, Uzm. Dr. Ş. Mehtat Ünlü'ye,

çalışma süresince verdiği tüm destek, yardımseverlik ve dostluğundan dolayı, bu tez çalışmasını birlikte gerçekleştirdiğimiz, California, San Francisco Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Dr. Joseph T. Rabban'a,

yurt dışında bulunduğum süre boyunca hiç bir destek ve yardımdan kaçınmayan, California, San Francisco Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Dr. Tarık Tihan'a,

uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren, rehber kişiliği ile bana her zaman yol gösteren ve bu projenin planlanmasına vesile olan Uzm. Dr. Ayça Erşen'e,

bu araştırma projesinin yurt dışında yapılması için maddi destek sağlayan, bursiyeri olduğum Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'na,

uzmanlık eğititimin boyunca esirgemedikleri dostluk ve yardımları için, Patoloji Anabilim Dalımızın tüm çalışanlarına ve değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

son olarak bu günlere gelmemi sağlayan ve desteklerini hiç esirgemeyen aileme ve biricik eşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Anıl Aysal Ağalar

İzmir, 2011

ÖZET

Overin Endometrioid Adenokarsinomlarında Lynch Sendromu İle İlişkili İmmunhistokimyasal ve Olası Morfolojik Belirleyiciler

Dr. Anıl Aysal AĞALAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

anil.aysal@hotmail.com

AMAÇ: Over kanserlerinin %5-15'i aileseldir. Ailesel over kanserlerinin yaklaşık %10-15'i Lynch Sendromu ile ilişkilidir. Lynch Sendromu ile ilişkili over kanserlerinde en sık histolojik alt tür endometrioid adenokarsinomdur (EAK). Lynch Sendromu açısından daha ileri genetik araştırma yapılması gerekebilecek endometrial kanserli olguları saptamada klinik kriterlere ek olarak, tümör morfolojisi (tümörü infiltre eden lenfositler-TIL, peritümöral lenfositler-PTL, vb), "mismatch" tamir sistemi (MMR) protein immunhistokimyası ve MSI testleri de yararlıdır. Bu çalışmadaki amaç; primer over kanserlerinde, bugüne kadar araştırılmamış olan, MMR defektlerinin varsayılan morfolojik belirleyicilerinin insidansı ve bunların MMR durumu ile ilişkisini ortaya koymak ve böyle bir ilişkinin, over kanserli hastalar arasında Lynch Sendromu açısından daha ileri araştırma yapılması gereken aday olguları belirlemek ve prognozu öngörmek açısından değerli olup olmadığını araştırmaktır. Bu amaçla; overin primer EAK'lu olgularında, MMR proteinleri olan MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2'nin immunekspresyon profilleri ile morfolojik belirleyiciler ve MMR protein durumunun birbiri ile ilişkisi ve klinik anlamları araştırılmıştır.

YÖNTEM: Çalışmamız 1985-2009 yılları arasında California, San Francisco Üniversitesi (UCSF) Tıp Fakültesi Hastanesi'nde primer cerrahi tedavi uygulanan 71 adet primer over EAK'lu olguyu içermektedir. Olgulara ait tüm kesitler, tümör sınıflaması, histolojik alt tür, derece ve evrenin doğrulanması açısından iki patolog tarafından tekrar gözden geçirilmiştir. Primer over tümörlerinde ve varsa olgulara ait eşlik eden uterus tümörlerinde, anormal MMR protein durumunu öngörebileceği bildirilen morfolojik belirleyiciler (TIL, PTL ve tümörün dediferansiye komponent içermesi) değerlendirilmiştir. MMR protein ekspresyonunun immunhistokimyasal

değerlendirmesi Doku Mikroarray (TMA) yöntemi uygulanarak yapılmıştır. Antikor olarak MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 kullanılmıştır. Her olgu için, herhangi sayıda tümör hücre nükleusunda boyanma olması, o belirleyici için pozitif sonuç olarak kabul edilmiştir. Dört MMR protein antikorunun dördünde de pozitif sonuç elde edilen olgular, normal/intakt MMR durumuna sahip olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Yetmiş bir adet saf over EAK'ı olgusunun 29 tanesinde eşlik eden eş zamanlı uterus EAK'ı vardır. Over EAK'lı olguların %13'ünde TIL, %3'ünde PTL varlığı saptanmış olup, dediferansiye komponent hiçbir olguda izlenmemiştir. Over EAK'lı olguların yaklaşık %10'unda (7/71) MMR protein defekti saptanmıştır. MMR protein defekti varlığı ile klinik gidiş arasında ilişki saptanmamıştır. Elli yaş altı ile 50 ve üstü yaştaki hastalar karşılaştırıldığında, TIL ya da PTL insidansı ve MMR protein defekti insidansı açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. Over EAK'lı olgularda, MSI ile ilişkili olduğu varsayılan morfolojik belirleyiciler (TIL, PTL vb) ile MMR protein defektleri arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır.

SONUÇ: Çalışmamızda, overin EAK'larının bir kısmında anormal MMR proteini varlığı gösterilmiş olmakla birlikte, MMR protein durumu ile ilişkisi gösterilebilen herhangi bir morfolojik belirleyici bulunmamıştır. Bu nedenle, uterus kanserli olgularda, Lynch Sendromu için çeşitli morfolojik belirleyicileri kriter olarak kullanan tarama algoritmaları, over kanserli olgular için uygun olmayabilir. Over kanserli olgularda Lynch Sendromu açısından risk miktarını tanımlamak için yeni geliştirilecek stratejilerde, hasta yaşı ya da tümör morfolojisi gibi kriterlerden çok, klinik bilgiler ve MMR/MSI için yapılacak biyobelirleyici tetkik sonuçlarının yer alması gerektiği sonucu ortaya çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: over, endometrioid adenokarsinom, Lynch Sendromu, mikrosatellit instabilite.

ABSTRACT

Immunohistochemical and Putative Morphological Markers Related to Lynch Syndrome in Ovarian Endometrioid Adenocarcinoma

Anil Aysal AĞALAR MD

Dokuz Eylul University, School of Medicine, Department of Pathology

anil.aysal@hotmail.com

AIM: Hereditary gynecologic cancer accounts for 5% to 15% of ovarian cancers. 10-15% of hereditary ovarian cancer is associated with Lynch syndrome. The most frequent histologic subtype of Lynch syndrome-associated ovarian cancer is endometrioid adenocarcinoma. In addition to clinical criteria, tumor morphology (including tumor infiltrating lymphocytes-TIL, peritumoral lymphocytes-PTL), MMR protein immunohistochemistry, and MSI testing are also useful screening tools for identifying women with endometrial cancer who may benefit from further genetic evaluation and definitive germline testing for Lynch syndrome. The aim in this study is to define the incidence of putative morphologic markers of MMR defects and their association with MMR status in primary ovarian cancer, which has not been studied before and to research whether such an association is valuable in identifying ovarian cancer patients who may be candidates for further Lynch syndrome genetic evaluation and in predicting prognosis or not. For this purpose, we studied the immunoexpression profile of MMR proteins MLH-1, MSH-2, MSH-6 and PMS-2 in these tumors and the association between morphologic markers and MMR protein status.

METHODS: The study included 71 patients with primary ovarian endometrioid adenocarcinoma who underwent primary surgical management at California San Francisco University Hospital between 1985 and 2009. All slides for each case were reviewed by 2 gynecologic pathologists to confirm the tumor classification, histologic subtype, grade and stage. Morphologic markers (presence of TIL, PTL and dedifferentiated component) that have been reported in uterine tumors as potential predictors of abnormal MMR protein status were evaluated in the primary ovarian tumors and, when present, in the concurrent uterine tumors. Immunohistochemical

evaluation of MMR protein expression was performed on tissue microarrays (TMA). The antibodies used were MLH-1, MSH-2, MSH-6 and PMS-2. A positive result was recorded if any tumor cell nucleus expressed the marker for each case. Cases in which all four MMR protein antibodies yielded a positive result were considered to have normal/intact MMR status.

RESULTS: Among 71 patients, 29 had an ovarian pure endometrioid adenocarcinoma with a concurrent uterine endometrioid adenocarcinoma. Among the ovarian tumors, TIL were present in 13% of the cases, PTL were present in 3% of the cases. Dedifferentiated component was not detected among all cases. MMR protein defects are detected in 10% (7/71) of all cases with ovarian endometrioid adenocarcinoma. There was no association between the presence of MMR protein defects and behaviour. Comparing patients aged 50 years or older to those younger than 50 years, there was no statistical difference in the incidence of TIL or PTL and the incidence of MMR protein defects. No correlation was found between morphology markers and MMR status in the ovarian tumors.

CONCLUSION: In our study, although abnormal MMR was present in a subset of ovarian endometrioid adenocarcinoma, there were no morphologic features identified that were associated with MMR status. Therefore, current Lynch syndrome screening algorithms that utilize morphologic markers in uterine cancer patients may not be applicable in ovarian cancer patients. Strategies to identify ovarian cancer patients at risk for Lynch syndrome will require investigation into clinical and biomarker screening criteria for MMR/MSI testing other than patient age and routinely-assessed tumor morphology.

Key Words: ovary, endometrioid adenocarcinoma, Lynch syndrome, microsatellite instability.

GİRİŞ VE AMAC

Endometrial kanserlerin yaklaşık %5'i, over kanserlerinin ise %5-%15'i herediterdir. Herediter endometrial kanserlerde, Mikrosatellit instabilite (MSI) ve Lynch Sendromu'na (HNPCC; herediter nonpolipozis kolorektal kanser) yol açan DNA mismatch tamir genlerinden bir ya da daha fazlasında germline mutasyon olması en önemli neden iken, herediter over kanserlerinde ise ilk sırayı BRCA1 veya BRCA2 genlerindeki germline mutasyonlar almaktadır (1-5). Bununla birlikte herediter over kanserlerinin küçük bir kısmı da (tahmin edilen %10-%15 kadar) Lynch Sendromu ile ilişkilidir (3). Lynch Sendromu olan bir kadında yaşamboyu over kanseri gelişme riski %5-12 iken, endometrial kanser gelişme riski %40-60 kadardır (6-14). Lynch Sendromu açısından daha ileri genetik araştırma yapılması gereken endometrial kanserli olguları saptamada klinik kriterlere ek olarak, tümör morfolojisi, mismatch tamir sistemi (MMR) protein immunhistokimyası ve MSI testlerinin de yararlı olduğu yakın zamanda gösterilmiştir. Endometrial kanserlerde anormal MMR/ MSI durumu ile ilişkili olabilecek morfolojik kriterler; tümörü infiltre eden lenfositler (TIL), peritümöral lenfositler (PTL), dediferansiye histoloji, alt uterin segment orijini, eş zamanlı ovaryan berrak hücreli karsinom varlığı gibi bulguları kapsamaktadır. Ayrıca bazı çalışmalar MMR defekti içeren endometrial kanserlerin daha kötü davranış gösterdiğini ileri sürmektedir (15-17). Tip ayrımı yapılmadan primer over karsinomlarındaki MMR protein durumunu inceleyen az sayıdaki çalışmada, defektler %2-%10 oranında saptanmıştır (18-23). MMR protein defekti içeren over kanserlerinin çoğunluğunu oluşturan endometrioid ve berrak hücreli karsinomlarda ise bu insidansın daha yüksek olduğu bildirilmektedir (24-27). Bugüne kadar yapılmış en geniş çalışmada, Lynch Sendromu ile ilişkili over kanserlerinde en sık histolojik alt türün endometrioid adenokarsinom (EAK) olduğu saptanmıştır (3). Primer over kanserlerinde MMR defektlerinin varsayılan morfolojik belirleyicilerinin insidansı ve bunların MMR durumu ile ilişkisi bugüne kadar çalışılmamıştır. Böyle bir ilişki, over kanserli hastalar arasında Lynch Sendromu açısından daha ileri araştırma yapılması gereken aday olguları belirlemek ve prognozu öngörmek açısından değerli olabilir.

Bu çalışmada; over karsinomlu olgularda, Lynch Sendromu açısından risk miktarını belirlemek için geliştirilecek stratejilerde, MMR protein defektlerinin ve daha önceden

endometrial karsinomlarda Lynch Sendromu ile ilişkili olduğu belirlenmiş morfolojik belirleyicilerin yeri, klinik anlamı ve varsa prognostik öneminin ortaya konması amaçlanmıştır. Bu amaçla; tek bir merkezde tedavi edilen overin primer EAK'lu olgularında MMR protein defektlerinin insidansı araştırılmıştır. Spesifik olarak, bu tümörlerde MMR proteinleri olan MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2'nin immunekspresyon profilleri tanımlanmış ve varsayılan morfolojik kriterler ve diğerk patolojik özellikler ile ilişkisi değerkendirilmiştir. Sonuç olarak; bu olgu grubunda bu morfolojik belirleyicilerin ve MMR protein durumunun klinik anlamı araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

I-Over Tümörleri İle İlgili Genel Özellikler

Over tümörlerinin %75-80'ini benign tümörler oluşturmaktadır (28). Malign over tümörlerinin yaklaşık %7'si metastatik orijinlidir (28,29). En sık metastaz kaynakları kolon, apendiks, meme, uterus, akciğer ve deridir (29). Primer over tümörleri kökenlerine göre üç ana başlık altında incelenmektedir. Bunlar; 1) Yüzey/çöломik/germinal epitelden gelişen tümörler 2) Germ hücreli tümörler 3) Seks kord-stromal tümörlerdir (30).

Epitelyal over tümörleri; tüm over tümörlerinin yaklaşık yarısını, tüm benign over tümörlerinin %40'ını, tüm malign over tümörlerinin ise %86'sını oluşturmaktadır (31). Epitelyal over tümörleri içinde sıklık bakımından ilk sırayı seröz tümörler, ikinci sırayı endometrioid tümörler almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2003 Epitelyal Over Tümörleri Sınıflaması Tablo 1'de gösterilmektedir (30).

Over kanserleri kadın genital sistem kanserlerinin yaklaşık %30'unu teşkil eder (30). Tüm kadın kanserlerinin ise %4'ünü oluşturur (28). Over kanserleri kadınlarda en sık görülen kanser türleri arasında 6. sıradadır (28,31). Bir kadında yaşam boyu over tümörü gelişme riski %6-7, over kanseri gelişme riski %1.5, over kanserine bağlı ölüm riski ise yaklaşık %1'dir. Over kanserleri Amerika Birleşik Devletleri'nde kansere bağlı ölümlerin %5'inden, kadın genital sistemi kanserlerine bağlı ölümlerin yarısından sorumludur (28). Ülkemizde ise, kadınlarda görülen kanserlerin %5.9'unu oluşturur, kadınlarda en sık görülen kanserler arasında 7. sıradadır. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %0.8'inden sorumlu olup, kanser türleri arasında 5. sık ölüm sebebidir (32).

Primer over tümörlerinin yaklaşık 2/3'ü reproduktif çağda görülür. %80-90'ı 20-65 yaş arasında, %5'ten azı ise çocuklarda saptanır. %55-65'i 40 yaş altı kadınlarda görülür. Buna karşılık, overin epitelyal tümörlerinin %80-90'ı 40 yaş üstü kadınlarda saptanır. Başka bir deyişle, 40 yaş altı bir kadında epitelyal over tümörü gelişme riski %10 kadarken, 40 yaş üstünde bu oran %30'lara ulaşmaktadır (28) .

Tablo 1: Epitelyal over tümörlerinin sınıflandırılması (WHO 2003)

<i>Seröz tümörler</i>	<i>Müsinöz tümörler</i>
-Benign • Kistadenom • Papiller kistadenom • Yüzey papillomu • Adenofibrom ve kistadenofibrom	-Benign • Kistadenom • Adenofibrom ve kistadenofibrom • Müsinöz kistik tümör ve mural nodüller • Müsinöz kistik tümör ve psödomiksoma peritonei
-Borderline • Papiller kistik tümör • Yüzey papiller tümörü • Adenofibrom ve kistadenofibrom	-Borderline • Endoservikal benzeri tip • İntestinal tip
-Malign • Adenokarsinom • Yüzey papiller adenokarsinom • Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)	-Malign • Adenokarsinom • Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)
<i>Endometrioid tümörler</i>	<i>Berrak hücreli tümörler</i>
-Benign • Kistadenom • Adenofibrom ve kistadenofibrom	-Benign • Kistadenom • Adenofibrom ve kistadenofibrom
-Borderline • Kistik tümör • Adenofibrom ve kistadenofibrom	-Borderline • Kistik tümör • Adenofibrom ve kistadenofibrom
-Malign • Adenokarsinom-NOS • Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom) • Malign Mikst Müllerian Tümör (karsinosarkom) • Adenosarkom	-Malign • Adenokarsinom • Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)
<i>Transizyonel hücreli tümörler</i>	<i>Skvamöz hücreli tümörler</i>
-Benign • Brenner tümörü, metaplastik tip	-Benign • Epidermoid kist
-Borderline • Brenner tümörü, proliferatif tip	-Malign • Skvamöz hücreli karsinom
-Malign • Transizyonel hücreli karsinom (non-Brenner tip) • Malign Brenner tümörü	
<i>İndiferansiye ve sınıflandırılmayan tümörler</i>	<i>Mikst Epitelyal tümörler</i>
-Malign • İndiferansiye karsinom • Adenokarsinom-başka şekilde sınıflandırılmayan	-Benign
	-Borderline
	-Malign

II- Overin Endometrioid Adenokarsinomları

1. Genel Özellikler

Endometrioid adenokarsinomların tarihçesi, Herxheimer'ın "adenoakantoma" adını verdiği antiteyi tanımladığı 1907 yılına uzanmaktadır (33). Bu terim, geçmişte farklı bölgelerde görülebilen skuamöz metaplazi gösteren adenokarsinomlar için kullanılmıştır. 1925'te Sampson endometriozisin orjinal tanımını yaptıktan sonra, "overin endometrial karsinomu" antitesini tanımlamıştır (34). 1944'te ilk kez Simpson ve Branch tarafından bir "primer ovaryan adenoakantoma" olgusu yayınlanmıştır (35). Bu tarihten sonra primer ovaryan adenoakantomayı tanımlayan farklı olgular bildirilmeye başlanmıştır (36-39). Bu yayınlarda bildirilen olgular, aslında skuamöz diferansiyasyon gösteren ovaryan EAK'lar olup, o zamanki bilgiler ışığında ovaryan adenoakantoma olarak tanımlanmıştır. Overin "endometrioid" adenokarsinomu terimi ise ilk kez 1961'de Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO)'nun overin epitelyal tümörleri sınıflaması içinde ortaya atılmış ve kabul görmüştür. 1964'te ilk kez Long ve Taylor tarafından, bugün de yararlanılan overin EAK'larının histolojik kriterleri (glandüler patern, papiller formasyonlar, skuamöz metaplazi ya da akantoma varlığı gibi) yayınlanmıştır (40).

Endometrioid adenokarsinomlar, over karsinomlarının yaklaşık %16-25'ini oluşturmaktadır (41). Overin yüzey epitelyal neoplazilerinin ise %5.7'sini meydana getirmektedir (30). Olguların %10-20'sine ovaryan ya da ekstra-ovaryan endometriozis eşlik etmektedir (29). Olguların %15-20'sinde ise eş zamanlı endometrial adenokarsinom izlenebilir. Bu durum overin bazı EAK'larının gelişimlerinde, endometrial adenokarsinomlarla benzer risk faktörlerini taşıdığını gösterir (30).

2. Klinik Bulgular

Bu tümörler 5-6. dekatlarda sık görülmekte olup, ortalama hasta yaşı 56'dır. En sık semptomlar abdominal distansiyon ve pelvik/abdominal ağrıdır. Vajinal kanama da özellikle eşlik eden endometrial hiperplazi ya da karsinomu olan olgularda daha sık olmak üzere görülebilir. Pelvik muayenede olguların büyük kısmında adneksiyal kitle saptanır (31).

3. Makroskopik Özellikler

Endometrioid adenokarsinomlar, çoğunlukla, dış yüzleri düzgün, kesit yüzleri solid ya da kistik olan tümörlerdir. Tümör boyutu 12-20 cm arasında değişmekte olup, ortalama 15 cm'dir. Kistler genellikle kolay parçalanır nitelikte doku fragmanları ve kanlı bir sıvı, bazen de mukoid materyal içerebilir (31). Tümörler daha nadiren yaygın hemoraji ve nekroz içeren solid patern ya da papiller proliferasyonlar sergileyebilir (29,31). Benign ya da borderline formları hemen daima tek taraflı olmakla birlikte, evre 1 EAK'ların yaklaşık %17'si iki taraflıdır (28).

4. Mikroskopik Özellikler

Overin EAK'larının çoğu uterusun EAK'larına benzemektedir. Overin iyi diferansiye EAK'u; tipik olarak, müsin içermeyen, keskin luminal sınırlara sahip, uzun, kolumnar epitel ile döşeli, arada stroma bırakmayacak şekilde sırt sırta vermiş yuvarlak-oval-tubuler glandların devamlılık gösteren ya da kribriform paternde proliferasyonu ile karakterlidir. Villoglandüler büyüme paterni de görülebilir (28,31). Glandüler lümenlerde ve tümör hücrelerinin apikal bölgelerinde müsin bulunabilmektedir ancak sitoplazmik müsin yoktur (29). Endometrioid adenokarsinomlarda stromal invazyon; eşlik eden stromal reaksiyon ile birlikte düzensiz stromal penetrasyon (destrüktif stromal invazyon) ya da daha sık olarak arada hiç stroma bırakmayacak şekilde sırt sırta dizilmiş, devamlılık gösteren glandüler epitelyal proliferasyon (ekspansil invazyon) şeklinde tanımlanmıştır (28). Fokal destrüktif stromal invazyon alanı içeren tümörlerin daha kötü klinik gidiş gösterdiği bildirilmiştir (42).

Olguların yarısında skuamöz diferansiyasyon, 1/3'ünde ise fokal sekretuar değişiklik görülür (31). Skuamöz diferansiyasyona bağlı olarak ortaya çıkan keratin, tümörün rüptüre olmasıyla peritoneal keratin granulomlarının oluşumuna sebep olabilir, ancak tümör hücresi içermeyen bu odakların prognoza etkisi yoktur. Olguların %1-12'sinde luteinize stromal hücreler bulunur (29,31). Sıklıkla belirgin içsi hücreli komponent içerirler. Olguların %45'inde dağılmış halde ariofil hücrelere rastlanır (31).

Orta ya da az diferansiye EAK'lar, solid büyüme ve kompleks glandüler ya da mikroglandüler paternler gösterir. Nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite belirgindir, nekroz ve hemoraji sıklıkla vardır (31).

Endometrioid adenokarsinom olarak sınıflandırılan olguların yaklaşık 1/3'üne diğer epitelyal tip tümör komponentleri eşlik eder. Berrak hücreli karsinom komponentine %20, seröz karsinom komponentine %10 oranında rastlanır (31).

Endometrioid adenokarsinomlar nadiren seks-kord stromal tümörlere benzer patern sergileyebilirler, bu tümörler "sertoliform " varyant olarak da adlandırılmaktadır. Diğer nadir morfolojik varyantlar ise; silyalı hücreli, oksifilik hücreli, yolk sak elemanları içeren varyantlardır (29).

Over ve endometriumun eş zamanlı primer kanserleri, over karsinomlu olguların %10'unda, endometrial karsinomlu olguların %5'inde görülmektedir (43-45). Eş zamanlı ovaryan ve endometrial tümörü bulunan olgular üç grupta incelenebilir: 1) overe metastaz yapan primer endometrial karsinom, 2) endometriuma metastaz yapan primer ovaryan karsinom 3) over ve endometriumun eş zamanlı primer karsinomları (43). Scully ve ark. (28), bu üç grubu birbirinden ayırmak için kullanılabilecek histolojik özellikleri listelemişlerdir . Belirledikleri bu morfolojik kriterler primer tümörün hangisi olduğuna karar vermede ve çift primer ya da metastaz yapan tek primer ayrımında günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 2). Over ve endometriumda eş zamanlı olarak karşılaşılan en sık histolojik tür %75.5 oranı ile EAK'lardır (45). Yapılan çeşitli çalışmalarda, eş zamanlı primer tümörü olan olgularda (over ve endometrium), metastaz yapmış tek organ (over ya da endometrium) tümörü olan olgulara oranla prognozun daha iyi olduğu bildirilmektedir (43-45).

Tablo 2: Over ve Endometriumun Endometrioid Tümörleri (28)

<i>Endometrium primer, over sekonder</i>	<i>Over primer, endometrium sekonder</i>
1-Tümörlerde histolojik benzerlik 2-Endometrial tümör büyük, over tümörü küçük 3-Eşlik eden atipik endometrial hiperplazi var 4-Derin myometrial invazyon var a. Adneks direkt yayılım b. Myometriumda vasküler invazyon 5-Endometrial karsinomun tipik paterni ile uzak yayılım 6-Bilateral ya da multinodüler over tümörü 7-Over tümöründe hiler yerleşim, vasküler invazyon,yüzey implantları ya da bunların kombinasyonu 8-Ovaryan endometriozis yok 9-Benzer DNA indeksi ile anöploidi ya da iki tümörde de diploidi 10-İki tümörde de benzer moleküler genetik ya da karyotipik anormallikler	1-Tümörlerde histolojik benzerlik 2-Over tümörü büyük, endometrial tümör küçük 3-Eşlik eden ovaryan endometriozis var 4-Over tümöründe parankimal yerleşim 5-Overden uterus dış duvarına direkt yayılım 6-Ovaryan karsinomun tipik paterni ile uzak yayılım 7-Tek bir kitle oluşturan unilateral over tümörü (%80-90 olguda) 8-Endometriumda atipik hiperplazi yok 9-Benzer DNA indeksi ile anöploidi ya da iki tümörde de diploidi 10-İki tümörde de benzer moleküler genetik ya da karyotipik anormallikler
<i>Bağımsız (eş zamanlı) Endometrial ve Ovaryan Primer Tümörler</i>	
1-Tümörlerde histolojik benzerlik 2-Endometrial tümörde myometrial invazyon yok/sadece yüzeysel invazyon var 3-Endometrial tümörde vasküler invazyon yok 4-Eşlik eden atipik endometrial hiperplazi var 5-Endometrial tümörde uzak yayılım yok 6-Unilateral over tümörü (%80-90) 7-Parankimal yerleşimli over tümörü	8-Over tümöründe vasküler invazyon, yüzey implantı, baskın hiler yerleşim yok 9-Over tümöründe uzak yayılım yok 10-Eşlik eden ovaryan endometriozis var 11-Farklı DNA indeksi ile anöploidi ya da farklı ploidi 12-İki tümörde farklı moleküler genetik ya da karyotipik anormallikler

İmmunhistokimyasal olarak EAK'lar; keratin, EMA, vimentin ile pozitiflik gösterirler (29,31). CEA genellikle negatiftir ancak %30 olguda pozitif olabilir (31). CA19.9 ve hPL pozitifliği de saptanabilir (29).

Endometrioid adenokarsinomların histolojik derecelendirmesi, WHO'nun endometrial EAK derecelendirme kriterlerine göre yapılmaktadır. Buna göre; tümörde yapısal olarak solid alanlar %5'ten az ise derece 1, %5-50 arası ise derece 2, %50'den fazla ise derece 3 olarak sınıflandırılır (30).

Tüm epitelyal over kanserlerinde olduğu gibi EAK'larda da en önemli prognostik faktörlerden biri tanı anında hastalığın evresidir. Evrelemede FIGO'nun en son Rio de Janeiro'da, 1988'de önerdiği evrelendirme sistemi tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 3) (31). Jinekologlar başlıca FIGO sistemini kullanırken,

sonraki yıllarda over tümörleri American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union Internationale Contre le Cancer (UICC)'in işbirliği yaparak yayınladıkları Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sınıflaması kullanılarak da rapor edilmeye başlanmıştır (Tablo 3) (29).

Tablo 3: Over Kanserlerinde FIGO ve TNM evrelendirme sistemleri (29, 46)

T- Primer Tümör

FIGO	TNM	
	TX	Primer tümör varlığı değerlendirilemiyor.
	T0	Primer tümör varlığına dair kanıt yok.
I	T1	Primer tümör overe sınırlı.
IA	T1a	Tümör bir overe sınırlı. Over yüzeyinde tümör yok, kapsül intakt. Asit sıvısı ya da peritoneal yıkamada malign hücre yok
IB	T1b	Tümör iki overe sınırlı. Over yüzeyinde tümör yok, kapsüller intakt. Asit sıvısı ya da peritoneal yıkamada malign hücre yok
IC	T1c	Tümör bir/iki overe sınırlı ancak over yüzeyinde tümör var ya da kapsül rüptüre ya da malign hücre içeren asit var ya da peritoneal lavaj pozitif
II	T2	Tümör bir ya da her iki overi tutmuş ve pelvik yayılım/implant var.
IIA	T2a	Uterus/tubalara yayılım ve/veya implantlar var. Asit sıvısı/peritoneal yıkamada malign hücre yok
IIB	T2b	Diğer pelvik organlara yayılım/implant var. Asit sıvısı /peritoneal yıkamada malign hücre yok
IIC	T2c	Tümör Evre IIA ya da IIB ancak asit sıvısı/peritoneal yıkamada malign hücre var
III	T3	Tümör bir ya da iki overi tutmuş ve pelvis dışında mikroskopik olarak da belirlenen peritoneal metastaz var.
IIIA	T3a	Pelvis dışında mikroskopik peritoneal metastaz, makroskopik tümör yok
IIIB	T3b	Pelvis dışında boyutu 2 cm ya da daha az makroskopik peritoneal metastaz
IIIC	T3c	Pelvis dışında boyutu 2 cm'den büyük makroskopik peritoneal metastaz/rejyonel lenf nodu metastazı
IV	T4	Tümör bir ya da iki overi tutmuş, uzak metastaz var. Sitolojik olarak da ispatlanmış plevral effüzyon var. Parankimal karaciğer metastazları var.

NOT: Karaciğer kapsül metastazı Evre III/T3 olarak kabul edilirken, parankim metastazı M1/Evre IV kabul edilir.

N- Bölgesel Lenf Nodları

NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 (IIC): Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut

M- Uzak Metastaz

MX: Uzak metastaz değerlendirilememekte

M0: Uzak metastaz yok

M1 (IV): Uzak metastaz mevcut

EVRE GRUPLARI

Evre IA:	T1a	N0	M0
Evre IB:	T1b	N0	M0
Evre IC:	T1a	N0	M0
Evre IIA:	T2a	N0	M0
Evre IIB:	T2b	N0	M0
Evre IIC:	T2c	N0	M0
Evre IIIA:	T3a	N0	M0
Evre IIIB:	T3b	N0	M0
Evre IIIC:	T3c	N0	M0
	Herhangi bir T	N1	M0
Evre IV:	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

5. Ayırıcı Tanı

5.1. Seröz Karsinom: Overin EAK'larının ayırıcı tanısındaki en önemli sorunlardan biri az diferansiye formlarının, az diferansiye seröz karsinomlar ile benzer görünüm sergilemesidir. Seröz karsinomların daha kötü prognozlu olması sebebi ile bu iki tümörün ayrımı önem taşımaktadır. Endometrioid adenokarsinom lehine bulgular; endometriozis ya da adenofibrom ile ilişki, skuamöz diferansiyasyon, nükleer WT-1 ekspresyonunun olmamasıdır (47).

5.2. Müsinöz karsinom: Bazı EAK'lar büyük miktarda luminal müsin içerebilirler ve bu durum müsinöz karsinomlar ile karışıklığa yol açabilmektedir. Ancak EAK'larda müsin tümör hücrelerinin sadece apikal bölgesinde yer alır (48). Ayrıca müsinöz karsinomlarda diferansiyasyon azaldıkça, sitoplazmik müsin azalır ve endometrioid görünüm ortaya çıkabilir. Ancak bu olgularda tipik müsinöz karsinom odakları sıklıkla mevcuttur (47).

5.3. Metastatik endometrial endometrioid adenokarsinom: Metastatik uterus EAK'u lehine morfolojik bulgular Tablo 3'te özetlenmiştir. Irving ve ark. (49), Beta-catenin ve CTNNB1 mutasyonlarına bağlı nükleer immunreaktivitenin sadece bağımsız (eş zamanlı) uterus ve over tümörlerinde var olduğunu ve bunun daha iyi prognoz ile ilişkili olduğunu göstermişler, buna karşılık metastatik tümörlerde bu immunreaktiviteye rastlamamışlardır.

5.4. Ekstra-genital metastatik adenokarsinomlar: Metastatik over kanserleri tüm over kanserlerinin yaklaşık %7'sini oluşturmakta olup, bunların %37-45'ini kolonik adenokarsinomlar oluşturmaktadır (50). Kolonik adenokarsinomlar dışında, metastatik gastrik, pankreatik ve bilier adenokarsinoma da rastlanabilmektedir (47). Kolonik adenokarsinomlar sıklıkla overin primer endometrioid ve müsinöz karsinomları ile karışmaktadır (50). Kolonik metastazlar genellikle kistik olup makroskobik olarak primer over tümörlerini taklit eder. Köprüleşme yapan ve kribriform yapılar oluşturan malign görünümlü uzun kolumnar hücreler ile döşeli kistler ile karakterize tipik "çelenk" patern, segmental nekroz, bilateralite, multinodülerite ve over yüzey tutulumu metastatik kolon karsinomlarını düşündüren bulgulardır (31,47). Yaygın "kirli nekroz", metastatik kolon karsinomu lehine bir bulgu olarak düşünölmekle birlikte, primer over karsinomlarında da sıklıkla bulunmaktadır (31). De Costanzo ve ark. (50) 84 olguluk çalışmalarında, primer over karsinomlu olguların %68'inde, EAK'lu olguların ise %92'sinde yaygın ya da fokal kirli nekroz bulunduğunu saptamışlardır. İmmunhistokimyasal olarak kolonik adenokarsinomlar; CK7 negatif olup, CK20, CEA ve CDX2 ile pozitiflik gösterirler (47). Kolorektal karsinomlarda yüksek oranda eksprese edilen CDX2, primer müsinöz karsinomlarda da pozitif olabilmesi nedeniyle, özellikle metastatik kolorektal karsinomlar ile primer

EAK'ların ayırımında oldukça faydalıdır (51,52). CDX2'nin kolorektal karsinomlar için özgüllük ve duyarlılığının %90'ın üzerinde olduğu bildirilmektedir (53).

5.5. Seks kord-stromal tümörler: Çoğunlukla benign davranışlı olan ve ek tedavi gerektirmeyen seks kord-stromal tümörlerin, kemoterapi gerektiren ve malign davranış gösteren EAK'lardan (sertoliform ya da seks kord-benzeri varyantı) ayrımı oldukça önemlidir. Hasta yaşı yardımcı bir bulgu olup, seks kord-stromal tümörlerde ortalama yaş 25 iken, endometrioid adenokarsinom çoğunlukla peri/post menopozal dönemde görülmektedir. Skuamöz metaplazi, adenofibromatöz komponent, belirgin luminal müsin gibi bulgular EAK lehinedir. Seks kord stromal tümörler; inhibin ile pozitif, keratinler ile sıklıkla pozitif, EMA ile ise neredeyse her zaman negatiftir. EAK'larda ise keratin ve EMA birlikte pozitif, inhibin negatiftir (31).

5.6. Endometrioid-benzeri Yolk Sac Tümörü: Genç bir hastada (<30 yaş) tipik ya da sekretuar değişiklik gösteren EAK benzeri bir tümörde endometrioid-benzeri YST akla gelmelidir (47-48). Çok sayıda örnekleme ile YST'nin tipik alanları çoğunlukla saptanabilir (48). Endometrioid-benzeri YST; α -fetoprotein ile pozitif, EMA ve CK7 ile negatiftir (47).

5.7. Malign Mikst Müllerian Tümör (MMMT): İğsi hücreler içeren EAK'lar MMMT ile karışabilir. EAK'larda görülen iğsi hücreler, sitolojik olarak genellikle MMMT'de görülenlere göre daha benign görünümündedir (48). MMMT'de görülen epitelyal komponent ise sıklıkla daha az diferansiyedir (47).

6. Prognoz

Evre ve derece en önemli iki prognostik faktördür. FIGO'ya göre hastaların 5 yıllık yaşam süresi evre I'de %78, evre II'de %63, evre III'de %24 ve evre IV'de %6'dır. Derece 1 ve 2 olgularda yaşam süresi derece 3'e göre daha uzundur (30). Diğer prognostik faktörler; hasta yaşı, asit varlığı, DNA ploidi olarak sayılabilir. Genç hastalarda prognozun daha iyi olduğu ve tümörlerin çoğunlukla evre 1 ve iyi diferansiye tümörler olduğu bilinmektedir. Asit varlığı tek başına kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Anöploid tümörlerin, diploid tümörlere oranla daha yüksek dereceli olduğu ve çok daha agresif seyrettiği kanıtlanmıştır (29).

7. Patogenezi

7.1. Moleküler Genetik Değişiklikler: Tüm jinekolojik maligniteler içinde en öldürücü olan over kanserlerinin patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Kurman ve Shih (54), over kanserlerini inceleyen geniş serilerden elde edilen morfolojik ve moleküler genetik analizleri temel alarak, over karsinomları için bir tümör progresyon modeli ortaya atmışlardır. Bu modele göre; over tümörleri Tip 1 ve 2 olmak üzere iki geniş kategoriye ayrılmıştır. Tip 1 tümörler; düşük dereceli seröz karsinom, müsinöz karsinom, endometrioid karsinom, malign Brenner tümörü ve berrak hücreli karsinomu kapsamaktadır. Tip 2 tümörler ise; orta-az diferansiye (yüksek dereceli) seröz karsinom, MMMT ve andiferansiye karsinomdan oluşmaktadır. Tip 1 tümörlerin tümörojenik yollarının kolorektal karsinomdaki adenom-karsinom sekansı ile benzerlik taşıdığı ve kistadenom, atipik proliferatif tümör (borderline) ve noninvaziv karsinom gibi net şekilde tanımlanan prekürsör lezyonlar ile karakterize olduğu öne sürülmüştür. Yavaş seyir gösteren tip 1 tümörlerden seröz tümörlerin BRAF ve KRAS mutasyonları, müsinöz tümörlerin KRAS mutasyonları, endometrioid tümörlerin de β -catenin ve PTEN mutasyonları gibi moleküler değişiklikler gösterdiği bilinmektedir. Hızlı seyir gösteren, yüksek dereceli ve agresif tümörler olan Tip 2 tümörlerin ise prekürsör lezyonlar olmadan, de novo olarak, yüzey epitelinden ya da inklüzyon kistlerinden direkt geliştikleri düşünülmüştür. Yüksek dereceli seröz karsinomlar ve MMMT'de (karsinosarkom) p53 mutasyonları ile ilişki bilinmektedir (54).

Endometrioid adenokarsinom over kanserlerinin ikinci en sık görülen histolojik subtipidir (30). Endometrioid adenokarsinomlar için endometriozis, endometrioid adenofibrom, atipik proliferatif endometrioid tümör ve noninvaziv karsinom gibi prekürsör lezyonlar tanımlanmıştır (54,55). Overin EAK'larının %10'unda KRAS ve BRAF mutasyonları, yaklaşık %12-19'unda ise MSI saptanmaktadır (56,57). PTEN mutasyonları, overin EAK'larının %20'sinde saptanırken, kromozom 10q23'te heterozigosite kaybı olan tümörlerde bu oran %46'ya ulaşmaktadır (54-57). Kromozom 10q23'te heterozigosite kaybı ve PTEN mutasyonu gibi moleküler değişikliklere endometriozis, atipik endometrioziste de rastlanmaktadır (56). β -catenin mutasyonları; overin EAK'larının 1/3'ünde (54), derece 1 endometrioid karsinom ve prekürsör lezyonu olan endometrioid borderline tümörlerin ise %60'ında saptanmaktadır (56). Aynı tümörde endometriozis-endometrioid adenofibrom-

borderline endometrioid alanlara komşu iyi diferansiye EAK alanlarının saptanması gibi morfolojik veriler ve yukarıda bahsedilen moleküler genetik bulgular, EAK gelişiminde basamaklı bir tümör progresyonunun kanıtını oluşturmaktadır. Ayrıca borderline endometrioid tümörlerin çoğunun endometriozis odaklarından köken aldığı ve daha proliferatif ve atipik hale geçerek invaziv karsinom gelişiminde rol oynadığı bildirilmektedir (58). Endometrioid adenokarsinom gelişimi için PTEN ve β -catenin inaktivasyonu ve KRAS aktivasyonunun gerekli olduğu gösterilmiştir (56). Oliva ve ark. (59), borderline endometrioid tümörlerde β -catenin mutasyonlarına oldukça sık olarak rastlandığını, buna karşılık bu tümörlerde PTEN, KRAS mutasyonlarının bulunmadığını göstermişler ve β -catenin mutasyonlarının EAK gelişiminde erken bir basamak olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Geyer ve ark. (57), β -catenin, PTEN, KRAS anormallikleri ve MSI'nin özellikle düşük dereceli EAK'lar ile güçlü bir ilişkisi olduğunu, yüksek dereceli EAK'larda ise artmış p53 ekspresyonu bulunduğunu göstermişlerdir. Bu veriler ışığında, EAK'ların gelişiminde ikili bir patogenetik yolak olabileceğini, prekürsör bir lezyondan (endometriozis ya da borderline endometrioid tümör gibi) β -catenin, PTEN, KRAS mutasyonları ve MSI ilişkili düşük dereceli EAK'ların geliştiğini, yüksek dereceli EAK'ların ise p53 mutasyonları ile ilişkili olarak de novo geliştiklerini öne sürmüşlerdir.

Overin EAK'larının moleküler genetik özelliklerini, histolojik benzerliği bulunan endometrial EAK'lar ile karşılaştıran bir çalışmada, Catusus ve ark. (25), β -catenin anomali oranını her iki tümörde benzer bulmuşlar, ancak ovaryan tümörlerde MSI ve PTEN anomalilerinin daha az oranda bulunduğunu ortaya koymuşlardır.

7.2. Prekürsör Lezyonlar: Overin EAK'ları için prekürsör kabul edilen endometriozis, ilk olarak 1925'te Sampson tarafından tanımlanmış ve over kanseri için bir köken oluşturabileceği ortaya atılmıştır. Sampson, endometriozisin malign transformasyonunun kanıtı olarak üç kriter tanımlamıştır: 1) aynı overde benign ve malign dokunun bir arada bulunması 2) başka bir kaynaktan köken almayan, ovaryan endometriozisten gelişen karsinom 3) bezleri çevreleyen endometrial stroma ve eski hemoraji odaklarının varlığı (34). Scott tarafından tanımlanan dördüncü bir kriter;

morfolojik olarak benign endometriotik odağın devamlılığından malign epitele geçişin gözlenmesidir (60). Ovaryan endometriozis ile ilişkisi kanıtlanamayan endometrioid adenokarsinomlar için ise Scully, bu tümörlerde endometriozis alanlarının malign tümör tarafından tamamen ortadan kaldırılmış olabileceği fikrini ortaya atmıştır (61).

Farklı serilerde EAK'ların ortalama %24'ünde endometriozisten direkt geçiş gösterilmiştir. Olguların yaklaşık %11-31'inde ipsilateral endometriozis, %11-28'inde pelvik endometriozis saptanmaktadır. İyi diferansiye ya da düşük dereceli EAK'ların %63'nün endometriozis ile, %47'sinin ise endometrioid adenofibrom ile ilişkili oldukları bildirilmektedir. Ayrıca karsinom ile ilişkili olmayan ovaryan endometriozis odaklarında hiperplastik değişiklikler %2-7 oranında bulunurken, karsinom ile ilişkili ovaryan endometriozis odaklarında hiperplazi %67-100 oranında saptanmaktadır (55).

Borderline endometrioid tümörler WHO tarafından; stromal invazyon içermeyen ancak atipik ya da sitolojik olarak malign endometrioid tipte epitel ile döşeli bez yapılarından oluşan tümörler olarak tanımlanmaktadır (30). Bell ve ark. yaptıkları bir çalışmada; borderline endometrioid tümürlü olguların %24'ünde artmış proliferasyon ve yapısal kompleksite gösteren multifokal odaklara sahip, ilişkili bir adenofibrom, endometrioid karsinomlu olguların da %87'sinde borderline endometrioid tümör odağı ve malign epitele geçiş saptamışlardır (58). Bu ve benzer çalışmalarda elde edilen bulgular ışığında, benign endometriozisten borderline endometrioid tümöre ve malign karsinoma geçişin olduğu bir tümör progresyon modeli üzerinde durulmuştur (58,62,63).

III- Lynch Sendromu ve Mikrosatellit İnstabilite

Lynch Sendromu (HNPCC); otozomal dominant geçişli, MMR genlerinde mutasyonlar ile karakterli bir herediter kanser sendromudur. DNA tamiri ile ilişkili bu genlerde oluşan germline mutasyonlar DNA replikasyon hataları oluşmasına sebep olur ve bu durum "mikrosatellit" olarak adlandırılan, belirli büyüklükte, kısa, tekrarlayan DNA sekanslarında instabilite olarak karşımıza çıkar. Bu instabilite durumu, yüksek mikrosatellit instabilite (MSI-H) adını alır ve moleküler testler ile

saptanabilir. MMR proteinlerindeki kayıplar da immunhistokimyasal teknikler ile gösterilebilir (64-66).

Lynch sendromunda en sık rastlanan kanser türü kolorektal karsinomlar olup bunu jinekolojik kanserler izlemektedir. Jinekolojik kanserler içinde en sık endometrial karsinomlar, ardından over karsinomları gelmektedir. Ayrıca üreter ve renal pelvisin transizyonel hücreli karsinomları, mide, ince barsak ve pankreas karsinomları da görülebilmektedir (67). Lynch Sendromlu kişilerde kolorektal ya da endometrial karsinomlar eşit sıklıkta ilk bulgu veren tümörlerdir (12). 50 yaş altı endometrial kanserli kadınların yaklaşık %9'unda, endometrial ve kolon kanseri bulunan kadınların ise yaklaşık %19'unda Lynch Sendromu bulunmaktadır (68). Herediter over kanserlerinin yaklaşık %10-%15'i Lynch Sendromu ile ilişkilidir (3). Lynch Sendromu olan bir kadında yaşamboyu over kanseri gelişme riski %5-%12 iken endometrial kanser gelişme riski %40-%60 kadardır (6-14).

Henüz tespit edilmemiş Lynch Sendromlu hastaları ortaya çıkarmak için, çeşitli klinik ve patolojik özelliklerden yararlanan, her biri tek başına bu yönden belirleyici olan Bethesda Kriterleri kullanılmaktadır (66) (Tablo 4). Bu kriter sistemi ile kolorektal karsinomlu olgular arasında Lynch Sendromu açısından yüksek riskli kişiler belirlenerek ileri tanısal testlere başvurulmaktadır.

Tablo 4: Revize Edilmiş Bethesda Kriterleri (66)

- < 50 yaş kolorektal kanser
- Eş zamanlı, metakron kolorektal kanser ya da diğer Lynch sendromu ilişkili tümörler (yaştan bağımsız): kolorektal, endometrial, over, mide, pankreas, üreter/renal pelvis, bilier sistem, ince barsak, kranial sistem, sebace adenom, keratoakantom)
- <60 yaş MSI-H histolojiye sahip kolorektal kanser
 - tümörü infiltre eden lenfositler
 - Crohn benzeri lenfositik reaksiyon
 - müsinöz/taşlı yüzük hücreli diferansiyasyon
 - medullar büyüme paterni
- 1 veya daha fazla 1.derece akrabasında Lynch ilişkili tümör (+), bunlardan biri 50 yaş altında gelişmiş
- 2 veya daha fazla 1./2.derece akrabasında Lynch ilişkili tümör (+), yaştan bağımsız

Lynch Sendromu için, dört adet mismatch tamir geninden en az birinde germline mutasyon olması şarttır. Bu MMR genleri; MLH1 (mutL homolog 1 geni), MSH2 (mutS homolog 2 geni), MSH6 (mutS homolog 6 geni) ve PMS2 (postmeiotic segregation increased 2 geni)'dir. Bu genlerin ürünü olan proteinlerin görevi; DNA'daki baz çiftlerinde meydana gelen yanlış eşleşmeleri onarmaktır. MMR gen mutasyonuna bağlı olarak bu normal tamir fonksiyonu kaybedildiği zaman, DNA özellikle mikrosatellit denen lokalizasyonlarda anstabil hale gelir (66). MMR defektlerinin sebepleri; MMR genlerinden herhangi birinde germline mutasyon olması ya da MLH1 geninde hipermetilasyona bağlı somatik inaktivasyon olmasıdır. MLH1 geninde oluşan bu inaktivasyon, sporadik kolorektal kanserlerin yaklaşık %15'inde bulunmakta olup, Lynch Sendromu ile ilişkisiz bir durumdur (69). Bu nedenle sporadik olguların da, MLH1 hipermetilasyonuna bağlı MSI-H olabileceği unutulmamalıdır (66).

Mikrosatellitler; insan genomunda dağılmış halde bulunan, 1-6 bazdan oluşmuş kısa, sık tekrarlayan, DNA sekanslarıdır. Bu mikrosatellitlerin uzunluklarında, DNA replikasyonu sırasında oluşan insersiyon ya da delesyonlara bağlı olarak değişiklikler meydana gelir. Bu insersiyon ve delesyonlara bağlı olarak ortaya çıkan hatalar çoğunlukla DNA polimeraz tarafından saptanır ve düzeltilir. DNA polimeraz kontrolünden kaçan hatalar ise DNA MMR sistemi tarafından düzeltilir. Bu sistem çalışmadığında, bu insersiyon ve delesyonlar birikerek genomik instabiliteye yani mikrosatellit instabilite denilen duruma yol açar. Uzunlukları değişmiş mikrosatellitleri içeren genler, çerçeve kayması mutasyonlarına açık hale gelir. Anahtar regülatuar genlerde meydana gelen instabilite, hücre proliferasyonunun disregülasyonuna ve dolayısıyla kanser gelişimine öncülük edebilir (69).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için, 1985-2009 yılları arasında, California, San Francisco Üniversitesi (UCSF) Tıp Fakültesi Hastanesi'nde primer cerrahi tedavi uygulanan 104 adet primer over EAK'u olgusundan 98 tanesine ait kesit ve bloklara ulaşıldı. Bu 98 olguya ait tüm kesitler tümör sınıflaması, histolojik alt tür, derece ve evrenin doğrulanması açısından iki patolog (AA, JTR) tarafından tekrar gözden geçirildi. Yeniden değerlendirme sonrası bu 98 olgu arasından, tümör tipinin değişmesi (n=13), mikst tümör tipleri içermesi (n=10) ve neoadjuvan kemoterapi sonrası rezidüel tümör kalmaması (n=4) gibi sebeplerle toplam 27 olgu çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamıza sadece saf EAK olan olgular dahil edilerek, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom veya karsinosarkom gibi ikincil bir komponent içeren olgular, altta yatabilecek farklı biyolojik özellikler nedeniyle çalışmaya alınmadı. Tümör tipi değişen olgular arasında (n=13); sekiz olgu seröz karsinom, bir olgu andiferansiye karsinom, üç olgu endometrioid borderline tümör ve bir olgu hiperplastik değişiklikler gösteren endometriozis olarak tekrar sınıflandı. Seröz karsinom açısından kuşku özellikler gösteren olgular, yaygın-kuvvetli WT-1, p16 ve p53 immunhistokimyasal ekspresyonu gösterilerek doğrulandı. Tekrar sınıflandırılan ve çalışma dışı bırakılan tüm olgular, üçüncü bir jinekolojik patolog (CZ) tarafından bağımsız olarak değerlendirildi ve doğrulaması yapıldı. Sonuç olarak; geriye kalan toplam 71 adet overin primer EAK'u olgusu çalışmaya dahil edildi. Eş zamanlı uterus EAK'u olan olgular, Tablo 2'de gösterilen Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) ve WHO kriterlerine (28,30) göre değerlendirildi ve bu kriterlere göre eş zamanlı primer uterus tümörü olduğu belirlenenler çalışmaya dahil edildi.

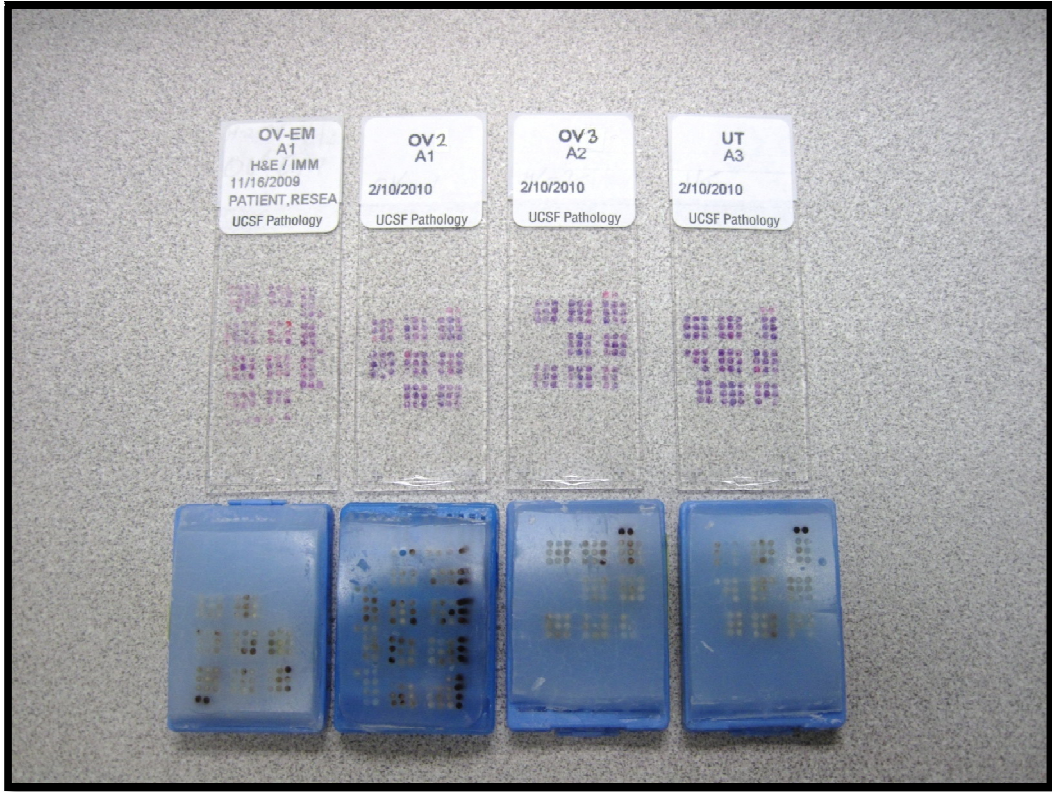
Primer over tümörlerinde ve varsa olgulara ait eşlik eden uterus tümörlerinde, anormal MMR protein durumunu öngörebileceği bildirilen morfolojik belirleyiciler değerlendirildi (70). Morfolojik belirleyiciler olarak; 10 büyük büyütme alanında >40 olarak tanımlanan TIL varlığı, Crohn Hastalığı benzeri PTL varlığı ve tümörün dediferansiye komponent içermesi gibi özellikler kullanıldı. Uterus tümörlerinde alt uterin segment lokalizasyonu olup olmadığı da kaydedildi. Ayrıca primer over tümörlerinde, ekspansil patern invazyon, destrüktif stromal invazyon, papiller/villoglanduler yapılanma, "çelenk" patern yapılanma, kirli nekroz, segmental

nekroz, sertoliform paternler, skuamöz metaplazi, keratin granülomları, mitotik aktivite, lenfovasküler invazyon, adenofibromatoz zemin, ovaryan endometriozis, psammom cisimleri ve ekstrasellüler mürin üretimi gibi ek patolojik özellikler değerlendirildi. Tümör derecesi, WHO'nun endometrial EAK derecelendirme kriterlerine göre belirlendi (30). Tümör evresi, FIGO kriterlerine göre belirlendi (46).

MMR protein ekspresyonunun immunhistokimyasal değerlendirmesi Doku Mikroarray (TMA) yöntemi uygulanarak yapıldı (Resim 1) ve tüm anormal sonuçlar olguya ait bloktan hazırlanan kesitler tekrar boyanarak teyit edildi. Doku mikroarray tekniği, primer tümöre ait formalin ile fikse, parafine gömülü bloklara uygulandı (Beecher MTA-1 manuel mikroarray ünitesi). Her olgu için, tümörlü dokuda farklı alanlardan 1 mm çaplı, 3'er adet punch kor alındı. Olguların çoğunda her üç kor da aynı bloktan hazırlanırken, tümörlü alan açısından tek bloğun yeterli olmadığı az sayıda olguda iki farklı blok kullanıldı. Eşlik eden uterus tümörü olan olgularda, MMR protein immunhistokimyası benzer TMA metodu kullanılarak uterus tümörlerine de uygulandı. Doku mikroarray punch korlarından oluşan ana bloklardan kesitler hazırlandı. Antikor olarak MLH-1 (BD Pharmingen, 1:100), MSH-2 (Oncogene, 1:100), MSH-6 (BD Transduction, 1:100) ve PMS-2 (BD Pharmingen, 1:150) kullanıldı. İmmunboyama, "ısı aracılı epitop retrieval" kullanılarak yapıldı. Kesitler endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için %3'lük H₂O₂ içinde bloke edildi ve oda sıcaklığında, 30 dakika süre ile, primer antikor ile inkübe edildi. Primer antikor ile bağlanma, sırasıyla rabbit/mouse, HRP (Streptavidin peroksidaz) ve DAB (3,3' diaminobenzidinetetraklorür) ile açığa çıkarıldı. Bunun için EnVision + (rabbit/mouse HRP/DAB+) detection kiti (DAKO) kullanıldı. Tüm kesitler zıt boyanma sağlamak için Mayer'in hematoksilen boyası ile boyandı. MMR boyamalarının değerlendirilmesi ve yorumlanması sırasında, yalnızca lenfosit ve/veya stromal hücrelerdeki nükleer ekspresyon olarak tanımlanan pozitif iç kontrolün olup olmadığına dikkat edildi. MMR antikorları için, 3 kordan herhangi birinde, herhangi sayıda tümör hücre nükleusunda boyanma olması, o belirleyici için pozitif sonuç olarak kabul edildi. Dört MMR protein antikorunun 4'ünde de pozitif sonuç elde edilen olgular, normal/intakt MMR durumuna sahip olarak değerlendirildi. Her üç korda da, hiçbir tümör hücresinde nükleer ekspresyon yok ise bu; o belirleyici için negatif sonuç olarak kabul edildi. Bir veya daha fazla belirleyici için negatif sonuç saptanan tüm olguların seçilen bir

tümörlü blokları negatif sonuç veren belirleyiciler ile tekrar boyanarak kontrol edildi. Bu işlem sonrası sağlaması yapılarak, bir veya daha fazla MMR proteininde negatif sonuç saptanan olgular anormal/hasarlı MMR protein durumuna sahip olarak kabul edildi.

Adjuvan tedavi ve klinik takip ile ilgili bilgiler, elektronik medikal kayıtlar ve hasta dosyaları taranarak elde edildi. İstatistiksel değerlendirmede SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 11.0 programından yararlanıldı. İstatistiksel analiz yöntemi olarak “Two-tailed Fisher Exact Test” kullanıldı. Olasılık katsayısı (p) 0.05’e eşit ya da 0.05’den küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Resim 1: TMA blok ve kesit örnekleri.

BULGULAR

I- Çalışma Olgularına Ait Özellikler

1985-2009 yılları arasında, California, San Francisco Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde primer cerrahi tedavi uygulanan toplam 71 adet saf over EAK olgusu çalışmaya dahil edildi. Bu 71 olgunun 29 tanesinde eşlik eden eş zamanlı uterus EAK'ı vardı. Eş zamanlı uterus tümörü bulunmayan 42 over EAK'ı olgusunun 30'una histerektomi ya da peri-operatif endometrial örnekleme uygulanmış olup, bunlardan 4'ünde (%13) atipik endometrial hiperplazi saptandı. Yetmiş bir adet olgu içinde ortalama hasta yaşı 52 idi (yaş aralığı: 23-81) ve 11 olgu (%15) 40 yaş ve altında, 33 olgu da (%46) 50 yaş altındaydı. Eşlik eden uterus tümörü olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında 50 yaş altı ve üstü olgular arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Olgulardan %66'sı evre I, %8'i evre II ve %25'i evre III olup, evre IV olgu yoktu. (Tablo 5).

Tablo 5: Over Endometrioid Adenokarsinomu Olgularının Klinikopatolojik Özellikleri

	Tüm olgular (n=71)	Eşlik eden uterus tümörü olmayan olgular (n=42)	olan olgular (n=29)
Ortalama yaş	52 (23-81)	53 (23-79)	50 (32-81)
Tek taraflı tümör	%23 (16)	%20 (8)	%28 (8)
Overde endometriozis	%28 (20)	%26 (11)	%31 (9)
Over dışı endometriozis	%18 (13)	%24(10)	%10 (3)
Adenofibromatöz zemin	%59 (42)	%71 (30)	%41 (12)
Over tümörünün derecesi			
1	%54 (38)	%53 (22)	%55 (16)
2	%25 (18)	%26 (11)	%24 (7)
3	%21 (15)	%21 (9)	%21 (6)
FIGO evresi			
I	%66 (47)	%67 (28)	%66 (19)
II	% 8 (6)	%7 (3)	%10 (3)
III	%25 (18)	%26 (11)	%24 (7)
IV	0	0	0
Uterus tümörünün derecesi			
1	-	-	%52 (15)
2	-	-	%41 (12)
3	-	-	%7 (2)
Uterus tümörünün yayılımı			
Endometriuma sınırlı	-	-	%31 (9)
Myometrium iç yarısına invaze	-	-	%52 (15)
Myometrium dış yarısına invaze	-	-	%17 (5)
Tümörü infiltre eden lenfositler (TIL)			
Over tümöründe	%13 (9)	%14 (6)	%10 (3)
Uterus tümöründe	-	-	%28 (8)
Peritümöral lenfositler (PTL)			
Over tümöründe	%3 (2)	%2 (1)	%3 (1)
Uterus tümöründe	-	-	%34 (10)
Anormal MMR proteini			
Over tümöründe	%10 (7)	%5 (2)	%17 (5)
Uterus tümöründe*	-	-	% 22 (5)
Tümörlü sağkalım	%6 (4)	%5 (2)	%7 (2)
Ölüm	%18 (13)	%24(10)	%10 (3)

*: Uterus tümörlü 29 olgunun 23 tanesine ait bloklara ulaşılabildi. MMR immunhistokimyası uygulanan uterus tümörlü olgu sayısı=23.

Altmış olguya (%85) salpingo-ooferektomi ve histerektomi uygulanmış olup, bu 60 olgunun 55'ine lenf nodu örnekleme de yapılmıştır. Kalan 11 olguya (%15) histerektomi olmadan salpingo-ooferektomi uygulanmış ve bunlardan da sekizine lenf nodu örnekleme yapılmıştır. Elli iki olguya (%73) kemoterapi verilmiş, dokuz olgu da (%13) kemoterapiye ek olarak radyoterapi almıştır. Hastaların takip süreleri ortalama 41 aydır (1-224 ay arasında). Elli dört olgu (%76) hastalık bulgusu olmadan yaşamını sürdürmekte, dört olgu (%6) nüks bulgusu göstermekte iken, 13 olgu (%18) ölmüştür (Tablo 6).

Tablo 6: Overin endometrioid adenokarsinomlu olgularda tedavi ve klinik gidiş

	Tüm olgular (n:71)	Sadece over tümörü olanlar (n:42)	Eş zamanlı over ve uterus tümörü olanlar (n:29)
Sadece BSO	3	3	0
TAH+BSO	5	3	2
TAH+BSO+LND	52	25	27
BSO+LND	6	6	0
TAH+USO+LND	3	3	0
USO+LND	2	2	0
Sadece kemoterapi	43	30	13
Kemoterapi+RT	9	2	7
Takip süresi (ortalama ay)	41	38.3	43.7
Hastalıksız sağkalım	54	30	24
Hastalıklı sağkalım	4	2	2
Ölüm	13	10	3

BSO:Bilateral salpingoooferektomi, TAH:Total abdominal histerektomi, LND:Lenf nodu diseksiyonu, USO: Unilateral salpingoooferektomi, RT:Radyoterapi.

II- MMR protein durumunun varsayılan morfolojik belirleyicileri

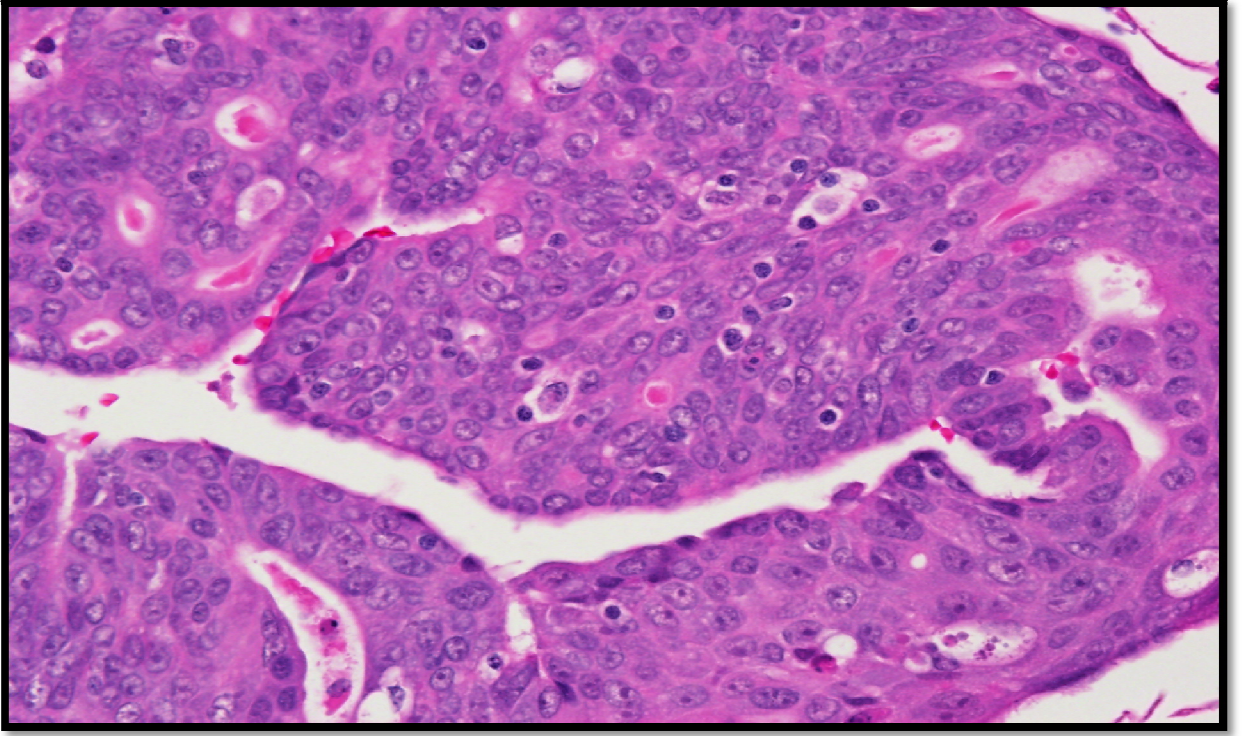
Tüm over tümörlerinin dokuzunda (%13) TIL (Resim 2) saptandı (Tablo 7). Bunlardan altısı sadece over tümörlü, üçü ise eş zamanlı uterus tümörlü olgulardı. Bu üç eş

zamanlı uterus tümörlü olgunun ikisinde uterus tümöründe de TIL saptandı. Over tümörlerinin ikisinde (%3) PTL (Resim 3) vardı. Bu iki olgudan biri sadece over tümörlü, diğeri eş zamanlı uterus tümörlü olguydu ve uterus tümöründe PTL saptanmadı. Elli yaş altı ile 50 ve üstü yaştaki hastalar karşılaştırıldığında TIL ya da PTL insidansı açısından istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 8). Over tümörlerinden hiç birinde dediferansiye komponent izlenmedi.

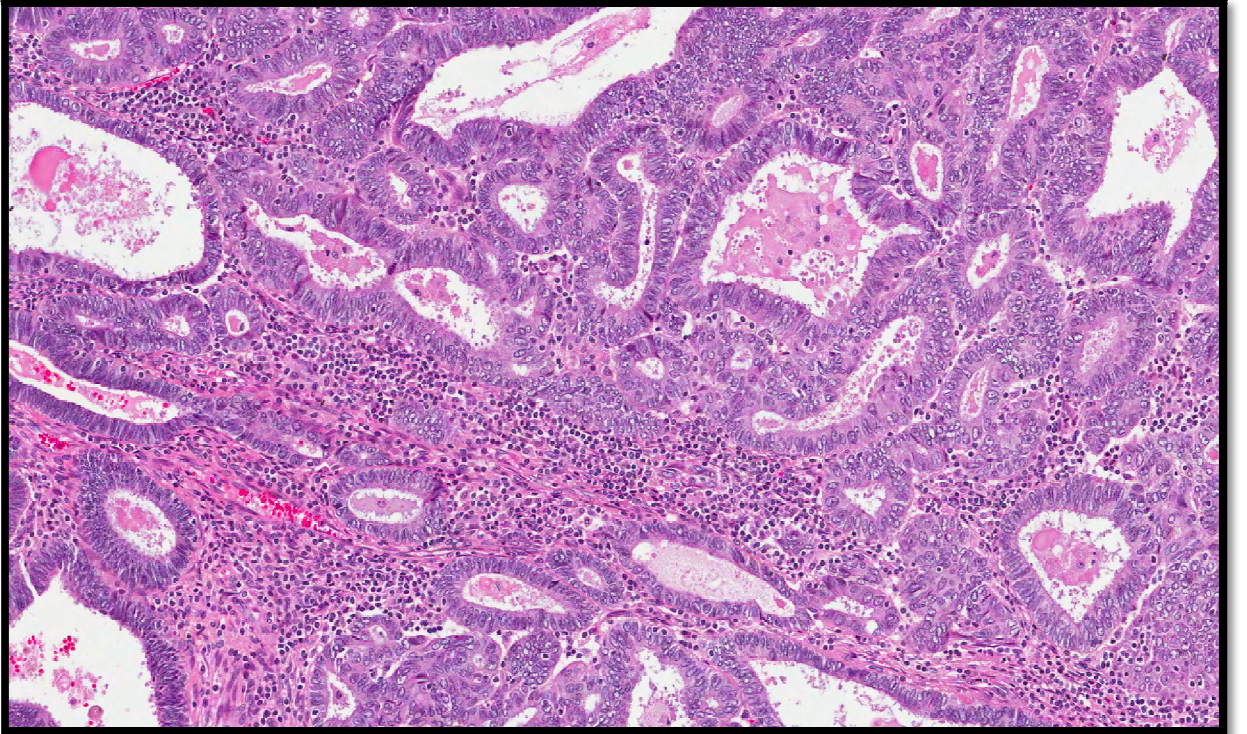
Benzer şekilde; TIL ya da PTL; tek taraflı, tümör nekrozu içeren, non-papiller morfoloji gösteren, derece 1 ve FIGO evre 1 olgularda daha yüksek oranda görülmekle birlikte, hiç biri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Endometriozis, adenofibromatöz zemin veya destrüktif ovaryan stromal invazyon varlığı gibi bulgular da TIL ya da PTL varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermedi.

Eş zamanlı uterus tümörlü 29 olgunun, sekizinde (%28) TIL izlenirken, bunlardan sadece ikisinde eşlik eden over tümöründe de TIL saptandı. On (%34) olguda ise PTL gözlendi ve bunlardan hiçbirinde eşlik eden over tümöründe PTL saptanmadı. Over tümörlerine benzer şekilde, uterus tümörlerinde de TIL ve PTL insidansı hasta yaşı ile ilişkili değildi (Tablo 8). Uterus tümörlerinden hiç birinde dediferansiye komponent ya da alt uterin segment yerleşimi izlenmedi.

Tüm olguların %28'inde overde, %18'inde over dışında endometriozis izlendi. Tüm olguların %59'unda adenofibromatöz zemin saptanırken, olguların %11'inde ovaryan endometriozis ve adenofibromatöz zemin birlikte gözlendi. Eşlik eden uterus tümörü olan ve olmayan olgular arasında, ovaryan endometriozis insidansı açısından fark bulunmadı. Ancak over dışı endometriozis, eşlik eden uterus tümörü olmayan olgular arasında biraz daha yaygın olarak saptandı (%24'e %10) (Tablo 5). Ovaryan endometriozis TIL içeren over tümörlerinin %50'sinde saptanırken, endometriozis saptanan over tümörlü olguların 1/3'ünde TIL izlendi. Ovaryan endometriozis saptanan 20 olgunun dördünde (%20) endometriozis odakları içerisinde intra-epitelyal lenfositler dikkati çekti. Endometriozis odakları içerisindeki lenfositlerin yoğunluğu ile komşu karsinom alanındaki TIL yoğunluğu benzerdi. Buna karşın, hiçbir olguda adenofibromatöz komponent içerisinde intra-epitelyal lenfosit varlığı gözlenmedi.



Resim 2: Overin EAK'unda TIL varlığı (H&E, x40).



Resim 3: Overin EAK'unda PTL varlığı (H&E, x10).

Tablo 7: Over Tümörlerinde Morfolojik Bulgular ile MMR Protein Durumu Arasındaki İlişki

	Normal MMR (n=64)	Anormal MMR (n=7)	p-değeri<0.05
Tümörü infiltre eden lenfositler			
Var	8	1	Hayır
Yok	56	6	
Peritümöral lenfositler			
Var	2	0	Hayır
Yok	62	7	
Tümör derecesi			
3	14	1	Hayır
2	15	3	
1	35	3	
FIGO evresi			
I	40	7	Hayır
II	6	0	
III	18	0	
IV	0	0	
Bilateral tümör			
Var	15	1	Hayır
Yok	49	6	
Ovaryan endometriozis			
Var	17	1	Hayır
Yok	47	6	
Adenofibromatöz zemin			
Var	41	1	Evet,
Yok	23	6	(p=0.016)
Nekroz			
Var	54	7	Hayır
Yok	10	0	
Lenfovasküler invazyon			
Var	3	0	Hayır
Yok	61	7	
Desmoplastik stroma			
Var	27	1	Hayır
Yok	37	6	
Destruktif stromal invazyon			
Var	19	1	Hayır
Yok	45	6	
Metaplastik değişiklikler *			
Var	49	6	Hayır
Yok	15	1	
Psammom Cisimleri			
Var	6	1	Hayır
Yok	58	6	
Yaş <50			
Evet	29	4	Hayır
Hayır	35	3	
Ölüm			
Evet	12	1	Hayır
Hayır	52	6	

*Metaplastik değişiklikler: Skuamöz, silialı, müsinöz, sekretuar, eozinofilik metaplazi

Tablo 8: Hasta Yaşı ile Tümör Karakteristikleri Arasındaki İlişki

	Yaş 50'nin altı (n=33)	Yaş 50 ve üzeri (n=38)	p≤0.05
Over tümöründe			
Tümörü infiltre eden lenfositler	%15 (5/33)	%11 (4/38)	Hayır
Peritümoral lenfositler	%3 (1/33)	%3 (1/38)	Hayır
Anormal MMR	%12 (4/33)	%8 (3/38)	Hayır
Eşlik eden uterus tümöründe	%52 (17/33)	%32 (12/38)	Hayır
Tümörü infiltre eden lenfositler	%29 (5/17)	%25 (3/12)	Hayır
Peritümoral lenfositler	%41 (7/17)	%25 (3/12)	Hayır
Anormal MMR*	%25 (3/12)	%18 (2/11)	Hayır
Klinik gidiş			
Hastalıklı sağkalım	%6 (2/33)	%5 (2/38)	Hayır
Ölüm	%9 (3/33)	%26 (10/38)	Hayır

*: Uterus tümürlü 29 olgunun 23 tanesine ait bloklara ulaşılabildi. MMR immunhistokimyası uygulanan uterus tümürlü olgu sayısı=23.

III- MMR Protein İmmunhistokimyası

Doku mikroyarray bloklarından hazırlanan kesitlere immunhistokimya uygulanması sonucu MMR protein durumu, tüm olguların 59'unda (%83) normal, 12'sinde (%17) anormal olarak saptandı. En yaygın anormallik; altı olguda (%50) saptanan MLH-1 (Resim 4a-4b) ve PMS-2'nin (Resim 5a-5b) birlikte kaybı iken, bunu dört olgu ile tek başına MSH-6 (Resim 6a-6b) kaybı, bir olgu ile MSH-2 (Resim 7a-7b) ve MSH-6'nın birlikte kaybı ve bir olgu ile tek başına PMS-2 kaybı izledi. Tek başına MLH-1 ya da tek başına MSH-2 kaybı gösteren olgu yoktu. Anormal olarak değerlendirilen tüm olgularda internal kontrol pozitifliği.

Doku mikroyarray tekniği ile anormal MMR protein durumu saptanan 12 olguya ait birer tümürlü bloktan kesit hazırlanarak tekrar immunhistokimya uygulandı ve bu sağlama işlemi sonrası yedi olguda anormal MMR durumu doğrulandı. Bu yedi olgudan beşinde MLH-1 ve PMS-2'nin birlikte kaybı, birinde MSH-2 ve MSH-6'nın

birlikte kaybı ve birinde de tek başına PMS-2 kaybı saptandı. Sonuç olarak; çalışmamızda overin EAK'larında anormal MMR protein durumunun genel insidansı %10 (7/71) olarak bulundu.

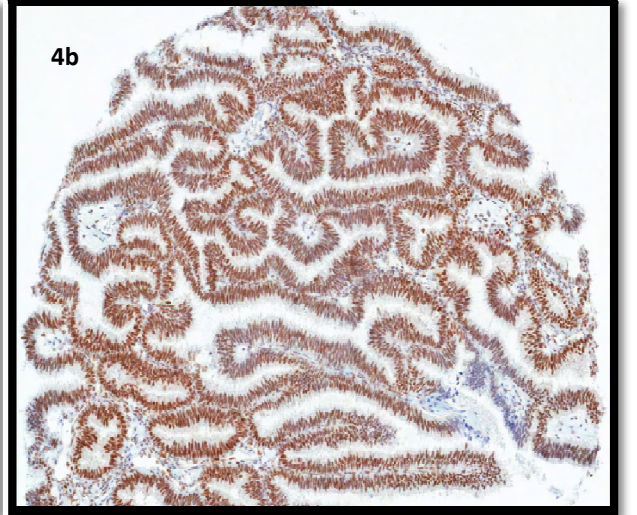
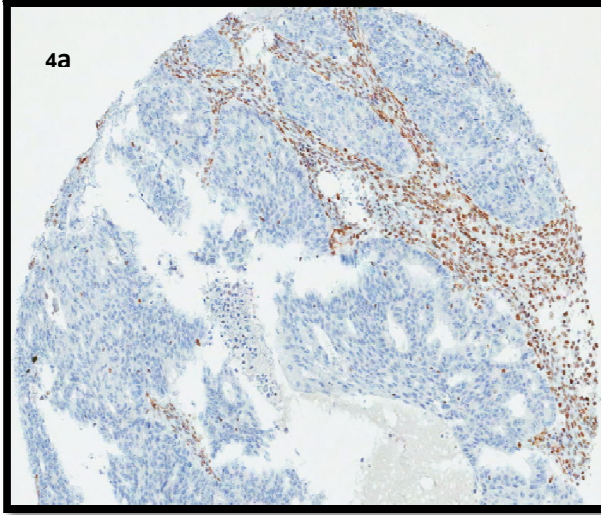
Tümörlü bloktan kesit hazırlanarak tekrar boyanan ve bu şekilde MMR protein durumunun normal olduğu gösterilen beş olguya ait kesitlerde, MMR protein ekspresyonunun heterojen dağılım gösterdiği, punch korların alındığı alan çevresinde de boyanma olmadığı, ancak kesitlerin diğer alanlarında, dağılmış, yamalı boyanma gösteren odaklarda pozitif tümör hücreleri olduğu dikkati çekti.

Anormal MMR protein durumuna sahip yedi over tümörü endometrial patolojiler yönünden değerlendirildiğinde, beşine eş zamanlı uterus tümörü eşlik ediyorken, biri atipik endometrial hiperplazi ve biri de benign endometriuma sahipti. Yirmi dokuz adet eş zamanlı uterus tümörünün 23 tanesinin bloklarına ulaşılabilirdi ve bu 23 olgunun beşinde (%22) hem TMA tekniği hem de ardından yapılan tüm kesit boyama işlemi ile anormal MMR protein durumu saptandı. Bu beş olgunun ikisinde MLH-1 ve PMS-2'nin birlikte kaybı, birinde MSH-6 ve PMS-2'nin birlikte kaybı, birinde MSH-2 ve MSH-6'nın birlikte kaybı ve birinde de tek başına PMS-2 kaybı izlendi. Bu beş olgunun beşinde de eşlik eden over tümörlerinde en az bir proteinde defekt saptanarak anormal MMR protein durumu gösterildi (Tablo 9).

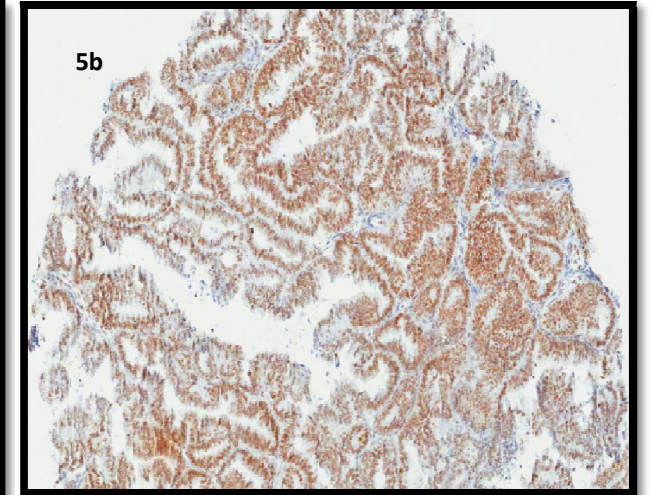
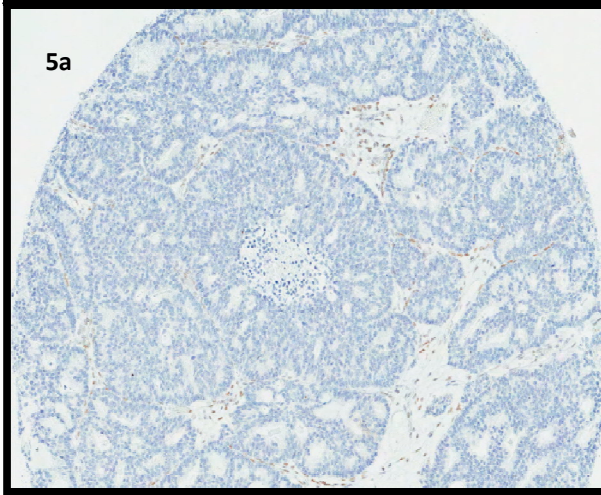
Tablo 9: Spesifik MMR Protein Anomalileri ile Klinikopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki

Hasta Sayısı	Over tümöründe protein kaybı	Uterus tümöründe protein kaybı	Yaş <50	Overde TIL	Overde PTL	Erken Evre*	Ölüm
24	Yok (normal)	Yok (normal)	14 (%58)	2 (%8)	1 (%4)	14 (%58)	2 (%8)
2	MLH1 ve PMS2	MLH1 ve PMS2	1 (%50)	1 (%50)	0	2 (%100)	0
1	MLH1 ve PMS2	PMS2	0	0	0	1 (%100)	0
1	PMS2	PMS2 ve MSH6	1 (%100)	0	0	1 (%100)	0
1	MSH2 ve MSH6	MSH2 ve MSH6	1 (%100)	0	0	1 (%100)	1 (%100)
40	Yok (normal)	Uterus tümörü yok	15 (%38)	6 (%15)	1 (%3)	26 (%65)	10 (%25)
2	MLH1 ve PMS2	Uterus tümörü yok	1 (%50)	0	0	1 (%50)	0

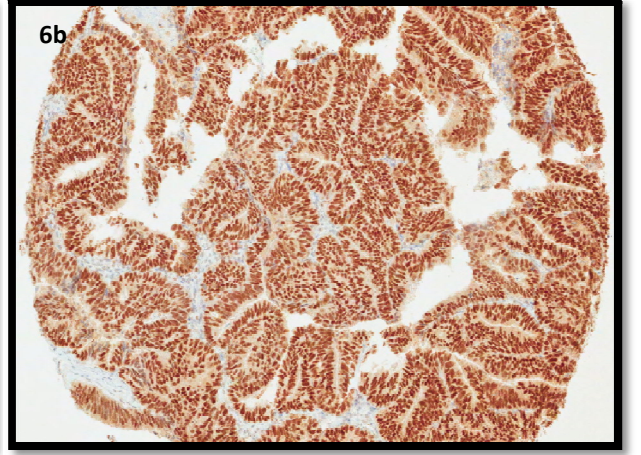
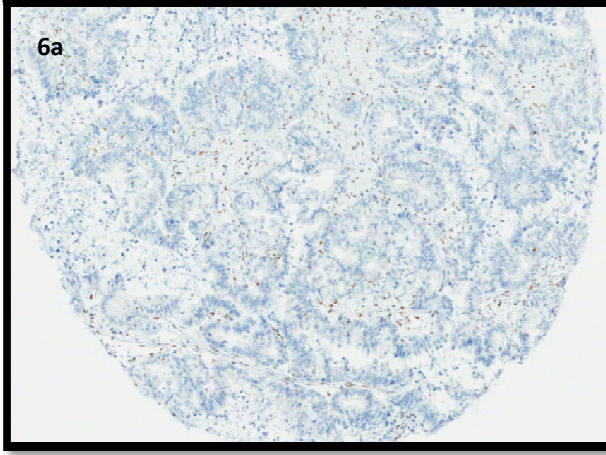
NOT: Uterus tümöründe anormal MMR proteini içerip, over tümöründe MMR protein durumu normal olan olgu yoktu. * Erken evre= FIGO IA, IB ya da IC.



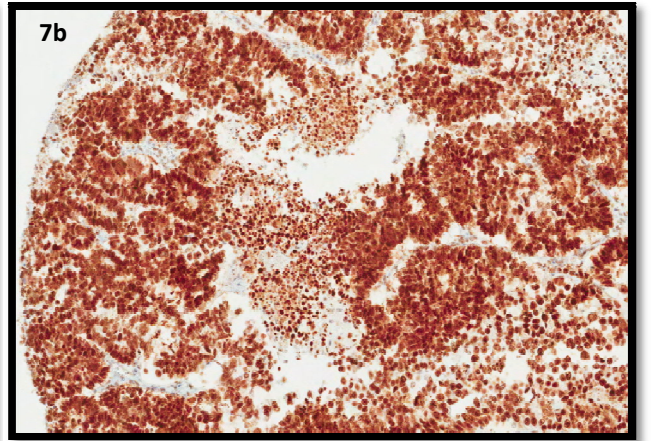
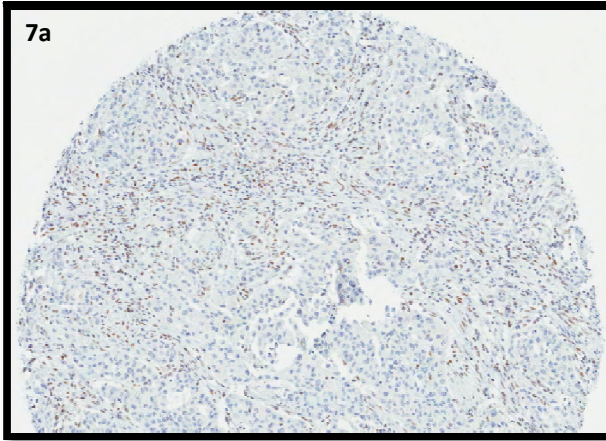
Resim 4: MLH-1 immunhistokimyası. 4a: Tümör hücrelerinde MLH-1 kaybı, pozitif iç kontrol ile birlikte (H&E,x8), 4b: Tümör hücrelerinde MLH-1 intakt (H&E,x8).



Resim 5: PMS-2 immunhistokimyası. 5a: Tümör hücrelerinde PMS-2 kaybı, pozitif iç kontrol ile birlikte (H&E,x8), 5b: Tümör hücrelerinde PMS-2 intakt (H&E,x8).



Resim 6: MSH-6 immunhistokimyası. 6a: Tümör hücrelerinde MSH-6 kaybı, pozitif iç kontrol ile birlikte (H&E,x8), 6b: Tümör hücrelerinde MSH-6 intakt (H&E,x8).



Resim 7: MSH-2 immunhistokimyası. 7a: Tümör hücrelerinde MSH-2 kaybı, pozitif iç kontrol ile birlikte (H&E,x8), 7b: Tümör hücrelerinde MSH-2 intakt (H&E,x8).

IV- Morfolojik Bulgular ile MMR Protein İmmunhistokimyası Arasındaki İlişki

Çalışmamızda; over tümörlü olgularda, MSI ile ilişkili olduğu varsayılan morfolojik belirleyiciler ile MMR protein durumu arasında korelasyon olmadığı saptandı. Over tümöründe anormal MMR protein durumu saptanan yedi olgudan yalnızca birinde (%14) TIL/PTL saptanırken, TIL/PTL içeren 11 over tümöründen yalnızca birinde (%9) anormal MMR protein durumu saptandı. Anormal MMR protein durumu ile tümör derecesi, tümör nekrozu, papiller morfoloji, destrüktif stromal invazyon, ovaryan endometriozis ya da adenofibromatöz zemin varlığı gibi morfolojik değişkenler arasında istatistiksel ilişki izlenmedi.

Anormal MMR protein durumu saptanan beş eş zamanlı uterus tümöründen üçünde (%60) TIL/PTL saptandı. TIL/PTL içeren toplam 10 adet eş zamanlı uterus tümöründen sekizinin bloklarına ulaşılabilirdi ve bu sekiz olgudan yalnızca üçünde (%37.5) anormal MMR durumu izlendi.

Endometriozis odağı içerisinde intra-epitelyal lenfositler içeren dört over tümörlü olgunun üçü normal MMR proteinlerine sahipken, birinde anormal MMR protein durumu saptandı.

V- MMR Protein Durumunun Klinik Anlamı

Klinik takip süreci boyunca 13 (%18) olgu hastalığa bağlı sebepler ile öldü. Bu olguların, yaşam süreleri tanı anından itibaren en az üç, en çok 139.7 aydı (median: 27.1). MMR proteinleri; bu 13 olgunun 12'sinde (%92) normal, birinde (%8) anormal olarak saptandı. Bu bir olguda MSH2-MSH6 defekti mevcuttu ve bu olgunun yaşam süresi tanı anından itibaren 139.7 aydı. Anormal MMR protein durumuna sahip yedi over tümörünün altısı (%85.7) hastalık bulgusu göstermeden yaşamını sürdürmektedir. Bu altı olgunun klinik takip süreleri en az 1.6 ay, en çok 69 aydır (median: 21.2).

TARTIŞMA

Lynch Sendromlu kadınlarda; en sık görülen kanser türleri; yaşamboyu riski %60-80 olan kolorektal kanser ile %40-60 olan endometrial kanserdir. Etkilenen kadınlarda, her iki kanser de hemen hemen eşit sıklıkta ilk bulgu verebilir (12). Olguların %30'undan fazlasında, farklı bir primer lokalizasyondan gelişen eş zamanlı/metakron tümörler görülür (12,71,72). Kolorektal ve endometrial kanserler dışında, sıklıkları göreceli olarak daha az olmakla birlikte, Lynch Sendromu ile ilişkili olduğu düşünülen başka tümör tipleri de bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, toplam 261 aileye mensup, 6000'in üzerinde üyenin takip edildiği, dört büyük Lynch Sendromu kayıt sisteminden elde edilen havuz veri tabanına göre; over kanseri için yaşam boyu risk %6.7 bulunmuştur. Benzer risk oranı üriner sistem kanserleri için de saptanmıştır (14). Beyin, ince barsak, mide, bilier trakt ve meme kanserleri de daha az oranda görülmektedir. Daha kısıtlı olgu sayıları ile yapılan çalışmalarda over kanseri için riskin %12'ye kadar çıktığı gösterilmiştir (6). Bu riskler temel alınarak, Lynch Sendromu olduğu bilinen olgularda kanser önleme stratejileri (tarama ve erken teşhis) geliştirilmiştir. Yeni geliştirilen bu stratejiler, kolorektal, endometrial ve üriner sistem kanserlerine odaklanmaktadır. Bu olgularda, profilaktik ooferektominin yeri ve önemi tam olarak bilinmemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde son zamanlarda endometrial ya da kolorektal karsinom ile ortaya çıkan olgular arasından bir takım klinik ve patolojik kriterler ışığında seçilen olgulara Lynch Sendromu açısından tarama yapılmaya başlanmıştır. Tümörlerinde immunhistokimyasal olarak MMR protein kaybı ya da MSI gösteren olgulara, germline mutasyon analizini de içeren genetik değerlendirme önerilmektedir. Tümörlerde izlenebilecek bazı morfolojik belirleyiciler, hangi kolorektal ve endometrial kanserlere, MMR protein durumu ya da MSI açısından test yapılması gerektiğine rehberlik etmek üzere kullanılabilir. Endometrial kanserlerde bu morfolojik belirleyiciler; TIL, PTL, dediferansiye histoloji, alt uterin segment yerleşimi ve ovaryan berrak hücreli karsinom ile ilişki olarak bilinmektedir. Bu morfolojik belirleyicilerin, over kanserli olguları taramada da kullanılıp kullanılamayacağı henüz araştırılmamıştır.

Literatürde Lynch Sendromu ilişkili over kanserleri ile ilgili sınırlı miktarda veri bulunmaktadır (6-14). Bu çalışmalarda hasta popülasyonlarını belirlerken,

belgelenmiş MMR germline mutasyon varlığı, klinik kriterler (Bethesda kriterleri gibi), anormal MMR protein immunofenotipi, MSI ya da bunlardan bazılarının kombinasyonu gibi birbirinden oldukça farklılık gösteren kriterler kullanılmıştır. Yine bu çalışmalarda, kullanılan patolojik veriler de değişkenlik göstermekte olup, çalışmaların bir kısmında patolojik verilere hiç yer verilmezken (7,8,11,12,14), bir kısmında ise ilk patoloji raporunda yer alan patolojik verilerle sınırlı kalmıştır (6,9,13).

80 olguluk, Lynch Sendromu ilişkili over kanserleri ile ilgili yapılmış en geniş çalışmalardan birinde, Watson ve arkadaşları, bu tümörlerin, tanı anındaki yaş, histolojik tip ve evre olmak üzere üç özellikleri ile farklılık gösterdiğini ortaya koymuşlardır (13). Çalışmalarında; olguların 1/3'ünün 40 yaş altında, yarısının ise 40-50 yaş arasında olduğunu, hasta populasyonlarında EAK oranının genel populasyonun 2 katı olduğunu, yine genel populasyonun aksine bu Lynch Sendromu kohort grubunda kanserlerin çoğunun erken evrede olduğunu saptamışlardır. Lynch Sendromu ilişkili over kanserli 26 olguluk bir başka çalışmada, Crijnen ve arkadaşları da genel populasyon ile karşılaştırıldığında, bu olgu grubunda EAK ve erken evre kanserin benzer oranlarda artmış olduğunu bulmuşlardır (9). Brown ve arkadaşları tarafından da, 24 olguluk başka bir çalışmada erken yaş ile anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (8). Bu çalışmalar, over kanseri tanısı alan tüm olgular içinde, hangi olgulara Lynch Sendromu açısından tarama yapılması gerektiğini belirlemede, endometrioid histoloji ve erken yaş gibi özelliklerin tetik noktalar olabileceğini ortaya atmışlardır.

Over kanserli kadınlardaki MMR proteini immünekspresyon durumu ve MSI durumuna odaklanan çalışmaların bir kısmında, tümör morfolojisinin de tarama kriteri olarak potansiyel bir rolü olabileceği öne sürülmüştür. Tümör tipi ayrımı yapılmadan seçilmiş over kanserli olgular ile yapılan çalışmalarda, anormal MMR protein durumu insidansı %2.1 ile %10 arasında değişmektedir (18-23). Üç çalışmada, anormal MMR protein ya da MSI durumuna sahip over kanserleri arasında en sık histolojik alt türlerin endometrioid ve berrak hücreli karsinom olduğu saptanırken, bu üç çalışmanın hiç birinde seröz karsinomlarda anormallik bildirilmemiştir (18,19,21). Yalnızca MSH-6 immunoekspresyonunu değerlendiren başka bir çalışmada, Zhai ve

arkadaşları tarafından da, anormal MMR proteini saptanan tümörler arasında, en sık olarak endometrioid ve berrak hücreli alt türlerin görüldüğü saptanmıştır (23). Endometrioid tip over kanseri ile sınırlı çalışmalarda; MSI-H ya da anormal MMR protein ekspresyonu oranları %14-%20 olarak bildirilmektedir (25,26). Berrak hücreli over karsinomları ile sınırlı çalışmalarda ise bu oranlar %6 ile %37.5 arasında değişmektedir (24,25,27). Gras ve arkadaşları, endometrioid ve berrak hücreli over karsinomlu olgulardan oluşan çalışma gruplarında, MSI-H oranını %12.5 olarak saptamışlar ancak her bir alt türün MSI ile ilişkisi hakkında ayrıntılı bilgi vermemişlerdir (73). Buna karşılık, anormal MMR proteinleri ya da MSI ile tümör alt türleri arasındaki ilişkiyi araştıran üç çalışmada, istatistiksel doğruluk açısından sınırlı olgu sayıları göz önünde bulundurulmalıdır (20,22,74).

Genel olarak, bu literatür bilgileri, genç yaş ve aile öyküsü ile birlikte over karsinomunun tipinin (endometrioid ya da berrak hücreli) de tarama kriteri olarak yararlı bir değişken olabileceğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, bugüne kadarki hiçbir çalışmada, over kanserlerinde tümör tipine ek olarak MMR/MSI durumu ile korelasyon gösterebilecek başka morfolojik belirleyicilerin varlığı araştırılmamıştır. Endometrial karsinomlarda MMR/MSI durumu ile tümör morfolojisi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (22,70,75,76). Klinik kriterler, tümör morfolojisi, MMR/MSI durumu ile ilgili verilerin kombinasyonları, uterus karsinomlu kadınlarda Lynch Sendromu için önerilen tarama algoritmalarında yer almaya başlamıştır (76-78). Tek başına morfolojik belirleyiciler kullanıldığında, MSI için duyarlılığın %85'lere ulaştığını bildiren yayınlar mevcuttur (70). Bizim çalışmamız, over kanserlerinde de, bilinen ya da farklı herhangi bir morfolojik belirleyici ile MMR/MSI durumu arasında aynı ilişkinin olup olmadığını değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır. Bu amaçla tümör alt türü olarak endometrioid tip adenokarsinomlar seçilmiştir. Çalışmamızda tümör tipi sadece EAK'lar ile sınırlı tutularak homojen bir olgu grubu sağlanması ve literatürde konu ile ilgili yapılmış diğer çalışmalarda (26) problem yaratan, tümör biyolojisi ve davranışındaki potansiyel heterojenitenin en aza indirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda %10 olarak saptanan anormal MMR protein insidansı, endometrioid tip overyan adenokarsinomlarla sınırlı tutulan diğer çalışmalarda saptanan oranlara

yakındır (25,26). Diğer birkaç çalışmada, tümör tipi ile MMR/MSI durumu arasında ilişki gösterilememiş olup, bunun sebebi; tümörlerin sınıflandırılmasındaki tanısal varyasyonlar olabilir (20,22,74). Çalışmamıza dahil edilen olgular, kesin ve titiz kriterler ile belirlenmiş olup, orjinal patoloji raporunda EAK olarak sınıflanmış olguların yaklaşık %10'u, mikroskopik yeniden değerlendirme sonrası seröz karsinom olarak kabul edilip çalışma dışı bırakılmıştır. Buna rağmen, tümörlerde anormal MMR protein durumunun insidansı karşılaştırılırken, bunun çalışılan hasta popülasyonuna bağımlı olduğu unutulmamalıdır. Bizim çalışmamızda, kişisel öykü ya da aile öyküsü ve hasta yaşı çalışmaya dahil etme kriterleri arasında kullanılmamıştır. Buna karşılık; yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Garg ve arkadaşları, MMR testi için çok sıkı klinik ve patolojik kriterlere göre seçilen primer uterus karsinomları arasında anormal MMR protein oranını %45 olarak saptarken, daha genç kadınlarda bu insidansı yaklaşık %30 olarak bulmuşlardır (76). Bizim çalışmamızda yaş ve MMR protein durumu arasında ilişki bulunmamış olup, bu gözlem olgu sayısının sınırlı olmasına bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir.

Over karsinomlarında TIL/PTL gibi bulguları değerlendiren başka bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda; değerlendirdiğimiz over EAK'larındaki TIL/PTL insidansı, uterus karsinomlarında bildirilenden çok daha düşük olarak saptanmıştır. Shia ve arkadaşları, tümör tipi sınırlaması olmayan uterus karsinomlarında, median TIL sayısını, MSI-H olmayan tümörlerde 60/10BBA, MSI-H olan tümörlerde ise 94.5/10BBA olarak saptamışlardır (70). Benzer şekilde, Walsh ve arkadaşları, artmış TIL varlığının, Lynch Sendromu ile ilişkili uterus karsinomlarında %68, sporadik uterus karsinomlarında ise %34 olduğunu bildirmişlerdir (78). Buna karşılık, bizim çalışmamızda, uterus kanserlerinde yapılan çalışmalardaki morfolojik kriterler kullanılarak, 10BBA'nda 40'dan fazla TIL sayısı, over EAK'u olgularımızın yalnızca %13'ünde saptanmıştır. Uterus kanserlerinde yapılan farklı bir çalışmada PTL insidansı %38 bulunurken (70), bizim çalışmamızda over EAK'larında bu oran yalnızca %3 olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda, örnek büyüklüğü istatistiksel anlamlılık için yeterince büyük olmamakla birlikte; eşlik eden uterus karsinomu olan ve olmayan over kanserli olgular arasında TIL ya da PTL insidansı açısından fark saptanmamıştır. MMR protein durumu ile varsayılan morfolojik belirleyiciler arasında ilişki gözlemlenmemiştir. Çalışmamızda; anormal MMR proteinine sahip olgulardan

yalnızca birinde TIL varlığı saptanmış ve hiçbirinde PTL saptanmamış olması, Lynch Sendromu ilişkili endometrioid tip over adenokarsinomlarının, uterusun EAK'larından daha farklı patobiyolojik özelliklere sahip olduğunu düşündürmektedir. Anormal MMR proteini varlığı ile, daha önce bildirilen morfolojik belirleyiciler haricinde, çalışmamızda ek olarak değerlendirilen; tümör büyüme paternleri (villoglandüler, papiller, sertoliform, ya da garland patern vb), invazyon paternleri (ekspansil tip, destrüktif stromal tip ya da lenfovasküler tip vb), skuamöz metaplazi, adenofibromatöz zemin, endometriozis, nekroz tipleri (kirli ya da segmental tip vb), mitoz sayısı, derece ve evre gibi morfolojik değişkenler arasında da herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Elde edilen bu veriler ışığında; overin EAK'larında MMR protein durumu için taramada tümör morfolojisinin yararlı bir kriter olmadığı ortaya çıkmaktadır.

MMR durumu ile overin EAK'ları için potansiyel prekürsörler olan endometriozis ve adenofibromatöz zemin arasında belirgin bir ilişki gözlemlenmemiştir. TIL içeren tümörlerin adenofibromatöz komponentlerinde intra-epitelyal lenfosit rastlanmamıştır. Benzer şekilde, TIL içeren ve tümör ile ilişkili ovaryan endometriozis saptanan olguların çoğunda, endometriozis alanlarında intra-epitelyal lenfosit gözlenmemiştir. Literatürde; ovaryan endometriozis ile buna komşu over EAK'u arasındaki ilişki, pek çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (62,79-82). Bazı tümörlerde, endometriozis ile adenokarsinom alanları arasında direkt bir morfolojik geçişin gözlenmesi; EAK'ların ovaryan endometriozisin malign transformasyonu sonucu gelişiyor olabileceği teorisinin ortaya atılmasına sebep olmuştur. Bizim çalışmamızda elde edilen verilere göre; overin EAK'larında saptanabilen bir bulgu olan TIL, komşu endometriozis alanlarında sık rastlanan bir bulgu değildir. Yine de, endometriozise sahip kadınlarda, endometriozis alanlarında intra-epitelyal lenfosit saptanmasının adenokarsinom gelişimi açısından risk taşıyıp taşımadığının araştırılması faydalı bilgiler açığa çıkarabilir.

Çalışmamızda, TMA bloklarından hazırlanan kesitlere uygulanan immunhistokimya işlemi sonrası 12 olguda MMR proteinlerinden en az birinde kayıp saptanırken, bu 12 olguya klasik tüm kesit boyama işlemi ile tekrar immunhistokimya uygulanması sonucu bu sayı yediye düşmüştür. Bu düşüşün sebebi, MMR protein

ekspresyonunun heterojen dağılım göstermesi ve herhangi bir tümör hücresindeki ekspresyonun o belirleyicinin pozitif olarak kabul edilmesine yetmesidir. Literatürde MMR protein immunhistokimyası açısından, TMA yöntemi ile klasik tüm kesit boyama yöntemlerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamakla birlikte, bizim çalışmamızda ortaya çıkan bulgular ışığında, TMA yönteminin, MMR antikorları için negatifliği kesin olarak ortaya koymaya tek başına yeterli olmayabileceği, daha doğru ve güvenilir sonuç için en azından klasik tüm kesit boyama işlemi ile tekrar doğrulama gerekeceği sonucu ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamız, uterus karsinomlarında MMR protein defektlerinin morfolojik belirleyicileri olarak bildirilen bulguların, over karsinomlarında geçerli olmayabileceğini göstermiştir. Uterus karsinomlarında MMR protein durumu tayini ve olası bir Lynch Sendromu ile ilişki açısından ileri tetkik gerektiren olguları saptamada TIL/PTL faydalı morfolojik belirleyici iken, bizim çalışmamızda bu morfolojik özelliği gösteren over tümörü olgularından yalnızca birinde MMR proteinleri anormal olarak saptanmıştır. Ayrıca, uterus karsinomlarında görülenin aksine, bizim çalışmamızda over tümürlü olgularda hasta yaşı ile MMR protein durumunun morfolojik ve immunhistokimyasal belirleyicileri arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda, anormal MMR proteini varlığı ile klinik gidiş arasında ilişki saptanmamıştır. Takip sırasında ölen olguların çoğu normal MMR proteinlerine sahip hastalar iken, anormal MMR proteinine sahip olguların büyük kısmı da nüks bulgusu olmadan yaşamlarını sürdürmektedir, ancak bu veriler değerlendirilirken sınırlı takip süreleri göz önünde bulundurulmalıdır. MMR protein durumunun, overin EAK'larında prognostik değeri yok gibi görünmekle birlikte, bu bilgi, cerrahi tedavi kararı verilirken faydalı olabilir. Çalışmamızdaki anormal MMR proteinine sahip olguların yaklaşık yarısında eşlik eden uterus kanseri bulunmaktadır. Bu duruma göre, histerektomi eklenmeden yalnızca salpingo-ooferektomi uygulanan olgularda, over karsinomunda anormal MMR proteini saptanmasının, potansiyel endometrial tümör varlığı açısından daha ileri araştırma için uyarıcı bir faktör olabileceği öne sürülebilir. Aynı şekilde, normal MMR proteini saptanması da endometrium açısından daha ileri tetkike gerek olmadığını gösterebilir. Anormal MMR proteini saptanması halinde, bu olgulara profilaktik histerektomi yapılması gereği gündeme gelebilir. Ancak bu iddianın

desteklenmesi için daha fazla sayıda ve daha çok olgu sayısı içeren çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda veriler yorumlanırken, istatistiksel ilişki saptanamamasının sınırlı olgu sayısına bağlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak; çalışmamızda, overin EAK'larının bir kısmında anormal MMR proteini varlığı gösterilmiş olmakla birlikte, MMR protein durumu ile ilişkisi gösterilebilen herhangi bir morfolojik belirleyici bulunmamıştır. Bu nedenle, uterus kanserli olgularda, Lynch Sendromu için çeşitli morfolojik belirleyicileri kriter olarak kullanan tarama algoritmaları, over kanserli olgular için uygun olmayabilir. Çalışmamızda elde edilen verilere göre, over kanserli olgularda Lynch Sendromu açısından risk miktarını tanımlamak ve tanısal algoritmik yaklaşım oluşturmak için yeni geliştirilecek stratejilerde, uterus karsinomlu olgularda uygulanan yaklaşımdan farklı olarak, hasta yaşı ya da tümör morfolojisi gibi kriterlerden çok, klinik bilgiler ve MMR/MSI için yapılacak biyobelirleyici tetkik sonuçlarının yer alması gerektiği sonucu ortaya çıkmaktadır.

SONUÇLAR

1. Over EAK'lu olguların yaklaşık 1/10'unda MMR protein defekti saptanmıştır.
2. Over EAK'lu olguların %13'ünde TIL, %3'ünde PTL varlığı saptanmıştır.
3. MMR proteini defekti varlığı ile klinik gidiş arasında ilişki saptanmamıştır.
4. Over EAK'lu olgularda, MSI ile ilişkili olduğu varsayılan morfolojik belirleyiciler (TIL, PTL,vb) ile MMR protein defektleri arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır.
5. Elli yaş altı ile 50 ve üstü yaştaki hastalar karşılaştırıldığında MMR protein defekti insidansı açısından istatistiksel fark saptanmamıştır.
6. Elli yaş altı ile 50 ve üstü yaştaki hastalar karşılaştırıldığında TIL ya da PTL insidansı açısından istatistiksel fark saptanmamıştır.
7. MMR protein defektleri ile, daha önce bildirilen morfolojik belirleyiciler haricinde, çalışmamızda ek olarak değerlendirilen; tümör büyüme paternleri (villoglandüler, papiller, sertoliform, ya da garland patern vb), invazyon paternleri (ekspansil tip, destrüktif stromal tip ya da lenfovasküler tip vb), skuamöz metaplazi, adenofibromatöz zemin, endometriozis, nekroz tipleri (kirli ya da segmental tip vb), mitoz sayısı, derece ve evre gibi morfolojik değişkenler arasında da herhangi bir ilişki saptanmamıştır.
8. Uterus kanserli olgularda Lynch Sendromu için çeşitli morfolojik belirleyicileri kriter olarak kullanan tarama algoritmalarının, over kanserli olgular için uygun olmayabileceği sonucu ortaya çıkmıştır.

KAYNAKLAR

1. Boyd J. Molecular genetics of hereditary ovarian cancer. *Oncology (Williston Park)* 1998; 12:399-406.
2. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* 1996; 77:2318-2324.
3. Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol* 2009; 3:97-137.
4. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005; 104:2807-2816.
5. Rubin SC, Blackwood MA, Bandera C. BRCA1, BRCA2, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: relationship to family history and implications for genetic testing. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:670-677.
6. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81:214-218.
7. Barrow E, Robinson L, Alduaij W. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* 2009; 75:141-149.
8. Brown GJ, St JD, Macrae FA. Cancer risk in young women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: implications for gynecologic surveillance. *Gynecol Oncol* 2001; 80:346-349.

9. Crijnen TE, Janssen-Heijnen ML, Gelderblom H. Survival of patients with ovarian cancer due to a mismatch repair defect. *Fam Cancer* 2005; 4:301-305.
10. Grindedal EM, Renkonen-Sinisalo L, Vasen H. Survival in women with MMR mutations and ovarian cancer: a multicentre study in Lynch syndrome kindreds. *J Med Genet* 2010; 47:99-102.
11. Jarvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Ktán-Collan K. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol* 2009; 27:4793-4797.
12. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 105:569-574.
13. Watson P, Butzow R, Lynch HT. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82:223-228.
14. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008; 123:444-449.
15. An HJ, Kim KI, Kim JY. Microsatellite instability in endometrioid type endometrial adenocarcinoma is associated with poor prognostic indicators. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:846-853.
16. Caduff RF, Johnston CM, Svoboda-Newman SM. Clinical and pathological significance of microsatellite instability in sporadic endometrial carcinoma. *Am J Pathol* 1996; 148:1671-1678.
17. Kobayashi K, Sagae S, Kudo R. Microsatellite instability in endometrial carcinomas: frequent replication errors in tumors of early onset and/or of poorly differentiated type. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 14:128-132.

18. Domanska K, Malander S, Masback A. Ovarian cancer at young age: the contribution of mismatch-repair defects in a population-based series of epithelial ovarian cancer before age 40. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17:789-793.
19. Jensen KC, Mariappan MR, Putcha GV. Microsatellite instability and mismatch repair protein defects in ovarian epithelial neoplasms in patients 50 years of age and younger. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:1029-1037.
20. Malander S, Rambech E, Kristoffersson U. The contribution of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome to the development of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 101:238-243.
21. Rosen DG, Cai KQ, Luthra R. Immunohistochemical staining of hMLH1 and hMSH2 reflects microsatellite instability status in ovarian carcinoma. *Mod Pathol* 2006; 19:1414-1420.
22. Sood AK, Holmes R, Hendrix MJ. Application of the National Cancer Institute international criteria for determination of microsatellite instability in ovarian cancer. *Cancer Res* 2001; 61:4371-4374.
23. Zhai QJ, Rosen DG, Lu K. Loss of DNA mismatch repair protein hMSH6 in ovarian cancer is histotype-specific. *Int J Clin Exp Pathol* 2008; 1:502-509.
24. Cai KQ, Albarracin C, Rosen D. Microsatellite instability and alteration of the expression of hMLH1 and hMSH2 in ovarian clear cell carcinoma. *Hum Pathol* 2004; 35:552-559.
25. Catusus L, Bussaglia E, Rodriguez I. Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alterations than in uterine endometrioid carcinomas. *Hum Pathol* 2004; 35:1360-1368.

26. Liu J, Albarracin CT, Chang KH. Microsatellite instability and expression of hMLH1 and hMSH2 proteins in ovarian endometrioid cancer. *Mod Pathol* 2004;17:75-80.
27. Ueda H, Watanabe Y, Nakai H. Microsatellite status and immunohistochemical features of ovarian clear-cell carcinoma. *Anticancer Res* 2005; 25:2785-2788.
28. Scully RE, Young RH, Clement PB: Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament. 3rd ed., Washington D.C., Armed Forces Institute of Pathology, 1998.
29. Rosai J: Female reproductive system. In Rosai J: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed., Philadelphia, Elsevier, 2004; 1649-1706.
30. Tavassoli FA, Devilee P: World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 1st ed., Lyon, IARC Press, 2003.
31. Kurman RJ: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5th ed., New York, Springer, 2002.
32. Mollahaliloğlu S, Başara BB, Eryılmaz Z, T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2009; 3:51.
33. Herxheimer G. Ueber Heterologe Cancroide. *Beitr Path Anat* 1907; 41:348-412.
34. Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925; 10:1.
35. Simpson JC, Branch A. A rare ovarian tumor (Brenner type or Adenoacanthoma?) *Canad MAJ* 1944; 50:437-439 .

36. Kuzma JF. Ovarian adenoacanthoma associated with endometriosis of the ovary. *Am J Obst Gynec* 1947; 53:245-251.
37. Kistner RW. Primary adenoacanthoma of the ovary- A review of the literature with a report of five cases. *Cancer* 1952; 5:1134-1145.
38. Dockerty MB. Primary and secondary ovarian adenoacanthoma. *Surg Gynec Obst* 1954; 99:392-400.
39. Thompson JD. Primary ovarian adenoacanthoma-Its relationship to endometriosis. *Obs Gyn* 1957; 9(4):403-416.
40. Long ME, Taylor HC. Endometrioid carcinoma of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 90:936-950.
41. Storey DJ, Rush R, Stewart M, Rye T ve ark. Endometrioid epithelial ovarian cancer: 20 years of prospectively collected data from a single center. *Cancer* 2008; 112(10):2211-2220.
42. Chen S, Leitao MM, Tornos C, Soslow RA. Invasion patterns in stage I endometrioid and mucinous ovarian carcinomas: a clinicopathologic analysis emphasizing favorable outcomes in carcinomas without destructive stromal invasion and the occasional malignant course of carcinomas with limited destructive stromal invasion. *Mod Pathol* 2005; 18:903-911.
43. Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR, Sun CC ve ark. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases, *Gynecol Oncol* 2004; 94:456-462.
44. Caldarella A, Crocetti E, Taddei GL, Paci E. Coexisting endometrial and ovarian carcinomas: a retrospective clinicopathologic study, *Pathol Res Prac* 2008; 204:643-648.

45. Niekerk CC, Bulten J, Vooijs GP, Verbeek ALM. The association between primary endometrioid carcinoma of the ovary and the synchronous malignancy of the endometrium, *Obstet Gynecol Int* 2010; 10:1155-1159.
46. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:103-104.
47. Clement PB, Young RH: Gynecologic Surgical Pathology. 2nd ed., Philadelphia, Elsevier, 2008.
48. Scully RE, Clement PB, Young RH: Ovarian Surface Epithelial Tumors. In Mills SE: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th ed., Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins, 2004, 2543-2578.
49. Irving JA, Catasus L, Gallardo A, Bussaglia E ve ark. Synchronous endometrioid carcinomas of the uterine corpus and ovary: alterations in Beta-catenin (CTNNB1) pathway are associated with independent primary tumors and favorable prognosis. *Hum Pathol* 2005; 36:605-619.
50. De Costanzo DC, Elias JM, Chumas JC, Necrosis in 84 ovarian carcinomas: a morphologic study of primary versus metastatic colonic carcinoma with a selective immunohistochemical analysis of cytokeratin subtypes and carcinoembryonic antigen. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16:245-249.
51. Judson K, McCormick C, Vang R, Yemelyanova AV ve ark. Women with undiagnosed colorectal adenocarcinomas presenting with ovarian metastases: clinicopathologic features and comparison with women having known colorectal adenocarcinomas and ovarian involvement. *Int J Gynecol Pathol* 2008, 27:182-190.
52. Lewis MR, Deavers MT, Silva EG, Malpica A. Ovarian involvement by metastatic colorectal adenocarcinoma: still a diagnostic challenge. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:177-184.
53. Logani S, Oliva E, Arnell PM, Amin MB ve ark. Use of novel immunohistochemical markers expressed in colonic adenocarcinoma to distinguish primary ovarian tumors from metastatic colorectal carcinoma. *Mod Pathol* 2005; 18:19-25.

54. Shih IM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004; 164:1511-1516.
55. Bell DA. Origins and molecular pathology of ovarian cancer. *Mod Pathol* 2005; 18:19-32.
56. Kurman RJ, Shih IM. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27:151-160.
57. Geyer JT, Lopez-Garcia MA, Sanchez-Estevez C, Oliva E ve ark. Pathogenetic pathway in ovarian endometrioid adenocarcinoma: a molecular study of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1157-1163.
58. Bell KA, Kurman RJ. A clinicopathologic analysis of atypical proliferative (borderline) tumors and well-differentiated endometrioid adenocarcinomas of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:1465-1479.
59. Oliva E, Sarrio D, Brachtel EF. High frequency of β -catenin mutations in borderline endometrioid tumours of the ovary. *J Pathol* 2006; 208:708-713.
60. Scott RB. Malignant changes in endometriosis. *Obs Gyn* 1953; 2:283-289.
61. Scully RE, Richardson GS, Barlow JF. The development of malignancy in endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1966; 9:384-411.
62. Hughesdon PE. Benign endometrioid tumors of the ovary and the müllerian concept of ovarian epithelial tumors. *Histopathology* 1984; 8:977-990.
63. Ushijima K, Nishida T, Muraoka Y. Ovarian endometrioid adenocarcinoma coexistent with benign and borderline endometrioid adenofibroma. *J Obstet Gynecol Res* 1998; 24:161-166.
64. Boland CR, Koi M, Chang DK, Carethers JM. The biochemical basis of microsatellite instability and abnormal immunohistochemistry and clinical behaviour in Lynch Syndrome: from bench to bedside. *Fam Cancer* 2008; 7:41-52.
65. Lu KH. Hereditary gynecologic cancers: differential diagnosis, surveillance, management and surgical prophylaxis. *Fam Cancer* 2008; 7:53-58.

66. Umar A, Boland CR, Terdiman JP. Revised Bethesda guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:261-268.
67. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ ve ark. Genetics, natural history, tumor spectrum and pathology of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993; 104:1535-1549.
68. Berends MJ, Wu Y, Sijmons RH. Toward new strategies to select young endometrial cancer patients for mismatch repair gene mutation analysis. *J Clin Oncol* 2003; 21:4364-4370.
69. Zhang L. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: Part II. The utility of microsatellite instability testing. *J Mol Diagn* 2008; 10:301-307.
70. Shia J, Black D, Hummer AJ. Routinely assessed morphological features correlate with microsatellite instability status in endometrial cancer. *Hum Pathol* 2008; 39:116-125.
71. Lynch HT, Harris RE, Lynch PM. Role of heredity in multiple primary cancer. *Cancer* 1977; 40:1849-1854.
72. Mecklin JP, Jarvinen HJ. Clinical features of colorectal carcinoma in cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum* 1986; 29:160-164.
73. Gras E, Catusus L, Arguelles R. Microsatellite instability, MLH-1 promoter hypermethylation, and frameshift mutations at coding mononucleotide repeat microsatellites in ovarian tumors. *Cancer* 2001; 92:2829-2836.
74. Dellas A, Puhl A, Schraml P. Molecular and clinicopathological analysis of ovarian carcinomas with and without microsatellite instability. *Anticancer Res* 2004; 24:361-369.

75. Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer* 2006; 106:87-94.
76. Garg K, Leita MM, Jr. Kauff ND. Selection of endometrial carcinomas for DNA mismatch repair protein immunohistochemistry using patient age and tumor morphology enhances detection of mismatch repair abnormalities. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:925-933.
77. Resnick K, Straughn JM, Jr. Backes F. Lynch syndrome screening strategies among newly diagnosed endometrial cancer patients. *Obstet Gynecol* 2009; 114:530-536.
78. Walsh MD, Cummings MC, Buchanan DD. Molecular, pathologic, and clinical features of early-onset endometrial cancer: identifying presumptive Lynch syndrome patients. *Clin Cancer Res* 2008; 14:1692-1700.
79. Czernobilsky B, Silverman BB, Mikuta JJ. Endometrioid carcinoma of the ovary. A clinicopathologic study of 75 cases. *Cancer* 1970; 26:1141-1152.
80. DePriest PD, Banks ER, Powell DE. Endometrioid carcinoma of the ovary and endometriosis: the association in postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 1992; 47:71-75.
81. Kline RC, Wharton JT, Atkinson EN. Endometrioid carcinoma of the ovary: retrospective review of 145 cases. *Gynecol Oncol* 1990; 39:337-346.
82. Schueller EF, Kirol PM. Prognosis in endometrioid carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1966; 27:850-858.