

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**OVERİN EPİTELYAL TÜMÖRLERİNDE EPİTELYAL
MEZENKİMAL TRANSİZYONUN E-KADERİN VE VİMENTİN
EKSPRESYONLARI İLE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
İNCELENMESİ VE HİSTOPATOLOJİK PROGNOSTİK
FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hazırlayan
Arş. Gör. Dr. Merve ŞAHİN

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Gülsüm Şeyma YALÇIN

2022–AFYONKARAHİSAR

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

**OVERİN EPİTELYAL TÜMÖRLERİNDE EPİTELYAL
MEZENKİMAL TRANSİZYONUN E-KADERİN VE VİMENTİN
EKSPRESYONLARI İLE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
İNCELENMESİ VE HİSTOPATOLOJİK PROGNOSTİK
FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dr. Merve ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Gülsüm Şeyma YALÇIN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Kurulu Birimince 20.TUS.012 proje numarası ile desteklenmiştir.

2022–AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

Tez Başlığı : Overin Epitelyal Tümörlerinde Epitelyal Mezenkimal Transizyonun E-Kaderin Ve Vimentin Ekspresyonları İle İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi Ve Histopatolojik Prognostik Faktörlerle İlişkisinin Değerlendirilmesi
Tez Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Merve ŞAHİN
Tez Kabul Tarihi : 19.04.2022
Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Gülsüm Şeyma YALÇIN

İş bu çalışma jürimiz tarafından TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI'NDA TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ:

Başkan
Doç. Dr. Deniz ARIK

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Gülsüm Şeyma YALÇIN

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÖZDEMİR

ONAY
DEKAN

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bana destek olan ve bilgilerinden sürekli yararlandığım tez danışmanım Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Gülsüm Şeyma Yalçın başta olmak üzere, öğrendikçe daha çok sevdiğim patoloji eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan hocalarım Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Çiğdem Tokyol ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Çiğdem Özdemir'e teşekkür ederim.

Tez çalışmam esnasında bana destek olan çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Gözde Kurtuluş, Arş. Gör. Dr. Suna Sarı, Arş. Gör. Dr. Cansu Narin ve Arş. Gör. Dr. Mehmet Olgun Ak' a teşekkür ederim.

Tez çalışmama verdiği maddi destekten ötürü Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Başkanlığına teşekkür ederim.

Hep yanımda olan, bana her zaman desteklerini esirgemeyen ve her daim yanımda olan aileme çok teşekkür ederim. İyi ki varsınız ve iyiki benimlesiniz.

Arş. Gör. Dr. Merve ŞAHİN
Afyonkarahisar, 2022

**OVERİN EPİTELYAL TÜMÖRLERİNDE EPİTELYAL MEZENKİMAL
TRANSİZYONUN E-KADERİN VE VİMENTİN EKSPRESYONLARI İLE
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ VE
HİSTOPATOLOJİK PROGNOTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dr. Merve ŞAHİN

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi**

Nisan 2022

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Gülsüm Şeyma YALÇIN

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda epitelyal over tümörlerinde epitelyal mezenkimal transizyon sürecinde yer alan E-Kaderin ve vimentinin ekspresyon dereceleri ile tümörlerin tanı kategorisi, histolojik alt tip, tümör evresi, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu ve metastaz gibi prognostik parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 2014-2020 yılları arasında tanı alan epitelyal over tümörlerinde E-kaderin ve vimentin ekspresyonlarının prognostik parametreler ile ilişkisini immünohistokimyasal yöntem ile değerlendirildik. Çalışmamız için 01.01.2014-20.12.2020 tarihleri arasında hastanemizdeki epitelyal over tümörü sebebiyle opere edilmiş 143 vakaya ait rezeksiyon materyallerinin tümör blokları kullanıldı. Bu bloklara ait kesitlere E-kaderin ve vimentin antikorları ile immünohistokimyasal boyama yöntemi uygulandı. Boyama sonuçları ışık mikroskopu altında değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede elde edilen veriler SPSS v26 programı kullanılarak hesaplandı.

Bulgular: E-kaderin medyan skoru, benign olgularda en yüksek, malign olgularda en düşük bulundu. E-kaderin ekspresyonu ile tümörün tanı kategorisi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü. Benign ve malign olgularda farklı histolojik alt tiplerde E-kaderin medyan skoru eşit bulundu. Borderline olgulardan seröz borderline tümörde E-kaderin medyan skoru müsinöz borderline tümöre göre daha düşük bulundu. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. E-kaderin medyan skoru ile tümörün histolojik alt tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmeydi. Malign olgularda E-kaderin medyan skoru ile evre, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu ve metastaz varlığı parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmeydi. Vimentin medyan skoru, malign olgularda en yüksek, benign olgularda en düşük bulundu. Vimentin ekspresyonu ile tümörün tanı kategorisi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü. Benign ve borderline olgularda farklı histolojik alt tiplerde vimentin medyan skoru eşit bulundu. Malign olgularda; seröz karsinom olgularında ve berrak hücreli karsinom olgusunda E-kaderin medyan skoru müsinöz ve endometrioid karsinom olgularına göre daha

yüksek bulundu. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Vimentin medyan skoru ile tümörün histolojik alt tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi. Malign olgularda vimentin medyan skoru ile evre, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu ve metastaz varlığı parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

Sonuç: Çalışmamızda epitelyal over tümörlerinde EMT belirteçleri olarak kullanılan E-kaderin ve vimentin ekspresyonu ile tümörlerin tanı kategorisi arasında anlamlı ilişki bulundu. Borderline ve malign tümörlerde benign tümörlere göre E-kaderin ekspresyonunda azalma ve vimentin ekspresyonunda artış tespit edildi. Bu ilişki gelecekte over tümörlerinde yeni bir prognostik faktör olarak kullanılabilir ve over tümörlerinde hedefe yönelik tedaviler için alternatif yeni bir yol olarak kullanılabilir. Çalışmamızda epitelyal over tümörlerinde E-kaderin ve vimentin ekspresyonu ile histolojik alt tip, evre, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu ve metastaz gibi prognostik parametreler arasında öngördüğümüz ilişki bulunamadı. Epitelyal over tümörlerinde EMT belirteçleri olarak kullanılan E-kaderin ve vimentin'in birlikte değerlendirildiği ve histopatolojik prognostik parametreler ile karşılaştırıldığı çalışmalar oldukça az sayıdadır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki verileri genişletecek ve bu konudaki araştırmalara ışık tutacak niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Over Tümörleri, E-kaderin, Vimentin, Epitelyal Mezenkimal Transizyon.

**IMMUNOHISTOCHEMICALLY EXAMINATION OF EPITHELIAL
MESENCHYMAL TRANSITION WITH E-CADHERIN AND VIMENTIN
EXPRESSION IN EPITHELIAL TUMORS OF THE OVARY AND
EVALUATION OF ITS RELATIONSHIP WITH HISTOPATHOLOGICAL
PROGNOSTIC FACTORS**

Arş. Gör. Dr. Merve ŞAHİN

**Afyonkarahisar University of Health Sciences
Faculty of Medicine, Department of Pathology, Research Thesis in Medicine**

April 2022

Advisor: Assistant Professor Doctor Gülsüm Şeyma YALÇIN

ABSTRACT

Objective: In our study, we aimed to investigate the relationship between the expression levels of E-cadherin and vimentin, which are involved in the epithelial mesenchymal transition process in epithelial ovarian tumors, and their prognostic parameters such as the diagnosis category, histological subtype, tumor stage, lymphovascular invasion, capsule invasion, and metastasis.

Material and Method: In this study, we evaluated the relationship of E-cadherin and vimentin expressions with prognostic parameters in epithelial ovarian tumors diagnosed between 2014-2020 by immunohistochemical method. For our study, tumor blocks of resection materials of 143 cases who were operated for epithelial ovarian tumor in our hospital between 01.01.2014-20.12.2020 were used. Immunohistochemical staining with E-cadherin and vimentin antibodies was applied to the sections of these blocks. Staining results were evaluated under a light microscope. The data obtained in the statistical evaluation were calculated using the SPSS v26 program.

Results: E-cadherin median score was found to be highest in benign cases and lowest in malignant cases. A statistically significant correlation was found between e-cadherin expression and the diagnostic category of the tumor. E-cadherin median score was found to be equal in different histological subtypes in benign and malignant cases. In borderline cases E-cadherin median score was found to be lower in serous borderline tumor than in mucinous borderline tumor. However, this difference was not statistically significant. There was no statistically significant correlation between the median E-cadherin score and the histological subtype of the tumor. There was no statistically significant correlation between the median E-cadherin score and the parameters of stage, lymphovascular invasion, capsule invasion and presence of metastasis in malignant cases. Vimentin median score was highest in malignant cases and lowest in benign cases. There was a statistically significant correlation between vimentin expression and the diagnostic category of the tumor. Vimentin median score was found to be equal in different histological subtypes in benign and borderline cases. In malignant cases; E-cadherin median score was found to be higher in serous carcinoma cases and clear cell carcinoma

cases compared to mucinous and endometrioid carcinoma cases. However, this difference was not statistically significant. There was no statistically significant correlation between the vimentin median score and the histological subtype of the tumor. There was no statistically significant correlation between vimentin median score and parameters of stage, lymphovascular invasion, capsule invasion and presence of metastasis in malignant cases.

Conclusion: In our study, a significant correlation was found between the expression of E-cadherin and vimentin, which are used as EMT markers in epithelial ovarian tumors, and the diagnostic category of tumors. E-cadherin expression decreased and vimentin expression increased in borderline and malignant tumors compared to benign tumors. This relationship can be used as a new prognostic factor in ovarian tumors in the future and can be used as an alternative new avenue for targeted therapies in ovarian tumors. In our study, we did not find any correlation between E-cadherin and vimentin expression in epithelial ovarian tumors and prognostic parameters such as histological subtype, stage, lymphovascular invasion, capsule invasion and metastasis. There are very few studies in which E-cadherin and vimentin, which are used as EMT markers in epithelial ovarian tumors, are evaluated together and compared with histopathological prognostic parameters. The results of our study will expand the data in the literature and shed light on research on this subject.

Keywords: Ovarian Tumours, E-cadherin, Vimentin, Epithelial-Mesenchymal Transition.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
TABLolar ÇİZELGESİ.....	xii
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Overin Embriyolojisi ve Gelişimi	3
2.2. Over Anatomisi	3
2.2.1. Overin kanlanması	4
2.2.2. Overin Sinirleri	4
2.2.3. Overin Lenfatikleri	5
2.3. Over Histolojisi	5
2.4. Over Tümörleri.....	6
2.4.1. Epidemiyoloji	6
2.4.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri	6
2.4.2.1. Yaş, Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler	6
2.4.2.2. Reprodüktif ve Hormonal Faktörler.....	7
2.4.2.3. İnflamasyon.....	7
2.5. Over Tümörlerinin Sınıflaması	8
2.5.1. Seröz Over Tümörleri	10
2.5.1.1. Benign Seröz Tümörler.....	10
2.5.1.2. Seröz Borderline Tümör (SBT)/ Atipik Proliferatif Seröz Tümör (APST).....	11
2.5.1.3. Mikropapiller Varyant Seröz Borderline Tümör/Non İnvaziv Düşük Dereceli Seröz Karsinom (NIDDSK)	13
2.5.1.4. Düşük Dereceli Seröz Karsinom (DDSK)	13
2.5.1.5. Yüksek Dereceli Seröz Karsinom (YDSK)	14

2.5.2. Primer Müsinöz Over Tümörleri	15
2.5.2.1. Müsinöz Kistadenom/Adenofibrom.....	15
2.5.2.2. Müsinöz Borderline Tümör.....	16
2.5.2.3. Müsinöz Karsinom.....	17
2.5.3. Endometrioid Tümörler	19
2.5.3.1. Endometrioid Kistadenom/Adenofibrom.....	19
2.5.3.2. Endometrioid Borderline Tümör.....	19
2.5.3.3. Endometrioid Karsinom.....	20
2.5.4. Berrak Hücreli Tümörler	22
2.5.4.1. Berrak Hücreli Kistadenom/Adenofibrom.....	22
2.5.4.2. Berrak Hücreli Borderline Tümör.....	23
2.5.4.3. Berrak Hücreli Karsinom.....	23
2.6. Over Kanserlerinde Epitelyal Mezenkimal Transizyon (EMT)	25
2.7. İmmünohistokimyasal Belirteçler	27
2.7.1. E-kaderin.....	27
2.7.2. Vimentin	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Olgu Seçimi	29
3.2. İmmünohistokimyasal Yöntem	29
3.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	31
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. Tanı Kategorileri ve Histolojik Alt Tipe Göre E-kaderin ve Vimentin Skorları	37
4.2. Evreye Göre E-kaderin ve Vimentin Skorları	40
4.3. Lenfovasküler İnvazyon Varlığına Göre E-kaderin ve Vimentin Skorları	40
4.4. Kapsül İnvazyonu Varlığına Göre E-kaderin ve Vimentin Skorları	41
4.5. Metastaz Varlığına göre E-kaderin ve vimentin Skorları.....	41
5. TARTIŞMA	42
5.1. E-kaderin ile Tanı Kategorisi ve Histolojik Alt Tip İlişkisi	45
5.2. E-kaderin İle Evre İlişkisi.....	47
5.3. E-kaderin İle Lenfovasküler İnvazyon İlişkisi	49
5.4. E-kaderin Kapsül İnvazyonu İlişkisi	49
5.5. E-kaderin Metastaz İlişkisi	49

5.6. Vimentin İle Tanı Kategorileri Ve Histolojik Alt Tip İlişkisi.....	51
5.7. Vimentin Evre İlişkisi	52
5.8. Vimentin Lenfovasküler İnvazyon İlişkisi	52
5.9. Vimentin Kapsül İnvazyonu İlişkisi.....	53
5.10. Vimentin Metastaz İlişkisi.....	53
6. SONUÇLAR	55
7. KAYNAKLAR	59



KISALTMALAR DİZİNİ

FİGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
SBT	: Seröz borderline tümör
APST	: Atipik proliferatif seröz tümör
NIDDSK	: Noninvaziv düşük dereceli seröz karsinom
DDSK	: Düşük dereceli seröz karsinom
YDSK	: Yüksek dereceli seröz karsinom
EMT	: Epitelyal mezenkimal transizyon
LVI	: Lenfovasküler invazyon
IRS	: İmmünreaktif skor
EMA	: Epitelyal membran antijen

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Epitelyal Over Tümörlerinin Sınıflaması (DSÖ, 2020)	8
Tablo 2.2. Over Kanserlerinde FIGO Evreleme Sistemi (2017 TNM Sistemine Göre).....	9
Tablo 3.1. İmmünohistokimyasal Uygulama Prosedürü	30
Tablo 4.1. Vakaların Tanımlayıcı Özellikleri.....	36
Tablo 4.2. Tanı Kategorilerine Göre Yaş	37
Tablo 4.3. Tanı Kategorilerine Göre E-kaderin ve Vimentin IRS İlişkisi.....	38
Tablo 4.4. Histolojik Alt Tipe Göre E-kaderin ve Vimentin IRS İlişkisi (Benign Olgular)	39
Tablo 4.5. Histolojik Alt Tipe Göre E-kaderin ve Vimentin IRS İlişkisi (Borderline Olgular)	39
Tablo 4.6. Histolojik Alt Tipe Göre E-kaderin ve Vimentin IRS İlişkisi (Malign Olgular)	39
Tablo 4.7. Evreye Göre E-kaderin ve Vimentin IRS İlişkisi.....	40
Tablo 4.8. Lenfovasküler İnvazyona Göre E-kaderin ve Vimentin IRS İlişkisi	40
Tablo 4.9. Kapsül İnvazyonuna Göre E-kaderin ve Vimentin IRS İlişkisi	41
Tablo 4.10. Metastaz Varlığına Göre E-kaderin ve Vimentin IRS İlişkisi	41

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Sayfa

Şekil 2.1.	Seröz Borderline Tümörlerde Görülen Hiyerarşik Dallanma Paterni ve İrregüler Papillalar.....	12
Şekil 2.2.	Yüksek dereceli seröz karsinomda hiyerarşik dallanma ve papillalar (solda), nükleer pleomorfizm (sağda)	15
Şekil 2.3.	Müsinöz borderline tümörde belirgin pseudostratifikasyon ve hafif sitolojik atipi.....	17
Şekil 2.4.	Müsinöz karsinomda ekspansil büyüme paterni (intestinal tip).....	18
Şekil 2.5.	Müsinöz karsinomda intraluminal papiller büyüme paterni(intestinal tip)	18
Şekil 2.6.	Endometrioid karsinom, iyi diferansiye gland yapıları.....	21
Şekil 2.7.	Berrak hücreli karsinom, papiller mimari	24
Şekil 2.8.	Berrak hücreli karsinom, tübülokistik mimari	25
Şekil 3.1.	Müsinöz kistadenom olgusunda boyanma yoğunluğu skor 3 olarak değerlendirilen E-kaderin ekspresyonu (x200) (solda) ve boyanma yoğunluğu skor 0 olarak değerlendirilen vimentin ekspresyonu (x200) (sağda).....	32
Şekil 3.2.	Seröz borderline tümör olgusunda boyanma yoğunluğu skor 3 olarak değerlendirilen E-kaderin ekspresyonu (x200) (solda) ve boyanma yoğunluğu skor 0 olarak değerlendirilen vimentin ekspresyonu (x200) (sağda).....	33
Şekil 3.3.	Seröz karsinom olgusunda membranöz boyanma yoğunluğu skor 1 olarak değerlendirilen E-kaderin ekspresyonu (x400) (solda) ve boyanma yoğunluğu skor 2 olarak değerlendirilen vimentin ekspresyonu (x400) (sağda).....	33
Şekil 3.4.	Müsinöz karsinom olgusunda membranöz boyanma yoğunluğu skor 2 olarak değerlendirilen E-kaderin ekspresyonu (x200) (solda) ve boyanma yoğunluğu skor 0 olarak değerlendirilen vimentin ekspresyonu (x100) (sağda).....	33
Şekil 3.5.	Endometrioid karsinom olgusunda boyanma yoğunluğu skor 2 olarak değerlendirilen E-kaderin ekspresyonu (x400) (solda) ve boyanma	

yoğunluğu skor 0 olarak değerlendirilen vimentin ekspresyonu (x400)
(sağda) 34



1. GİRİŞ

Over kanseri, her yıl teşhis edilen yaklaşık 200000 vaka ve buna bağlı olarak meydana gelen 115000 ölüm ile dünya çapında kadınlarda yedinci en yaygın kanserdir. Over tümörleri arasında, en sık görülen tür overdeki yüzey epitelienden kaynaklanan tümörlerdir (1). Yaygın histolojik tipler seröz, müsinöz, endometrioid ve berrak hücre tipidir (2). Over kanseri erken dönemde genellikle asemptomatik olduğundan (evre 1/2) hastalık tipik olarak kanserin metastaz yaptığı sonraki aşamalara kadar teşhis edilemez. Over kanserinin metastazı, birincil tümörden karın boşluğuna malign hücrelerin veya hücre agregatlarının dökülmesi ve ardından bunların omentum gibi abdominal organların peritoneal yüzeylerine yayılmasına ve bağlanmasına bağlıdır. Bu karın içi metastatik yayılma mekanizması, aynı hastadan izole edilen primer ve metastatik kanser hücrelerinin yakalanmasına ve moleküler karşılaştırılmasına izin vererek, metastatik süreçte epiteliden mezenkime geçişin(epitelyal mezenkimal transizyon-EMT) potansiyel rolünü değerlendirmek için uygun bir fırsat sağlar (3).

Epitelyal mezenkimal transizyon (EMT) ilk olarak 1980 yılında Betty Hay tarafından tanımlanmış olup (4), epitel hücrelerinin mezenkimal fenotip kazandığı bir morfogenez sürecidir (5). Epitel hücreleri, azalmış hücre adezyonu ve artan hücre hareketliliği ile karakterize edilen mezenkimal hücre özelliklerini kazanmaktadır. Epitel hücrelerinin mezenkimal hücrelere geçişinin olduğu görülmekte, bu da tümörün ilerlemesini ve metastazını teşvik etmektedir (3). EMT çeşitli fizyolojik süreçlerde görülebilir. Embriyogenez sırasında EMT, hücrelerin hücre dışı ortam yoluyla göçünü ve yeni organ oluşumu alanlarına yerleşmesini kolaylaştırır. Bir inflammatuar yanıt sırasında fibroblastlar ve immün hücreler, sitokinleri ve diğer proinflammatuar faktörleri salgılar ve bu da hücrelerin EMT'ye girmesi için uyarılmasına neden olur (6). Birçok farklı kanser türünde EMT bazı onkogenik sinyal yolları, hipoksi ve tümör mikro ortamının sinyalleri tarafından başlatılabilir ve teşvik edilebilir, bunun da epitel hücrelerinin hücre polaritesini ve hücre-hücre adezyonunu kaybetmesine ve invaziv özellikler kazanmasına neden olduğu gösterilmiştir (5). EMT, over karsinomlarının invazyon sürecinde ve metastazında önemli bir adımdır.

E-kaderin gibi hücre adezyon moleküllerinin baskılanmasının ve Vimentin gibi mezenkimal markırların ekspresyonunun EMT’de anahtar süreçler olduğu gösterilmiştir (7). E-kaderin bir transmembran hücre adezyon molekülüdür. Epitel hücrelerinin hücreler arası yapışmalarında, epitel polarizasyonunun, glandüler farklılaşmanın ve tabakalaşmanın oluşmasında önemli rol oynar. E-kaderin’in ekspresyonunun azalması EMT’nin ayırt edici özelliğidir (1). Vimentin normal olarak mezenkimal kökenli hücrelerde eksprese edilen bir ara filaman proteindir. Vimentin bir çok hücre tipinde hücre göçünü düzenler. Vimentin hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda EMT’ye giren epitel hücrelerinde eksprese edilebilir. Yapılan çalışmalarda çeşitli malign tümörlerde vimentin ekspresyonunda bir artış olduğu tespit edilmiştir (1). Benign ve malign epitelyal over tümörü vakaları ile yapılan çalışmalarda ise malign tümörlerde benign tümörlere kıyasla E-kaderin ekspresyonunda azalma gözlenmiştir (1, 8, 9). Malign tümörlerde benign tümörlere göre vimentin ekspresyonunda artış gözlenmiştir (1, 10, 11). Literatürde borderline tümörlerde E-kaderin ve vimentin ekspresyonunun incelendiği az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda borderline tümörlerde benign tümörlere göre E-kaderin ekspresyonunda azalma, vimentin ekspresyonunda ise artış gözlenmiştir (8, 10-12).

Biz de çalışmamızda benign, borderline ve malign epitelyal over tümörlerinde, EMT sürecinde yer alan E-kaderin ve vimentin ekspresyon derecelerinin histopatolojik prognostik parametreler ile arasındaki ilişkiyi araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Overin Embriyolojisi ve Gelişimi

Döllenmeden beş hafta sonra, mezonefrosun medial ve ventral sınırları boyunca sölomik epitelin (mezotelyum) kalınlaşması, genital sırtın oluşumuna sebep olur. Bu epitelin ve altındaki mezenşimin sürekli proliferasyonunun sonucunda gonadal anlage oluşur. Bununla aynı zamanda, primordial germ hücreleri yolk sac endoderminden gonada göç eder ve embriyonik yaşamın beşinci ve altıncı haftalarında genital sırtı ulaşır. Oogonyumlar mitoz girerler ve en fazla sayıya gebeliğin ortalarında ulaşırlar; bunların üçte ikisi terme kadar atreziye uğrarlar. Yedi ila dokuz haftalık gebelikte, overin dış bölgesi, daha az sayıda ve daha küçük pregranüloza hücresi ile rastgele bir araya gelen ilkel germ hücrelerinin birleşik tabakalarından oluşan korteksi oluşturmak üzere genişler. On iki ila on beş haftalık gebelikte, oogonya mayoz bölünmeye başlar ve bölünmenin profaz evresinde durur. Bu sırada primer oositler olarak isimlendirilirler. İkinci ayda, ilkel gonad yumurtalık olarak tanınabilir çünkü testisin aksine değişmeden kalmıştır. On iki ila on beşinci haftalarda, vasküler bağ dokusu septası medüller mezenşimden korteksin iç kısmına doğru yayılmaya başlar ve 20 haftaya kadar korteksin yüzeyel kısmına uzanım gösterir. Böylece korteks, oositler ve pregranüloza hücrelerinden oluşan seks kordlarına ayrılır. Aynı zamanda, pregranüloza hücreleri, primordial folikülleri oluşturmak için germ hücrelerini çevrelemeye başlar. Folikülogenez, 14 ila 20. gebelik haftalarında korteksin iç bölgesinden başlar ve erken yenidoğan döneminde aşamalı olarak dış kortekse doğru uzanım gösterir. Geç gebelikte preantral ve antral foliküllere olgunlaşan foliküller, teka interna haline gelen mezenkimal hücrelerin yoğunlaşması ile çevrilidir. Rete ovarii, hilusta 12 hafta kadar erken bir zamanda bulunur (13).

2.2. Over Anatomisi

Overler, uterusun her iki tarafında, lateral pelvik duvara yakın, latum uterinin arkasında, rektumun önünde yer alan pelvik organlardır. Her yumurtalık, latum uteriye mezovaryum ile bağlanır. Ovaryan ligamant ile ipsilateral uterin kornunun medial kutbuna ve infundibulopelvik ligamant ile lateral pelvik duvara bağlanır (13).

Erişkin dönemde medyan boyutları 4x2x1 cm, ortalama ağırlıkları 5-8 gramdır. Menapoz sonrasında ise boyutları yarıya iner (14).

2.2.1. Overin kanlanması

Aortun bir dalı olan a.ovarica, infundibulopelvik ligaman ve overin mezovarial sınırı boyunca seyreder ve burada a.uterina'nın ovaryan dalı ile anastomoz yapar. Bu arkaddan çıkan yaklaşık on arteriyel dal ovaryan hilusa girer ve medulla boyunca ilerlerken kıvrılır ve dallanma gösterir. Kortikomedüller bileşkede, medüller arterler ve arteriyoller ışınal bir şekilde, over yüzeyine dik olarak çıkarak kortikal arteriollerle pleksus oluştururlar. Kortikal arteriyoller birkaç kez dallanma yapar. Sonrasında anastomoz yaparak birbirine bağlı vasküler ağ yapısı oluşturur. Bu yapılar ovaryan foliküllerin teka tabakaları içinde yoğun ağlar oluşturan arteriollerini meydana getirir.

İntraovaryan venler arterlere eşlik eder, medullada büyür ve kıvrımlı hale gelirler. Ovaryan venlere dökülen bir pleksus oluştururlar. Mezovaryumu geçer ve infundibulopelvik ligament boyunca ilerlerler. Ovaryan venler uterin venlerin dallarıyla anastomoz yaparlar. Sağ ve sol over venleri sırasıyla inferior vena kavaya ve sol renal vene dökülürler.

Postmenopozal dönemde, medüller kan damarları çok sayıda ve sıkı paketlenmiş şekilde görülebilirler. Bu görüntüyü mikroskopik incelemede hemanjiomla karıştırmamak önemlidir (13).

2.2.2. Overin Sinirleri

Overin sinirleri, infundibulopelvik ligamant içindeki over damarları ile birlikte seyreden sempatik bir pleksustan kaynaklanır. Sinir lifleri çoğunlukla myelinsizlerdir. Ovaryan arterle birlikte over hilusuna girerler. Küçük arter ve arteriollerin etrafını saran terminal lifler foliküllerin etrafındaki pleksusu oluşturmak için korteks ve medullaya girerler (13).

2.2.3. Overin Lenfatikleri

Overin lenfatikleri over hilusunda pleksus oluşturan büyük damarlara açılırlar. Sonrasında ise lenfatiklerin çoğu paraaortik lenf bezlerine, diğer kısmı ise ekstremlal iliak, internal iliak, “common” iliak, interaortik ve inguinal lenf bezlerine açılmak için mezoovaryuma girerler (14).

2.3. Over Histolojisi

Overin yüzey epiteli germinal epitel olarak bilinen tek katlı mezotel hücreleri ile döşelidir (14). Hücreler, küboiden kolumnara doğru değişebilir ve aynı yumurtalığın farklı bölgelerinde birkaç tip görülebilir (13). Yüzey epiteli keratin, epitelyal membran antijen (EMA), Ber-EP4, Ca125, desmoplakin, vimentin, östrojen ve progesteron reseptörleri ve folikül stimüle edici hormon (FSH) ile immünreaktiftir. Yüzey epiteli, alttaki stromadan bazal membran ile ayrılır (13).

Histokimyasal çalışmalar, yüzey epitel hücrelerinde glikojen ve nötr mukopolisakkaritleri göstermiştir. Epitelyal inklüzyon bezleri, yüzeyle bağlantısını kaybetmiş yüzey epitelinin kortikal invajinasyonlarından meydana gelir ve sıklıkla kistleşirler. Önceleri epitel inklüzyon kistleri, overin yüzey epitelyal tümörlerin çoğunun orijini olarak kabul edilmekteydi. Ancak son zamanlarda çoğu yüksek dereceli seröz karsinomların tuba uterinalardan kaynaklandığı, çoğu berrak hücreli karsinom ile endometrioid karsinomların ise endometrioizisten kaynaklandığını gösteren kanıtlar mevcuttur (13).

Ovaryan stroma kortikal ve medüller bölge olmak üzere ikiye ayrılır. Bu iki bölge arasında net bir sınır bulunmamaktadır. Over stroması tipik olarak girdap benzeri veya storiform paternde dizilim gösteren, fibroblastlara benzer iğsi şekilli stromal hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücreler lipid içerebilmekte olup yoğun bir retiküler lif ağı ile sarılmıştır. Over stromasında luteinize stromal hücreler, enzimatik aktivite gösteren hücreler, desidual hücreler, endometrial stromal hücreleri anımsatan hücre yuvaları, düz kas demetleri, matür yağ hücreleri ve nöroendokrin hücreler de bulunabilir (14).

2.4. Over Tümörleri

2.4.1. Epidemiyoloji

Over kanserleri kadınlarda görülen yedinci en sık kanserdir ve kanserden ölümlerin sekizinci en sık nedenidir. Beş yıllık sağ kalım oranları % 45'in altındadır (15).

Over kanserinin sıklığı ülkelere ve etnik kökene göre değişmektedir. 2012 yılında, en yüksek insidans Avrupa'nın Kuzeyi ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kaydedildi ve en düşük insidans Japonya'da bildirildi (16).

2.4.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

2.4.2.1. Yaş, Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler

Over kanseri görülme sıklığı yaşla birlikte artar. ABD'de yıllık insidans 30 yaş altındaki kadınlarda <3/100.000 iken; 75-79 yaş grubunda ise 54/100.000'tür. ABD'de over kanserli kadınların ortalama tanı yaşı 63, ortalama ölüm yaşı 71'dir (17).

Over kanseri için en önemli risk faktörlerinden biri ailede hastalık öyküsüdür. Birinci derece akrabalarında over kanseri öyküsü mevcut kadınların over kanserine yakalanma riski ortalama üç ila yedi kat artar (18).

Over kanserlerinin çoğunluğu sporadik olarak görülmekle birlikte %10-15'i kalıtsaldır. Tümör süpresör genleri olan BRCA1 ve BRCA2'deki mutasyonlar kalıtsal over kanserlerinin %65-85'ini, Lynch sendromundaki DNA mismatch tamir genlerindeki (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) mutasyonlar ise %10-15 ini oluşturur (19). Bunun dışında Li-Fraumeni sendromundaki TP53 tümör süpresör geni gibi diğer birçok tümör süpresör gendeki ve onkogenlerdeki mutasyonlar ile CHEK2, RAD51, BRIP1 ve PALB2 gibi DNA tamir mekanizmasında yer alan diğer bazı genler de herediter over kanseriyle ilişkilendirilmiştir (20, 21).

2.4.2.2. Reprodüktif ve Hormonal Faktörler

Yumurtalık kanseri etiyolojisi için en sık belirtilen hormonal mekanizma, sürekli ovulasyon hipotezidir. Bu hipoteze göre ovulasyonun tekrar tekrar over yüzey epitelini travmatize ettiği ve proliferasyonu uyarak aktif olarak proliferen olan epiteli malign transformasyona yatkın hale getiren bir ortam yarattığı varsayılmıştır (22). Sürekli yumurtlama hipotezine göre menarşta erken yaş, menopozda geç yaş yumurtlama döngülerinin sayısını artırarak riski artırmaktadır (18).

Sürekli yumurtlama hipotezinden daha az tercih edilen gonadotropin hipotezi ise, yüksek seviyelerde dolaşımdaki gonadotropinlerin, doğrudan östrojen seviyelerini değiştirerek veya birincil over yetmezliğine neden olan mekanizmalar yoluyla over kanseri riskini artırdığını öne sürer (22). Bu hipoteze göre, menopozda geç bir yaş menopoz sonrası gonadotropin hormonlarının dalgalanmasını geciktirir ve muhtemelen riski azaltır (18).

Yapılan çalışmalar oral kontraseptif kullanımının over kanseri riski ile ters orantılı olduğunu bildirmiştir (23).

Erken menarş ve geç menopoz önemli risk faktörleridir. Yüksek sosyoekonomik durum, yumurtalık kanseri riskinin artması ve doğurganlığın azalması ile ilişkilidir. Hormon replasman tedavisi de over kanseri için risk faktörlerinden biridir (24). Östrojen tedavisi, over kanseri riskini artırmakta olup tedaviye progestinlerin eklenmesinin bu etkiyi bir ölçü de olsa azalttığı görülmüştür. Fakat östrojen ve progesteronun birlikte kullanımında da over kanseri riskinde düşük de olsa bir artış söz konusudur (25).

2.4.2.3. İnflamasyon

Ovulasyonun neden olduğu yüzey hasarı (26), retrograd menstrüasyon ilişkili salpenjit (27) veya vajina ve uterus boşluğu yoluyla yabancı madde girmesiyle oluşan inflamasyonun yumurtalık karsinogenezinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (17).

2.5. Over Tümörlerinin Sınıflaması

Over tümörlerinin çoğunluğu 3 hücre tipinden kaynaklanır. Bunlar yüzey epiteli, pluripotent germ hücreleri ve seks kord stromal hücrelerdir (22, 28). Yüzey epitelinin kaynaklanan tümörler over tümörlerinin yaklaşık 2/3'ünü oluşturur (28). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) over tümörleri sınıflaması tablo 2.1'de, over kanserlerinde "International Federation of Gynecology and Obstetrics" (FIGO) evreleme sistemi tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Epitelyal Over Tümörlerinin Sınıflaması (DSÖ, 2020) (29).

	Benign	Borderline	Malign
Seröz Tümörler	Seröz Kistadenom Seröz Adenofibrom Seröz Kistadenofibrom Seröz Yüzey Papillomu	Seröz Borderline Tümör (SBT)/Atipik Proliferatif Seröz Tümör (APST) Seröz Borderline Tümör-Mikropapiller Varyant/ Noninvaziv Düşük Dereceli Seröz Karsinom (NIDDSK)	Düşük Dereceli Seröz Karsinom Yüksek Dereceli Seröz Karsinom
Müsinöz Tümörler	Müsinöz Kistadenom Müsinöz Adenofibrom	Müsinöz Borderline Tümör	Müsinöz Karsinom
Endometrioid Tümörler	Endometrioid Kistadenom Endometrioid Adenofibrom	Endometrioid Borderline Tümör	Endometrioid Karsinom
Berrak Hücreli Tümörler	Berrak Hücreli Kistadenom Berrak Hücreli Adenofibrom	Berrak Hücreli Borderline Tümör	Berrak Hücreli Karsinom
Brenner Tümörleri	Brenner Tümörü	Borderline Brenner Tümörü	Malign Brenner Tümörü
Serömüsinöz tümörler	Serömüsinöz Kistadenom Serömüsinöz Adenofibrom	Serömüsinöz Borderline Tümör	Serömüsinöz Karsinom
Andiferansiye Karsinom			Andiferansiye Karsinom

Tablo 2.2. Over Kanserlerinde FIGO Evreleme Sistemi (2017 TNM Sistemine Göre) (29)

FIGO Evresi	
Evre 1	Tümör overlere (bir veya ikisi) veya fallop tüplere (bir veya ikisi) sınırlı
1A	Tümör tek overe veya fallop tüpüne sınırlı; kapsül intakt, over veya fallop tüpü yüzeyinde tümör yok, asit veya peritoneal yıkamada malign hücre yok
1B	Tümör her iki overe veya fallop tüpüne sınırlı; kapsül intakt, over ya da fallop tüp yüzeyinde tümör yok, asit veya peritoneal yıkamada malign hücre yok
1C	Tümör bir veya iki overe veya fallop tüpüne sınırlı; aşağıdakilerden biri mevcut:
1C1	Cerrahi girişim sırasında kapsül rüptürü
1C2	Cerrahi öncesinde kapsül rüptürü veya over/fallop tüp yüzeyinde tümör var
1C3	Asit veya peritoneal yıkamada malign hücre mevcut
Evre 2	Tümör pelvik yayılım ile birlikte bir veya iki over/fallop tüpünü tutmakta
2A	Uterus ve/veya fallop tüpleri ve/veya overler üzerinde implantlar veya bu bölgelere uzanım mevcut
2B	Pelvis içerisindeki bağırsaklar da dahil olmak üzere pelvik dokulara uzanım mevcut
Evre 3	Tümör tek veya her iki overi tutmuş ek olarak pelvis dışındaki abdominal peritonda patolojik olarak ispatlanmış tümör ve/veya retroperitoneal lenf nodu metastazı var
3A	Retroperitoneal lenf nodlarında metastaz ve/veya pelvis dışında mikroskopik metastaz mevcut
3A1	Yalnızca pozitif retroperitoneal lenf nodları mevcut
3A1i	1 cm veya daha küçük metastazlar
3A1ii	1 cm'den büyük metastazlar
3A2	Mikroskopik olarak pelvis dışı periton tutulumu ± retroperitoneal lenf nodu tutulumu, barsak tutulumu dahil
3B	Pelvis girişi dışında 2 cm veya daha küçük boyutlu makroskopik peritoneal metastaz mevcut, pelvis dışı barsak tutulumu dahil, retroperitoneal lenf nodu metastazı var/yok
3C	Pelvis dışında peritonda en büyük çapı 2 cm'den büyük makroskopik metastazlar var ± metastatik retroperitoneal lenf nodları (dalak ve karaciğerde parankim tutulumu olmadan kapsüle uzanım da dahildir)
Evre 4	Uzak metastaz mevcut (peritoneal metastazlar hariç)
4A	Pozitif sitolojili plevral efüzyon
4B	Karaciğer ve/veya dalak parakimine metastaz, ekstraabdominal organ metastazı (inguinal lenf nodu veya abdominal kavite dışı lenf nodları dahil)

Klinikopatolojik ve moleküler çalışmalar, over kanserlerinin genel olarak tip 1 ve tip 2 olarak ifade edilen iki farklı tipte sınıflandırılabilceğini göstermektedir. Tip 1 karsinomlar, çoğunlukla borderline tümörler veya endometriozis ile birlikte ortaya çıkan düşük dereceli tümörlerdir. Bu tümörler, düşük dereceli seröz, endometrioid ve müsinöz tümörlerin dahil olduğu birkaç farklı histolojik alt tipten meydana gelir. Tip 2 tümörler ise sıklıkla seröz intraepitelyal karsinomdan kaynaklanan yüksek dereceli seröz karsinomlardır (14).

2.5.1. Seröz Over Tümörleri

Seröz tümörler, over tümörlerinin %30'unu, epitelyal over tümörlerinin ise %50'sini oluşturmaktadır. Seröz tümörlerin %25-30'u malign, %10-15'i borderline ve %60'ı benigndir. Benign ve borderline tümörler en sık 20 ila 45 yaşları arasında görülür (14).

2.5.1.1. Benign Seröz Tümörler

Benign seröz tümörler arasında kistadenomlar, adenofibromlar, kistadenofibromlar ve yüzey papillomları bulunur. Bu tümörler benign epitelyal over tümörlerinin üçte ikisini ve seröz over tümörlerinin çoğunluğunu oluşturur.

Makroskopik incelemede düzgün dış yüzeye sahip, seröz vasıfta sıvı ile dolu, ince duvarlı olarak izlenirler. Kortikal inklüzyon kistlerini ve seröz kistadenomları ayırt etmek için bir cm'lik değer sınır olarak kabul edilmiştir. Tümör boyutu 30 cm'ye kadar çıkabilmektedir.

Mikroskopik incelemede seröz kistadenomlar, elonge ve oval nükleuslara sahip, pseudostratifiye tubal tip epitel ile döşelidir. Hücreler çoğunlukla kistik boşluklara salgılanan müsin üretseler de, müsinöz neoplazmların karakteristik özelliği olan bazofilik sitoplazmik vakuoller veya granüller içermezler. Mitoz ve atipi genellikle izlenmez. Yüzde 15'inde stromada psammom cisimcikleri bulunmaktadır. Bazen atipik proliferatif seröz tümör (APST) olarak nitelendirilen odaklar mevcut olabilir. Bu odaklar epitel hacminin %10'undan az ise fokal proliferasyon gösteren seröz kistadenom olarak isimlendirilir. Stroma hücreliliği yüksek olup solid alanlar oluşturduğunda tümör adenofibrom veya kistadenofibrom olarak isimlendirilir.

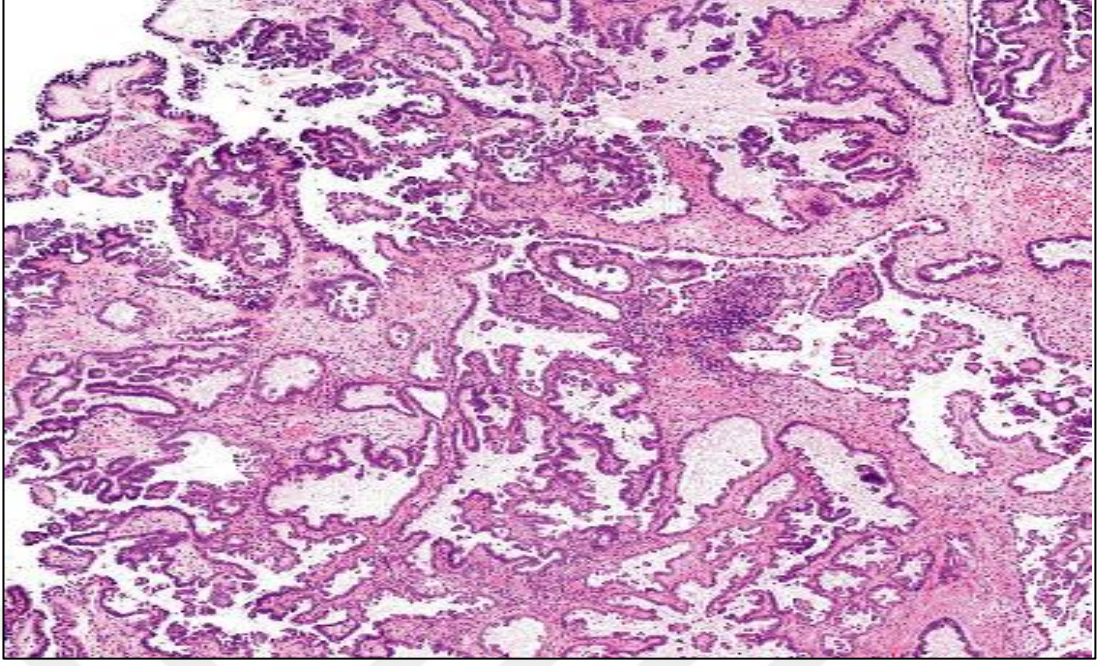
Benign olmalarına rağmen kistektomi sonrası rekürrens görülebilir (14, 22, 28).

2.5.1.2. Seröz Borderline Tümör (SBT)/ Atipik Proliferatif Seröz Tümör (APST)

Seröz borderline tümörler/atipik proliferatif seröz tümörler, benign seröz tümörlerden daha fazla, düşük dereceli seröz karsinomdan ise daha az epitel proliferasyonu ve sitolojik atipi gösteren invaziv olmayan tümörlerdir. Bu tümörlerin insidansı, yüksek dereceli seröz karsinomlardan daha düşük olup hastaların ortalama yaşı 42'dir. Bilateralite %37-55 oranında görülmektedir. Görülen semptomlar benign tümörlerdekine benzer şekildedir, ancak ileri evre hastalığı olan bazı hastalarda asit görülebilmektedir (28).

Makroskopik olarak tümörler genellikle beş cm'nin üstündedir. Papillalar kistin iç yüzeyinde hemen her zaman bulunur, dış yüzeyinde ise %70'e varan oranlarda görülebilmektedir. Hastaların yaklaşık üçte birinde tümörler bilateraldir (17).

Mikroskopik olarak büyük papillalardan küçük papillalara doğru dallanan ve ayrılmış epitelyal hücre kümeleriyle sonlanan hiyerarşik bir dallanma paterni tipiktir (Şekil 2.1) (28). Tümörün en az % 10'unda tabakalaşma ve tomurcuklanma SBT/APST tanısını garantileyen önemli unsurlardan biridir (30). Epitelyal tomurcuklar fokal alanlarda roma köprüsü veya kribriform patern oluşturabilir (17). Bazı SBT/APST'lerde, invaziv olmayan düşük dereceli seröz karsinomu (NIDDSK) taklit eden, hiyerarşik olmayan bir dallanma paterni gösteren mikropapillalardan oluşan odaklar görülür. Bu SBT/APST'ler, NIDDSK'nin nükleer atipisinden yoksundur ve boyutları beş mm'nin altındadır. Bu nedenle SBT/ APST olarak nitelendirilirler (28).



Şekil 2.1. Seröz Borderline Tümörlerde Görülen Hiyerarşik Dallanma Paterni ve İrregüler Papillalar (31).

Mikroinvazyon terimi, yüzey epiteline benzer şekilde eozinofilik hücrelerden oluşan beş mm'den küçük stromal odaklar için kullanılır (32). Bu hücreler düşük östrojen ve progesteron reseptörleri ekspresyonları ve Ki67 indekslerine sahiptirler (33).

BST/APST'de görülen peritoneal lezyonlar noninvaziv implantlar ve invaziv implantlar olarak iki gruba ayrılır. İnvaziv implantlar daha nadir görülür (28).

Overde sınırlı tümörlerde hayatta kalma oranı (evre 1) genel popülasyondan farklı değildir (34). Mikroinvazyon varlığı bu sonucu değiştirmez. Peritoneal implantı olan hastalarda cerrahi müdahale gerektirebilecek yapışıklıklar ve nüksler gelişebilir. Bu hastalar için sağ kalım %95'ten fazladır (28). Peritoneal implantlar evre 2 ve üstü hastaların yaklaşık %13'ünde görülür ve çoğu noninvaziv implantlardır (34). Olumsuz sonucun en önemli belirleyicisi invaziv implant varlığı olduğundan, over dışı hastalığın tanımlanması kritiktir (35).

2.5.1.3. Mikropapiller Varyant Seröz Borderline Tümör/Non İnvaziv Düşük Dereceli Seröz Karsinom (NIDDSK)

Seröz borderline tümörlerin mikropapiller varyantı, son DSÖ sınıflandırmasında seröz borderline tümörlerin % 5-15'ini oluşturan farklı bir alt tip olarak ifade edilmiştir (36). Bu tümörler, büyük ve fibrotik bir papilladan hiyerarşik olmayan bir şekilde dallanma gösteren, uzunlukları genişliklerinden beş kat fazla olan mikropapillalarla karakterizedir (28). Mikropapiller SBT'nin stroması, geleneksel SBT'ye göre daha yüksek fibroblast yoğunluğu barındırır (36). Seröz borderline tümör/atipik proliferatif seröz tümörün (SBT/ APST) aksine mikropapillada stromal korlar yetersizdir veya yoktur. Non-invaziv düşük dereceli seröz karsinom (NIDDSK) tanısı için mikropapiller/kribriform alanların beş mm'den büyük olması gereklidir. Hücreler yüksek nükleositoplazmik orana sahip, uniform ve küçük nükleuslu ve küçük nükleollüdürler (28).

Overde sınırlı tümörlerde hayatta kalma oranı (evre 1) genel popülasyondan farklı değildir (34).

2.5.1.4. Düşük Dereceli Seröz Karsinom (DDSK)

Genellikle düşük dereceli sitolojik atipi gösteren malign tümörlerdir. Seröz over karsinomlarının %3-5'lik kısmını oluştururlar (28).

Genellikle bilateral olarak görülürler ve makroskopik incelemede papiller büyüme paterni gösterirler. Kalsifikasyon sıklıkla mevcuttur (37).

Mikroskopik olarak tek hücreler veya düzensiz şekilli küçük adacıklar şeklinde stromayı infiltre eden hücreler, mikropapilla ve daha az yaygın olarak makropapilla gibi farklı invazyon modelleri genellikle bir arada bulunur (28). DDSK'lerin önemli bir bölümü, seröz borderline tümör/atipik proliferatif seröz tümör ile ilişkilidir (38). DDSK hücreleri hafif-orta derecede nükleer atipi gösterir ve belirgin nükleol içerebilir (39). Yüksek dereceli seröz karsinomun (YDSK) aksine DDSK, sınırlı nükleer pleomorfizme sahip küçük uniform hücrelerden oluşur. Nekroz nadir olarak görülebilir. Genellikle mitotik aktivite düşüktür (<2-3 mitoz/10 BBA). Psammom cisimcikleri sıklıkla görülür.

KRAS ve BRAF mutasyonları sık görülür. İleri evre DDSK'ler BRAF mutasyonlarını daha az gösterir.

Overde sınırlı tümörün prognozu sadece cerrahi eksizyonla bile çok iyidir. Beş yıllık sağ kalım oranı %85'tir. DDSK'ler neoadjuvan veya adjuvan platin bazlı kemoterapiye iyi yanıt vermez, ancak dirençli değildir (28) .

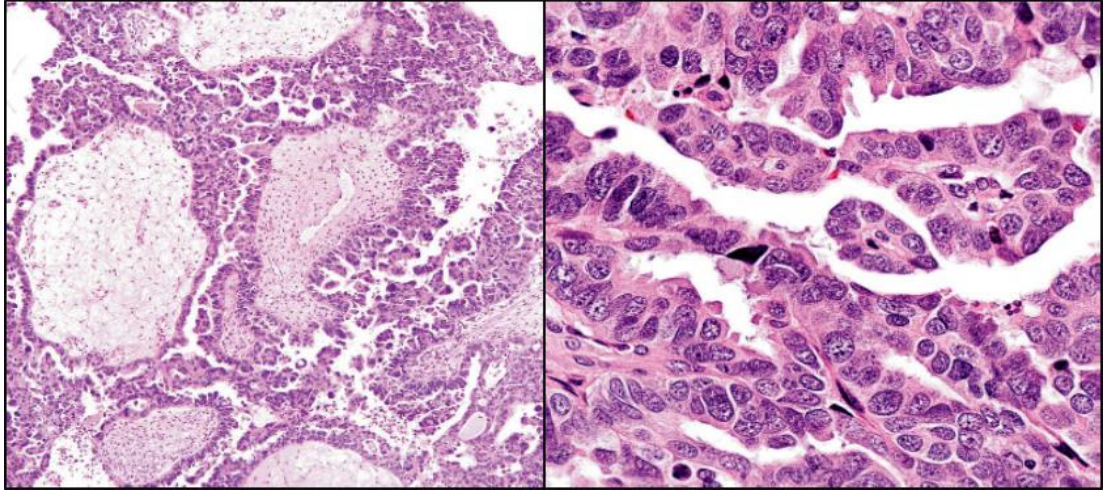
2.5.1.5. Yüksek Dereceli Seröz Karsinom (YDSK)

Papiller, glandüler veya solid paternde ve yüksek dereceli nükleer atipi gösteren malign tümörlerdir.

Ortalama görülme yaşı 65'tir. Yüzde 60 oranında bilateral görülür. Prognozu evreye bağlı olmakla birlikte ortalama beş yıllık sağ kalım %30-40'tır. Semptomlar nonspesifiktir. Hastalar genellikle ileri evrede karşımıza çıkar. En sık semptomlar karın ağrısı, asit ve büyük abdominal bir tümöre bağlı olarak distansiyondur.

Makroskopik olarak boyutları değişkendir. Genellikle büyük olmasına rağmen, vakaların üçte birinden fazlasında overler ya tamamen normaldir ya da bir cm'nin altında yüzeysel tümör nodülleri gösterir. Tümörler genellikle bilateral, ekzofitik görünümündedir. Solid ve papiller büyüme paterni ile birlikte kist alanlar da içerir. Solid alanlar ten rengi ya da beyaz olup tipik olarak hemoraji ya da nekroz içerirler.

Mikroskopik olarak yarı benzeri boşluklara sahip solid hücre kitlelerinden meydana gelirler. Papiller, glandüler ve kribriform alanlar yaygındır. Nekroz sıktır. Nükleuslar iri, hiperkromatik ve pleomorfiktir, bazen de bizar veya multinükleuslu formlar da görülebilir (Şekil 2.2). Genellikle nükleol belirginliği görülür. Mitoz artmıştır, genellikle atipik mitoz görülür. Psammom cisimcikleri değişken şekilde bulunabilir (22, 28, 31)



Şekil 2.2. Yüksek dereceli seröz karsinomda hiyerarşik dallanma ve papillalar (solda), nükleer pleomorfizm (sağda) (31)

YDSK'lu hemen hemen tüm hastalar sitotoksik kemoterapi alır. Hastalar için en önemli prognostik faktör evredir. Hastalar semptomatik hale gelene kadar, vakaların yaklaşık %75-80'inde ileri evre hastalığa ilerlemektedir. İleri evredeki hastalarda evreleme ve cerrahi sonrası kalan tümör miktarı en önemli prognostik faktördür. Tümörün tamamen rezeke edilebildiği hastalar önemli ölçüde daha iyi bir prognoza sahiptir (28).

2.5.2. Primer Müsinöz Over Tümörleri

2.5.2.1. Müsinöz Kistadenom/Adenofibrom

Müsinöz gastrointestinal tip epitel ile döşeli veya nadiren fibröz stromaya sahip benign kistik tümörlerdir. Primer ovaryan müsinöz tümörlerin %80'ini oluştururlar (40). Kistadenomlar adenofibromlardan daha sık görülür. Ortalama görülme yaşı 50'dir. En sık görülen semptomlar karın ağrısı ya da pelvik ağrı ve abdominal veya pelvik kitle varlığıdır (28).

Genellikle tek taraflı görülürler. Makroskopik incelemede düzgün yüzeyli, uniloküle ya da multiloküle kistik tümörlerdir. Boyutları 30 cm'yi aşabilmekle beraber ortalama 10 cm civarındadır (40).

Mikroskopik olarak çoğunluğu, gastrik foveolar tip epiteli andıran basit non-stratifiye müsinöz epitel veya goblet hücreleri içeren intestinal epitelle döşeli bezler

ve kistlerden oluşur. Kistlerin periferik tarafları, nükleusların reaktif görünebildiği ve mitotik aktivite sergileyebildiği kript benzeri yapılar oluşturabilir, ancak kistlerin epitelinde genellikle atipi yoktur veya fokal hafif atipi görülebilir. Epitel komşuluğundaki over stroması luteinize alanlarla birlikte daha selüler olabilir (22, 28, 31). KRAS mutasyonları benign müsinöz tümörlerde en sık görülen genetik mutasyon olup olguların %58'inde mevcuttur (40, 41).

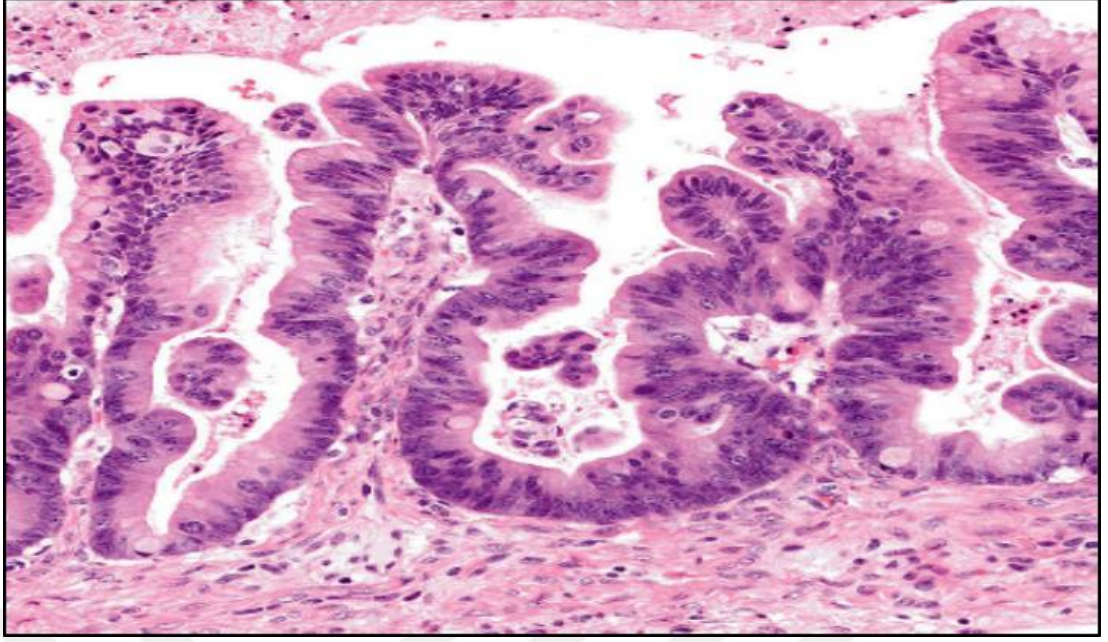
2.5.2.2. Müsinöz Borderline Tümör

Benign müsinöz tümörlerden daha fazla proliferasyon gösteren, hafif-orta derecede atipili, gastrointestinal tip müsin içeren epitel hücrelerinden oluşan tümörlerdir. Ortalama görülme yaşı 40-49 olmakla birlikte 13-88 yaşları arasında görülürler (28).

Makroskopik olarak birkaç cm'den 50 cm'ye kadar değişken boyutlarda görülebilirler. Çoğunlukla tek taraflı olup, dış yüzeyleri düzgün görünümündedir. Müsinöz içerikli multiloküle kistlerden oluşur (31).

Mikroskopik olarak kistler, mide pilorik tip epitel, goblet hücreleri, nöroendokrin hücreler ve nadiren paneth hücreleri şeklinde gastrointestinal tip epitelle döşelidir. Epitelde değişen derecelerde tabakalaşma, villöz veya ince filiform papillalar görülür. Hücrelerde hafif ila orta derecede nükleer irileşme, hiperkromazi ve bazen pseudostratifikasyon görülür (Şekil 2.3). Fakat yüksek dereceli nükleer özellikler göstermez.

Müsinöz borderline tümör tanısı için proliferatif alanların tümörün epitel hacminin %10'undan fazlasını oluşturması gerekir. Pseudomiksoma ovarii tümörlerin yaklaşık %20'sinde bulunur. Mikroinvazyon, tek hücrelerden veya küçük hücre gruplarından oluşan, en büyük lineer uzunluğu beş mm'nin altında küçük stromal invazyon odaklarını tanımlar. Bu odaklarda borderline tümörün diğer alanlarındaki ile aynı derecede sitolojik atipi görülür. Belirgin sitolojik atipi varlığı ise mikroinvaziv karsinomu destekler. Stromal luteinizasyon, fokal müsin ekstrasvazasyonu ve müsin granülomları görülebilir (28).



Şekil 2.3. Müsinöz borderline tümörde belirgin pseudostratifikasyon ve hafif sitolojik atipi (31)

İmmünohistokimyasal incelemede CK7 tipik olarak pozitiflik gösterirken, CK20 ve CDX2 ile değişken derecelerde pozitiflik görülür. ER ve PR genellikle negatiftir. PAX8 %50-60 oranında eksprese edilir (42).

Prognozu çok iyi olup, yeterince örneklenmemiş az sayıda vakada karsinoma ilerleme bildirilmiştir (43).

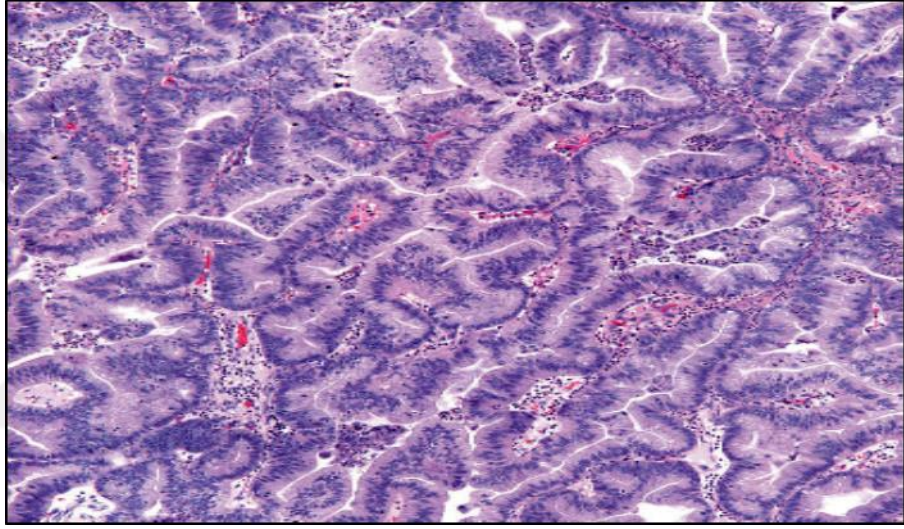
2.5.2.3. Müsinöz Karsinom

İntrasitoplazmik müsin içeren gastrointestinal tip hücrelerden oluşan malign epitelyal tümörlerdir. Müsinöz karsinomlar tüm ovaryan karsinomların %3-4 kadarını oluşturur. Ortalama görülme yaşı 55'tir (28).

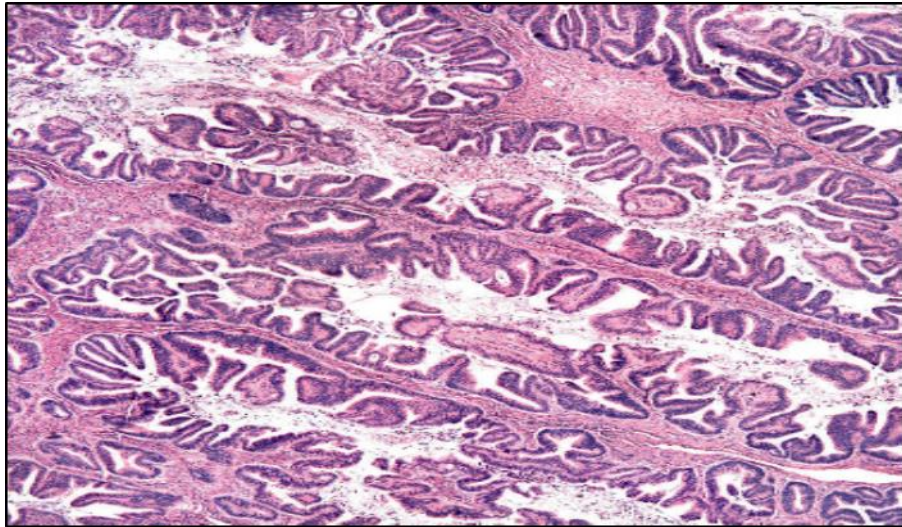
Makroskopik olarak büyük, tek taraflı, düz beyaz kapsüllü mukus içeren multikistik tümörler olup, ortalama boyutları 18-22 cm'dir. Over yüzey tutulumu çoğu olguda görülmez, ancak büyük tümörlerde rüptür ve/veya adezyonlar görülebilir (31).

İntestinal tip müsinöz karsinomlar mimari olarak iyi diferansiyedir ve çeşitli glandüler paternler gösterirler, birçok tümörde karsinom alanlarına bitişik borderline

tümör alanları bulunur. İnvaziv karsinomda ekspansil ve infiltratif tip olmak üzere iki farklı invazyon paterni görülür (Şekil 2.4) (28). Ekspansil invaziv paternde glandüler epitelde belirgin kalabalıklaşma ve araya giren çok az stroma labirent görünümünü oluşturur (Şekil 2.5) (22). Kribriform patern görülebilir. Daha az görülen invaziv paternde ise desmoplastik stroma, malign sitolojik özelliklere sahip düzensiz glandlar, tek hücreler ve yuvalar tarafından infiltre edilir. Mitotik aktivite genellikle oldukça yüksektir ve anormal mitotik figürler sıklıkla mevcuttur. Tümör heterojenitesi yaygındır. Benign ve borderline alanlar tümörde bir arada bulunabilir.



Şekil 2.4. Müsinöz karsinomda ekspansil büyüme paterni (intestinal tip) (31)



Şekil 2.5. Müsinöz karsinomda intraluminal papiller büyüme paterni(intestinal tip) (31)

Müsinöz karsinomlar CK7 ile diffüz pozitif boyanırken, CK20, CEA, CDX2 ve CEA19-9 ile değişken derecede pozitiflik gösterirler. CEA125, WT1, NapsinA, Vimentin, ER, PR genellikle negatiftir.

Çoğu müsinöz karsinom, başvuru sırasında over ile sınırlıdır (evre 1) ve prognoz çok iyidir (22, 28).

2.5.3. Endometrioid Tümörler

2.5.3.1. Endometrioid Kistadenom/Adenofibrom

Endometriotik kistler endometriozisin kistik formlarıdır (28). Endometrioid kistadenomlar ise benign, ovaryan tip stroma ve endometrioid tip epitelle döşeli glandlardan oluşan tümörlerdir (31).

Dördüncü ve beşinci dekatlardaki ovaryan büyümenin yaygın nedenlerindendir. Endometrioid kistadenomlar, diğer büyük adneksiyal kitleler gibi ağrı ile ortaya çıkabilir. Endometrioid kistadenomlar genellikle uniloküle kistlerdir. Endometrioid adenofibromlar ise tipik olarak solid, beyaz renkli, düzgün yüzeyli olup bazen küçük kistlerle birlikte bulunur (28, 31).

Mikroskopik incelemede endometrioid kistadenomlar, endometrial tip stroma içermeyen endometrioid tip epitel ile döşeli kistlerdir. Endometrioid adenofibromlar fibröz stromanın baskınlığı ile karakterize olup glandüler komponenti, benign, proliferatif tipte epitel ile döşeli tübüler ve kistik glandlardan meydana gelir. Distrofik stromal kalsifikasyon görülebilir (44).

2.5.3.2. Endometrioid Borderline Tümör

Atipik endometrioid tip hücrelerle döşeli kalabalıklaşmış bezlerden oluşan, destrüktif stromal invazyon ve/veya konfluent glandüler büyüme paterni göstermeyen borderline tümörlerdir (28).

Endometrioid borderline tümörler nadirdir. Ortalama görülme yaşı 50'dir. Hastalar genellikle pelvik kitle ve ağrı ile prezente olur. Tümör insidental olarak da bulunabilir (31).

Bu tümörler sıklıkla endometriozis ve endometrioid adenofibromlarla ilişkilidir (28).

Makroskopik incelemede genellikle tek taraflı olup pürüzsüz bir dış yüzeye sahiplerdir. Geniş bir boyut aralığı olmakla birlikte ortalama boyut 9 cm'dir. Tümörler tipik olarak soliddir. Ancak daha nadir olarak kistik de olabilir (28).

Mikroskopik olarak adenofibromatöz ve intrakistik olmak üzere iki ana büyüme paterni sergiler. Vakaların yaklaşık yarısında zeminde bir adenofibrom bulunur. Glandüler proliferasyon, atipik hiperplazi ve endometrioid intraepitelyal neoplaziye benzer şekilde, genellikle epitelyal stratifikasyon ile hafif veya orta derecede sitolojik atipi gösteren kalabalık, sırt sırta vermiş endometrioid bezlerden oluşur. Epitelyal proliferasyon köprüleşmeye ve tümörlerin yaklaşık %30'unun kribriform büyüme paterni göstermesine neden olur. Araya giren stroma fibröz özelliktedir. Adenofibromatöz zemini olmayan olgularda epitel proliferasyonu, sırt sırta proliferasyon veya kistik yapıya doğru çıkıntı yapan papiller büyüme paterni şeklinde görülebilir. Mikroinvazyon tanımlanmıştır, ancak kriterlerin uygulanması zordur. Beş milimetrenin üzerinde konfluent invazyon (araya stroma girmeksizin sırt sırta vermiş glandlar) veya destrüktif invazyon karsinom tanısı koydurur (28).

Prognozu çok iyidir, malign davranış belirtilmemiştir (28).

2.5.3.3. Endometrioid Karsinom

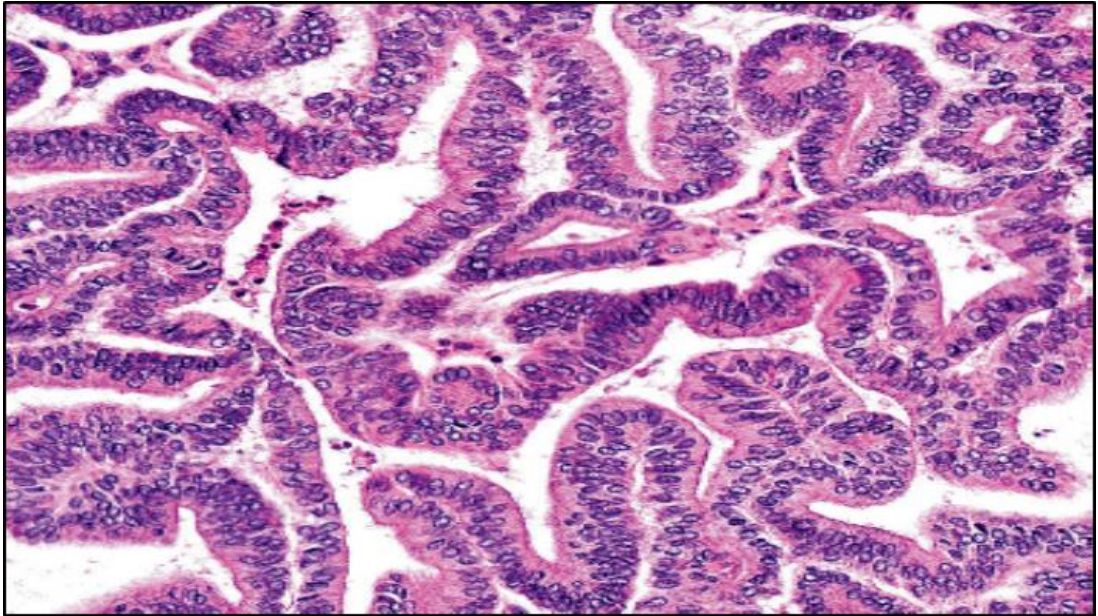
Uterus korpusun endometrioid karsinomunu andıran malign, epitelyal tümörlerdir. Over karsinomlarının %10-15'ini oluşturur. Sıklıkla beşinci ve altıncı dekatlarda görülür. Endometriozis endometrioid adenokarsinom riskini önemli ölçüde artırır. Erken menapoz, tubal ligasyon, yüksek parite koruyucu faktörlerdir. Hormon replasman tedavisi ve birinci derece akrabada meme kanseri öyküsü riski arttıran faktörlerdir (28).

Çoğu endometrioid karsinom asemptomatik olmakla birlikte pelvik kitle ve ağrıyla da ortaya çıkabilir. Endometrioid karsinomların evrenlenmesi seröz karsinomlardan farklıdır. Çoğu tümör, başvuru sırasında overle sınırlıdır (evre 1a),

ancak vakaların %17'sinde tümör bilateraldir (evre 1b). Serum Ca125'i %80 hastada yükselmiştir (28).

Makroskopik incelemede ortalama boyutu 15 cm olup, dış yüzleri düzgün, pürüzsüz görünümündedir. Tipik olarak solid ve kistik kesit yüzeyleri vardır. Tamamı solid görünümde olabilir. Hemoraji ve nekroz görülebilir (28).

Endometrioid karsinomlar, uterusun endometrioid karsinomlarında olduğu gibi geniş bir görünüm spektrumu gösterir. En yaygın görünüm değişken büyüklükteki glandların birleşip sırt sırta vermesiyle oluşan görüntüdür (Şekil 2.6). Düzgün lüminal sınırlara sahip endometrioid epitel ile döşeli glandlar mevcuttur. Nükleuslar oval, yuvarlak, serbest kromatin yapısına sahiptir. Düşük ila orta derecede sitolojik atipi görülür. Daha az yaygın olarak desmoplastik stroma ile birlikte destrüktif bir invazyon paterni gösterirler. Solid mimari genellikle tümörün küçük bir bölümünü oluşturur, ancak vakaların yaklaşık %10'unda baskındır ve genellikle coğrafi nekroz ile ilişkilidir. Skuamöz diferansiyasyon vakaların %30-50'sinde, çoğunlukla morüller (sitolojik olarak benign görünen skuamöz hücreler) şeklinde görülür. Vakaların %12'sinde erken sekretuar endometriumu benzeyen sekretuar değişiklikler görülür. Bazı endometrioid karsinomlarda müsinöz epitel odakları bulunur, bu müsinöz karsinom tanısına yol açmamalıdır (28).



Şekil 2.6. Endometrioid karsinom, iyi diferansiye gland yapıları (31)

Endometrial endometrioid adenokarsinomu derecelendirmek için WHO sistemi sıklıkla kullanılmasına rağmen, ovaryan endometrioid karsinom için standart bir derecelendirme sistemi yoktur (22). Derecelendirilmesi uterusun endometrial adenokarsinomunun derecelendirilmesi ile aynıdır. Çoğu ovaryan endometrioid karsinom iyi diferansiye olup düşük grade'li nükleer özellikler gösterir. Kötü diferansiye endometrioid karsinomlar mikroglandüler alanlar da içeren solid yapılarla karakterizedir. Kanama ve/veya nekroz belirgindir. Yüksek gradeli endometrioid karsinomu yüksek gradeli seröz karsinomdan ayırt etmek zor olabilir, immünohistokimyasal boyamalar bu ayırmada yardımcı olabilir (45).

Evre 1 endometrioid karsinomlu hastaların beş yıllık sağ kalımları %78, evre 2 hastaların %63, evre 3 hastaların %24 ve evre 4 hastaların %6'dır (28).

2.5.4. Berrak Hücreli Tümörler

2.5.4.1. Berrak Hücreli Kistanedom/Adenofibrom

Berrak hücreli kistadenom ve kistadenofibromlar, değişken derecede fibromatöz stroma içeren, şeffaf veya oksifilik hücrelerle döşeli yuvarlak gland yapılarının görüldüğü benign epitelyal tümörlerdir.

Hastalar pelvik kitle ile prezente olabilir ya da tümör insidental olarak saptanabilir. On sekiz ila altmış beş yaşları arasında görülür, genellikle tek taraflıdır. Nadir olması nedeniyle insidansı bilinmemektedir, sadece küçük vaka serileri mevcuttur (46).

Makroskopik olarak küçük kistler içeren solid, fibromatöz kitlelerdir. Yüzeyleri pürüzsüz ve lobüle görünümündedir. Üç cm'den 26 cm'ye kadar değişken boyutlarda olabilir (47).

Berrak hücreli kistadenomlar, fibromatöz stromada küçük ila orta büyüklükte, geniş aralıklı glandlar içerir. Tümörü oluşturan hücreler yassı veya küboidal, berrak veya eozinofiliktir. Nükleuslar küçüktür, kromatin anormallığı ya da nükleol içermez. Tipik olarak mitotik aktivite yoktur. Borderline tümörü ya da karsinomu dışlamak için kapsamlı örnekleme gerekir (46).

2.5.4.2. Berrak Hücreli Borderline Tümör

Berrak hücreli borderline tümörler glandüler kalabalıklaşma ve düşük dereceli nükleer atipinin olduğu ancak stromal invazyonun görülmediği adenofibromatöz berrak hücreli tümörlerdir. Tüm borderline over tümörlerinin %1'inden azını oluşturur.

Hastalar pelvik kitle ya da ağrı ile başvurabilir. Tümör insidental olarak da tespit edilebilir (48).

Makroskopik incelemede pürüzsüz ve lobüle dış yüzeye sahiptirler. Süngerimsi kesit yüzüne sahip berrak sıvı dolu küçük kistler görülür. Ortalama boyutları altı cm civarındadır (31).

Mikroskopik incelemede fibromatöz stroma içinde, iri nükleuslu, nükleol içerebilen, alçak küboidal veya yassı hücreler içeren değişken boyutlarda glandlar görülür. Hücreler şeffaf ve eozinofilik sitoplazmalıdır. Mitotik aktiviteleri düşüktür. Glandlar adenofibromaya göre daha düzensiz ve kalabalıktır. Minimal nükleer stratifikasyon görülebilir, ancak yoğun bir şekilde kümelenmiş glandlar ve papiller veya tübülokistik mimari tanımı gereği yoktur (48).

Benign tümörlerdir. Rekürrens bildirilmemiştir (48).

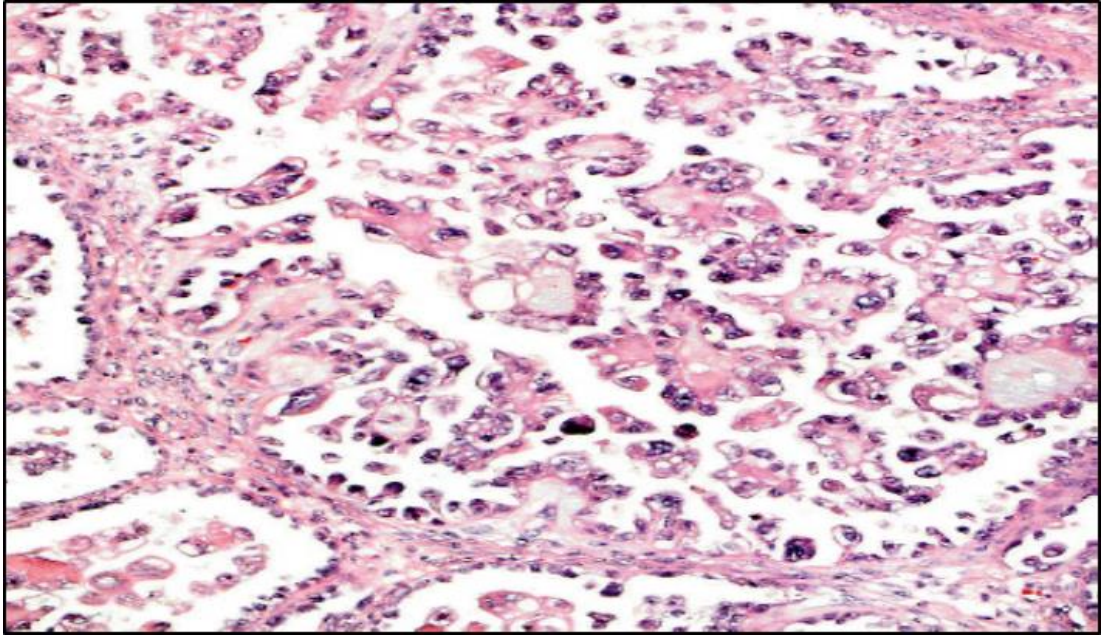
2.5.4.3. Berrak Hücreli Karsinom

Berrak hücreli karsinom, tübülokistik, papiller ve solid mimariye sahip berrak, eozinofilik ve hobnail hücrelerden oluşur.

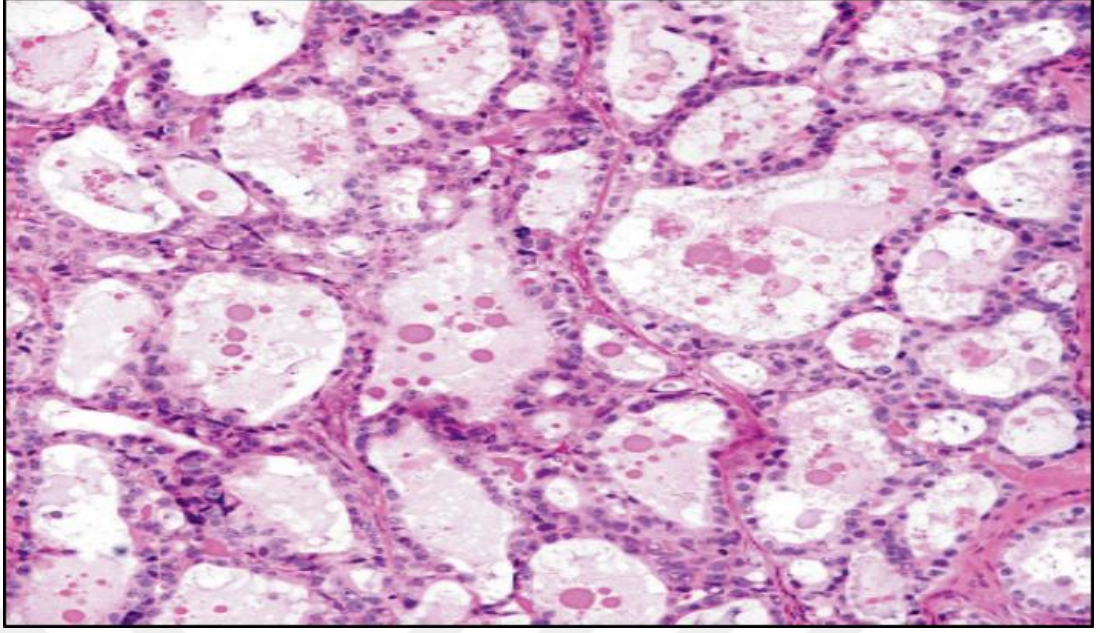
Endometriozis ya da Lynch sendromu ile ilişkili olabilirler. Ortalama görülme yaşı 56'dır. Hastalar genellikle pelvik kitle ile prezente olur.

Makroskopik incelemede tipik olarak unilateraldir. Ortalama boyutu 13 cm'dir. Kesit yüzeyi değişken olup solid, solid ve kistik veya endometriotik kist içine doğru çıkıntı yapan sarı renkli nodüller şeklinde görülebilir (49).

Mikroskopik incelemede tübülokistik, papiller ve solid büyüme paterni sıklıkla karışık olarak görülür (31). Nadiren, yassı hücrelerle döşeli belirgin dilate kistler görülür ve aldatıcı bir şekilde benign bir görünüm verir (49). Papillalar genellikle nispeten düzenli ve küçüktür (şekil 2.7). Ancak belirgin, geniş ve hyalinize fibrovasküler korlar bulunabilir (50). Solid alanlar ince septalar ile ayrılmış polihedral hücre tabakalarından oluşur. Tümör hücreleri, poligonal, küboidal ya da yassı olabilir. Sitoplazma ise berrak ya da daha az sıklıkla eozinofiliktir. Çoğu tümör apikal hiperkromatik nükleuslu hücreler (hobnail hücreleri) içerir. Nükleuslar hiperkromatiktir ve belirgin nükleol içerirler. Mitotik figürler nispeten nadirdir. Tübüller ve kistler sıklıkla intrasitoplazmik eozinofilik sekresyonlar içerir (şekil 2.8). İ tral minal bazofilik materyal (müsin için pozitif) görülebilir. İ trasitoplazmik müsin nadiren taşlı yüzük h creti görünümüne neden olabilir. Psammom cisimcikleri ve eozinofilik hyalin cisimcikler görülebilir (49).



şekil 2.7. Berrak hücreli karsinom, papiller mimari (31)



Şekil 2.8. Berrak hücreli karsinom, tübülokistik mimari (31)

Berrak hücreli karsinomlar için onaylanmış bir derecelendirme sistemi yoktur. Şu anda hepsi yüksek dereceli olarak kabul edilmektedir.

Evre tek önemli prognostik faktördür. Evre 1a tümörler çok iyi prognozlidir. Evre 1c tümörler daha kötü bir prognoza sahiptir (28). Platin bazlı kemoterapiye zayıf yanıtın yüksek evre ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu da sağ kalımın kötü olmasına neden olur (51).

2.6. Over Kanserlerinde Epitelyal Mezenkimal Transizyon (EMT)

Epitelyal mezenkimal transizyon ilk olarak 1980 yılında Betty Hay tarafından tanımlanmış olup (4), epitel hücrelerinin mezenkimal fenotip kazandığı bir morfogenez sürecidir (5). Epitel hücreleri, azalmış hücre adezyonu ve artan hücre hareketliliği ile karakterize edilen mezenkimal hücre özelliklerini kazanmaktadır. Epitel hücrelerinin mezenkimal hücrelere geçişinin olduğu görülmekte, bu da tümörün ilerlemesini ve metastazını teşvik etmektedir (3).

Kanser hücrelerinin invazyon ve metastaz yeteneği, çeşitli hücresel ve sinyal proteinlerinin etkisiyle düzenlenir. Bu karmaşık ortam, mekanik hücre göçünü ve çıkıntıyı yönlendiren hücre içi ve membran proteinlerinin yanı sıra stroma ve tümör hücreleri tarafından üretilen büyüme faktörlerini içerir. Hücreler, dokularda göç

etmek ve yayılmak için polarize olurlar ve göç kapasitelerinin artmasına izin veren çıkıntıları genişletirler.

Kanser invazyonu ve metastaz halen kanser tedavisinin başarısızlığının başlıca nedenleridir. Ayrıca, bu süreçlerde yer alan moleküllerin ve/veya sinyal yollarının tanımlanması, erken evre tespitinin zor olduğu over kanserlerinde uygun bir tedavinin geliştirilmesi için çok önemlidir.

Over kanserleri oldukça metastatik kanserler olup jinekolojik maligniteden ölümlerin önde gelen nedenlerindendir. Over karsinomları, çeşitli genetik değişiklikler, morfolojik özellikler ve klinik sonuçlara sahip büyük bir neoplazm grubunu içerir. Yüzey epitelinden kaynaklanan tümörler tüm over tümörlerinin yaklaşık %60'ını ve malign over tümörlerinin ise yaklaşık %90'ını oluşturur.

Epitelyal tümörler genellikle komşu dokuyu infiltrate etmek için kollektif göç mekanizmasını kullanır. Over kanserlerinin yayılımında diğer epitelyal tümörlere göre farklılıklar mevcuttur (52).

İlk olarak anatomik bir bariyerin olmaması nedeniyle, over karsinomu doğrudan periton boşluğuna yayılabilir. Batın içi ve lenfatik yayılım, periton ve omentuma bağlanmayı sağlar (53). İkinci olarak, metastatik tümör hücreleri peritoneal stroma ve mezotelyum ile etkileşimi kolaylaştırmak için benignden malign fenotipe geçiş sırasında morfolojik ve moleküler değişikliklere uğrar (52).

Epitel hücrelerinin epitel-mezenkimal geçiş (EMT) adı verilen mezenkimal bir duruma doğru farklılaşması, embriyonik gelişimin çeşitli aşamalarında, fibrozis ve kanser metastazı gibi patolojik durumlarda önemli bir adımdır (54). EMT sırasında, epitel hücreleri kolonilerdeki kompakt organizasyonlarını kaybederler, iğ şeklinde bir morfoloji kazanırlar ve kendilerinin daha hareketli ve istilacı formları haline getirerek migrasyon yeteneği kazanırlar. Bu değişiklikler, epitelyal ara filamentlerde azalma, vimentin ve matriks metaloproteazların aşırı ekspresyonu, proteinler ve gen değişiklikleri ile birlikte meydana gelir. İntegrinler, E kaderin ve N-kaderin dahil olmak üzere hücre-hücre ve hücre-matriks adezyon moleküllerinin ekspresyonundaki değişikliklerin EMT sırasında bir rolü olduğu görülmektedir (52).

EMT genel olarak mezenkimal belirteçlerin (vimentin, trombospondin, N-kaderin, vitronektin) ve fibronektin gibi hücre dışı matriks bileşenlerinin ekspresyonunda artış, epitelyal belirteçlerin ekspresyonunda (E-kaderin, kollajen IV, okludin, desmoplakin ve müsin) azalma ile karakterize edilir. EMT'nin kritik bir moleküler özelliği, normal epitel hücrelerinin plazma zarında kalsiyuma bağımlı bir transmembran glikoproteini olarak işlev gören ve bir hücre adezyon molekülü olan E-kaderinin down regülasyonudur (55).

Yapılan çalışmalar epitel-mezenkimal geçişin (EMT) over kanseri hastalarında kemoterapi direnci, tümör nüksü ve metastaz gelişiminde kritik rol oynadığını desteklemektedir. EMT mekanizmalarını anlamak, over kanseri hastalarının sağ kalımlarını iyileştirmek için yeni tedaviler geliştirmeye yardımcı olacaktır (56).

2.7. İmmünohistokimyasal Belirteçler

2.7.1. E-kaderin

Solid tümörlerde hücresel bağlantıların kaybı normal doku mimarisinin bozulmasına neden olur ve kanserin ilerlemesini ve yayılmasını teşvik eder. Epitelyal hücre-hücre adezyonunda rol oynayan proteinler arasında epitelyal cadherin (E-kaderin) önemli bir rol oynar.

E-kaderin, kalsiyum bağımlı hücresel adezyona aracılık eden bir hücre yüzeyi glikoproteinleri grubu olan kaderin ailesinin kurucu üyesidir (57). CDH1 adı verilen insan E-kaderin geni, epitel hücrelerinin plazma zarında lokalize olan 120 kDa, matür tek açıklıklı transmembran proteinini kodlar. E-kaderin hücre dışı etki alanı hücresel adezyonda yer almasıdır. Hücre içi etki alanı ise, β -katenin vasıtasıyla hücre-hücre etkileşimlerini güçlendirmek için aktin hücre iskeleti ile etkileşime girmek ve sinyal iletim yollarına katılmaktır (58).

E-kaderin, malign epitel tümörlerde sıklıkla downregüle olduğu için tümör baskılayıcı olarak tanımlanmıştır (59). E-kaderin hücre polaritesi, farklılaşma, göç ve kök hücre benzeri özelliklerin düzenlenmesinde çeşitli roller oynar (60). E-kaderin düzeylerindeki azalma ile ilişkili olarak, epitel hücreleri mezenkimal fenotip elde

edebilir, hücre-hücre adezyonunu kaybedebilir ve daha invaziv bir davranış kazanabilir (61). Bu süreç epitelden mezenkimal geçiş (EMT) olarak bilinir ve sadece embriyonik gelişim sırasında değil, aynı zamanda kanserin ilerlemesi gibi patolojik koşullar durumunda da önemli bir olay olarak kabul edilmiştir (62).

2.7.2. Vimentin

Ara filament protein ailesinin önemli bir bileşeni olan vimentin, normal mezenkimal hücrelerde ifade edilir ve hücresel bütünlüğü koruduğu ve strese karşı direnç sağladığı bilinmektedir. Elli yedi kDa proteini olan vimentin, tip 3 ara filaman protein ailesinin en yaygın olarak ifade edilen proteinlerinden biridir. Vimentinin hücre adezyonu, göç, invazyon, sinyalizasyon, farklılaşma, hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi, hücre morfolojisi ve plastisitesinin düzenlenmesi gibi çok sayıda işlevi mevcuttur (63). Vimentin pankreas öncül hücreleri, sertoli hücreleri, nöronal öncü hücreler, trofoblastik dev hücreler, fibroblastlar, endotel hücreleri, kan damarları, renal tübüler hücreler, makrofajlar, nötrofiller, mezengial hücreler, lökositler ve renal stromal hücreler gibi çok çeşitli hücre tiplerinde ifade edilir (64).

Vimentin, epitel hücrelerinin artan hareketlilik kazandıkları, mezenkimal bir fenotip elde ettikleri hücresel bir yeniden programlama işlemi olan EMT'nin bir belirteci olarak son yıllarda önem kazanmıştır (65). Vimentin, çok sayıda kanser türünde invazyon ve kötü prognoz ile ilişkili olup kanser tedavisi için potansiyel bir hedef olarak görev yapmaktadır (66).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Bu çalışma kapsamına 01.01.2014-20.12.2020 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda histopatolojik incelemesi yapılmış ve epitelyal over tümörü tanısı almış olan vakalara ait H&E preparatlar ile bloklar retrospektif olarak yeniden gözden geçirildi. Bu vakalardan operasyon öncesi neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi alan, arşivimizde tümör kayıtlı doku bloğunda yeterli materyali olmayan, tümör kayıtlı blokları olmayan (dış merkezlerde incelenmek üzere hasta/hasta yakınlarına teslim edilen fakat geri getirilmeyen), immünohistokimyasal işlemlere uygun parafin blokları olmayan ve dış merkezden tarafımıza konsültasyon amaçlı gönderilen ve arşivimizde parafin blokları bulunmayan vakalar dışlanarak 143 adet ooferektomi materyali çalışmaya dahil edildi. Vakalara ait demografik veriler hastane otomasyon sistemi kullanılarak elde edildi. Her bir hastaya ait uygun fiksasyona sahip, takip artefaktı içermeyen, nekroz alanı bulunmayan, yeterli tümör alanı bulunan ve immünohistokimyasal boyamalar için uygun birer adet tümör bloğu seçildi.

Çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 4 Aralık 2020 tarihinde 2020/539 numaralı karar ile yerel etik kurulu onayı alınmıştır.

3.2. İmmünohistokimyasal Yöntem

İmmünohistokimyasal inceleme %10'luk formalin solüsyonunda fikse edilmiş olan dokuların seçilen parafin bloklarından alınan kesitlere uygulandı. Primer antikor olarak E-kaderin ve vimentin uygulandı. Primer antikor için Bond Polymer Refine Detection (Leica marka, DS9800) kit kullanıldı. Her bir antikor için immünohistokimyasal uygulama tüm olgulara Leica Bandmax marka otomatik immünohistokimya cihazında çalışıldı. İmmünohistokimyasal çalışmada kullanılan primer antikorlar ve yapılan uygulamalar tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. İmmünohistokimyasal Uygulama Prosedürü

Primer Antikor	Klon	Dilüsyon	İnkübasyon Süresi	Antijen Açığa Çıkarma	Firma
E-kaderin	36B5	1/25	30 dakika	ER2	Novocastra
Vimentin	V9	1/800	30 dakika	ER1	Novocastra

Çalışmaya dahil edilen parafin bloklarından adezivli lamlara 1-1,5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Leica Bandmax marka otomatik immünohistokimya cihazında aşağıdaki boyama prosedürü uygulandı:

1. Deparafinizasyon İşlemi - 30 dakika (60°C)
2. Dewax solüsyonu – 0 dakika (72°C)
3. Dewax solüsyonu – 0 dakika (72°C)
4. Dewax solüsyonu – 0 dakika
5. Alkol – 0 dakika
6. Alkol – 0 dakika
7. Alkol – 0 dakika
8. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika
9. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika
10. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 5 dakika
11. ER 2 Solüsyonu – 0 dakika
12. ER 2 Solüsyonu – 0 dakika
13. ER 2 Solüsyonu (Süre antikora göre değişkenlik gösterir)-100°C
14. ER 2 Solüsyonu – 12 dakika
15. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika (35°C)
16. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika (35°C)
17. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika (35°C)
18. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 3 dakika
19. Perokside Blok – 10 dakika
20. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika
21. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika
22. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika
23. Primer Antikor – 15 dakika
24. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika
25. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika

26. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika
 27. Post Primary – 7 dakika
 28. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 2 dakika
 29. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 2 dakika
 30. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 2 dakika
 31. Polymer – 7 dakika
 32. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika
 33. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika
 34. Distile Su – 0 dakika
 35. Mixed DAP – 0 dakika
 36. Mixed DAP – 7 dakika
 37. Distile Su – 0 dakika
 38. Distile Su – 0 dakika
 39. Distile Su – 0 dakika
 40. Hematoksilen – 5 dakika
 41. Distile Su – 0 dakika
 42. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika
 43. Distile Su – 0 dakika
- NOT:** 13. basamak antikora göre değişkenlik gösterir.

3.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Çalışma için seçilen bloklara E-kaderin ve vimentin boyaları immünohistokimyasal yöntemle çalışıldı. Vakalara ait H&E boyalı preparatlar ile immünohistokimyasal boyalı preparatlar binoküler mikroskopta (NİKON Eclipse NI-U) incelendi.

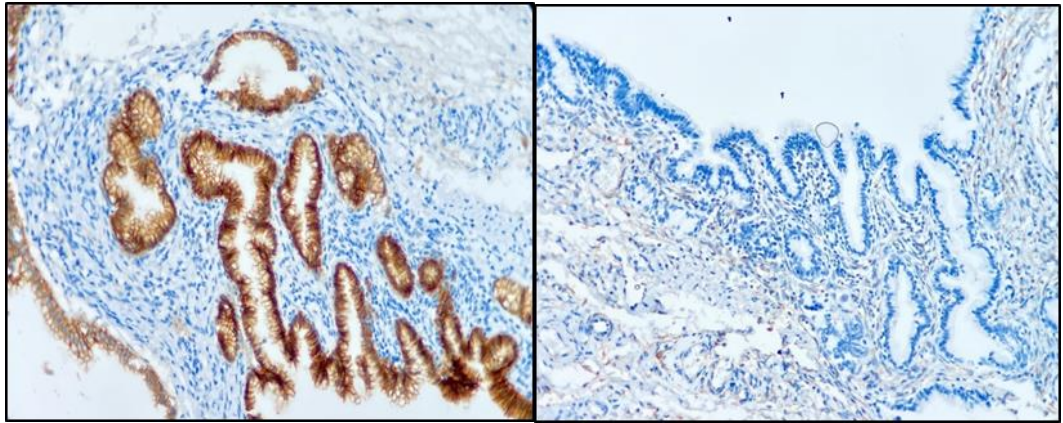
Çalışmamızda uygulanan E-kaderin ve Vimentin immünohistokimyasal boyalarının değerlendirilmesi ve skorlaması ile ilgili olarak Dı Wu ve arkadaşlarına ait 2016 tarihli yayın esas alındı (12).

İmmünohistokimyasal boyamalarda E-kaderin boyasındaki membranöz boyanma, vimentin boyasındaki sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi. Bu markerların immünohistokimyasal boyaları değerlendirilirken her vakada 40'lık

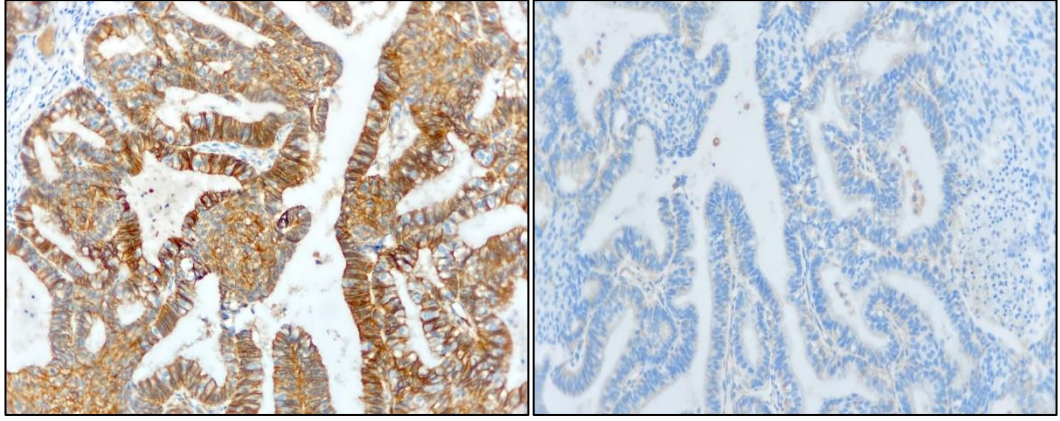
büyütmede bin tümör hücresi incelendi. E-kaderin ve vimentin için 0–3 boyama yoğunluğu ölçeği uygulandı ve tümör hücrelerinin belirteci ifade etme yüzdesi 0–4 skorunda not edildi. Hücreler E-kaderin için membranöz pozitiflik gösterirken, vimentin için yaygın sitoplazmik pozitiflik gösterdi. E-kaderin ve vimentin için, tümör hücrelerin hiçbiri pozitiflik göstermediğinde 0, hücrelerin %1-25'i pozitif olduğunda 1, hücrelerin %26-50'si pozitif olduğunda 2, %51-75'i pozitif olduğunda 3, >%75'i pozitif olduğunda 4 puan verildi. Negatif boyanma için 0, zayıf boyanma yoğunluğu için 1, orta derecede boyanma için 2 ve güçlü boyanma yoğunluğu için 3 puan verildi. Daha sonra boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi skorlarının çarpımı ile 0-12 arasında değişen immünreaktif skor (IRS) hesaplandı (12).

İmmünohistokimyasal boyalar eşliğinde vakalar ışık mikroskobu altında değerlendirilerek verilerin toplanması işlemleri tamamlandı. İstatiksel değerlendirmede bu veriler ve bu verilerden elde edilen sonuçlar kullanıldı.

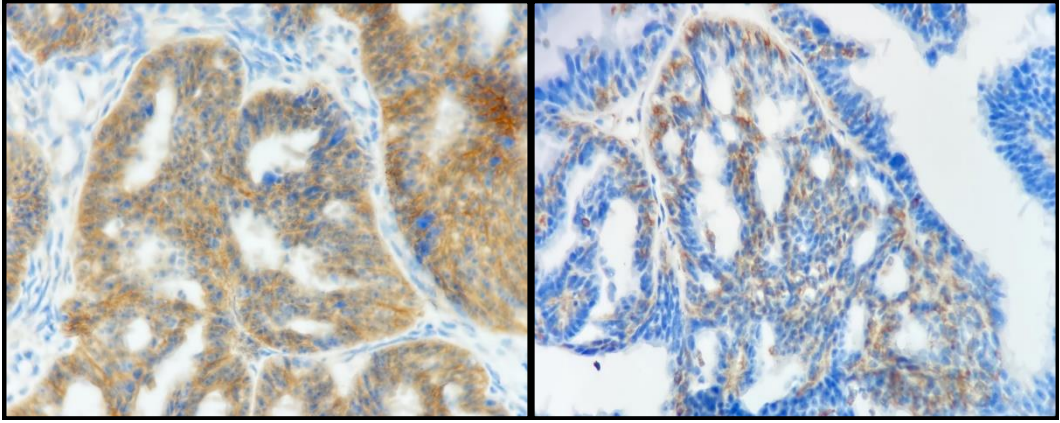
Vakalarımız içerisindeki farklı histolojik tanılara sahip olguların E kaderin ve vimentin boyanmaları şekil 3.1. – 3.5. arasında gösterilmiştir.



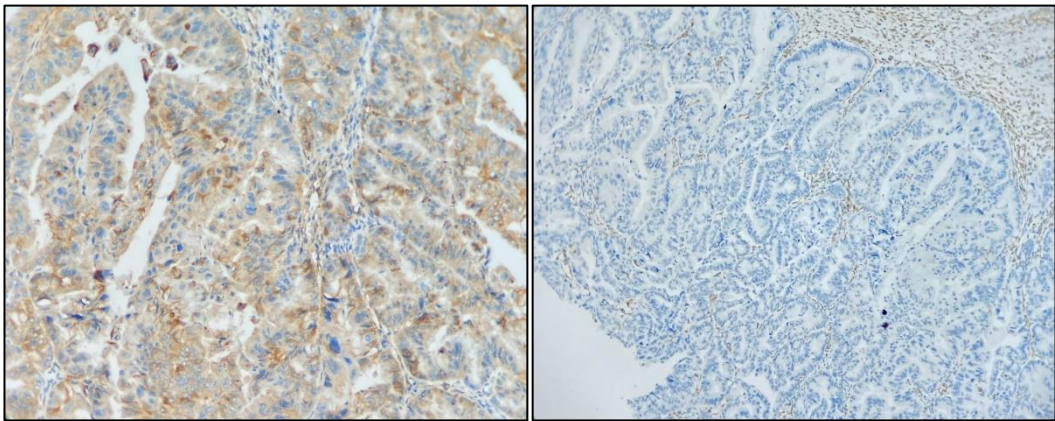
Şekil 3.1. Müsinöz kistadenom olgusunda boyanma yoğunluğu skor 3 olarak değerlendirilen E-kaderin ekspresyonu (x200) (solda) ve boyanma yoğunluğu skor 0 olarak değerlendirilen vimentin ekspresyonu (x200) (sağda)



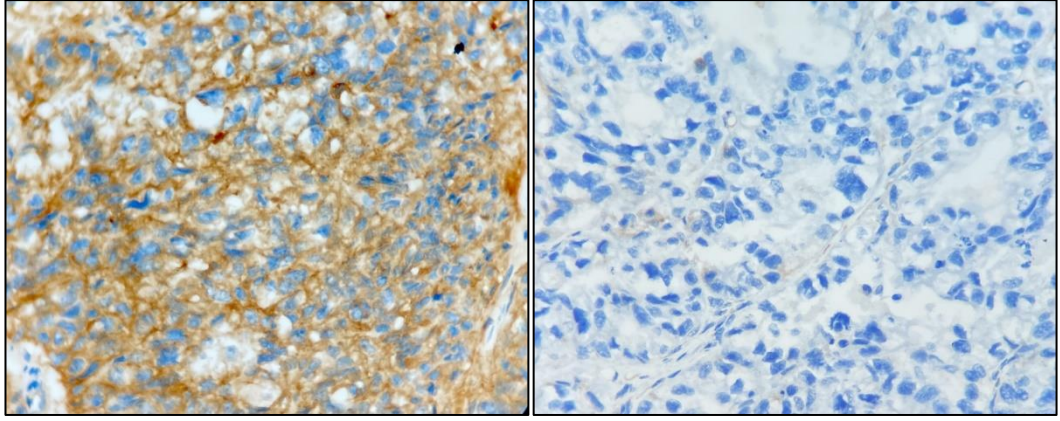
Şekil 3.2. Seröz borderline tümör olgusunda boyanma yoğunluğu skor 3 olarak değerlendirilen E-kaderin ekspresyonu (x200) (solda) ve boyanma yoğunluğu skor 0 olarak değerlendirilen vimentin ekspresyonu (x200) (sağda)



Şekil 3.3. Seröz karsinom olgusunda membranöz boyanma yoğunluğu skor 1 olarak değerlendirilen E-kaderin ekspresyonu (x400) (solda) ve boyanma yoğunluğu skor 2 olarak değerlendirilen vimentin ekspresyonu (x400) (sağda)



Şekil 3.4. Müsinöz karsinom olgusunda membranöz boyanma yoğunluğu skor 2 olarak değerlendirilen E-kaderin ekspresyonu (x200) (solda) ve boyanma yoğunluğu skor 0 olarak değerlendirilen vimentin ekspresyonu (x100) (sağda)



Şekil 3.5. Endometrioid karsinom olgusunda boyanma yoğunluğu skor 2 olarak değerlendirilen E-kaderin ekspresyonu (x400) (solda) ve boyanma yoğunluğu skor 0 olarak değerlendirilen vimentin ekspresyonu (x400) (sağda)

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler (aritmetik medyan, ortanca, standart sapma, yüzde dağılımlar) ile değerlendirildi. Parametrik verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ve grafiksel incelemeler ile sınıandı. İki bağımsız grubun ortalamasının karşılaştırılması normal dağılım gösteren veriler için Student T testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann Whitney U testi kullanılarak yapıldı. İki veya daha fazla grubun ortalamasının karşılaştırılmasında parametrik veriler için tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA), parametrik olmayan veriler için Kruskal Wallis testi uygulandı. Sonucun anlamlı olması durumunda farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek amacıyla One Way ANOVA testi kullanılan durumlarda Tukey testi, Kruskal Wallis testi kullanılan durumlarda Tamhane testi uygulandı. Verilerin analizinde SPSS v26 programı kullanıldı ve $p<0,05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 143 over tümörü vakasının tamamı (%100) kadın idi.

Hastaların yaş aralığı 16-83 olup, yaş ortalaması $46,08 \pm 15,73$ idi (Tablo 4.1).

Benign olguların yaş ortalaması $38,85 \pm 13,61$, borderline olguların yaş ortalaması $46,41 \pm 16,12$, malign olguların yaş ortalaması $54,64 \pm 13,71$ idi (Tablo 4.2).

Çalışmamızdaki over tümörlerinin 60'ı (%42) sağ over, 60'ı (%42) sol over, 23'ü (%16) ise bilateral over yerleşimli idi (Tablo 4.1).

Vakalara ait materyallerin makroskopik değerlendirmesinde, tümörlerin en küçüğü 0,7 cm, en büyüğü 18 cm, ortalama ise $7,51 \pm 4,02$ cm çaptaydı (Tablo 4.1).

Çalışmaya dahil edilen 143 over tümörü vakasının 66'sı (%46,2) benign, 22'si (%15,4) borderline, 55'i (38,4) malign idi. Malign seröz tümörlerin derecelerine bakıldığında 6'sının (%14,6) düşük dereceli, 35'inin (%85,4) yüksek dereceli olduğu saptandı (Tablo 4.1).

Çalışmaya dahil edilen 143 over tümörünün 36'sı (%25,2) seröz kistadenom, 9'u (%6,3) seröz borderline tümör, 6'sı (%4,2) düşük dereceli seröz karsinom, 35'i (%24,5) yüksek dereceli seröz karsinom, 22'si (15,4) müsinöz kistadenom, 13'ü (%9,1) müsinöz borderline tümör, 6'sı (%4,2) müsinöz karsinom, 8'i (%5,6) endometrioid kistadenom, 7'si (4,9) endometrioid karsinom, 1'i (%0,7) berrak hücreli karsinom tanısı almıştı (Tablo 4.1).

Malign vakaların 24'ünde (%43,6) metastaz mevcut değil iken, 31'inde (%56,4) metastaz mevcut idi (Tablo 4.1).

Malign vakaların 33'ünde (%60) lenfovasküler invazyon(LVİ) izlenmezken, 22'sinde (%40) LVİ izlendi (Tablo 4.1).

Malign vakaların 20'sinde (%36,4) kapsül invazyonu izlenmezken, 35'inde (%63,6) kapsül invazyonu izlendi (Tablo 4.1).

Malign tümörlerin patolojik evrelerine bakıldığında 16'sı (%29,3) evre 1a, 2'si (%3,6) evre 1c1, 1'i (%1,8) evre 1c2, 1'i (%1,8) evre 1c3, 4'ü (%7,2) evre 2a, 19'u (34,5) evre 2b, 11'i (%20) evre 3a1, 1'i (%1,8) evre 4b idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Vakaların Tanımlayıcı Özellikleri

Yaş	Median (Min-Max)	ORT±SS
	47 (16-83)	46,08±15,73
Lokalizasyon	n	%
Sağ Over	60	42
Sol Over	60	42
Bilateral Over	23	16
Tanı	n	%
Seröz Kistadenom	36	25,2
Seröz Borderline Tümör	9	6,3
Düşük Dereceli Seröz Karsinom	6	4,2
Yüksek Dereceli Seröz Karsinom	35	24,5
Müsinöz Kistadenom	22	15,4
Müsinöz Borderline Tümör	13	9,1
Müsinöz Karsinom	6	4,2
Endometrioid Kistadenom	8	5,6
Endometrioid Karsinom	7	4,9
Berrak Hücreli karsinom	1	0,7
Lenfovasküler İnvazyon	n	%
Yok	33	60
Var	22	40
Kapsül İnvazyonu	n	%
Yok	20	36,4
Var	35	63,6
Metastaz	n	%
Var	24	43,6
Yok	31	56,4
Patolojik Evre	n	%
1a	16	29,3
1c1	2	3,6
1c2	1	1,8
1c3	1	1,8
2a	4	7,2
2b	19	34,5
3a1	11	20
4b	1	1,8

Tablo 4.2. Tanı Kategorilerine Göre Yaş

Tanı	Yaş
	ORT±SS
Benign Tümörler	38,85±13,61
Borderline Tümörler	46,41±16,12
Malign Tümörler	54,64±13,71

E-kaderin boyanma yoğunluğu; 10 (%7) olguda skor 1, 54 (%37,8) olguda skor 2, 79 olguda (%55,2) skor 3 olarak değerlendirilmiştir. E kaderin boyanma yüzdesi; 14 (%9,8) olguda skor 1, 45 (%31,5) olguda skor 2, 13 (%9,1) olguda skor 3, 71 (%49,7) olguda skor 4 olarak değerlendirilmiştir. Hiçbir olgunun boyanma yüzdesi (%0) skor 0 olarak değerlendirilmemiştir. Olguların E-kaderin IRS'si medyan 9, minimum 1, maksimum 12'dir.

Vimentin boyanma yoğunluğu; 110 (%76,9) olguda skor 0, 28 (%19,6) olguda skor 1, 5 olguda (%3,5) skor 2 olarak değerlendirilmiştir. Vimentin boyanma yüzdesi; 110 (%76,9) olguda skor 0, 33 (%23,1) olguda skor 1 olarak değerlendirilmiştir. Olguların vimentin IRS'si medyan 0, minimum 0, maksimum 2'dir.

4.1. Tanı Kategorileri ve Histolojik Alt Tipe Göre E-kaderin ve Vimentin Skorları

Olguların tanı kategorilerine göre IRS'leri değerlendirildiğinde; E-kaderin IRS'si benign olgularda medyan 12 (min-max: 8-12), borderline olgularda medyan 6 (min-max: 2-12), malign olgularda medyan 4 (min-max: 1-9) olarak tespit edilmiştir. Vimentin IRS'si benign olgularda medyan, minimum ve maksimum 0, borderline olgularda medyan 0 (min-max: 0-1), malign olgularda medyan 1 (min-max: 0-2) olarak tespit edilmiştir. E kaderin ve vimentin IRS'leri ile farklı tanı kategorilerindeki tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (her ikisinde de $p<0,001$) (Tablo 4.3). E-kaderin skoru için yapılan post hoc testlerde bu farklılığın benign-borderline, borderline-malign, benign-malign tanı kategorileri arasında olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$). Vimentin skoru için yapılan post hoc testlerde bu farklılığın borderline-malign, benign-malign tanı kategorileri arasında olduğu saptanmıştır (her ikisinde de $p<0,001$).

Tablo 4.3. Tanı Kategorilerine Göre E-kaderin ve Vimentin IRS İlişkisi

Tanı	n	E- kaderin			Vimentin		
		Medyan	Min-Maks	p	Medyan	Min-Maks	p
Benign	66	12	8-12	<0,001	0	0	<0,001
Borderline	22	6	2-12		0	0-1	
Malign	55	4	1-9		1	0-2	

Olguların histolojik alt tiplerine göre IRS'leri değerlendirildiğinde; E kaderin IRS'si benign olgulardan seröz kistadenomda medyan 12 (min-max: 12), müsinöz kistadenom olgularında medyan 12 (min-max: 8-12), endometrioid kistadenom olgularında medyan 12 (min-max: 12) tespit edilmiştir. Vimentin IRS'si seröz kistadenom olgularında medyan 0 (min-max:0), müsinöz kistadenom olgularında medyan 0 (min-max:0), endometrioid kistadenom olgularında medyan 0 (min-max:0) olarak tespit edilmiştir. Benign olgularda E-kaderin ve vimentin IRS'leri ile farklı histolojik alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,368-1) (Tablo 4.4).

Borderline olgularda E-kaderin IRS'si seröz borderline tümörde medyan 4 (min-max: 2-12), müsinöz borderline tümör olgularında medyan 6 (min-max: 3-12) olarak tespit edilmiştir. Vimentin IRS'si seröz borderline tümör olgularında medyan 0 (min-max: 0-1), müsinöz borderline tümör olgularında medyan 0 (min-max: 0) olarak tespit edilmiştir. Borderline olgularda E-kaderin ve vimentin IRS'leri ile farklı histolojik alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,980-0,082) (Tablo 4.5).

Malign olgularda E-kaderin IRS'si düşük dereceli seröz karsinom olgularında medyan 4 (min-max: 1-6), yüksek dereceli seröz karsinom olgularında medyan 4 (min-max: 1-9), müsinöz karsinom olgularında medyan 4 (min-max: 2-6), endometrioid karsinom olgularında medyan 4 (min-max: 2-6), berrak hücreli karsinom olgusunda medyan 4 (min-max: 4) olarak tespit edilmiştir. Vimentin IRS'si düşük dereceli seröz karsinom olgularında medyan 1 (min-max: 0-1), yüksek dereceli seröz karsinom olgularında medyan 1 (min-max: 0-2), müsinöz karsinom olgularında medyan 1 (min-max: 0-1), endometrioid karsinom olgularında medyan 0 (min-max: 0-1), berrak hücreli karsinom olgusunda medyan 1 (min-max: 1) olarak tespit

edilmiştir. Malign olgularda E-kaderin ve vimentin IRS'leri ile farklı histolojik alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,697-0,310$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.4. Histolojik Alt Tipe Göre E-kaderin ve Vimentin IRS İlişkisi (Benign Olgular)

Tanı	n	E- kaderin			Vimentin		
		Medyan	Min-Maks	p	Medyan	Min-Maks	p
Seröz Kistadenom	36	12	12-12	0,368	0	0	1
Müsinöz Kistadenom	22	12	8-12		0	0	
Endometrioid Kistadenom	8	12	12-12		0	0	

Tablo 4.5. Histolojik Alt Tipe Göre E-kaderin ve Vimentin IRS İlişkisi (Borderline Olgular)

Tanı	n	E- kaderin			Vimentin		
		Medyan	Min-Maks	p	Medyan	Min-Maks	p
Seröz Borderline Tümör	9	4	2-12	0,980	0	0-1	0,082
Müsinöz Borderline Tümör	13	6	3-12		0	0	

Tablo 4.6. Histolojik Alt Tipe Göre E-kaderin ve Vimentin IRS İlişkisi (Malign Olgular)

Tanı	n	E- kaderin			Vimentin		
		Medyan	Min-Maks	p	Medyan	Min-Maks	p
Düşük Dereceli Seröz Karsinom	6	4	1-6	0,697	1	0-1	0,310
Yüksek Dereceli Seröz Karsinom	35	4	1-12		1	0-3	
Müsinöz Karsinom	6	4	2-6		1	0-1	
Endometrioid Karsinom	7	4	2-6		0	0-1	
Berrak Hücreli Karsinom	1	4	4		1	1	

4.2. Evreyeye Göre E-kaderin ve Vimentin Skorları

Olguların evrelerine göre IRS'leri değerlendirildiğinde; E-kaderin IRS'si evre 1 olgularda medyan 4 (min-max: 1-6), evre 2 olgularda medyan 4 (min-max: 1-9), evre 3 olgularda medyan 4 (min-max:1-6) olarak tespit edilmiştir. Vimentin IRS'si evre 1 olgularda medyan 1 (min-max: 0-2), evre 2 olgularda medyan 0 (min-max: 0-2), evre 3 olgularda medyan 1 (min-max: 0-2) olarak tespit edilmiştir. E-kaderin IRS'si ile farklı tümör evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,691$). Vimentin IRS'si ile farklı tümör evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,198$) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Evreyeye Göre E-kaderin ve Vimentin IRS İlişkisi

Evre	N	E- kaderin				Vimentin			
		Medyan	Min	Maks	p	Medyan	Min	Maks	p
Evre1	21	4	1	6	0,691	1	0	2	0,198
Evre2	22	4	1	9		0	0	2	
Evre3	12	4	1	6		1	0	2	

4.3. Lenfovasküler İnvazyon Varlığına Göre E-kaderin ve Vimentin Skorları

Olguların lenfovasküler invazyon varlığına göre IRS'leri değerlendirildiğinde; E-kaderin IRS'si lenfovasküler invazyon olmayan olgularda medyan 4 (min-max: 1-6), lenfovasküler invazyon olan olgularda medyan 4 (min-max: 1-9) olarak tespit edilmiştir. Vimentin IRS'si ise lenfovasküler invazyon olmayan olgularda medyan 1 (min-max: 0-2), lenfovasküler invazyon olan olgularda medyan 1 (min-max: 0-2) olarak tespit edilmiştir. E-kaderin IRS'si ile lenfovasküler invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,731$). Vimentin IRS'si ile lenfovasküler invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,759$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Lenfovasküler İnvazyona Göre E-kaderin ve Vimentin IRS İlişkisi

LV İnvazyon	n	E- kaderin				Vimentin			
		Medyan	Min	Maks	p	Medyan	Min	Maks	p
Var	22	4	1	9	0,731	1	0	2	0,759
Yok	33	4	1	6		1	0	2	

4.4. Kapsül İnvazyonu Varlığına Göre E-kaderin ve Vimentin Skorları

Olguların kapsül invazyonu varlığı veya yokluğuna göre IRS'leri değerlendirildiğinde; E-kaderin IRS'si kapsül invazyonu olmayan olgularda medyan 4 (min-max: 2-6), kapsül invazyonu olan olgularda medyan 4 (min-max: 1-9) olarak tespit edilmiştir. Vimentin IRS'si ise kapsül invazyonu olmayan olgularda medyan 0,50 (min-max: 0-1), kapsül invazyonu olan olgularda medyan 1 (min-max: 0-2) olarak tespit edilmiştir. E-kaderin IRS'si ile kapsül invazyonu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,130$). Vimentin IRS'si ile kapsül invazyonu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,494$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Kapsül İnvazyonuna Göre E-kaderin ve Vimentin IRS İlişkisi

Kapsül İnvazyonu	n	E- kaderin				Vimentin			
		Medyan	Min	Maks	p	Medyan	Min	Maks	p
Var	35	4	1	9	0,130	1	0	2	0,494
Yok	20	4	2	6		0,50	0	1	

4.5. Metastaz Varlığına göre E-kaderin ve vimentin Skorları

Olguların metastaz varlığına göre IRS'leri değerlendirildiğinde; E kaderin IRS'si metastaz olmayan olgularda medyan 4 (min-max: 1-6), metastaz olan olgularda medyan 4 (min-max: 1-9) olarak tespit edilmiştir. Vimentin IRS'si ise metastaz olmayan olgularda medyan 0,50 (min-max: 0-2), metastaz olan olgularda medyan 1 (min-max: 0-2) olarak tespit edilmiştir. E-kaderin IRS'si ile metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,985$). Vimentin IRS'leri ile metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,602$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Metastaz Varlığına Göre E-kaderin ve Vimentin IRS İlişkisi

Metastaz	n	E- kaderin				Vimentin			
		Medyan	Min	Maks	p	Medyan	Min	Maks	p
Var	31	4	1	9	0,985	1	0	2	0,602
Yok	24	4	1	6		0,50	0	2	

5. TARTIŞMA

Over kanseri, dünya çapında kadınlarda görülen yedinci en yaygın kanserdir ve tüm malignitelerin %3'ünü oluşturmaktadır (1).

Over kanserlerinin yaklaşık %90'ı sporadik, %10'u kalıtsaldır. Over kanserlerinde en önemli risk faktörü ailede hastalık öyküsüdür. Birinci derece bir akrabada over kanseri varsa, over kanserine yakalanma riski 1/70'ten 1/30'a yükselmektedir. Daha az anlamlı diğer risk faktörleri arasında infertilite, hiç doğum yapmamış olmak, geç menopoza ve erken menarş yer alır. Geç menarş, erken menopoza ve hormonal kontraseptiflerin kullanımı ise koruyucu faktörlerdir (67).

Over tümörleri arasında, overdeki yüzey epitelinden kaynaklanan tümörler, en sık görülen over tümörleridir (1). Yaygın histolojik tipler seröz, müsinöz, endometrioid ve berrak hücre tipidir (2).

Epitelyal over kanserleri en ölümcül jinekolojik kanserler olup başlıca ölüm nedenleri metastazdır. Beş yıllık sağkalım oranları %45'ten azdır. İleri evreli hastaların %80'inde nüks ve kötü prognoz görülür. Etkili tarama yöntemleri olmadığı ve semptomları belirsiz olduğu için epitelyal over kanserlerinin erken evrelerde tespiti zordur. Bu nedenle hastalara genellikle metastazın da gerçekleştiği ileri evrelerde tanı konur (68).

Over tümörü metastazını temel alan moleküler mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Bununla birlikte, birikmiş kanıtlar, epitelyal mezenkimal transizyonun (EMT) over tümörü metastazı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (69).

Epitelyal mezenkimal transizyon ilk olarak embriyonik gelişim sırasında morfogenez için hayati önem taşıyan embriyogenezin bir özelliği olarak kabul edilmiştir. Son zamanlarda erken evre tümörlerin invaziv malignitelere dönüşmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Artan kanıtlar, tümör hücrelerinin çevre dokulara infiltrasyon yeteneği kazanması ve böylece uzak bölgelere metastaz yapmasının EMT fenotipinin elde edilmesiyle kritik bir biçimde ilgili olduğunu göstermektedir. EMT sırasında epitelyal belirteçlerde ekspresyon kaybı ve

mezenkimal belirteçlerde ekspresyon artışı ile birlikte mezenkimal bir fenotip kazanılması meydana gelir. Bu da artan hücre hareketliliğine ve invazyonun kolaylaşmasına yol açar. Ayrıca, tümör hücrelerinde EMT indüksiyonu sadece tümör invazyonunu ve metastazını teşvik etmekle kalmaz, aynı zamanda ilaç direncine de katkıda bulunabilmektedir (4). EMT'yi kanser tedavisi için hedeflemek, EMT sürecini tersine çevirebilir ve böylece tümör metastazını önleyebilecektir (69).

Biz de çalışmamızda epitelyal over tümörlerinde, kişiye özgü tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde etkili olabileceğini düşündüğümüz, EMT gelişiminde anahtar rol oynayan E-kaderin ve vimentin immünohistokimyasal ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini değerlendirdik ve prognostik rolünü araştırdık.

Epitelyal tümörlerin çoğunda olduğu gibi epitelyal over karsinomlarının sıklığı da yaşla birlikte artmaktadır. Ayrıca ileri yaşın daha saldırgan bir tümör türü riskini artırdığı da bilinmektedir. Dünya genelinde ortalama görülme yaşının 50-79 olduğu, ancak bunun bölgeye göre değiştiği görülmüştür (16).

Çalışmamızdaki epitelyal over karsinomu hastalarının yaş ortalamaları $54,64 \pm 13,71$ 'dir. Duygu Güzel ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptığı 1770 kişilik bir çalışmada over kanseri tanısı alan kadınların yaş ortalaması 50-59 olarak bulunmuştur (70). Bulgularımız literatür ile uyumlu olmakla beraber Duygu Güzel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın bir miktar üstündedir. Bunun nedeninin coğrafi ve genetik farklılıklar olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki borderline epitelyal over tümörü tanılı hastaların ortalama yaşı $46,41 \pm 16,12$ 'dir. Medyan yaşı ise 47'dir. Tefik Güvenal ve arkadaşlarının 539 borderline over tümörü tanılı hasta ile yaptığı çalışmada hastaların medyan yaşı 40 bulunmuştur (71). Nikoline Marie Schou Karlsen ve arkadaşlarının 1143 hasta ile yaptığı çalışmada ise borderline over tümörü tanısı alan hastaların medyan yaşı 55 bulunmuştur (72). H. F. Wong ve arkadaşlarının 249 vaka ile yaptığı çalışmada borderline over tümörü tanılı hastaların yaş ortalaması 38 bulunmuştur (73). Bulgularımız literatürle uyumludur.

Çalışmamızdaki benign epitelyal over tümörü tanılı hastaların ortalama yaşı $38,85 \pm 13,61$ ’ dir. Medyan yaşı ise 38,5’tir. Sonia Guleria ve arkadaşlarının Danimarka’da 1978-2016 yılları arasında benign over tümörü tanısı alan 158.221 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların medyan yaşı 42,8 bulunmuştur (74). Bulgularımız literatürün altında bulunmuştur. Bunun nedeninin vaka sayısının kısıtlılığı olabileceği düşünülmüştür.

Over tümörlerinin bilateral tutulum olasılığı histolojik alt tiplere göre değişmektedir. Benign epitelyal over tümörlerinin bilateralite oranlarına bakıldığında, literatürde seröz kistadenomların bilateralite oranı %15-20, müsinöz kistadenomların bilateralite oranı %5-10 olarak bildirilmektedir (75). Endometrioid kistadenomun bilateralite oranı ile ilgili literatürde yeterli veri bulunamamıştır.

Çalışmamızdaki seröz kistadenom tanılı olguların 1’i (%2,8), müsinöz kistadenom tanılı olguların 1’i (%4,5), endometrioid kistadenom tanılı hastaların ise 1’i (%12,5) bilateral over yerleşimlidir. Bulgularımızdaki seröz kistadenom tanılı olguların bilateralite oranı literatürün altındadır. Bu farklılığın sebebinin çalışmamızdaki vaka sayısının azlığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Inbal Boger-Megiddo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada seröz borderline tanılı olguların %29,8’i, müsinöz borderline tanılı olguların ise %7’si bilateral over yerleşimli saptanmıştır. Seröz karsinom tanılı olguların %57,5’i, müsinöz karsinom tanılı hastaların %21,3’ü, berrak hücreli karsinom tanılı olguların %13,3’ü, endometrioid karsinom tanılı olguların ise %26,8’i bilateral yerleşimli saptanmıştır (76). Literatürde seröz borderline tümörlerde bilateralitenin %40’a kadar çıktığı bildirilirken, müsinöz borderline tümörlerin %90’ından fazlası tek taraflı olarak bildirilmiştir (77).

Çalışmamızdaki seröz borderline tümör tanılı olguların 2’si (%22,2) bilateral over yerleşimli olup, müsinöz borderline tanılı olguların ise tamamı tek taraf over yerleşimlidir. Bu bulgularımız literatür ile uyumludur.

Literatürde seröz karsinomların bilateralite oranı %65, müsinöz karsinomların bilateralite oranı %5'in altında, endometrioid ve berrak hücreli karsinomların bilateralite oranı ise %40 olarak bildirilmiştir (14).

Çalışmamızdaki seröz karsinom tanılı olguların 19'u (%46,4), müsinöz karsinom tanılı olguların 18'i (%51,4) bilateral yerleşimli olup, endometrioid karsinom tanılı olguların ise tamamı tek taraf over yerleşimlidir. Berrak hücreli karsinom tanılı olgu ise tek taraf over yerleşimlidir. Bulgularımızdaki seröz karsinom tanılı olguların bilateralite oranı literatür ile uyumlu bulunmuş olup, müsinöz karsinom tanılı olguların bilateralite oranı literatürün üzerindedir. Endometrioid ve berrak hücreli karsinom tanılı olguların bilateralite oranı ise literatürün altındadır. Bu farklılığın sebebinin çalışmamızdaki vaka sayısının azlığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki over tümörlerinin 66'sı (%46,2) benign, 22'si (%15,4) borderline, 55'i (%38,5) malign idi. Benign tümörlerin 36'sı (%54,5) seröz kistadenom, 22'si müsinöz kistadenom (33,3), 8'i (%12,2) endometrioid kistadenom tanılı idi. Borderline tümörlerin 9'u (%42,8) seröz borderline tümör, 13'ü (57,2) müsinöz borderline tümör idi. Malign tümörlerin ise 6'sı (%10,9) düşük dereceli seröz karsinom, 35'i (%63,7) yüksek dereceli seröz karsinom, 6'sı (%10,9) müsinöz karsinom, 7'si (%12,7) endometrioid karsinom, 1'i (%1,8) şeffaf hücreli karsinom tanılı idi. Dünyadaki ve Türkiye'deki verilerle karşılaştırıldığında bizim çalışmamızdaki müsinöz borderline tümörün yüzdesi ortalamanın üzerinde saptanmıştır. Bu durumun çalışmamızdaki vaka sayısının kısıtlı olması ve vaka seçimi yaparken özellikle dış merkeze konsültasyon amacıyla blokları gönderilmiş ve çalışmaya dahil edilememiş vakaların olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızdaki benign ve malign tümörlerin histolojik alt tiplerinin yüzdesinin ise literatürle uyumlu olduğu görüldü (70, 71, 73, 74).

5.1. E-kaderin ile Tanı Kategorisi ve Histolojik Alt Tip İlişkisi

Epitelyal over tümörlerinde E-kaderin ekspresyonu ile tümörün tanı kategorisi arasındaki ilişkiye bakıldığında literatürde Emile Darai ve arkadaşları yaptığı çalışmada benign, borderline ve malign over tümörleri arasında E-kaderin

ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,003$). Borderline ve malign olgularda benign olgulara göre daha düşük ekspresyonu saptanmıştır. Fakat bu çalışmada borderline ve malign tümörler arasında E-kaderin ekspresyonu açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (8).

Geet Bhuyan ve arkadaşlarının benign ve malign seröz ve müsinöz epitelyal over tümörü tanılı 60 vaka ile yaptığı çalışmada benign ve malign tümörler arasında E-kaderin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Malign olgularda benign olgulara göre düşük E-kaderin ekspresyonu saptanmıştır (1).

Dominique Koensgen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada E-kaderin ekspresyonunun malign epitelyal over tümörlerinde benign epitelyal over tümörlerine göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p=0.024$).

Karin Sundfelt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada güçlü E-kaderin ekspresyonu gösteren benign epitelyal over tümörlerinin aksine malign epitelyal over tümörlerinde E-kaderin ekspresyonunda azalma saptanmıştır (9).

Bizim çalışmamızdaki benign olgularda E-kaderin medyan skoru 12, borderline olgularda 6, malign olgularda 4 olarak saptandı. En yüksek skor benign olgularda görülürken, en düşük skor ise malign olgularda görüldü. Bu değerler ışığında E-kaderin skoru ile tümörlerin tanı kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi ($p<0,001$). Yapılan post hoc testlerde bu farklılığın benign-borderline, borderline-malign, benign-malign tanı kategorileri arasında olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$).

Kirsi Voutilainen ve arkadaşlarının 305 epitelyal over karsinomu vakası ile yaptığı çalışmada seröz ve endometrioid karsinomlarda E kaderin ekspresyonu diğer histolojik alt tiplere göre daha düşük olarak bulunmuştur. Tümörün histolojik alt tipi ile E-kaderin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,015$) (78).

Cristina Faleiro Rodrigues ve arkadaşlarının epitelyal over karsinomu tanılı 104 vaka ile yaptığı çalışmada seröz over karsinomlarında müsinöz over karsinomlarına göre daha düşük E-kaderin ekspresyonu saptanmış olup histolojik alt tip ile E-kaderin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir ($p<0,001$) (79).

Karin Blechschmidt ve arkadaşlarının epitelyal over karsinomu tanılı 51 vaka ile yaptığı çalışmada histolojik alt tip ile E-kaderin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$) (80).

Bizim çalışmamızdaki benign, borderline ve malign olgular kendi içlerinde değerlendirildiğinde ise farklı histolojik alt tipler ile E-kaderin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,368-0,980-0,082$). Borderline olgulardan seröz borderline tümörde E-kaderin medyan skoru müsinöz borderline tümöre göre daha düşük bulundu. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

5.2. E-kaderin İle Evre İlişkisi

Epitelyal over karsinomlarında E-kaderin ekspresyonu ile FIGO evresi arasındaki ilişkiye bakıldığında literatürde Cristina Faleiro-Rodrigues ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada E-kaderin ekspresyonu ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir ($p=0,043$) (79).

Chencheng Dai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada E-kaderin ekspresyonu ile epitelyal over tümörlerinin evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir ($p<0,001$) (81).

Darius Dian ve arkadaşlarının yaptığı 100 seröz karsinom vakasına ait çalışmada E-kaderin ekspresyonu ile epitelyal over tümörlerinin evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir ($p=0,02$) (82).

Lan Yu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada E-kaderin ekspresyonu ile epitelyal over tümörlerinin evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir ($p<0,01$) (83).

Marina Rosso ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileri evre tümörlerde, erken evre tümörlere göre daha düşük E-kaderin ekspresyonu saptanmış olup epitelyal over tümörlerinin evresi ile E-kaderin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir ($p=0.019$) (84).

Emile Darai ve arkadaşlarının seröz ve müsinöz karsinom tanılı 20 vaka ile yaptığı çalışmada E-kaderin ekspresyonu ile epitelyal over tümörlerinin evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p=0,890$) (8).

Dominique Koensgen ve arkadaşlarının benign ve malign epitelyal over tümörü tanılı 36 hasta ile yaptığı çalışmada E-kaderin ekspresyonu ile epitelyal over tümörlerinin evresi arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p=0,298$) (85).

Branka Petric Mise ve arkadaşlarının seröz karsinom tanılı 98 vaka ile yaptığı çalışmada E-kaderin ekspresyonu ile epitelyal over tümörlerinin evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p=0,720$) (86).

Karin Blechschmidt ve arkadaşlarının epitelyal over karsinomu tanılı 51 vaka ile yaptığı çalışmada E-kaderin ekspresyonu ile epitelyal over tümörlerinin evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$) (80).

Boris Bacic ve arkadaşlarının seröz karsinom tanılı 54 vaka ile yaptığı çalışmada E-kaderin ekspresyonu ile epitelyal over tümörlerinin evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p=0,763$) (87).

Bizim çalışmamızda ise evre 1, evre 2 ve evre 3 olgularda E-kaderin medyan skoru eşit olarak bulundu. Epitelyal over tümörlerinin evresi ile E-kaderin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,691$).

5.3. E-kaderin İle Lenfovasküler İnvazyon İlişkisi

Epitelyal over karsinomlarında E-kaderin ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasındaki ilişkiye bakıldığında literatürde Chencheng Dai ve arkadaşlarının epitelyal over karsinomu tanılı 1562 vaka ile yaptığı metaanaliz çalışmasında E-kaderin ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (81).

Cristina Faleiro-Rodrigues ve arkadaşlarının epitelyal over karsinomu tanılı 104 olgu ile yaptığı çalışmada ise çalışmada E-kaderin ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (79).

Boris Bacic ve arkadaşlarının seröz karsinom tanılı 54 vaka ile yaptığı çalışmada E-kaderin ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p=0,752$) (87).

Bizim çalışmamızda ise lenfovasküler invazyon olmayan ve lenfovasküler olan olgularda E-kaderin medyan skoru 4 olarak bulundu. Lenfovasküler invazyon ile E-kaderin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi ($p=0,731$).

5.4. E-kaderin Kapsül İnvazyonu İlişkisi

Over karsinomlarında kapsül invazyonu FIGO evreleme sistemindeki önemli parametrelerden biridir (88). Literatürde epitelyal over karsinomlarında E-kaderin ve kapsül invazyonu ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda ise kapsül invazyonu olmayan ve kapsül invazyonu olan olgularda E-kaderin medyan skoru 4 olarak bulundu. Kapsül invazyonu ile E-kaderin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi ($p=0,130$).

5.5. E-kaderin Metastaz İlişkisi

Epitelyal over karsinomlarında E-kaderin ekspresyonu ile metastaz arasındaki ilişkiye bakıldığında literatürde Cristina Faleiro-Rodrigues ve arkadaşlarının 104 olgu ile yaptığı çalışmada çalışmada E-kaderin ekspresyonu ile metastaz arasında

istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir ($p=0,006$). Metastaz izlenen over tümörlerinde E-kaderin ekspresyonu daha az tespit edilmiştir (79).

Chencheng Dai ve arkadaşlarının epitelyal over karsinomu tanılı 1562 vaka ile yaptığı metaanaliz çalışmasında E-kaderin ekspresyonu ile metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir ($p<0,001$). Metastaz izlenen over tümörlerinde E-kaderin ekspresyonu daha az tespit edilmiştir (81).

Eun Yoon Cho ve arkadaşlarının seröz over karsinomları ile yaptığı çalışmada E-kaderin ekspresyonu ile metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir ($p=0,03$) (89).

Lan Yu ve arkadaşlarının benign ve malign epitelyal over tümörü tanılı 200 vaka ile yaptığı çalışmada E-kaderin ekspresyonu ile metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir ($p<0,01$). Metastaz izlenen over tümörlerinde E-kaderin ekspresyonu daha az tespit edilmiştir (83).

Frances Roveri Marquez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metastaz olmayan olgularda E-kaderin ekspresyonu, metastaz olan olgulara göre daha yüksek bulunmuş olup, E-kaderin ekspresyonu ile metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir ($p=0.04$) (90).

Darius Dian ve arkadaşlarının seröz karsinom tanılı 100 olgu ile yaptığı çalışmada E-kaderin ekspresyonu ile metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (82).

Karin Blechschmidt ve arkadaşlarının primer over karsinomu tanılı 48 vaka ile yaptığı çalışmada E-kaderin ekspresyonu ile metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (80).

Bizim çalışmamızda ise metastaz olmayan ve metastaz olan olgularda E-kaderin medyan skoru 4 olarak bulundu. Metastaz ile E kaderin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi ($p=0,985$).

5.6. Vimentin İle Tanı Kategorileri Ve Histolojik Alt Tip İlişkisi

Epitelyal over tümörlerinde vimentin ekspresyonu ile tümörün tanı kategorisi arasındaki ilişkiye bakıldığında literatürde Geet Bhuyan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada benign ve malign epitelyal over tümörü olguları arasında vimentin ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,002$). Benign olguların hiçbirisi vimentin ekspresyonu göstermezken malign tümörlerin %30'u vimentin ekspresyonu göstermiştir (1).

Ankita Goel ve arkadaşlarının benign, borderline ve malign epitelyal over tümörü tanısı almış 66 vaka ile yaptığı çalışmada benign, borderline ve malign tümörler arasında vimentin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,001$). Malign olgularda vimentin ekspresyonu benign ve borderline olgulara göre daha yüksek saptanmıştır. En yüksek vimentin ekspresyonu seröz karsinomlarda gözlenmiş olup, histolojik alt tipler arasında vimentin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$) (11).

L. Nakopoulou ve arkadaşlarının benign, borderline ve malign epitelyal over tümörü tanısı almış 60 vaka ile yaptığı çalışmada borderline ve malign tümörlerde benign tümörlere göre daha fazla vimentin ekspresyonu görülmüştür ($p<0,001$). Seröz karsinomlarda müsinöz karsinoma göre daha yüksek vimentin ekspresyonu saptanmıştır. Seröz ve müsinöz karsinomlar arasında vimentin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,001$) (10).

D. I. Wu ve arkadaşlarının 72 vaka ile yaptığı çalışmada benign, borderline ve malign epitelyal over tümörlerinde vimentin ekspresyonu açısından anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,001$). Vimentin ekspresyonu en yüksek malign tümörlerde saptanmıştır. Farklı histolojik alt tipler ile vimentin ekspresyonu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (12).

Bizim çalışmamızdaki benign ve borderline olgularda vimentin medyan değeri 0, malign olgularda 1 olarak saptandı. En yüksek skor malign olgularda görülürken, en düşük skor ise benign olgularda görüldü. Bu değerler ışığında

vimentin skoru ile tümörlerin tanı kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi ($p<0,001$).

Çalışmamızdaki benign, borderline ve malign olgular kendi içlerinde değerlendirildiğinde ise histolojik alt tipler ile vimentin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=1-0,980-0,082$). Malign olgulardan seröz karsinom olgularında, müsinöz karsinom olgularında ve berrak hücreli karsinom olgusunda vimentin medyan skoru endometrioid karsinom olgularına göre daha yüksek bulundu. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

5.7. Vimentin Evre İlişkisi

Epitelyal over karsinomlarında vimentin ekspresyonu ile klinik evre arasındaki ilişkiye bakıldığında, literatürde sınırlı sayıda kaynak bulunabilmiştir. D. I. Wu ve arkadaşlarının epitelyal over tümörü tanılı 72 vaka ile yaptığı çalışmada, Figo evre 1/2 ve evre 3/4 olgular arasında vimentin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (12).

Olesya Solheim ve arkadaşlarının germ hücreli over tümörü tanılı 42 vaka ile yaptığı çalışmada vimentin ekspresyonu ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$) (91).

Bizim çalışmamızdaki evre 1 olgularda vimentin medyan değeri 1, evre 2 olgularda 0, evre 3 olgularda 0,1 olarak saptandı. Evre ile vimentin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p=0,198$).

5.8. Vimentin Lenfovasküler İnvazyon İlişkisi

Literatürde ovaryan epitelyal karsinomlarda vimentin ve lenfovasküler invazyon ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamakla birlikte farklı tümörlerde vimentin ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar mevcuttur.

Ritu Lakhtakia ve arkadaşlarının meme karsinomu tanılı vakalarla yaptığı çalışmada lenfovasküler invazyon olan olgularda artmış vimentin ekspresyonu

gözlenmiştir. Lenfovasküler invazyon ile vimentin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,01$) (92).

Chaitnya D. Khillare ve arkadaşlarının meme karsinomu tanılı vakalarla yaptığı çalışmada lenfovasküler invazyon gösteren olgularda maksimum vimentin ekspresyonu gözlenmiştir. Ancak, lenfovasküler invazyon ile vimentin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,207$) (93).

Bizim çalışmamızda ise lenfovasküler invazyon olmayan ve lenfovasküler invazyon olan olgularda vimentin medyan değeri 1 olarak saptandı. Vimentin skoru ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p=0,198$).

5.9. Vimentin Kapsül İnvazyonu İlişkisi

Literatürde ovaryan epitelyal karsinomlarda vimentin ve kapsül invazyonu ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda ise kapsül invazyonu olmayan olgularda vimentin medyan skoru 0,50, kapsül invazyonu olan olgularda 1 olarak bulundu. Kapsül invazyonu olan olgularda vimentin medyan skoru daha yüksek olmakla birlikte, kapsül invazyonu ile vimentin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi ($p=0,759$).

5.10. Vimentin Metastaz İlişkisi

Literatürde ovaryan epitelyal karsinomlarda vimentin ekspresyonu ve metastaz ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamakla birlikte farklı tümör tiplerinde vimentin ekspresyonu ile metastaz arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar mevcuttur.

Monique M. Nijkamp ve arkadaşlarının baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom tanılı vakalarla yaptığı çalışmada vimentin ekspresyonu gösteren tümörlerde daha yüksek metastatik risk gözlenmiştir. Yüksek vimentin ekspresyonu ile metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,008$) (94).

Liang Hu ve arkadaşlarının hepatoselüler karsinom tanılı vakalarla yaptığı çalışmada metastatik olgularda vimentin ekspresyonunda artış gözlenmiştir. Metastaz ile vimentin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,01$) (95).

Chaitnya D. Khillare ve arkadaşlarının meme karsinomu tanılı vakalarla yaptığı çalışmada lenf nodu metastazı görülen olgularda vimentin ekspresyonu daha yüksek oranda gözlenmiştir. Ancak, lenf nodu metastazı ile vimentin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,443$) (93).

Bizim çalışmamızda ise metastaz olmayan olgularda vimentin medyan skoru 0,50, metastaz olan olgularda 1 olarak saptandı. Ancak vimentin skoru ile metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p=0,602$).

6. SONUÇLAR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü'nde, 2014-2020 yılları arasında epitelyal over tümörlerinde E kaderin ve vimentin ekspresyonlarının tanı kategorisi, histolojik alt tip, patolojik evre, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu ve metastaz ile ilişkisi immünohistokimyasal yöntem ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar maddeler halinde aşağıda özetlenmiştir:

1. Çalışmamızdaki 143 hastanın hepsi kadındı. Hastaların yaş ortalaması $46,08 \pm 15,73$ olup hastalar 16-83 yaş aralığında idi.
2. Çalışmamızdaki over tümörlerinin 60'ı (%42) sağ over, 60'ı (%42) sol over, 23'ü (%16) bilateral over yerleşimli idi.
3. Çalışmamızdaki over tümörlerinin 66'sı (%46,2) benign, 22'si (%15,4) borderline, 55'i (38,4) malign idi.
4. Çalışmamızdaki over tümörlerinin 36'sı (%25,2) seröz kistadenom, 9'u (%6,3) seröz borderline tümör, 6'sı (%4,2) düşük dereceli seröz karsinom, 35'i (%24,5), yüksek dereceli seröz karsinom, 22'si (15,4) müsinöz kistadenom, 13'ü (%9,1) müsinöz borderline tümör, 6'sı (%4,2) müsinöz karsinom, 8'i (%5,6) endometrioid kistadenom, 7'si (4,9) endometrioid karsinom, 1'i (%0,7) berrak hücreli karsinom tanısı almıştı.
5. Çalışmamızdaki over tümörlerinin en küçüğü 0,7 cm, en büyüğü 18 cm olup ortalama $7,51 \pm 4,02$ cm çaptaydı.
6. Malign olguların 33'ünde (%60) lenfovasküler invazyon izlenmezken, 22'sinde (%40) lenfovasküler invazyon izlendi.
7. Malign olguların 24'ünde (%43,6) metastaz mevcut değil iken, 31'inde (%56,4) metastaz mevcut idi.
8. Malign olguların 20'sinde (%36,4) kapsül invazyonu izlenmezken, 35'inde (%63,6) kapsül invazyonu izlendi.
9. Malign olguların evrelerine bakıldığında 16'sı (%29,3) evre 1a, 2'si (%3,6) evre 1c1, 1'i (%1,8) evre 1c2, 1'i (%1,8) evre 1c3, 4'ü (%7,2) evre 2a, 19'u (34,5) evre 2b, 11'i (%20) evre 3a1, 1'i (%1,8) evre 4b idi.

10. E-kaderin medyan skoru benign olgularda 12, borderline olgularda 6, malign olgularda ise 4 bulundu. Tanı kategorisi ile E-kaderin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$).
11. Seröz kistadenom, müsinöz kistadenom ve endometrioid kistadenom olgularında E-kaderin medyan skoru 12 bulundu. Benign olgularda histolojik alt tip ile E-kaderin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,368$).
12. E-kaderin medyan skoru seröz borderline tümör olgularında 4, müsinöz borderline tümör olgularında 6 olarak bulundu. Borderline olgularda histolojik alt tip ile E-kaderin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,980$).
13. Düşük dereceli seröz karsinom, yüksek dereceli seröz karsinom, müsinöz karsinom, endometrioid karsinom ve berrak hücreli karsinom olgularında E-kaderin medyan skoru 4 olarak bulundu. Malign olgularda histolojik alt tip ile E-kaderin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,697$).
14. Malign olgularda evreye göre E-kaderin skoruna bakıldığında, evre 1, evre 2 ve evre 3 olgularda E-kaderin medyan skoru 4 olarak bulundu. Farklı tümör evreleri ile E-kaderin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,691$).
15. Malign olgularda lenfovasküler invazyon varlığına göre E-kaderin skoruna bakıldığında, lenfovasküler invazyon olmayan ve lenfovasküler invazyon olan olgularda E-kaderin medyan skoru 4 olarak bulundu. Lenfovasküler invazyon ile E-kaderin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,731$).
16. Malign olgularda kapsül invazyonu varlığına göre E-kaderin skoruna bakıldığında, kapsül invazyonu olmayan ve kapsül invazyonu olan olgularda E-kaderin medyan skoru 4 olarak bulundu. Kapsül invazyonu ile E-kaderin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,130$).
17. Malign olgularda metastaz varlığına göre E-kaderin skoruna bakıldığında, metastaz olmayan ve metastaz olan olgularda E-kaderin medyan skoru 4 olarak bulundu. Metastaz varlığı ile E-kaderin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,985$).

18. Benign ve borderline olgularda vimentin medyan skoru 0, malign olgularda ise 1 olarak bulundu. Tanı kategorisi ile vimentin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$).
19. Seröz kistadenom, müsinöz kistadenom ve endometrioid kistadenom olgularında E-kaderin medyan skoru 0 bulunmuştur. Benign olgularda histolojik alt tip ile vimentin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=1$).
20. Seröz borderline tümör ve müsinöz borderline tümör olgularında vimentin medyan skoru 4 olarak bulundu. Borderline olgularda histolojik alt tip ile vimentin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,082$).
21. Vimentin medyan skoru, düşük dereceli seröz karsinom olgularında 1, yüksek dereceli seröz karsinom olgularında 1, müsinöz karsinom olgularında 1, endometrioid karsinom olgularında 0, berrak hücreli karsinom olgusunda 1 olarak bulundu. Malign olgularda histolojik alt tip ile vimentin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,310$).
22. Malign olgularda evreye göre vimentin skoruna bakıldığında, evre 1 olgularda vimentin medyan skoru 1, evre 2 olgularda 0, evre 3 olgularda ise 1 olarak bulundu. Evre ile vimentin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,198$).
23. Malign olgularda lenfovasküler invazyon varlığına göre vimentin skoruna bakıldığında, lenfovasküler invazyon olmayan ve lenfovasküler invazyon olan olgularda vimentin medyan skoru 1 olarak bulundu. Lenfovasküler invazyon ile vimentin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,759$).
24. Malign olgularda kapsül invazyonu varlığına göre vimentin skoruna bakıldığında, kapsül invazyonu olmayan olgularda vimentin medyan skoru 0,50, kapsül invazyonu olan olgularda 1 olarak bulundu. Kapsül invazyonu ile vimentin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,494$).
25. Malign olgularda metastaz varlığına göre vimentin skoruna bakıldığında, metastaz olmayan olgularda vimentin medyan skoru 0,50, metastaz olan olgularda 1 olarak bulundu. Metastaz varlığı ile vimentin skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,602$).

26. Çalışmamızda epitelyal over tümörlerinde EMT belirteçleri olarak kullanılan E-kaderin ve vimentin ekspresyonu ile tümörün tanı kategorisi arasında anlamlı ilişki bulundu. Borderline ve malign tümörlerde benign tümörlere göre E-kaderin ekspresyonunda azalma ve vimentin ekspresyonunda artış tespit edildi. Bu ilişki gelecekte over tümörlerinde yeni bir prognostik faktör olarak kullanılabilir ve over tümörlerinde hedefe yönelik tedaviler için alternatif yeni bir yol olarak kullanılabilir.
27. Çalışmamızda epitelyal over tümörlerinde E-kaderin ve vimentin ekspresyonu ile histolojik alt tip, evre, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu ve metastaz gibi prognostik parametreler arasında öngördüğümüz ilişki bulunamadı. Daha fazla vaka ile bu ilişkiyi araştırılmaya devam edilmeli ve literatürdeki çelişkili veriler aydınlatılmalıdır.
- Epitelyal over tümörlerinde EMT belirteçleri olarak kullanılan E-kaderin ve vimentin'in birlikte değerlendirildiği ve histopatolojik prognostik parametreler ile karşılaştırıldığı çalışmalar oldukça az sayıdadır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki verileri genişletecek ve bu konudaki araştırmalara ışık tutacak niteliktedir.
28. Bu konuda geniş seriler ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Bhuyan G, Arora R, Ahluwalia C, et al. Epithelial-mesenchymal transition in serous and mucinous epithelial tumors of the ovary. *J Cancer Res Ther*. 2019;15(6):1309-15.
2. Davidson B, Trope CG, Reich R. Epithelial-mesenchymal transition in ovarian carcinoma. *Front Oncol*. 2012;2:33.
3. Lili LN, Matyunina LV, Walker LD, et al. Molecular profiling supports the role of epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in ovarian cancer metastasis. *J Ovarian Res*. 2013;6(1):49.
4. Kong D, Li Y, Wang Z, et al. Cancer Stem Cells and Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT)-Phenotypic Cells: Are They Cousins or Twins? *Cancers (Basel)*. 2011;3(1):716-29.
5. Gloushankova NA, Zhitnyak IY, Rubtsova SN. Role of Epithelial-Mesenchymal Transition in Tumor Progression. *Biochemistry (Mosc)*. 2018;83(12):1469-76.
6. Samatov TR, Tonevitsky AG, Schumacher U. Epithelial-mesenchymal transition: focus on metastatic cascade, alternative splicing, non-coding RNAs and modulating compounds. *Mol Cancer*. 2013;12(1):107.
7. Bozhkova DM, Poryazova-Markova EG. The Epithelial-Mesenchymal Transition, E-cadherin and Tumor Progression in Ovarian Serous Tumors. *Folia Med (Plovdiv)*. 2019;61(2):296-302.
8. Darai E, Scoazec JY, Walker-Combrouze F, et al. Expression of cadherins in benign, borderline, and malignant ovarian epithelial tumors: a clinicopathologic study of 60 cases. *Hum Pathol*. 1997;28(8):922-8.
9. Sundfeldt K, Piontekewitz Y, Ivarsson K, et al. E-cadherin expression in human epithelial ovarian cancer and normal ovary. *Int J Cancer*. 1997;74(3):275-80.
10. Nakopoulou L, Stefanaki K, Janinis J, et al. Immunohistochemical expression of placental alkaline phosphatase and vimentin in epithelial ovarian neoplasms. *Acta Oncol*. 1995;34(4):511-5.
11. Goel A, Rao NM, Santhi V, et al. Immunohistochemical Characterization of Normal Ovary and Common Epithelial Ovarian Neoplasm with a Monoclonal Antibody to Cytokeratin and Vimentin. *Iran J Pathol*. 2018;13(1):23-9.
12. Wu DI, Liu L, Ren C, et al. Epithelial-mesenchymal interconversions and the regulatory function of the ZEB family during the development and progression of ovarian cancer. *Oncol Lett*. 2016;11(2):1463-8.
13. Gilks CB, Clement PB. Ovary. In: Mills SE, editor. *Histology for Patologists*. 4. ed. 2007.
14. Ellenson LH, Edyta CP. The Female Genital Tract. In: Vinay K, Abbas AK, Aster J, editors. *Robbins & Cotran Pathologic basis of disease*. 9th ed. Philadelphia, 2015
15. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;41:3-14.

16. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020;9(4):47.
17. Seidman JD, Cho KR, Ronnett BM, et al. Surface Epithelial Tumors of the Ovary. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editors. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 7. ed. 2019.
18. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*. 2017;14(1):9-32.
19. Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL, et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol*. 2009;3(2):97-137.
20. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. *Biomed Res Int*. 2015;2015:341723.
21. Walsh T, Casadei S, Lee MK, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(44):18032-7.
22. Robert J. Kurman BMR, Lora Hedrick Ellenson. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 6. ed. 2011.
23. La Vecchia C. Oral contraceptives and ovarian cancer: an update, 1998-2004. *Eur J Cancer Prev*. 2006;15(2):117-24.
24. Zhou B, Sun Q, Cong R, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2008;108(3):641-51.
25. Pearce CL, Chung K, Pike MC, et al. Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. *Cancer*. 2009;115(3):531-9.
26. Ness RB, Modugno F. Endometriosis as a model for inflammation-hormone interactions in ovarian and breast cancers. *Eur J Cancer*. 2006;42(6):691-703.
27. Salvador S, Gilks B, Köbel M, et al. The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(1):58-64.
28. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. 4. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2014.
29. Cheung AG, Gilks CB, Kim K-R, et al. Tumours of the Ovary. In: Cheung AG, Gilks CB, Kim K-R, editors. *WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours*. *WHO Classification of Tumours*. 5. ed. 2020.
30. Eichhorn JH, Bell DA, Young RH, et al. Ovarian serous borderline tumors with micropapillary and cribriform patterns: a study of 40 cases and comparison with 44 cases without these patterns. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(4):397-409.
31. Marisa R. Nucci EO. *Diagnostic Pathology Gynecological*. 2 ed 2019.
32. Bell DA, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. *Hum Pathol*. 1990;21(4):397-403.
33. Maniar KP, Wang Y, Visvanathan K, et al. Evaluation of microinvasion and lymph node involvement in ovarian serous borderline/atypical proliferative

- serous tumors: a morphologic and immunohistochemical analysis of 37 cases. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(6):743-55.
34. Hannibal CG, Vang R, Junge J, et al. A nationwide study of serous "borderline" ovarian tumors in Denmark 1978-2002: centralized pathology review and overall survival compared with the general population. *Gynecol Oncol*. 2014;134(2):267-73.
 35. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol*. 2000;31(5):539-57.
 36. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, et al. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Arch*. 2017;470(2):125-42.
 37. Yemelyanova A, Mao TL, Nakayama N, et al. Low-grade serous carcinoma of the ovary displaying a macropapillary pattern of invasion. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(12):1800-6.
 38. Malpica A, Deavers MT, Lu K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(4):496-504.
 39. Malpica A, Deavers MT, Tornos C, et al. Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(8):1168-74.
 40. Marko J, Marko KI, Pachigolla SL, et al. Mucinous Neoplasms of the Ovary: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics*. 2019;39(4):982-97.
 41. Cuatrecasas M, Villanueva A, Matias-Guiu X, et al. K-ras mutations in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic and molecular study of 95 cases. *Cancer*. 1997;79(8):1581-6.
 42. Vang R, Gown AM, Barry TS, et al. Cytokeratins 7 and 20 in primary and secondary mucinous tumors of the ovary: analysis of coordinate immunohistochemical expression profiles and staining distribution in 179 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(9):1130-9.
 43. Chiesa AG, Deavers MT, Veras E, et al. Ovarian intestinal type mucinous borderline tumors: are we ready for a nomenclature change? *Int J Gynecol Pathol*. 2010;29(2):108-12.
 44. Köbel M, Rabban JT, Shih I. Endometrioid cystadenoma and adenofibroma. In: Cheung AG, Gilks CB, Kim K-R, editors. *WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours*. WHO Classification of Tumours. 5. ed. 2020.
 45. Köbel M, Kalloger SE, Baker PM, et al. Diagnosis of ovarian carcinoma cell type is highly reproducible: a transcanadian study. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(7):984-93.
 46. Delair DF, Köbel M, Shih I. Clear cell cystadenoma and adenofibroma. In: Cheung AG, Gilks CB, Kim K-R, editors. *WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours*. WHO Classification of Tumours. 5. ed. 2020.

47. Roth LM, Langley FA, Fox H, et al. Ovarian clear cell adenofibromatous tumors. Benign, of low malignant potential, and associated with invasive clear cell carcinoma. *Cancer*. 1984;53(5):1156-63.
48. Delair DF KT, Köbel M, Shih I. Clear cell borderline tumour. In: Cheung AG, Gilks CB, editors. *WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours*. 5. ed. 2020.
49. Köbel M BJ, Cheung AG, Delair DF, et al. Clear cell carcinoma of the ovary. In: Cheung AG, Gilks CB, Kim K-R, editors. *WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours*. WHO Classification of Tumours. 5. ed. 2020.
50. Kato N, Takeda J, Fukase M, et al. Alternate mucoid and hyalinized stroma in clear cell carcinoma of the ovary: manifestation of serial stromal remodeling. *Mod Pathol*. 2010;23(6):881-8.
51. Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer*. 2000;88(11):2584-9.
52. Vergara D, Merlot B, Lucot JP, et al. Epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer. *Cancer Lett*. 2010;291(1):59-66.
53. Naora H, Montell DJ. Ovarian cancer metastasis: integrating insights from disparate model organisms. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(5):355-66.
54. Radisky DC. Epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Sci*. 2005;118(Pt 19):4325-6.
55. Yi BR, Kim TH, Kim YS, et al. Alteration of epithelial-mesenchymal transition markers in human normal ovaries and neoplastic ovarian cancers. *Int J Oncol*. 2015;46(1):272-80.
56. Deng J, Wang L, Chen H, et al. Targeting epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells for chemoresistant ovarian cancer. *Oncotarget*. 2016;7(34):55771-88.
57. Angst BD, Marozzi C, Magee AI. The cadherin superfamily: diversity in form and function. *J Cell Sci*. 2001;114(Pt 4):629-41.
58. van Roy F, Berx G. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(23):3756-88.
59. Birchmeier W, Behrens J. Cadherin expression in carcinomas: role in the formation of cell junctions and the prevention of invasiveness. *Biochim Biophys Acta*. 1994;1198(1):11-26.
60. Serrano-Gomez SJ, Maziveyi M, Alahari SK. Regulation of epithelial-mesenchymal transition through epigenetic and post-translational modifications. *Mol Cancer*. 2016;15:18.
61. Gheldof A, Berx G. Cadherins and epithelial-to-mesenchymal transition. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013;116:317-36.
62. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*. 2009;139(5):871-90.

63. Cheng F, Shen Y, Mohanasundaram P, et al. Vimentin coordinates fibroblast proliferation and keratinocyte differentiation in wound healing via TGF- β -Slug signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(30):E4320-7.
64. Satelli A, Li S. Vimentin in cancer and its potential as a molecular target for cancer therapy. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68(18):3033-46.
65. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(6):442-54.
66. Liu CY, Lin HH, Tang MJ, et al. Vimentin contributes to epithelial-mesenchymal transition cancer cell mechanics by mediating cytoskeletal organization and focal adhesion maturation. *Oncotarget*. 2015;6(18):15966-83.
67. Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, et al. Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;206(6):1351-60.
68. Nguyen VHL, Yue C, Du KY, et al. The Role of microRNAs in Epithelial Ovarian Cancer Metastasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19).
69. Zhang R, Zhao G, Shi H, et al. Zinc regulates primary ovarian tumor growth and metastasis through the epithelial to mesenchymal transition. *Free Radic Biol Med*. 2020;160:775-83.
70. Duygu Güzel NY, Ayşegül Besler, Levent Akman. Over kanserinin epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri. *Ege Tıp Dergisi*. 2019.
71. Guvenal T, Dursun P, Hasdemir PS ve ark. Effect of surgical staging on 539 patients with borderline ovarian tumors: a Turkish Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2013;131(3):546-50.
72. Karlsen NMS, Karlsen MA, Hogdall E, et al. Relapse and disease specific survival in 1143 Danish women diagnosed with borderline ovarian tumours (BOT). *Gynecol Oncol*. 2016;142(1):50-3.
73. Wong HF, Low JJ, Chua Y, et al. Ovarian tumors of borderline malignancy: a review of 247 patients from 1991 to 2004. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(2):342-9.
74. Guleria S, Jensen A, Toender A, et al. Risk of epithelial ovarian cancer among women with benign ovarian tumors: a follow-up study. *Cancer Causes Control*. 2020;31(1):25-31.
75. Limaiem F, Lekkala MR, Mlika M. Ovarian Cystadenoma. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
76. Boger-Megiddo I, Weiss NS. Histologic subtypes and laterality of primary epithelial ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2005;97(1):80-3.
77. Hart WR. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol*. 2005;18 Suppl 2:S33-50.
78. Voutilainen KA, Anttila MA, Sillanpää SM, et al. Prognostic significance of E-cadherin-catenin complex in epithelial ovarian cancer. *J Clin Pathol*. 2006;59(5):460-7.

79. Faleiro-Rodrigues C, Macedo-Pinto I, Pereira D, et al. Association of E-cadherin and beta-catenin immunoexpression with clinicopathologic features in primary ovarian carcinomas. *Hum Pathol.* 2004;35(6):663-9.
80. Blechschmidt K, Sassen S, Schmalfeldt B, et al. The E-cadherin repressor Snail is associated with lower overall survival of ovarian cancer patients. *Br J Cancer.* 2008;98(2):489-95.
81. Dai C, Cao J, Zeng Y, et al. E-cadherin expression as a prognostic factor in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(46):81052-61.
82. Dian D, Brüning A, Mylonas I. E-cadherin as a prognostic marker in human serous carcinomas of the ovary: an immunohistochemical analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(2):437-43.
83. Yu L, Zhou L, Wu S, et al. [Expressions of CD133, E-cadherin, and Snail in epithelial ovarian cancer and their clinicopathologic and prognostic implications]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2015;35(9):1297-302.
84. Rosso M, Majem B, Devis L, et al. E-cadherin: A determinant molecule associated with ovarian cancer progression, dissemination and aggressiveness. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184439.
85. Koensgen D, Freitag C, Klamann I, et al. Expression and localization of e-cadherin in epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2010;30(7):2525-30.
86. Miše BP, Telesmanić VD, Tomić S, et al. Correlation Between E-cadherin Immunoexpression and Efficacy of First Line Platinum-Based Chemotherapy in Advanced High Grade Serous Ovarian Cancer. *Pathol Oncol Res.* 2015;21(2):347-56.
87. Bacic B, Haller H, Mrklič I, et al. Prognostic role of E-cadherin in patients with advanced serous ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(6):1219-24.
88. Cheung AG, Gilks CB, Kim K-R, Kong CS, Lax SF, Longacre TA, Malpica A, . WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours. In: Cheung AG, Gilks CB, Kim K-R, Kong CS, Lax SF, Longacre TA, Malpica A, , editor. 5 ed2020.
89. Cho EY, Choi Y, Chae SW, et al. Immunohistochemical study of the expression of adhesion molecules in ovarian serous neoplasms. *Pathol Int.* 2006;56(2):62-70.
90. Marques FR, Fonsechi-Carvasan GA, De Angelo Andrade LA, et al. Immunohistochemical patterns for alpha- and beta-catenin, E- and N-cadherin expression in ovarian epithelial tumors. *Gynecol Oncol.* 2004;94(1):16-24.
91. Solheim O, Førsund M, Tropé CG, et al. Epithelial-mesenchymal transition markers in malignant ovarian germ cell tumors. *Apmis.* 2017;125(9):781-6.
92. Lakhtakia R, Aljarrah A, Furrukh M, et al. Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) in Metastatic Breast Cancer in Omani Women. *Cancer Microenviron.* 2017;10(1-3):25-37.
93. Khillare CD, Sinai Khandeparkar SG, Joshi AR, et al. Immunohistochemical Expression of Vimentin in Invasive Breast Carcinoma and Its Correlation with Clinicopathological Parameters. *Niger Med J.* 2019;60(1):17-21.

94. Nijkamp MM, Span PN, Hoogsteen IJ, et al. Expression of E-cadherin and vimentin correlates with metastasis formation in head and neck squamous cell carcinoma patients. *Radiother Oncol.* 2011;99(3):344-8.
95. Hu L, Lau SH, Tzang CH, et al. Association of Vimentin overexpression and hepatocellular carcinoma metastasis. *Oncogene.* 2004;23(1):298-302.

