



**T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OVER KARSİNOMLARINDA ÖSTROJEN, PROGESTERON RESEPTÖRÜ,  
C-ERB B2, P53 VE BRCA1'İN İMMÜNHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONU  
VE BUNLARIN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Dr. DİDAR GÜR SOY  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. İCLAL GÜRSES**

**MERSİN-2014**



**T.C.**  
**MERSİN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OVER KARSİNOMLARINDA ÖSTROJEN, PROGESTERON RESEPTÖRÜ,  
C-ERB B2, P53 VE BRCA1'İN İMMÜNHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONU  
VE BUNLARIN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Dr. DİDAR GÜR SOY**  
**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. İCLAL GÜRSES**

**Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
BAP-TF CTB (DG) 2013-3 TU no'lu proje olarak desteklenmiştir.**

**MERSİN-2014**

## TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında her türlü bilgi ve desteği esirgemeyen, yol gösterici olan, tezimin her aşamasında sabırla bana destek olan tez danışmanım Prof. Dr. İclal GÜRSES'e,

Eğitimimde emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini paylaşarak iyi bir patolog olabilmem yolunda desteklerini esirgemeyen, yol gösterici olan sevgili hocalarım Prof. Dr. Ayşe POLAT, Prof. Dr. Duygu DÜŞMEZ APA, Doç. Dr. Ebru SERİNSÖZ LİNKE, Yrd. Doç. Dr. Tuba KARA, Yrd. Doç. Dr. Rabia BOZDOĞAN ARPACI ve Yrd. Doç. Dr. Yasemin YUYUCU KARABULUT'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım, iyi ve kötü günümde desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dr. Gülcan KAYA, Dr. Marina ÇEKİRDEK, Dr. Esen ÖZYEDEK, Dr. Özlem GÜBÜR, Dr. Canan PORGALI ONAN, Dr. Gül Emek YÜKSEK ve Dr. Neslihan ETİ'ye,

Kesitlerimin yapılması konusunda yardımlarını esirgemeyen teknisyen arkadaşım Ela ARIKUŞU'na, immünohistokimyasal boyamalar esnasında yardımlarını esirgemeyen teknisyen arkadaşlarım Ceyda TOPAL ve Ufuk GÜNDURU'ya ve beraber çalıştığım diğer teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma,

Klinik verileri toplama konusunda yardımcı olan Kadın Hastalıkları ve Doğum AD'dan Yrd. Doç. Dr. Hüseyin DURUKAN ve Asistan Dr. Mürşide ÇEVİKOĞLU'na,

Tez çalışmamda sonuçların istatistik değerlendirmesinde bana yardımcı olan Vedia Bennu ÖZCÖMERT ve Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN'e,

Bana olan desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşim Oğuzhan Alper'e teşekkür ederim...

Dr. Didar GÜRSOY

02.07.2014-Mersin

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR	
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ ve AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Over Embriyolojisi	9
Over Anatomisi	9
Over Histolojisi	10
Over Kanserlerinin İnsidans ve Epidemiyolojisi	12
Over Kanserlerinde Etiyoloji ve Risk Faktörleri	13
Over Kanserlerinde Koruyucu Faktörler	15
Over Kanserlerinde Morfolojik ve Moleküler Patogenez	16
Over Kanserlerinde Kabul Edilen Histopatolojik Öncül Lezyonlar	19
Over Kanserlerinin Belirti ve Bulguları	21
Over Kanserlerinde Sitopatoloji	22
Over Kanserlerinde Tedavi	23
Over Kanserlerinde Patoloji	23
Over Kanserlerinde Prognostik Faktörler	29
Östrojen Reseptörü	30
Progesteron Reseptörü	31
C-erb B2 (Her2/neu, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2)	32

p53	33
BRCA1 (Breast Cancer Susceptibility Gene 1)	33
GEREÇ ve YÖNTEM	35
Olgu Seçimi	35
İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi	35
İmmünohistokimyasal Değerlendirme	38
İstatiksel Yöntem	39
BULGULAR	40
TARTIŞMA	58
SONUÇLAR ve ÖNERİLER	74
KAYNAKLAR	76
KISALTMALAR	87
ŞEKİLLER, RESİMLER ve GRAFİKLER DİZİNİ	88
TABLolar DİZİNİ	90

## ÖZET

Over kanseri kadınlarda en sık görülen altıncı kanser tipidir. Jinekolojik kanserler içerisinde ise endometrium kanserinden sonra ikinci en sık kanser tipi olup, en ölümcül jinekolojik kanserdir. FIGO evresi, cerrahi sonrası rezidüel hastalık durumu, hastanın yaşı, histolojik tip, derece, kapsül rüptürü, peritoneal sitoloji durumu prognozu etkileyen faktörlerdir. Çalışmamızın amacı östrojen reseptörü (ÖR), progesteron reseptörü (PR), C-erb B2, p53 ve BRCA1'in ekspresyonunu ve over kanserlerindeki prognostik önemini belirlemektir.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2002-2012 yılları arasında tanı alan 85 epitelyal over kanseri çalışma kapsamına alındı. İmmunohistokimyasal olarak östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, C-erb B2, p53 ve BRCA1'in ekspresyonu ve bunların klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi değerlendirildi.

Seröz karsinom grubunda ÖR ekspresyonu ile tubaya metastaz ( $p=0.037$ ), PR ekspresyonu ile yaş ( $p=0.008$ ,  $R=-0.36$ ), p53 ekspresyonu ile progresyonsuz sağkalım (progression free survey PFS) ( $p=0.019$ ,  $R=-0.32$ ), BRCA1'in sitoplazmik ekspresyonu ile ortalama sağkalım (overall survey, OS) ( $p=0.03$ ) ve PFS ( $p=0.005$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık.

Patogenezlerine bakıldığı zaman olgularımızın 30 tanesi tip 1 tümör, 55 tanesi ise tip 2 tümör grubuna dahildi. Tip 1 ve 2 tümörler arasında ÖR ( $p<0.00001$ ), PR ( $p=0.038$ ) ve p53 ( $p<0.00001$ ) değişkenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi.

Çalışmamızda seröz karsinom grubunda PR ve p53'ün prognostik birer faktör olabileceği kanaatine vardık. Over kanserlerinde bu beş immünhistokimyasal boyanın prognostik önemini belirleyebilmek için her bir tümör tipinde daha çok olgunun bulunduğu geniş serilerle yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Over kanseri, Hormon reseptörleri, BRCA1, p53, C-erb B2

## ABSTRACT

### **Immunohistochemical Expression of Estrogene, Progesterone Receptors, C-erb B2 and BRCA1 in Ovarian Carcinoma and their Prognostic Value**

Ovarian cancer is the most sixth common cancer in women. In gynecologic cancers, it is the second most cancer after endometrial cancer and the most lethal cancer. FIGO stage, residue tumor after surgery, patient's age, histological type, grade, rupture of capsule, peritoneal washing status are the factors that affect prognosis. The aim of this study is to investigate estrogene, receptor (ER) progesterone receptor (PR), C-erb B2, p53 and BRCA expressions and determine its prognostic value in ovarian cancer.

The study population was comprised 85 patients with epithelial ovarian cancer which are diagnosed at pathology department of Mersin University Faculty of Medicine from 2002 to 2012. Immunohistochemical expression of ER, PR, C-erb B2, P53 and BRCA1 and their relationship with clinicopathological parameters were evaluated.

In serous carcinomas, expression of ER was significantly associated with metastasis to fallopian tube ( $p=0.037$ ), expression of PR was significantly associated with patient's age ( $p=0.008$ ,  $R=-0.36$ ), expression of p53 was significantly associated with progression free survey (PFS) ( $p=0.019$ ,  $R=-0.32$ ), cytoplasmic expression of BRCA1 was significantly associated with overall survey (OS) ( $p=0.03$ ) and PFS ( $p=0.005$ ).

In pathogenesis groups 55 tumors were type 1 and 30 tumors were type 2. There were significant correlations with ER ( $p<0.00001$ ), PR ( $p=0.038$ ) and p53 ( $p<0.00001$ ) expressions between the two groups.

In our study, PR and p53 were prognostic factors in serous carcinoma. Large studies that contains more cases in each histological group are needed to determine the prognostic value of this five immunohistochemical markers.

**Keywords:** Ovarian cancer, Hormone receptors, BRCA1, p53, C-erb B2

## GİRİŞ ve AMAÇ

Over kanseri kadınlarda en sık görülen altıncı kanser tipidir. Jinekolojik kanserler içerisinde ise endometrium kanserinden sonra ikinci en sık kanser tipi olup, en ölümcül jinekolojik kanserdir<sup>1, 2</sup>. Over kanserlerinin %90'ı yüzey epiteli kökenlidir. Epitelyal over kanserli hastaların %70'i ileri evrededir ve %60'ı 5 yıl içerisinde ölmektedir. Yaşla birlikte insidansı artmakta ve en sık postmenapozal dönemde görülmektedir<sup>2</sup>. FIGO evresi, cerrahi sonrası rezidüel hastalık durumu, hastanın yaşı, hücre tipi, histopatolojik derece, kapsül rüptürü, peritoneal sitoloji durumu prognozu etkileyen faktörlerdir<sup>2, 3</sup>.

Over kanserlerinin prognozu; tüm tıbbi bilgi birikimine ve tıp teknolojisindeki ilerlemelere rağmen son otuz yılda çok az iyileştirilebilmiştir. Bunun en önemli nedenlerinden birisi, hastalığın doğası gereği ve lokalizasyonuna bağlı olarak ancak ileri evrelerde tanı konulabilmesidir. Hastalık %70 oranında ileri evrede teşhis edilmektedir. Overlere lokalize ve erken evre gibi gözükken olguların bile %20'sinde over dışı yayılım ve gizli metastazlar vardır. Bu bilgilerin ışığında hastaların çoğunluğunun, evreleme cerrahisi veya maksimal sitoredüktif cerrahi sonrası kemoterapiye ihtiyacı olduğu açıktır<sup>2</sup>.

Primer cerrahi tedavi sonrası olguların standart kemoterapiye yanıtları oldukça yüksek (%70) olmasına rağmen, %80'inde zaman içerisinde rekürrens oluşmaktadır. Bazı hastalarda tümör kemoterapiye yanıt vermemekte, bazılarında ise yanıt verdiği halde sonradan direnç geliştirmektedir. Sonuç olarak, bu hastalarda hastalığın progrese olması veya erken rekürrens gelişmesi, OS ve PFS sürelerini kısaltmaktadır<sup>2, 3</sup>.

Günümüzde over kanserli hastaların kemoterapi yanıtlarını önceden belirleyebilecek bir yöntem henüz tanımlanmamakla beraber bu konuda çalışmalar devam etmektedir. Literatürde farklı yayınlarda over kanserlerinde östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, p53, C-erb B2 ve BRCA1'in ekspresyonlarının immünohistokimyasal ve moleküler yöntemler ile araştırılması ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bunları birlikte araştıran çalışma yoktur. Kadın meme kanserlerinde tümör hücrelerinin östrojen ya da progesteron hormon reseptörleri bulundurulması tamoksifen tedavisi<sup>4</sup>, C-erb B2 ekspresyonu etmesi transtuzumab tedavisi<sup>5</sup> için belirleyici faktörlerdir. Bu çalışma adı geçen ilaçların over kanserlerinin



tedavisindeki yerini belirleme konusunda fikir verecektir. BRCA1'in over kanserlerinde prognostik ve teröpatik öneminin olduğu bilinmektedir<sup>6</sup>; BRCA1'in immünohistokimyasal olarak gösterilmesi tedaviyi planlarken yol gösterici olacaktır. Literatürde over kanserlerinde p53'ün ileri evre hastalık ve kötü prognozla birlikte olduğu gösterilmiştir<sup>7</sup>; p53 ekspresyonunu belirlemek prognoz tayini açısından önemli olacaktır.

## GENEL BİLGİLER

### Over Embriyolojisi

Embriyonik hayatın 7. haftasına kadar dişi ve erkek embriyodaki gonadlar morfolojik olarak aynıdır. Primordiyal germ hücreleri 4. haftada yolk sak duvarında belirir ve 5-6. haftalarda ürogenital kıvrıma göç ederler. Ürogenital kıvrımın mezodermal (çölomik) epiteli gonadın epitelini ve stromasını oluşturmak üzere proliferer olur ve bölünen endodermal kökenli germ hücreleri bu proliferer epitel hücreleri içine overi oluşturmak üzere girerler. Yedinci haftadan sonra primordiyal germ hücrelerinde mayoz bölünme gerçekleşir ve etraflarını çölomik epitelyal hücreler ile mezonefrik hücre artıkları sarar. İkinci ayda primitif gonad over olarak şekillenir<sup>8,9</sup>.

Gestasyonun 7-9. haftalarında az sayıda küçük pregranüloza hücreleri ile primitif germ hücrelerinin rastgele karışması ile overin dıştaki zonu olan korteks oluşur. Vasküler bağ doku septumları 12-15. haftalarda korteksin iç kısmında bulunan medüller mezenkimden yayılmaya başlar ve 20. haftada korteksin yüzeyel kısmına yayılır. Eş zamanlı pregranüloza hücreleri tek germ hücrelerinin çevresinde primordiyal foliküllere dönüşmeye başlar. Folikülogenezis gestasyonun 14-20. haftalarında korteksin iç kısmında başlar ve yavaş yavaş erken neonatal dönemde dış kortekse doğru ilerler<sup>8</sup>.

### Over Anatomisi

Over dişi üreme hücresini (ovum) ve steroid yapısında dişi üreme sistemini düzenleyen hormonları oluşturan bir çift üreme organıdır. Erişkinde overler ovoid şekilli olup yaklaşık olarak 3-5x1,5-3x0,6-1,5cm boyutlarında ve 5-8 gram ağırlığındadır. Boyutları aktivite durumlarında ve oral kontraseptif kullanımı gibi süpresyon durumlarında değişebilir<sup>8-10</sup>.

Over; küçük pelvisin dış duvarında, önde oblitere olmuş umbilikal arter, arkada üreter ve internal iliak arter ile sınırlanmış olan fossa ovarii denilen çukurun içinde yerleşmiştir. Her iki over anterior (hiler) yüzünden iki katlı periton kıvrımıyla (mezoovaryum) broad ligamentin arka yüzüne asılıdır. Aynı zamanda medial polden aynı taraf uterus kornusuna uteroovaryan ligament ile, lateral polden pelvik duvara infundibulopelvik ligament ile bağlıdır<sup>8-10</sup>.

Aortun bir dalı olan ovaryan arter, infundibulopelvik ligament üzerinden overin mezoovaryal sınırında uterin arterin ovaryan dalı ile anastomoz yapar ve buradan çıkan yaklaşık 10 arteriyal dal ile over hilusundan medullaya girer. Overin venleri arterleri takip ederek hilusta bir araya gelip plexus oluşturarak ovaryan venlere drene olurlar. Sağ ovaryan ven inferior kaval vene, sol ovaryan ven renal vene drene olur<sup>8-10</sup>.

Overlerin lenfatikleri damarlardan bağımsız olarak stromada ilerleyip, hilusta plexus yaparak kan damarlarına yakın seyreder. Mezoovaryuma 4-8 efferent girer ve burada tuba ve uterustan gelen dallarla subovaryan plexusu oluştururlar. Buradan çıkan dallar böbreğin alt polü hizasında üst paraaortik lenf düğümlerine drene olurlar. Aksesuar lenfatikler subovaryan plexusu bypass ederek broad ligamenti üzerinden internal iliak, eksternal iliak ve interaortik lenf düğümlerine ya da round ligament üzerinden iliak ve inguinal lenf düğümlerine drene olurlar<sup>8-10</sup>.

### **Over Histolojisi**

Overlerin yüzeyi tek katlı, fokal alanlarda psödostratifiye, kübik-kolumnar özellikte hücreler ile döşelidir. Epitel içerisinde glikojen, asidik ve nötral mukopolisakkaridler bulunur. Yüzey epiteli, altındaki stromadan belirsiz bir bazal membran ile ayrılmaktadır. Yüzey epiteli kortekse doğru invajine olarak epitelyal inklüzyon bezlerini oluşturur. Epitelyal inklüzyon bezleri yüzeyel kortekste bulunurlar ve mikroskopik olarak her yaş grubunda görülmekle birlikte geç reproduktif ve menopozal dönemde sayıları artar. Bu bezler zamanla kistik hal alırlar ve epitelyal inklüzyon kistleri olarak adlandırılırlar. Bu bezler ve kistler tipik olarak tek tabakalı silyalı tubal epitel ile döşelidir<sup>8</sup>. Bu bezlerin ve kistlerin birçok kistik yüzey epiteli kökenli tümörün patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir<sup>2</sup>.

Stroma; aralarında belirgin bir sınır bulunmayan, içte medulla ve dışta korteks bölgelerini içerir. Medulla daha açık renk boyanan dar bir bölgedir. Zengin kan ve lenf damarları, sinirleri, az miktarda elastik lif ve düz kas hücrelerini içeren gevşek bağ dokusu yapısındadır. Korteks, medullayı dıştan sarar. İnce kollojen lifler, dens retikülün çatı ve iç biçimli, storiform patern oluşturan fibroblast benzeri hücrelerden zengin sıkı bağ dokusudur. Over foliküllerini içerir<sup>8</sup>.

Lüteinize stromal hücreler (artmış gonodotropin seviyesine bağlı), enzimatik olarak aktif stromal hücreler (tipik olarak medulla, %80 postmenopozal dönem), desidial hücreler (artmış progesteron seviyesine cevap olarak), düz kas hücreleri (sklerotik overlerde ve stromal hipertekoziste), endometrial stromal hücreler, matür adipositler (subkapsüler, obezite ile ilişkili) ve APUD hücreleri (%6 kadında, kortikomedüller stromal junction, primer ovaryan karsinoid tümör?) stromada bulunan diğer hücrelerdir<sup>8,11</sup>.

Rete ovarii, overin hilus kısmında yerleşir ve erkekteki rete testisin karşılığıdır. Düz-küboidal-kolumnar epitelin döşediği irregüler yarıklar, tubüller, kistler ve intraluminal papillalar şeklinde organize olmuştur. Hiler bölgedeki küçük Brenner tümörlerinin rete ovariden köken aldığı düşünülmektedir<sup>8,11</sup>.

Hilus hücreleri, testiküler Leydig hücrelerine benzeyen, değişen boyut ve şekilde olan, tipik olarak ovaryan hilus ve mezoovaryum komşuluğunda görülen hücrelerdir. Fetal dönemde mevcuttur; ancak çocukluk çağında kaybolurlar. Pubertede tekrar ortaya çıkarlar, ovaryan stromal proliferasyon ve stromal luteinizasyona paralel olarak gebelik ve postmenopozal dönemde sayıları artar. Eozinofilik sitoplazmalı, sferik veziküler nükleuslu, 1-2 nükleollü, 15-20 mikrometre çapında hücrelerdir ve sitoplazmalarında Reinke kristalleri bulunabilir<sup>8,11</sup>.

Walthard adaları mezoovaryumda, mezosalpinkste ve ovaryan hilusta görülebilen, ürotelyal görünümde, muhtemelen mezotel kökenli hücrelerden oluşan solid ya da kistik adalardır<sup>8</sup>.

Doğumda her bir over korteksinde primer oositi içeren 400 bin primordiyal folikül bulunur. Primordiyal foliküller 1. mayozun profaz safhasında puberteye kadar beklerler. Pubertede LH salınımı ile birlikte ilk ovulasyonun gerçekleşmesiyle 1. mayoz tamamlanır ve 23 kromozumlu iki hücre oluşur. Bu hücreler sekonder oosit ve 1. polar cisimciğdir. Sekonder oosit 2. mayoz girer ve 2. mayozun metafaz safhasında duraklar. Fertilizasyonla birlikte 2. mayoz tamamlanır, matür oosit ve 2. polar cisimcik oluşur. Folikül sayısının 8-10 bine inmesi ile menopoza gelişir<sup>8,10</sup>.

Reprodüktif dönemde primordiyal foliküller korteksin yüzeysel kısmında düzensiz olarak yerleşirler. İnce bazal membran üzerinde tek katlı, düzleşmiş, mitotik olarak inaktif granülosa hücreleri ile döşeli olup 40-70 mikrometre çapında primer

oositi içerirler. Yirmi yaşın altında multipl oosit bulundurabilirler. Oositin çapı zamanla artar ve etrafı kübik-küboidal granüloza hücreleriyle çevrelenir. Buna primer folikül ismi verilir. Granüloza hücrelerinin mitotik aktivite sonucu 3-5 sıra halini almasıyla sekonder/preantral folikül oluşur. Sekonder folikül teka tabakası içermez ve oosit etrafında zona pellucida adı verilen, eozinofilik, PAS pozitif, homojen, asellüler tabaka bulundurur<sup>8,10</sup>.

Stromal ovaryan hücrelerin teka interna ve eksterna tabakalarını oluşturmasıyla ve granüloza hücrelerinin mukopolisakkariden zengin sıvı salgılamasıyla tersiyer/antral/veziküler folikül meydana gelir. Antruma sıvı sekresyonuyla birlikte folikül iyice genişler, oosit antruma doğru protrüde olur ve granüloza hücreleri merkezinde oositin bulunduğu kümülüs ooforusu oluşturur. Bu foliküle matür folikül adı verilir. Her menstrüel siklusta bir matür folikül 0,4-0,5cm çapa ulaşır ve preovulatuvar folikül haline gelir. Preovulatuvar folikül ovulasyondan hemen önce 1,5-2,5cm çapa ulaşır, rüptür noktasından ovaryan yüzeye doğru çıkıntı yapar. Lokal iskemi ve stroma içerisine prostoglandinlerin ve proteolitik enzimlerin serbestleşmesi sonucu yüzey epitelinde ve ovaryan stromada birtakım değişiklikler görülür. Yüzey epitelinde ilerleyici bir düzleşme, dejenerasyon ve dökülme meydana gelir. Bu bölgedeki ovaryan stroma, stromal hücrelerin dejenerasyonu, kollojen liflerin parçalanması ve intersellüler sıvı akümüasyonu ile incelik ve avasküler hal alır. Perifoliküler düz kas hücrelerinin sekonder kontraksiyonları sonucu ovulasyon meydana gelir, sekonder oosit oluşur ve 1. mayoz tamamlanır. Sekonder oosit 2. mayoz girer ve 2. mayozun metafaz safhasında duraklar<sup>8</sup>.

Ovulasyon olduğunda fertilizasyon gerçekleşmezse ovulatuvar folikül korpus luteuma dönüşür. Matür korpus luteum 1,5-2,5cm çapında olup yuvarlak-oval şekilli ve sarı renklidir. Korpus luteumun dejenerasyonu sonucu aralarda fibroblastları içeren pake yapmış kollojen liflerinden meydana gelen korpus albicans oluşur. Doğumda bulunan 400 bin primordial follikülden yaklaşık 400'ü ovülasyonda olgunlaşır, %99,9'u atreziye uğrar<sup>8,11</sup>.

### **Over Kanserlerinde İnsidans ve Epidemiyoloji**

Over kanserleri kadınlarda görülen kanserler arasında altıncı en sık kanser tipi olup, kadın genital sisteminin endometrium kanserinden sonra görülen en sık jinekolojik kanserleridir. Kadınlarda görülen kanserlerin %4'ünü, kadın genital sistem

kanserlerinin ise %27'sini oluşturur. Kadınlarda görülen kanserler arasında yedinci en sık ölüm nedeni ve en ölümcül jinekolojik kanserdir<sup>1,2</sup>. Bir kadının over kanserine yaşamının herhangi bir zamanında yakalanma ihtimali doğduğunda %1 ile %1,5 arasındadır, over kanserinden ölme ihtimali ise yaklaşık %0,5'tir. Kırk-kırkdört yaş arasında 15,7/100,000 sıklıkla görülürken, yaşla beraber insidans dramatik olarak artar. Elli yaşından sonra 2'ye katlanarak 35/100.000 olur. En yüksek insidansa 65-85 yaşları arasında rastlanır, 54/100,000 olgu ile pik 75-79 yaşlarında gözlenir. Otuz yaş altında epitelyal over kanseri riski çok azdır<sup>2,12</sup>. Ovaryan kanserlerin %10 kadarı otozomal dominant geçiş göstermektedir<sup>13,14</sup>. Ailesel over kanseri sporadik olanlara göre daha genç yaşta görülmektedir. Ortalama tanı yaşı BRCA1 mutasyonu taşıyan hastalarda 53 iken, Lynch sendromlu hastalarda 40'dır<sup>2</sup>.

## **Over Kanserlerinde Etiyoloji ve Risk Faktörleri**

### **Yaş ve Genetik Faktörler**

Over tümörleri görülme sıklığı yaş ile artar<sup>2</sup>. Epitelyal over kanserlerinin %1'i 20 yaş altında, %85'i 50 yaş üzerinde görülür<sup>15</sup>. Over kanserlerinin yaklaşık %10'unda genetik geçiş mevcuttur ve bunların %90'ında BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları gözlenmektedir<sup>13,14</sup>. BRCA1 ve BRCA2, DNA hatalarının iletiminde, DNA tamirinin aktivasyonunda, apoptozisin indüksiyonunda ve hücre siklus kontrol noktalarında önemli görevlere sahiptir. Olguların 2/3'ü 17. kromozomun uzun kolunda lokalize BRCA1 gen mutasyonu ve 1/3'ü 13. kromozomun uzun kolunda lokalize BRCA2 mutasyonu ile ilişkilidir<sup>16</sup>. Ailesel over kanserli hastalarda BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarının prevalansı sırasıyla yaklaşık %40 ve %18'dir<sup>14</sup>. Yapılan geniş bir çalışmada BRCA mutasyonu taşıyan kadınlardaki over kanseri morfolojisi bu mutasyonu taşımayan kadınlar ile kıyaslanmış, bu mutasyonu taşıyanlarda tümörün daha yüksek dereceli ve daha ileri evrede olduğu gözlemlenmiş, ileri evrede yakalanmalarına rağmen sporadik olanlara göre biraz daha iyi prognozlu olduğu belirlenmiştir<sup>17</sup>. BRCA mutasyon taşıyıcılarında yapılan gen ve popülasyon çalışmalarında tüm yaşam boyunca riskin %16-%63 arasında olduğu bildirilmektedir<sup>13</sup>.

Ailesel over kanserlerinin yaklaşık %10'u, DNA tamir mekanizmalarının bozulduğu, Lynch 2 sendromu veya herediter non-polipozis kolon kanseri (HNPCC)

sendromlarında izlenmektedir. Bu sendromlara sahip hastalarda over kanseri gelişme riski %12 olarak bildirilmektedir<sup>18</sup>.

Genel popülasyonda yaşam boyu over kanseri ortaya çıkma riski % 1-2 iken aile bireylerinden birinde over kanseri olan kadınlarda bu risk %4-5'e yükselmektedir. Aile bireylerinden ikisinin etkilenmesi durumunda, bu risk %7'ye çıkmaktadır<sup>19</sup>.

### **Reprodüktif Faktörler ve Farmakolojik Ajanlar**

“Aralıksız ovulasyon” hipotezi, ovulasyon sayısı ile over kanser riskinin arttığını kabul eder<sup>20</sup>. Ovulasyonun over yüzey epitelini travmatize ederek, proliferasyonu stimüle ettiği ve aktif proliferasyon epitelde malign transformasyonun görülebileceği öne sürülmektedir<sup>21</sup>. Erken menarş yaşı over kanseri için risk kabul edilirken bunu desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır<sup>22</sup>. Bununla birlikte geç menopoz over kanseri riskinde hafif artış ile ilişkilidir. Nulliparite ve infertilite over kanseri için anlamlı risk faktörleridir. Yüksek sosyoekonomik seviye, muhtemelen bu kadınlarda fertilité oranlarının düşük olması nedeniyle over kanseri riskinde artışla ilişkilidir<sup>2</sup>.

Fertilité ajanlarının kullanımıyla over kanseri riski arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir<sup>23</sup>. İnfertilite tedavisine bağlı olarak epitelyal over kanseri riskinin 2.8 kat, borderline tümör riskinin ise 4 kat arttığı savunulmaktadır<sup>21</sup>. Hormon replasman tedavisi ve over kanseri meta-analizi çalışması hormon replasman tedavisinin over kanseri riskini hafifçe arttırdığını göstermiştir<sup>2</sup>.

### **İnflamasyon**

Ovulasyonun tetiklediği yüzey epiteli hasarı, retrograd menstruasyon veya vajene ve uterin kaviteye yabancı cisim girişi sonucu meydana gelen inflamasyon ovaryan karsinogenezde önemli bir rol oynamaktadır<sup>2</sup>. Endometrioziste proinflamatuvar mikroçevrenin olması tip 1 tümörlerin oluşumunda bu hipotezi destekler niteliktedir<sup>24</sup>. Yapılan bir çalışmada overlerinde patoloji içermeyen hastaların %27'sinde, seröz epitelyal over tümörü (kistadenom, atipik proliferatif seröz tümör ve karsinom) olan hastaların %53'ünde kronik salpenjit saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur<sup>25</sup>.

## **Diğer Risk Faktörleri**

Vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, ilk doğum yaşı, beslenme alışkanlıkları, sigara içimi, çocukluk çağında geçirilen çeşitli viral enfeksiyonlar ve iyonize radyasyon üzerinde çalışılan, ancak over kanseri için riskleri tam olarak belirlenememiş potansiyel risk faktörleridir. Kırk dokuz bin kadın üzerinde yapılan bir çalışmada diyetinde yağ miktarını azaltan postmenopozal kadınlarda over kanseri riski azalmış olup rölatif risk 0.6 olarak belirlenmiştir<sup>2</sup>.

Epidemiyolojik çalışmalarda asbest ve talk (en çok çalışılmış olanlar) maruziyetinin over kanseri gelişimi açısından risk faktörü olduğu bulunmuştur. Bu çevresel faktörler overlere asendan yolla ulaşırlar (vajen-serviks-uterus-fallop tüpleri). Asbest maruziyetinin over kanseri riskini attırdığı kadın asbest işçilerinde ve erkek işçilerin eşlerinde gösterilmiştir. Bunların over yüzey epitelinde histopatolojik değişikliklere yol açarak riski arttırdığı düşünülmektedir<sup>26</sup>. Asbest ve talk maruziyeti sonucu over kanseri riskinin artması, tüp ligasyonu ve histerektomi ile riskin azalması bu hipotezi destekler.

Geniş çaplı bir çalışma, sigara kullanımının over kanseri riskini arttırdığını, özellikle de bu artışın müsinöz tip tümörlerde olduğunu göstermiştir<sup>27</sup>.

## **Over Kanselerinde Koruyucu Faktörler**

### **Reprodüktif Faktörler**

Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada paritenin over kanserine karşı koruyucu etkisi olduğu ispatlanmıştır. Multiparlar nulliparlarla karşılaştırıldığında bu risk %40-%60 oranında azalmıştır. Laktasyonun over kanser riskinde hafif bir azalmaya yol açtığı bildirilmektedir<sup>2, 28</sup>.

### **Farmakolojik Ajanlar**

Oral kontraseptif kullanımının over kanseri gelişiminde güçlü bir koruyucu etkisi vardır. Bu, over kanseri riskini %7 oranında düşürmektedir. Koruyucu etki nonmüsinöz tümörlerde belirgin olup, müsinöz tümör riskinde anlamlı azalma izlenmemiştir. Kanseri riski kullanım süresinin artmasıyla azalır<sup>2</sup>. Gebeliğin ve oral kontraseptif kullanımının koruyucu etkisi, hastalıkta ovulasyonun direkt rolü olduğunu düşündürmektedir<sup>28</sup>.



Son çalışmalarda analjeziklerin azalmış over kanseri riski ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Beş yüz kırk yedi primer epitelyal over kanseri vakasında düzenli aspirin ve asetaminofen kullanımının önemi araştırılmış ve düzenli asetaminofen kullanımı ile over kanseri riskinde azalma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş, asetaminofen kullanımının potansiyel koruyucu etkisi gözlemlenmiştir. Ancak düzenli aspirin kullanımı ile kanser riski arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır<sup>29</sup>. Cramer ve ark. asetaminofenin antigonadotropik etkisinden dolayı over kanseri riskini azaltabileceğini öne sürmüşlerdir<sup>30</sup>.

### **Tubal Ligasyon ve Histerektomi**

Çok sayıda kohort ve olgu-kontrol çalışmasında tubal ligasyon ve histerektominin over kanseri riskinde ortalama %67 oranında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu risk azalmasındaki mekanizma çok net olmamakla birlikte retrograd menstruasyonun engellenmesinin buna neden olduğu düşünülmektedir<sup>23</sup>.

Over kanser riskini arttıran ve azaltan faktörler tablo-1’de özetlenmiştir.

Tablo-1: Over kanserleri için risk faktörleri

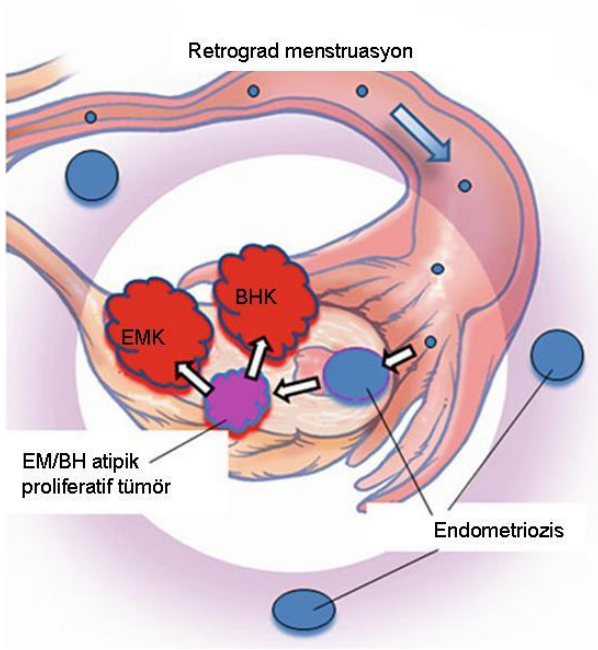
<b>Riski arttıran durumlar</b>	<b>Riski azaltan durumlar</b>
Aile hikayesi BRCA 1 mutasyonu BRCA 2 mutasyonu Lynch 2/HNPCC İnfertilite Nulliparite Erken menarş Geç menopoz Sigara kullanımı Artmış CA-125 düzeyi	Multiparite Oral kontraseptif kullanımı Histerektomi ve tüp ligasyonu Laktasyon

### **Over Kanserlerinde Morfolojik ve Moleküler Patogenez**

Tüm jinekolojik maligniteler içinde en öldürücü olan over kanserlerinin patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Kurman ve Shih, over kanserlerini inceleyen geniş serilerden elde edilen morfolojik ve moleküler genetik analizleri temel alarak, over karsinomları için bir tümör progresyon modeli ortaya atmışlardır. Bu modele göre; over tümörleri Tip 1 ve 2 olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır<sup>31</sup>.

Tip 1 tümörler; düşük dereceli seröz karsinom, düşük dereceli endometrioid karsinom, müsinöz karsinom, berrak hücreli karsinom ve malign Brenner tümörünü kapsamaktadır. Tip 2 tümörler ise yüksek dereceli seröz karsinom, yüksek dereceli endometrioid karsinom, undiferansiye karsinom ve malign mikst müllerien tümörden (MMMT) oluşmaktadır<sup>31</sup>.

Tip 1 tümörler düşük dereceli, görece yavaş seyirli neoplazmlardır ve tümörojenik yollarının kolorektal karsinomdaki adenom-karsinom sekansı ile benzerlik taşıdığı, atipik proliferatif (borderline) tümör ve endometriozis gibi net şekilde tanımlanan öncül lezyonlar ile karakterize olduğu öne sürülmüştür<sup>2</sup>. Şekil-1'de tip 1 tümörlerin tümörojenik yolları şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil-1: Tip 1 tümörlerin tümörojenik yollarının şematik gösterimi

(Şekil Blaunstein's Pathology of Female Genital Tract (Sixth Edition) adlı kitaptan modifiye edilerek alınmıştır. EMK: Endometrioid adenokarsinom, BHK: Berrak hücreli karsinom)

Berrak hücreli karsinomlar iyi tanımlanmış öncül lezyonlarının olması (endometriozis gibi) ve genellikle evre 1 tümörler olmaları nedeniyle tip 1 tümörler içerisinde kabul edilirler. Ancak tip 1 tümörlerin aksine, tip 2 tümörlerin morfolojisine uyacak şekilde daha yüksek dereceli tümörlerdir. Moleküler genetik veriler bu tümörlerin tip 1 tümörler ile daha çok ortak noktasının olduğunu göstermektedir<sup>2</sup>.

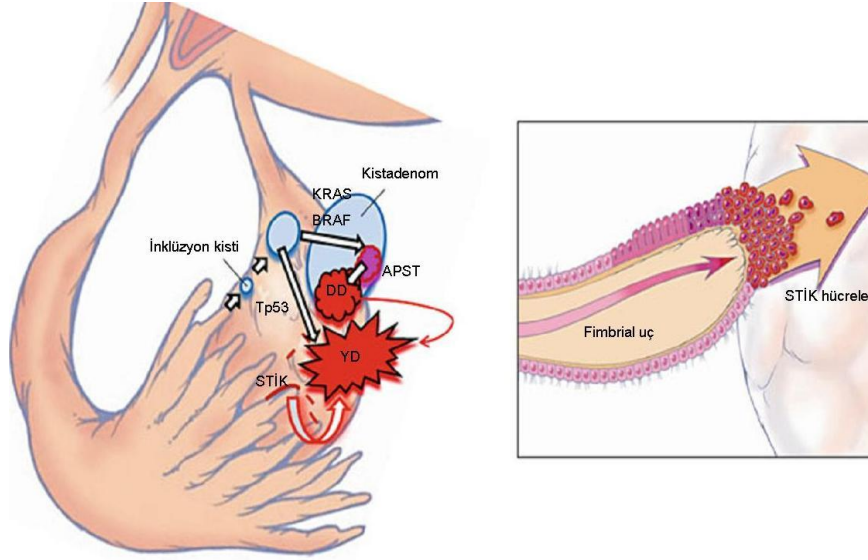
Yavaş seyir gösteren tip 1 tümörlerden seröz tümörlerin BRAF ve KRAS mutasyonları<sup>32,33</sup>, müsinöz tümörlerin KRAS mutasyonları, endometrioid tümörlerin de  $\beta$ -catenin ve PTEN mutasyonları gibi moleküler değişiklikler gösterdiği bilinmektedir<sup>2</sup>. Tip 1 over tümörlerinin öncül lezyonları ve moleküler genetik değişiklikleri tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo-2: Tip 1 over tümörlerinde öncül lezyonlar ve moleküler genetik değişiklikler

Tümör tipi	Öncül lezyon	Moleküler genetik değişiklik
Düşük dereceli seröz karsinom	Seröz kistadenom Adenofibrom Atipik proliferatif seröz tümör	BRAF/KRAS mutasyonu
Müsinöz karsinom	Müsinöz kistadenom Atipik proliferatif müsinöz tümör İntraepitelyal karsinom	KRAS mutasyonu
Düşük dereceli endometrioid karsinom	Endometriozis Endometrioid adenofibrom Atipik proliferatif endometrioid tümör İntraepitelyal karsinom	LOH/PTEN mutasyonu Beta-catenin mutasyonu KRAS mutasyonu
Berrak hücreli karsinom	Endometriozis Berrak hücreli adenofibrom Atipik proliferatif berrak hücreli tümör İntraepitelyal karsinom	KRAS mutasyonu PIK3CA
Malign Brenner tümörü	Brenner tümörü Atipik proliferatif Brenner tümörü	Tanımlanmamış

Hızlı seyir gösteren, yüksek dereceli ve agresif tümörler olan Tip 2 tümörlerin ise öncül lezyonlar olmadan, de novo olarak, yüzey epitelinden ya da inklüzyon

kistlerinden direkt geliştikleri düşünülmüştür. Son yapılan çalışmalarda bazı seröz karsinomların, tubal fimbriadan köken aldığı görüşü önerilmiştir<sup>2</sup>. Şekil-2’de yüksek dereceli seröz karsinomun öncül lezyonları şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil-2: Yüksek dereceli seröz karsinomun öncül lezyonlarının şematik gösterimi

(Şekil Blaunstein’s Pathology of Female Genital Tract (Sixth Edition) adlı kitaptan modifiye edilerek alınmıştır. APST: Atipik proliferatif seröz tümör, DD: Düşük dereceli, YD: Yüksek dereceli, STİK: Seröz tubal intraepitelyal karsinom)

Tip 2 karsinomların %75’inden fazlasında p53 mutasyonu bulunmaktadır<sup>34</sup>. Tip 2 over tümörlerinin öncül lezyonları ve moleküler genetik değişiklikleri tablo-3’de özetlenmiştir.

## Over Kanserlerinde Kabul Edilen Histopatolojik Öncül Lezyonlar

### Yüzey Epitelinde Displazi

Pek çok araştırmacı karsinomlara komşu ovarian yüzey epitelinde, kontrol overlerle karşılaştırıldığında atipik sellüler ve nükleer özellikler bildirmişler ve bunu “ovaryan displazi” olarak tanımlamışlardır<sup>2</sup>. Bir çalışmada epitelde sıralanma artışı, tomurcuklanma, nükleer boyut, nükleer membran düzensizliği, nükleus/sitoplazma oranında artış, sellüler pleomorfizm, nükleol varlığı ve boyutu, mitotik figürlerin varlığı ovarian displazi için morfolojik kriterler olarak kabul edilmiş ve benign nedenlerle çıkarılan overlerde bu kriterler değerlendirilerek morfolojik skor verilmiştir.

İnraepitelyal anormalliklerin artışı p53 proteininin ekspresyonunda artış ile sonuçlanmıştır<sup>35</sup>.

Tablo-3: Tip 2 over tümörlerinde öncül lezyonlar ve moleküler genetik değişiklikler

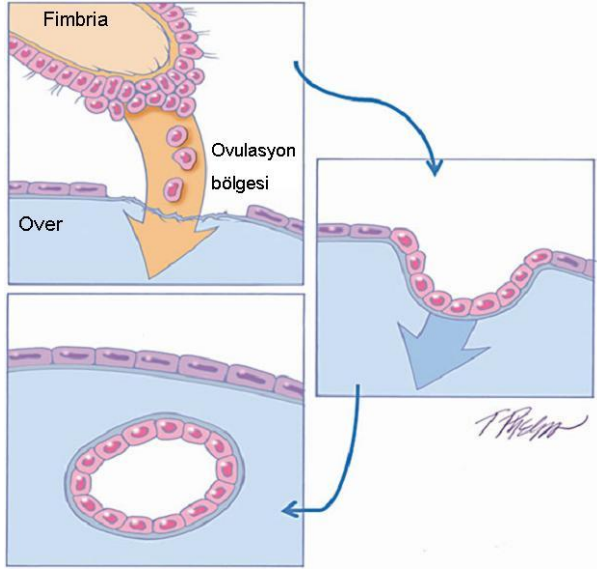
Tümör tipi	Öncül lezyon	Moleküler genetik değişiklik
Yüksek dereceli seröz karsinom	Tanımlanmamış*	p53 mutasyonu HER2/neu amplifikasyonu AKT2 amplifikasyonu p16 inaktivasyonu
Yüksek dereceli endometrioid karsinom	Tanımlanmamış	p53 mutasyonu
Undiferansiye karsinom	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış
MMMT	Tanımlanmamış	p53 mutasyonu

Tanımlanmamış\*: Bazı seröz karsinomlar seröz tubal intraepitelyal karsinom ile ilişkili olabilir.

### Yüzey Epiteli İnküzyonları

Yüzey epitelinin kortekse doğru invajine olması epitelyal (kortikal, germinal) inküzyon bezlerini oluşturur<sup>6</sup>. Bu bezlerin ovulasyon sırasında hasarlanmış over yüzeyinin tamirinden sonra olduğu düşünülmektedir; ancak bunun için kanıtlar kısıtlıdır<sup>36</sup>. Over yüzeyindeki yapışıklıkların ve fimbrial epitelin bu bezlerin oluşumunda rolü olduğu bildirilmiştir<sup>2</sup>. Bu inküzyonların fimbrial epitelden köken aldığı teorisi şekil 3'de şematik olarak gösterilmiştir.

Her ne kadar over kanserlerinin genellikle yüzey epitelinden geliştiği bilinsede, gözlemler overin küçük epitelyal tümörlerinin, özellikle kistik formlarının germinal inküzyonların içinden daha sık geliştiğini göstermiştir<sup>2</sup>.



Şekil-3: Ovaryan yüzey epiteli inklüzyonlarının fimbrial epitelinden köken aldığı teorisinin şematik gösterimi

(Şekil Blaunstein's Pathology of Female Genital Tract (Sixth Edition) adlı kitaptan modifiye edilerek alınmıştır.)

### Endometriozis

Her ne kadar over kanseri için öncül lezyonların büyük kısmı bilinmesede, endometriozis en iyi dökümanente edilmiş öncül lezyondur. Endometriozisin en fazla endometrioid ve berrak hücreli karsinomlarla, nadiren de seröz ve müsinöz karsinomlarla ilişkisi gösterilmiştir. Bütün over kanserlerinin yaklaşık %20'si overdeki endometriozisle ilişkilidir<sup>2, 37</sup>.

### Benign ve Atipik Proliferatif Lezyonlar

Pek çok organda benign neoplazmların değişen sıklıkta malign transformasyon gösterdiği saptanmıştır. Ancak overlerde malign transformasyon sıklığı bilinmemektedir. Benign, atipik proliferatif, malign ovaryan epitelyal tümörlü kadınların yaş ortalamalarındaki progresif artış tümör progresyonunu düşündüren bulgulardandır<sup>2</sup>.

### Over Kanserlerinin Belirti ve Bulguları

Epitelyal over kanserli çoğu hastada uzun dönem hiçbir semptom görülmez. Eğer pelvik kitle, mesane ve rektuma bası yapmakta ise sık idrar veya kabızlık

şikayeti olabilir. Bazen de hasta, alt batın distansiyonu, baskı, disparoni gibi ağrı semptomları tanımlayabilir. Rüptür veya torsiyona sekonder ağrı gibi akut semptomlar nadirdir. İleri evre hastalıklarda şikayetler genellikle asit varlığına, omental metastaza veya bağırsak metastazına bağlıdır. Düzensiz veya ağır menstruasyon kanamaları premenapozal kadınlardaki yakınma olabilmekle birlikte, vajinal kanama postmenapozal kadınlarda da görülebilir<sup>38</sup>.

Epitelyal over kanserinin en önemli bulgusu fizik muayenede saptanabilecek pelvik kitledir. Solid, düzensiz, fikse pelvik kitle saptanması over kanserini yüksek ihtimalle düşündürmelidir. Menopoz sonrası en az 1 yıl geçmiş hastalarda overler atrofik hale gelmelidir ve palpe edilememelidir<sup>39</sup>.

### **Over Kanserlerinde Sitopatoloji**

#### **Ovaryan Kistlerin Aspirasyonu**

Cerrahi tedavi için uygun olmayan veya başka sebeplerle cerrahi tedaviyi tolere edemeyecek hastalar için ince iğne aspirasyonu (İİA) tanı için faydalı olacaktır. Yetersiz spesmen oranı bu yöntemde oldukça sıktır; bu nedenle bu yöntemin kullanılabilirliği oldukça kısıtlıdır<sup>2</sup>.

İİA materyalleri sellüler olup sitolojik olarak malign hücre (belirgin nükleollü, hiperkromatik-iri nükleuslu, pleomorfik hücreler) içerirler. Ancak kist aspirasyonlarında bu karsinomları subklasifiye etmek genellikle zordur. Psammom cisimcikleri ve papiller yapılar seröz diferansiyasyonu, hücrelerde uzama ve skuamöz özellikler endometrioid diferansiyasyonu, şeffaf sitoplazmalı ve iri nükleollü hücrelerin varlığı berrak hücreli diferansiyasyonu düşündürür. Bazofilik müsin içeren sitoplazmik vakuollerin varlığı müsinöz karsinomu düşündürmelidir; ancak overlere metastaz yapmış bir müsinöz karsinom olasılığı da akılda tutulmalıdır<sup>2</sup>.

#### **Peritoneal Sıvı Sitolojisi**

Peritoneal sıvının sitolojik örnekleme evreleme cerrahisi sırasında rutin olarak uygulanmaktadır. Tercih edilen yöntemler batın yıkama veya peritoneal kaviteye giriş sırasında asit sıvısı aspirasyonudur. Peritoneal sıvı sitolojisi erken evre (evre 1) kanserlerde oldukça önemlidir. Bu evre tümörlerde peritoneal sıvıda tümör bulunması hastalığın evresini 1c3 yapacaktır. Evre 1c3 over kanserli hastaların prognozu evre 1a ve 1b'den daha kötüdür. Buna ek olarak pozitif sitolojili Evre 3 olguların prognozu, negatif sitolojili olgulardan daha kötüdür<sup>2</sup>.

## **Over Kanserlerinde Tedavi**

Hastanın tedavisini yönlendiren çeşitli faktörler mevcuttur. Yaş, performans durumu, tümör yaygınlığı, fertilité arzusu, histolojik tip ve derece tedaviyi yönlendiren en önemli faktörlerdir. Epitelyal over kanserinde yeri kesinleşmiş standart tedavi şekli cerrahi ve adjuvan kemoterapidir. Bunun yanında terminal dönemde ve performans durumu iyi olmayan hastalarda destekleyici tedavi de unutulmamalıdır<sup>2</sup>.

Over kanseri şüphesi olan bir hastada cerrahinin sağladığı çeşitli faydalar mevcuttur. Bunlar; over kanseri tanısının doğrulanması, cerrahi evreleme ile hastalığın yayılımının belirlenmesi, ilerlemiş evrede maksimum sitoredüktif cerrahinin uygulanmasıdır. Cerrahi tedavinin temel amacı geride makroskopik hastalık bırakılmamasıdır. Standart yöntem erken evre hastalıkta; total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, parsiyel veya total omentektomi, apandektomi, bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmasıdır (evreleme cerrahisi). İleri evre hastalıkta ise yapılması gereken evreleme cerrahisine ek olarak tümöral debulking'dir. Primer cerrahi tedavinin sonrasında kemoterapi uygulanmaktadır. Cerrahi ve kemoterapiyi tolere edemeyen hastalarda radyasyon ve hormonal terapi alternatif olarak kullanılmaktadır<sup>2</sup>.

Over kanseri için Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu'nun (FIGO) önerdiği evreleme<sup>40</sup> tablo-4'de görülmektedir.

## **Over Kanserlerinde Patoloji**

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre ovaryan epitelyal tümörler hücre tiplerine göre; seröz, müsinöz, endometrioid, berrak hücreli, transizyonel hücreli tümörler, undiferansiye karsinom, skuamöz hücreli tümörler ve mikst tümörler olmak üzere 8 gruba ve davranışlarına göre; benign, atipik proliferatif ve malign olarak 3'e ayrılmışlardır. Atipik proliferatif tümörlerde rekürrens riski düşüktür, invaziv implantlar olabilir ve sağkalımı azaltabilirler. Malign tümörler rekürrens gösterir, invazyon yapar ve sağkalımı düşürürler<sup>2</sup>.



Tablo-4: Over kanseri FIGO evrelemesi (1 Ocak 2014)<sup>40</sup>

<p><b>EVRE 1:</b> Tümör overlere sınırlı</p> <p><b>1a:</b> Tümör tek overe sınırlı, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, asit sıvısında veya periton yıkama sıvısında malign hücre yok</p> <p><b>1b:</b> Tümör her iki overde sınırlı, over yüzeyinde tümör yok, asit sıvısında veya periton yıkama sıvısında malign hücre yok</p> <p><b>1c:</b> Tümör bir veya iki overe sınırlı</p> <p><b>1c1:</b> Cerrahi sırasında kapsül rüptürü mevcut</p> <p><b>1c2:</b> Cerrahi öncesinde kapsül rüptürü veya over yüzeyinde tümör mevcut</p> <p><b>1c3:</b> Asit sıvısı veya periton yıkama sıvısında malign hücre mevcut</p>
<p><b>EVRE 2:</b> Tümör bir veya her iki overi tutmuş ve pelvis içine uzanım var veya primer peritoneal kanser mevcut</p> <p><b>2a:</b> Uterus ve/veya tubalar üzerinde implantlar veya bu bölgelere tümör uzanımı mevcut</p> <p><b>2b:</b> Uterus ve tubalar dışındaki pelvik dokulara uzanım mevcut</p>
<p><b>EVRE 3:</b> Tümör tek veya her iki overi tutmuş ek olarak pelvis dışındaki abdominal peritonda patolojik olarak ispatlanmış tümör ve/veya retroperitoneal lenf nodu metastazı var</p> <p><b>3a:</b> Retroperitoneal lenf nodlarında metastaz ve/veya pelvis dışında mikroskopik metastaz mevcut</p> <p><b>3a1:</b> Yalnızca pozitif retroperitoneal lenf nodları mevcut</p> <p><b>3a1(i):</b> 1cm veya daha küçük metastazlar</p> <p><b>3a1(ii):</b> 1cm'den büyük metastazlar</p> <p><b>3a2:</b> Mikroskopik olarak pelvis dışı periton tutulumu ± pozitif lenf nodları</p> <p><b>3b:</b> Pelvis dışındaki peritonda en büyük çapı 2cm ve altında makroskopik metastazlar var ± metastatik retroperitoneal lenf nodları. Dalak/karaciğer kapsülüne uzanım da bulunmakta</p> <p><b>3c:</b> Pelvis dışında peritonda en büyük çapı 2cm'den büyük makroskopik metastazlar var ± metastatik retroperitoneal lenf nodları. Karaciğer ve/veya dalak kapsülüne uzanım da bulunmakta</p>
<p><b>EVRE 4:</b> Uzak metastaz mevcut (peritoneal metastazlar dışında)</p> <p><b>4a:</b> Plevral efüzyonda tümör mevcut</p> <p><b>4b:</b> Karaciğer ve/veya dalak parakimine metastaz, abdomen dışı metastaz (inguinal lenf nodu veya abdominal kavite dışı lenf nodları dahil)</p>

### Seröz Karsinom

En sık görülen histolojik tiptir. Tüm over kanserlerinin %50'sinden fazlası seröz tiptedir. En sık 6. ve 7. dekadlarda görülmekle birlikte ortalama 57-63 yaşlar arasında bildirilmişlerdir. Olguların 2/3'ü bilateraldir ve %85 olguda tanı anında ileri evrededir (evre 3 ve 4)<sup>2,41,42</sup>. Mikroskopik boyuttan 20cm'e kadar ulaşabilirler. Tipik olarak multiloküler, kistik ve solid kitlelerdir. Kist boşluğuna doğru uzanımlar gösteren papiller yapılar mevcuttur. Solid alanların kesi yüzü pembe-gri renkte olup hemoraji ve nekroz genellikle mevcuttur. Omental metastazlar kesi yüzü beyaz-gri renkte,

değişik boyutlarda nodüller ile karakterizedir. Makroskopik olarak normal görülen omentumların %22'sinde mikroskopik tümör odağı bulunmaktadır<sup>2</sup>.

Seröz karsinomlar (SK) için MD Anderson Grup tarafından ikili derecelendirme sistemi önerilmektedir<sup>2</sup>. Nükleer atipinin derecesine ve mitotik indekse göre seröz karsinomlar düşük ve yüksek dereceli olmak üzere ikiye ayrılmaktadır<sup>2,41</sup>. Düşük dereceli seröz karsinomlar hafif-orta derecede atipiyeye sahip uniform hücreler ile karakterizedirler ve mitotik indeks  $\leq 12/10$  BBA'dır (genellikle  $\leq 5/10$  BBA). Yüksek dereceli karsinomlar ise belirgin nükleer atipi içeren pleomorfik hücreler ile karakterizedirler ve mitotik indeks  $>12/10$  BBA'dır, nekroz ve multinükleer dev hücreler genellikle bulunur<sup>41</sup>. SK'ların büyük çoğunluğu yüksek derecelidir<sup>2,41,42</sup>.

Mikroskopik olarak glandüler, papiller (mikro veya makropapiller) ve solid büyüme paterni görülür. Glandlar tipik olarak yarık benzeri veya düzensizdir. Papiller yapılar genellikle kompleks hiyerarşik dallanır ve oldukça sellülerdir. Az diferansiye tümörlerde solid alanlar genellikle baskındır. Az diferansiye hücre tabakaları ile küçük papiller kümeler miksoid ya da hyalen stroma ile ayrılır. Çeşitli sayıda psammom cisimcikleri bulunabilir. Stroma az ya da desmoplastik olabilir<sup>2</sup>. Seröz psammokarsinom, seröz karsinomların nadir bir varyantıdır. Büyük psammom cisimcikleri ve düşük dereceli sitolojik görünüm ile karakterizedir. Epitel dizilimi küçük yuvalar şeklinde olup solid epitelyal proliferasyon alanları içermez. Epitelyal yuvaların en az %75'i psammom cisimcikleri ile ilişkilidir<sup>41</sup>.

Hem düşük dereceli hem yüksek dereceli SK'lar tipik olarak WT1 eksprese ederler. Yüksek dereceli tümörlerde, düşük dereceli olanlar ile kıyaslandığında p53, Ki-67, bcl-2, c-kit, cerb-B2 ve p16 ekspresyonu daha fazladır. Yüksek dereceli SK'larda p53'ün nükleer immünoaktivitesi ya diffüze yakındır ya da p53 immünoaktivitesi hiç görülmez (ya hep ya hiç). Düşük dereceli tümörler ER ile diffüze yakın pozitif iken, yüksek dereceli tümörlerin %70-80'inde ER ile pozitiflik saptanır<sup>2,41</sup>.

### **Müsinöz Karsinom**

Primer müsinöz kanserler (MK) oldukça nadir olup tüm epitelyal over kanserlerinin %2-3'ünü oluşturmaktadırlar<sup>43,44</sup>. En sık 4-7. dekadlardaki kadınlarda görülürler ve ortalama tanı yaşı 53'dür. Tipik olarak unilateral, beyaz, kalın kapsülü olan, koyu akışkan müsinöz materyal içeren multiloküler kistlerdir. Ortalama 18-22cm

çapa ulaşabilirler. Solid alanlar, nekroz ve hemoraji içerebilirler. Tanı anında genellikle overlere sınırlı tümörlerdir (evre 1). İntestinal ve müllerien (endoservikal, serömüsinöz) olmak üzere 2 tipi bulunmaktadır<sup>2,41</sup>.

Mikroskopik olarak müsinöz karsinomlar ekspansil (non-destrüktif, konfluent glandüler) ve infiltratif (destrüktif) tipte büyüeyebilirler. Ekspansil büyüme paterni daha sık görülür ve daha iyi prognozla birlikte. Bu patern gland epitelinde belirgin kalabalıklaşma, dar stroma ve labirent şeklinde birbirine bağlanan glandlar ile karakterizedir. İnfiltratif büyüme paterni ise ovaryan stroma veya desmoplastik stromayı infiltre eden glandlar, tubuller, kordonlar veya hücre adaları ile karakterize olup erken evrede yakalansalar bile oldukça agresif biyolojik davranışa sahiptirler<sup>2,41,43</sup>.

Müsinöz kanserler için iyi çalışılmış derecelendirme sistemleri yoktur. Primer ovaryan müsinöz kanserler hemen daima yapısal olarak düşük dereceli tümörlerdir<sup>2</sup>.

Müsinöz kanserlerde kritik olan metastatik müsinöz karsinomu ekarte edebilmektir. Bilateralite, 10-12cm'den küçük boyut, over yüzeyi tutulumu, nodüler tarzda büyüme ve over dışı lezyonun varlığı metastatik hastalık lehine olan parametrelerdir<sup>2,45,46</sup>.

Primer ovaryan müsinöz karsinomlar tipik olarak CK7 ile diffüz pozitiflik gösterirken, CK20, CDX2, CEA ve CA19-9 gibi enterik belirleyiciler ile fokal pozitiflik sergilerler. Hormon reseptörleri, CA125 ve WT1 bu tümörlerde negatiftir<sup>41</sup>.

### **Endometrioid Adenokarsinom**

Over kanserleri içerisinde seröz karsinomlardan sonra ikinci sırada (%15-25) görülen kanserlerdir. Sıklıkla 5-6. dekadlarda görülmekle birlikte ortalama 55-58 yaşlar arası bildirilmişlerdir<sup>2,41,47</sup>. Olguların %13'ü bilateraldir. Hastaların %15-25 kadarında aynı veya karşı taraf overde veya tümörün içerisinde endometriozis odakları bulunabilir. Makroskopik olarak solid ve kistik, genellikle hemoraji ve nekroz içermeyen tümörlerdir. Tanı anında genellikle overlere sınırlı tümörlerdir (evre 1)<sup>2</sup>.

Mikroskopik olarak uterusun endometrioid adenokarsinomlarına (EAK) benzer tümörlerdir. Çoğu iyi diferansiyedir. İyi diferansiyeli tiplerinde, sıralanma artışı

gösteren hücrelerle döşeli yuvarlak, oval ya da tubuler bezler görülür. Kribriform veya villoglandüler paternler bulunabilir<sup>2</sup>.

Olguların %30-50'sinde skuamöz metaplazi bulunur ve çoğunlukla morular görünümündedir. Nadiren bol müsin içeren, sekretuar silyalı hücreler ve oksifilik tipler tanımlanmıştır. Bu karsinomların 1/3'ü berrak hücreli ve seröz karsinoma benzer lezyonlarla karışık haldedir. Genel olarak mikst karsinom demek için ikinci ya da üçüncü epitelyal bileşen tümörün %10'unu veya daha fazlasını oluşturmalıdır. EAK'ların %10'u nöroendokrin tip arginofilik hücreler içerir<sup>48</sup>.

Overin EAK'ları için standart bir derecelendirme sistemi bulunmamakla beraber endometrial adenokarsinomlar için uygulanan Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) derecelendirme sistemi kullanılmaktadır<sup>2</sup>. Derece 1 tümörler glandüler veya papiller neoplaziler şeklinde olup solid büyüme paterni tümörün %5'ini veya daha azını oluşturur. Derece 2 tümörler %6-50 oranında solid büyüme gösterirken, derece 3'de bu oran %51 ve üzerindedir<sup>49</sup>.

Ovaryan endometrioid kanseri olan kadınların %14 kadarında eş zamanlı uterin korpusta endometrial kanser bulunmaktadır. Bu durumda bunların birbirinden metastaz mı olduğunu veya senkron iki tümör mü olduğunu ayırt etmek zordur. Eğer uterin endometrial tümör düşük dereceli ise ve myometriumun sadece üst yarısına invazyonu varsa metastaz yeteneği oldukça düşüktür ve ovaryan tümör bağımsız bir tümör olarak kabul edilmelidir. Bilateralite ve multinodüler patern metastatik hastalığı düşündürdüren bulgulardır<sup>2</sup>.

Kolorektumdan overe metastaz yapan adenokarsinomlar primer ovaryan EAK'u taklit edebilirler. Skuamöz elemanların, adenofibromatöz zeminin veya endometriozis alanlarının bulunması EAK'u desteklerken, segmental veya kirli nekroz ve çelenk benzeri büyüme paterni metastatik kolorektal adenokarsinomu destekleyen bulgulardır. Ovaryan EAK'lar CK7, ER, CA125 ile, kolorektal adenokarsinomlar CK20 ve CEA ile pozitifdir. CDX2'nin EAK'ların skuamöz morul alanlarında da fokal pozitif olabileceği akılda tutulmalıdır<sup>41</sup>.

### **Berrak Hücreli (şeffaf hücreli, clear cell, mezonefroid) Karsinom**

Tüm over kanserlerinin %10'unu oluştururlar. Vasküler trombotik olaylarla (hastaların %18-46'sı) ve paraneoplastik hiperkalsemi (hastaların %2-10'u) ile en

fazla birliktelik gösteren epitelyal ovaryan neoplazidir<sup>50</sup>. Ortalama tanı yaş 52-53 olup %8 olgu bilateraldir. %35-60 olgu FIGO'ya göre evre 1'dir. Ortalama 13-15cm çapında, kesi yüzü solid, bazen bal peteği görünümünde tümörlerdir<sup>2</sup>.

Berrak hücreli karsinomlar (BHK) morfolojik olarak tubulokistik, glandüler, papiller, solid paternler veya mikst patern sergilerler. Solid patern, belirgin fibrovasküler septa veya dens fibrotik stroma ile ayrılmış şeffaf sitoplazmalı polihedral hücrelerden; papiller patern, fibrotik veya daha sık olarak hyalinize korları döşeyen şeffaf sitoplazmalı hücrelerden; tubulokistik patern ise değişen boyutlarda tubul ve kistik yapılardan oluşurlar<sup>2</sup>. Tümör glikojen ve müsinöz inklüzyonlar nedeniyle şeffaf görülen sitoplazma, pleomorfik, veziküler nükleus ve belirgin nükleollü hücrelerden oluşmaktadır. Stromada hyalinizasyon, plazma hücrelerinden veya nötrofil lökositlerden oluşan inflamasyon görülebilir<sup>42</sup>. Tubulokistik ve papiller paternlerde, tümör hücrelerinin nükleusları lümeneye doğru protrüde olarak 'hobnail' görünümüne sebep olmaktadır<sup>2,41</sup>.

Derecelendirme sistemlerinden bağımsız olarak tüm BHK'lar yüksek derecelidir<sup>2,41</sup>. Endometrioid ve seröz karsinomlarda berrak hücre değişikliğinin görülebileceği akılda tutulmalıdır. Tipik yapısal paternler görülmeden berrak hücreli karsinom tanısından şüphe duyulmalıdır<sup>51</sup>.

BHK'ların %30-35 kadarında hem tümörün olduğu taraf overde hem de pelvis ve abdomenin herhangi bir yerinde eşlik eden endometriozis bildirilmiştir<sup>2</sup>. Yapılan bir çalışmada kistik berrak hücreli karsinomların %90'ında, adenofibromatöz BHK'ların %44'ünde endometriozis saptanmıştır<sup>52</sup>. BHK'ların %10-22'si WT ile pozitiflik gösterirler<sup>2,53</sup>. p53 genellikle negatif olmakla birlikte p16 ile fokal pozitiflik görülebilir. Hormon reseptörleri tipik olarak bu tümörlerde negatiftir<sup>2</sup>.

### **Transizyonel Hücreli Tümörler (Transizyonel Hücreli Karsinom-TCC ve Malign Brenner Tümörü)**

Tüm over tümörlerinin %2'sini oluşturur. Ortalama tanı yaşı Malign Brenner tümörü için 63, TCC için ise 56'dır. Olguların %16'sı bilateral ve %64'ü FIGO'ya göre evre 1'dir. Makroskopik olarak yüksek dereceli seröz karsinomlara benzer şekilde solid ve kistikdirler. Kist sıvısı genellikle müsinözdür ve kist duvarında polipoid mural nodüller bulunabilir. Hemoraji ve nekroz belirgin olabilir ve olguların yarısında kalsifikasyon odakları bulunur<sup>2</sup>.

TCC'lar müsinöz tümör başta olmak üzere diğer epitelyal tümörlerle birliktelik gösterir. TCC tanısı koymak için tümör dokusunun %50'den fazlası bu komponenti içermelidir. Malign Brenner tümör tanısı tümörün içinde veya devamlılığında benign veya atipik proliferatif Brenner tümörü komponentinin gösterilmesi ile konur. Tümör karakteristik olarak ürotelyum benzeri transizyonel tip epitel ile örtülü fibrovasküler kora sahip uzamış, kalın papiller yapılardan oluşmaktadır. %20 olguda skuamöz veya glandüler diferansiyasyon odakları bulunabilir. Sitolojik atipi genellikle belirgindir. Olguların 1/3'ünde yüksek dereceli pleomorfik nükleer özellikler ve bizar dev hücreler mevcuttur<sup>2</sup>. Bu tümörlerin SK'un bir varyantı veya transizyonel büyüme paternine sahip EAK olduğu düşünülmektedir<sup>41</sup>.

Ovaryan TCC'ler CK7, WT1, p16 ve p53 pozitif iken, üriner yollardaki TCC'lerin aksine CK20 negatiftirler<sup>2,41</sup>.

### **Undiferansiye Karsinom**

DSÖ'nün tanımlamasına göre undiferansiye over karsinomu (UK), over yüzey epiteli tümörlerinde görülebilen diferansiyasyonu içermeyen veya küçük odaklar halinde diferansiyasyon alanları içeren primer over tümörleridir<sup>48</sup>. Yüksek dereceli SK'larda undiferansiye alanların sık görülmesi, global gen ekspresyon çalışmaları ve UK'ların bir kısmında WT1 ekspresyonunun olması bu tümörlerin aslında yüksek dereceli SK spektrumunun son noktası olduğunu düşündürmektedir. Örneklem sayısının artırılmasıyla SK'ü düşündürecek gland veya papiller yapıların görülmesi veya Psammom cisimciklerin saptanması bu tanıdan uzaklaştırır<sup>41,42</sup>. Akciğer tipi küçük hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom-hiperkalsemik tip, küçük hücre dışı nöroendokrin karsinom ve spesifiye edilemeyen undiferansiye karsinom (UK-NOS) olmak üzere 4 tip ovaryan UK vardır. Bütün alt tipler çok nadir olup tüm over kanserlerinin %1'inden azını oluştururlar. Veriler kısıtlı olmasına rağmen UK-NOS diğer 3 tipten daha sık görülmektedir<sup>2</sup>.

### **Over Kanserlerinde Prognostik Faktörler**

#### **Evre ve Residüel Hastalık**

Dünya genelinde over kanserleri için kabul edilen en önemli prognostik faktör FIGO evresi ve (evre 3c ve 4 olan hastalarda debulking olsun veya olmasın) cerrahi evreleme sonrası kalan residüel hastalık varlığıdır. Diğer olası prognostik faktörler evreyle karşılaştırıldığında çok az öneme sahiptir, evre arttıkça OS ve PFS süreleri

azalmıştır. Tüm evreler göz önüne alındığında ortalama 5 yıllık sağkalım %37 civarındadır<sup>2, 3</sup>.

Rezidüel tümör varlığının sağkalımı anlamlı bir şekilde azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir<sup>2, 54</sup>.

### **Tümör Histolojisi ve Derecesi**

Evre göz önüne alındığında, bütün epitelyal over kanserleri için tümör histolojisi genellikle bağımsız bir prognostik faktör değildir. Bunun istisnası BHK'dur; bu tümörler kötü prognozla birlikte<sup>2</sup>. Ancak bunu desteklemeyen geniş çalışmalar da bulunmaktadır<sup>55,56</sup>. Yapılan çalışmalarda ileri evre EAK'ların evre bağımsız SK'lara göre daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir<sup>47</sup>.

Birçok çalışmada ve literatür taramasında derecenin bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte değişik derecelendirme sistemleri bulunduğu ve bu tümörlerin heterojen grup olmasından dolayı bu bilginin yararlılığı oldukça kısıtlıdır<sup>2</sup>.

### **Klinik prognostik faktörler**

Hasta özellikleri de prognostik olarak önemlidir. Jinekolojik Onkoloji Grubunun (GOG) çalışması yaş ve performans durumunun önemli olduğunu göstermiştir. Karnofsky indeksi 70'in üstündeki hastalarda sağkalım daha uzundur. Bütün evreler göz önüne alındığında 45 yaş altındaki hastalarda 5 yıllık sağkalım belirgin olarak uzundur<sup>3,23</sup>. Fakat bu durumun başka bir açıklaması daha vardır; genç hastalarda iyi diferansiye tümörlerin daha sık görülmesi ve yaşlı hastalarda komorbid hastalıkların olması<sup>3</sup>.

### **Biyolojik prognostik faktörler**

Günümüzde üzerinde en çok durulan ve çalışmaların hala devam ettiği birçok biyolojik belirteç vardır. Bu prognostik belirteçlerden üzerinde en çok çalışılanlar; her-2 neu (cerb-B2), p53, ras ve PTEN' dir. Belirteçler prognozu belirlemenin yanısıra kemoterapi direncini öngörmek amacıyla da kullanılmaktadır<sup>57</sup>.

### **Östrojen Reseptörü**

Östrojen reseptörü (ÖR) nükleer hormon reseptör ailesine bağlıdır. Hücre sitoplazmasında bulunur ve ligand-bağımlı transkripsiyon faktörü olarak çalışır. Yağda çözünen hormonun, reseptörün ligand bağlayan kısmına bağlanmasıyla reseptörün DNA üzerinde bağlanacağı bölgeler ortaya çıkar. Reseptör kompleksi

nükleusa geçer ve hormonun fizyolojik etkisini göstermesine neden olan genlerin yakınında bulunan spesifik hormona yanıtı elemanlara bağlanır. Takip eden transkripsiyon sonrası yeni proteinlerin sentezi başlar<sup>58</sup>.

ÖR'nin, ÖR-alfa (ÖR- $\alpha$ ) ve ÖR-beta (ÖR- $\beta$ ) olmak üzere 2 izoformu tanımlanmıştır<sup>58,59</sup>. ÖR- $\alpha$  "klasik" ÖR olarak bilinen, 595 aminoasitlik bir moleküldür. Beta formu daha kısadır ve 530 aminoasitten oluşur. Her iki molekülün DNA'yı bağlayan bölümü %95'e yakın bir benzerlik gösterir. Bu iki izoformun kendilerine has fizyolojik rollerini yapan transkripsiyon özellikleri açısından farklılıklarıdır<sup>58</sup>.

Her ne kadar ÖR- $\alpha$  negatif tümörlerde ÖR- $\beta$  eksprese edilmesinin, tamoksifen tedavisinde fayda açısından bir belirteç olabileceği öne sürülse de, hali hazırda bilginiz ekspresyon düzeyi klinik olarak anlamlı olan izoformun ÖR- $\alpha$  olduğudur<sup>58</sup>; dolayısıyla çalışmada analizi yapılan ve metinde adı geçen "ÖR" ifadesiyle ÖR- $\alpha$  kastedilmektedir. ÖR- $\beta$ 'nin fizyolojik veya patolojik rolü aydınlatılmış değildir<sup>59</sup>.

### **Progesteron Reseptörü**

Progesteron reseptörü (PR) intrasellüler bir protein olup, konsantrasyondaki değişimine bağlı olarak dolaşımdan hücre içine geçen progesteron hormon molekülüne seçici olarak bağlanır ve hormon reseptör kompleksini oluşturur. Aktive olan hormon–reseptör kompleksi, intranükleer hormon yanıt elementleri olarak isimlendirilen kısa DNA sekanslarına bağlanır ve fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu gerçekleştirir<sup>60</sup>. Alfa ve beta zincirlerinden oluşan PR'nün, hücre içinde nükleus ve sitoplazmada lokalize olduğu ve hücre proliferasyonunu uyardığı bilinmektedir. PR'nin, ultrastrüktürel ve immünohistokimyasal olarak nükleus içinde kromatin serpintileri arasında ya da nükleus membranının yakınında yerleştiği gösterilmiştir<sup>61</sup>. Başta meme ve endometriyumun endometrioid karsinomu olmak üzere, plevral soliter fibröz tümör, hepatosellüler karsinom ve menenjiom gibi bir grup neoplastik hastalıkta PR'nin prognostik önemi belirlenmiştir. PR pozitif tümörler hormonal sağaltıma yanıt verir ve daha iyi prognoz gösterirler<sup>4,60,62</sup>. Jinekolojik tümörlerden Endometrial Stromal Sarkom'larda da PR'nin eksprese edildiği ve tedavide progestinlerin veya başka hormonal tedavilerin kullanılabileceği bilinmektedir<sup>63</sup>.



ÖR ve PR onkogen veya tümör supressör gen sınıfına dahil edilmezler ancak meme kanserinin hem başlangıcında hem de ilerlemesinde aracı rol oynadıklarından kanser geni gibi düşünülebilirler. Hormon reseptörlerinin pozitifliği hormon tedavisi ve kemoterapiye cevap ile ilişkili olduğundan meme kanserlerinde tedavinin düzenlenmesi için ÖR ve PR'nin immünohistokimyasal olarak belirlenmesi günümüzde standart bir çalışmadır<sup>4</sup>. Bununla birlikte adı geçen reseptörlerin ovaryan kanserlerin prognozu üzerindeki etkisi net değildir. Son yapılan çalışmalar bu reseptörlerin ekspresyonunun ovaryan kanserli hastaların sağkalımları üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermiştir<sup>64,65</sup>.

### **C-erb B2 (HER2/neu, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2)**

HER2/neu olarak bilinen C-erb B2 hücre büyümesini kontrol eden, tirozin kinaz reseptör ailesine ait transmembran glikoproteinidir. Spesifik bir liganda sahip değildir ve bu proteini kodlayan gen 17. kromozomun kısa kolunda bulunur. Çok sayıdaki büyüme faktörü için koreseptör gibi davranır ve tirozin kinaz aktivitesi gösterir. C-erb B2 geninde nokta mutasyonları ile aminoasit değişikliği olmasıyla amplifikasyon geliştiği saptanmıştır. Aşırı eksprese olduğu zaman onkogen olarak kabul edilir<sup>66</sup>.

Epidermal growth faktörü reseptörünün prognostik önemi ilk defa 1987 yılında Slamon ve ark.'nın yaptıkları çalışmada bildirilmiştir<sup>67</sup>. C-erb B2 onkogen ürünü olan protein reseptörü immünohistokimyasal yöntemlerle malign hücrelerin sitoplazmik membranında pozitif boyanma şeklinde gösterilebilir. Yapılan bazı çalışmalar, C-erb B2 onkogeninin hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunun önemli bir mediyatörü olduğunu göstermektedirler. Bir diğer ölçüm yöntemi ise gen amplifikasyonunun floresan insitu hibridizasyon (FISH) yöntemi kullanılarak ölçülmesidir. Over, meme, endometrium, akciğer, mesane, gastrointestinal sisteme ait karsinomların bir kısmında C-erb B2 ekspresyonu mevcuttur. Genel olarak C-erb B2 pozitifliği ile sağkalım arasında ters bir ilişki mevcuttur<sup>68</sup>.

HER-2 reseptörüne yönelik geliştirilen monoklonal bir antikor olan trastuzumab'ın tedaviye girmesiyle birlikte HER-2(+) meme kanserinde, hem erken evre hem de metastatik evrede, nüks oranlarında azalma, progresyon sürelerinde ve yaşam süresinde artma gözlemlenmiştir<sup>5</sup>.

## P53

Bin dokuz yüz yetmiş dokuz yılında Lane ve Crawford tarafından, daha sonra Liozer ve Levine tarafından Simian virus 49'un büyük transformasyon antijeniyle (SV40T 23 antijeni) sıkı bir kompleks oluşturmuş bir fosfoprotein olarak tanımlanan p53 geni 17p13.1 loküsünde bulunan tümör baskılayıcı bir gendir<sup>69</sup>. Genin ürünü olan p53 proteini bir transkripsiyon faktörü olup hücre döngüsü duraksaması, yaşlanma, apoptoz ve DNA tamiri gibi hücre içi önemli yollarda rol alır. p53 proteini bir tümör baskılayıcı protein olarak strese iki farklı şekilde yanıt verir: hücre döngüsünü durdurmak ya da hücreyi apoptoza sürüklemek<sup>70</sup>.

Wild-type p53 proteini stres altında olmayan hücrelerde kısa (5-40 dakika) bir yarı ömre sahip olup normal şartlar altında MDM2 (murine double minute-2) proteini tarafından yıkılır. Bu, MDM2 ve MDM4'ün oluşturduğu heterodimer yapısındaki proteinin p53'ü ubiquitimize ederek yıkım yollarına yönlendirmesiyle gerçekleşir. Eğer normalde hücre içindeki bu yıkım gerçekleşmezse p53 birikecek ve hücre stres altında olmasa bile fazla p53 hücre döngüsünü durduracak ve hücreyi apoptoza sürükleyecektir<sup>70</sup>. Bu genin inaktive olması ya da fonksiyonunu kaybetmesi karsinogenezin ilk basamağını oluşturan önemli bir süreçtir<sup>71,72</sup>.

Tp53 mutasyonları çok çeşitlidir. Bu mutasyonlar p53 proteininde konformasyonel değişikliklere yol açmaktadır. Bu sayede mutant p53 proteini nükleus içinde daha uzun süre kalabilme ve MDM2 aracılı yıkım yollarından kaçış özelliğine sahip olacaktır. Bu nedenle immünohistokimyasal (IHK) yöntemlerle anti-p53 antikorları kullanılarak saptanan nükleer pozitiflik mutant p53 varlığına yüksek güvenilirlikle işaret eder<sup>73</sup>.

Tp53 geni insanlarda izlenen kanserlerde mutasyonu en sık saptanan genidir. Kanserlerin %50'sinden fazlası Tp53 mutasyonu içerir<sup>70,71</sup>. Bu nedenle Tp53 araştırmacılar için ilgi odağı olma özelliğini yıllardır sürdürmektedir. Tip 2 over kanserlerinin %75'inden fazlasında p53 mutasyonları bildirilmiştir<sup>2</sup>.

## **Breast Cancer Susceptibility Gene 1 (BRCA1)**

"Breast cancer susceptibility gene 1" 17. kromozomun uzun kolunda 21. bantta lokalize olup, 1863 amino asitlik bir proteini kodlar. Çoğu organda özellikle testis ve timusta fazla ekspresyonu gözlenir. Fosforilasyon durumu ve miktarı hücre siklusuna

bağlıdır. Geç G1 ve S fazlarında hiperfosforilasyona uğrar ve hemen M fazından sonra defosforile olur. BRCA1 miktarı S fazında en yüksektir, G2/M fazlarında da yüksek kalmaya devam eder ve erken G1'de düşer. Bu proteinin NH2 (amino uç; N-terminal) ve COOH (karboksî uç; C-terminal) uçları bulunmaktadır<sup>74</sup>. BRCA1 geni genomik stabilitenin devam ettirilmesinde rol oynayan nükleer bir fosfoproteini kodlar ve tümör baskılayıcı gen gibi davranır. Kodlanan bu protein, "BRCA1-Associated Genome Surveillance Complex" (BASC) olarak bilinen, farklı tümör baskılayıcı proteinleri, DNA hasar algılayıcıları ve sinyal iletim elemanları ile beraber çoklu-birimli BRCA1-ilişkili genom denetim birimini oluşturur. Bu genin ürünü ribonükleik asit (RNA) polimeraz II ile C-terminal bölgesi üzerinden bağlanır ve ayrıca histon deasetilaz kompleksi ile de etkileşime girer. Bu protein böylece transkripsiyonda, DNA çift iplik kırıklarında onarımı ve rekombinasyonda önemli roller oynar. N-terminalinde çinko bağlayan bir RING bölgesi ve santral bölgesinde de nükleer lokalizasyon sinyalleri içerir<sup>75</sup>.

BRCA1'in hücre içi lokalizasyonu farklı şekillerde tanımlanmıştır. Tamamen veya baskın olarak nükleer lokalizasyonda olduğunu savunan yayınlar çoğunluktadır. Birçok normal hücre tipinde nükleer iken meme ve over kanser hücrelerinde sitoplazmik lokalizasyona geçtiğini iddia eden yayınlar vardır. Bunun yanında sekrete edilen bir protein olarak sitoplazmik lokalizasyonun da tariflendiği yayınlar mevcuttur<sup>76</sup>.

Bu gendeki mutasyonlar kalıtsal meme kanserlerinin yaklaşık %40'ından, kalıtsal meme ve over kanserlerinin %80" ninden fazlasından sorumludur<sup>76</sup>.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Olgu Seçimi

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2002-2012 yılları arasında tanı alan, tedavisi ve takibi hastanemizde yapılan 85 epitelyal over kanseri çalışma kapsamına alındı. Vakaların 51 tanesi SK, 34 tanesi seröz dışı yüzey epitel kanseri (7 BHK, 11 EAK, 10 MK, 1 TCC, 5 UK) morfolojisinde idi. Vakalara ait Hematoksilen-Eozin (H+E) boyalı preparatlar iki araştırmacı tarafından incelenerek tümörlerin histolojik tipi, derecesi, kapsül rüptürü varlığı, uterusu ve tubalara metastaz, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı, omental implant varlığı patoloji raporlarından bağımsız olarak yeniden değerlendirildi. Tümör boyutu, tümörün lateralitesi ve peritoneal yıkama veya asit sıvısında malign hücre varlığı hakkındaki bilgiler patoloji raporlarından elde edildi. Hastalara ait klinik bilgiler (yaş, FİGO evre, cerrahi sonrası rezidüel hastalık durumu, OS, PFS) hastanemiz bilgisayar sisteminden sağlandı. Çalışma kapsamına alınan tüm hastalar hastanemizde takipli olan hastalardır ve prognoz bilgilerine ulaşılabilmektedir. Hastaların en az 2 yıl (en çok 12 yıl) takip süreleri mevcuttur. Olgulardan tümör dokusunu en iyi yansıtan, tespit-takip artefaktı içermeyen, kanama ve nekroz bulundurmayan veya az bulunduran, %10'luk formalinde fikse edilmiş parafin bloklar immünohistokimyasal boyama için seçildi.

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 22.05.2013 tarihinde 2013/191 no'lu karar ile onay almıştır.

### İmmünohistokimyasal Boyama Tekniği

1-Parafin bloklardan poly-L-Lysin'li lamlara 4 µm'lik kesitler alındı.

2-Deparafinizasyon işlemi için kesitler 60 dececelik etüvde 120 dakika (dk) bekletildi ve etüvden alınan kesitler herbirinde 10'ar dk olmak üzere 3 ayrı ksilolden geçirildi.

3-Absolü alkolde 5 dk, %96'lık alkolde 5 dk, %90'lık alkolde 5 dk, %70'lik alkolde 5 dk olacak şekilde alkolden geçirilerek rehidrate edilen kesitler distile suda ve pH 7.2 fosfat tuzu tamponunda (PBS) 1'er dk olacak şekilde yıkandı.

4-Antijen retrival amacıyla; ÖR, PR, C-erb B2 ve p53 antikoru için hazırlanan kesitler pH=6, sitrat tampon solüsyonu (1/10), BRCA1 için hazırlanan kesitler pH=9,

EDTA solüsyonu (1/10) içinde mikrodalga fırına yerleştirilerek 7 dk yüksek ısıda, 5 dk orta-yüksek ısıda, 5 dk orta ısıda bekletildi.

5-Preparatlar oda sıcaklığında 20 dk bekletildikten sonra PBS'de yıkandı.

6-Dokuların etrafı doku sınırlama kalem (PAP Pen) ile çizildi.

7-Dokuda endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için kesitler üzerine %3' lük hidrojen peroksit damlatılıp 10 dk bekletildi ve dokular primer antikor için uygun duruma getirildi.

8-Kesitler tekrar PBS ile yıkayıp 10 dk protein blok (nonspesifik boyanmaları önlemek için) uygulandı ve sonrasında PBS ile yıkandı.

9-Kesitler chamber'a yerleştirildi, üzerlerine ÖR, PR, C-erb B2, p53, BRCA1 primer antikorları damlatıldı, nemli ortam sağlanması için chamber'ın zeminine kaynamış su konup kapağı kapatılarak 60 dk bekletildi.

10-Kesitler PBS'de 5 dk yıkandı ve bağlanmamış antikorlar uzaklaştırıldı.

11-Kesitlere bağlayıcı biotinize sekonder antikor damlatıldı ve 30 dk beklendi.

12-Kesitler PBS'de 5 dk yıkandı.

13-Kesitler üzerine Streptavidin peroksidaz solüsyonu damlatılarak 30 dk beklendi.

14-Kesitler PBS'de 5 dk yıkandı.

15-Peroksidaz aktivitesini göstermek için kromojen olarak 3,3'diaminobenzidinetetraklorür (DAB) solüsyonu kesitler üzerine damlatıldı, 3 dk beklendi ve sonra kesitler distile suda yıkandı. Tüm kesitlerde zıt boyama sağlamak için Mayer hematoksilen kullanıldı. Akan çeşme suyunda yıkandıktan sonra sırasıyla %70'lik, %90'lık ve %96'lık etil alkollerden ve ksilolden geçirilerek şeffaflandırılması sağlandı.

16-Entellan ile kapatıldı.

## **Primer Antikorlar:**

### **1-Östrojen Reseptörü:**

Klon: 6F11

Dilüsyon oranı: 1/100

Üretici firma: Novocastra, UK

### **2-Progesteron Reseptörü:**

Klon: 16

Dilüsyon oranı: 1/100

Üretici firma: Novocastra, UK

### **3-C-erb B2:**

Klon: EP1045Y

Dilüsyon oranı: 1/40

Üretici firma: Biocare Medikal, USA

### **4-p53:**

Klon: DO-7

Dilüsyon oranı: 1/40

Üretici firma: Novocastra, UK

### **5-BRCA1:**

Klon: MS13

Dilüsyon oranı: 1/100

Üretici firma: Abcam, England

## İmmünohistokimyasal Değerlendirme

ÖR ve PR'nin İHK'sal değerlendirmesinde; meme kanseri için hazırlanmış American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) 2010 rehberi kaynak alınarak  $\geq\%1$  hücrede nükleer boyanma olması pozitif olarak değerlendirildi<sup>77</sup>. Boyanmanın en yoğun olduğu alanda 100 hücre sayılıp boyanan hücre sayısı yüzde olarak belirlendi.

C-erb B2'nin İHK'sal değerlendirmesinde; meme kanseri için hazırlanmış ASCO/CAP 2007 rehberi kaynak alınarak  $\geq\%30$  hücrede tüm sitoplazmik membranı çeviren uniform kuvvetli boyanma skor 3;  $<\%30$  hücrede tüm sitoplazmik membranı çeviren uniform kuvvetli boyanma ya da  $\geq\%10$  hücrede tüm sitoplazmik membranı çeviren uniform orta şiddette boyanma skor 2; oranı ne olursa olsun tam membranöz olmayan, varlığı zor saptanan boyanma ya da  $<\%10$  hücrede tüm membranı çevreleyen zayıf boyanma skor 1; immün boyanma olmaması skor 0 olarak değerlendirildi<sup>78</sup>.

p53 antikoru ile boyanan preparatlar nükleer pozitiflik açısından değerlendirilip boyanmanın en yoğun olduğu alanda 100 hücre sayılıp boyanan hücre sayısı yüzde olarak belirlendi.

BRCA1 antikoru ile boyanan preparatlar nükleer ve sitoplazmik boyanma açısından değerlendirildi. Olgular nükleer boyanmanın varlığına ve yaygınlığına göre 3'e ayrıldı; nükleer boyanmanın yokluğu durumunda 0, tümör hücrelerinin  $\%50$ 'sinden azının boyanması durumunda 1,  $\%50$ 'si ve daha fazlasının boyanması durumunda 2 skoru verildi. Olgular sitoplazmik boyanmanın varlığına ve yaygınlığına göre 3'e ayrıldı;  $\%50$  ve üzeri hücrede boyanma varsa skor 2;  $\%50$ 'nin altında hücrede boyanma varsa skor 1; hiç boyanma yoksa skor 0 olarak değerlendirildi. Sitoplazmik boyanma, boyanmanın yoğunluğuna göre semikantitatif olarak değerlendirildi; zayıf derecede boyanma 1+, orta derecede boyanma 2+, şiddetli derecede boyanma 3+ olarak yorumlandı.

Pozitif kontrol olarak ER ve PR için, memenin ER ve PR pozitif invaziv duktal karsinomu; C-erb B2 için 3 pozitif ekspresyon gösteren memenin invaziv duktal karsinomu; p53 için overin seröz karsinomu ve BRCA1 için normal meme dokusu kullanıldı.

## **İstatiksel Yöntem**

Çalışma verileri sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca değer ve minimum-maksimum (min-max) olarak özetlendi. Sayısal veriler için normallik değerlendirmesi Shapiro Wilk testi ile yapıldı. SK grubunda immünohistokimyasal boyalar ile histopatolojik ve klinik değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi, ki-kare testi, Mann Whitney testi, Kruskal Wallis ve ANOVA yöntemleri ile değerlendirildi. Gruplar arası değerlendirmelerde de adı geçen istatistiksel yöntemler kullanıldı. Yaşam analizleri Kaplan Meier testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık değeri  $p < 0.05$  olarak alındı.



## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 85 vakanın 51 tanesi SK, 11 tanesi EAK, 10 tanesi MK, 7 tanesi BHK, 5 tanesi UK ve 1 tanesi TCC morfolojisinde idi. Hastaların tanı anında yaş ortalaması SK için  $57.88 \pm 10.94$ , EAK için  $44.73 \pm 10.18$ , MK için  $42.40 \pm 15.36$ , BHK için  $53.57 \pm 5.41$ , UK için  $47.8 \pm 9.68$  idi. SK'lu olguların 50 tanesi yüksek dereceliydi. EAK grubunda 8 olgunun yapısal derecesi 1, 3 olgunun ise 2 idi. Olguların 26 tanesinde (%30.5) tümör sağ overde, 17 tanesinde (%20) sol overde, 42 tanesinde (%49.5) ise iki taraflı yerleşim gösteriyordu. Tümörlere ait histopatolojik bulgular tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo-5: Tümörlere ait histopatolojik bulgular

	Kapsül rüptürü (n)	Uterusa metastaz (n)	Tuba metastaz (n)	Omental metastaz (n)	Lenfovasküler invazyon (n)	Lenf nodu metastazı (n)	Malign sitoloji (n)
Var	35	37	41	46	46	38	29
Yok	41	46	43	39	39	42	56
Bilinmiyor*	9	2	1	0	0	5	0

Bilinmiyor\* -Yaşları itibarıyla 2 hastada organ koruyucu cerrahi yapılmıştır (1 hastanın uterusu ve tubası, 1 hastanın ise uterusu korunmuştur).

-Beş hastada lenf nodu diseksiyonu yapılmamıştır.

-Dokuz hastada tümörden alınan örneklerde kapsül rüptürü değerlendirilememiş olup patoloji raporlarından da bu bilgiye ulaşılamamıştır.

Vakaların 22 tanesi FIGO'ya göre evre 1, 11 tanesi evre 2, 44 tanesi evre 3 ve 8 tanesi evre 4 idi. Histolojik tiplere göre evre dağılımı tablo 6'da görülmektedir. Operasyon sonrası 57 vakada rezidü tümör mevcut iken, 27 hastada rezidü tümör dokusu bulunmamaktaydı. Bir hastanın ise rezidü tümör bilgisine hastane kayıtlarından ulaşılamamıştır.

Tablo-6: Tümörlerin histolojik tiplerine göre evre dağılımı

Histolojik tip	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
SK (n=51)	3	2	40	6
EAK (n=11)	6	5	0	0
MK (n=10)	8	1	1	0
BHK (n=7)	5	1	1	0
UK (n=5)	0	2	2	1
TCC (n=1)	0	0	0	1

Her histolojik gruba ait OS için ortalama ve min-max. değerler tablo 7’de, PFS için ise ortanca ve min-max. değerler tablo 8’de görülmektedir.

Tablo-7: Histolojik gruplara göre hastaların OS’larının ortalama ve min-max. değerleri

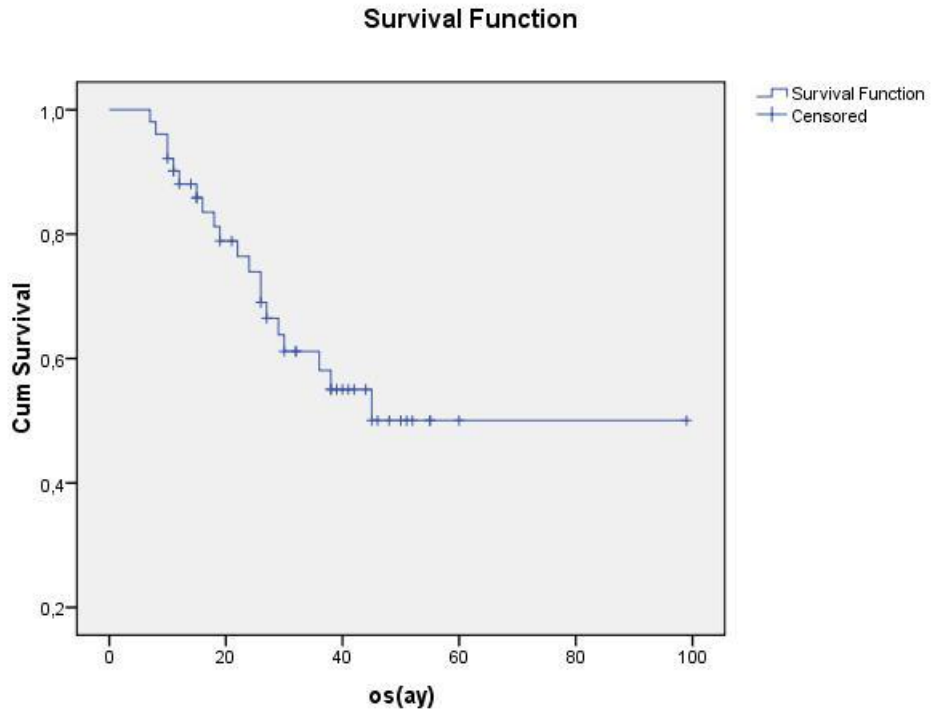
Histolojik tip	SK (n=51)		EAK (n=11)		MK (n=10)		BHK (n=7)		UK (n=5)	
	Ort± Std sp	Min-max.	Ort± Std sp	Min-max.	Ort± Std sp	Min-max.	Ort± Std sp	Min-max.	Ort± Std sp	Min-max.
OS (ay)	30.33± 17.80	7-99	56.73± 41.94	12-144	60.00± 45.95	0-132	39.43± 23.71	12-84	38.40± 24.59	12-60

Tablo-8: Histolojik gruplara göre hastaların PFS’lerinin ortanca ve min-max. değerleri

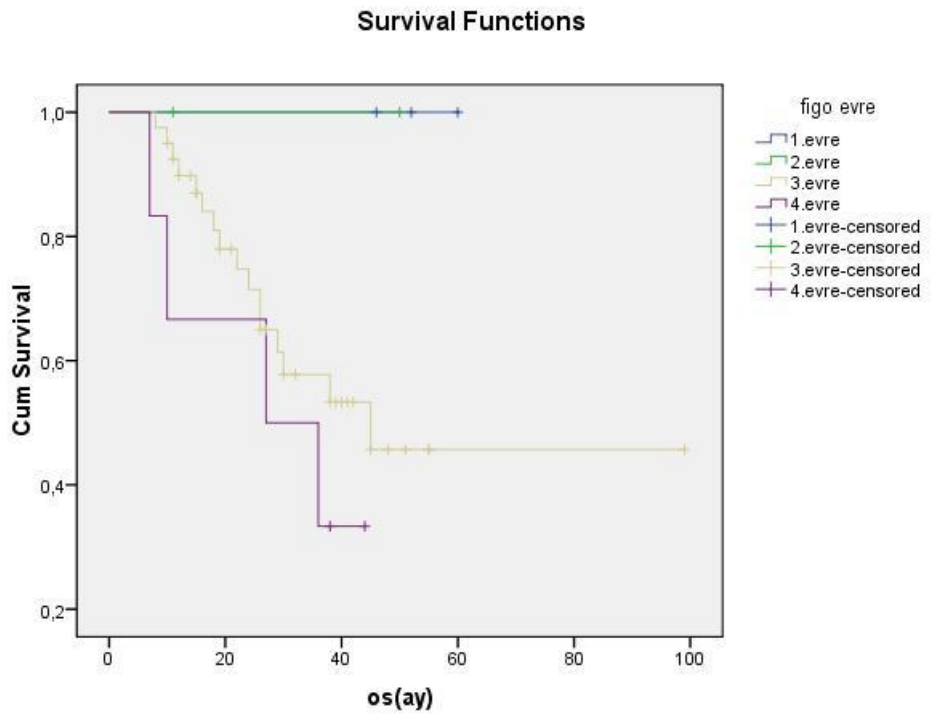
Histolojik Tip	SK (n=51)		EAK (n=11)		MK (n=10)		BHK (n=7)		UK (n=5)	
	Ort.	Min-max.	Ort.	Min-max.	Ort.	Min-max.	Ort.	Min-max.	Ort.	Min-max.
PFS(ay)	11,00	0-60	30,00	0-84	42,00	0-144	30,00	0-132	24,00	0-60

Yaşam analizlerine bakıldığında SK grubu için evre gözetilmeksizin hastaların OS’ı 61 ay’dır. Hastaların 45 ay ve üzeri yaşama olasılığı 0,50’dir (grafik-1). SK grubunda OS 1. evre için 99 ay ve 2. evre için 51 ay’dır. 3. evre için OS 59 ay olup 3.evrede hastaların 45 ay ve üzeri yaşama olasılığı 0,457’dir. 4. evre için ise OS 28 ay olup 4.evrede hastaların 36 ay ve üzeri yaşama olasılığı 0,333’dür (grafik-2). SK grubunda evre gözetilmeksizin PFS ortalama 35 ay’dır. Hastaların 18 ay ve üzeri yaşama olasılığı 0,516’dir (grafik-3). SK grubunda PFS 1. evre için 60 ay ve 2. evre için 12 ay’dır. 3. evre için PFS 36 ay olup 3.evrede hastaların 14 ay ve üzeri PFS’a sahip olma olasılığı 0,54’tür. 4. evre için PFS 13 ay olup 4.evrede hastaların 18 ay ve üzeri PFS’a sahip olma olasılığı 0,25’tir (grafik-4). Diğer histolojik gruplarda olgu sayısı sınırlı olduğu için yaşam analizleri yapılamamıştır.

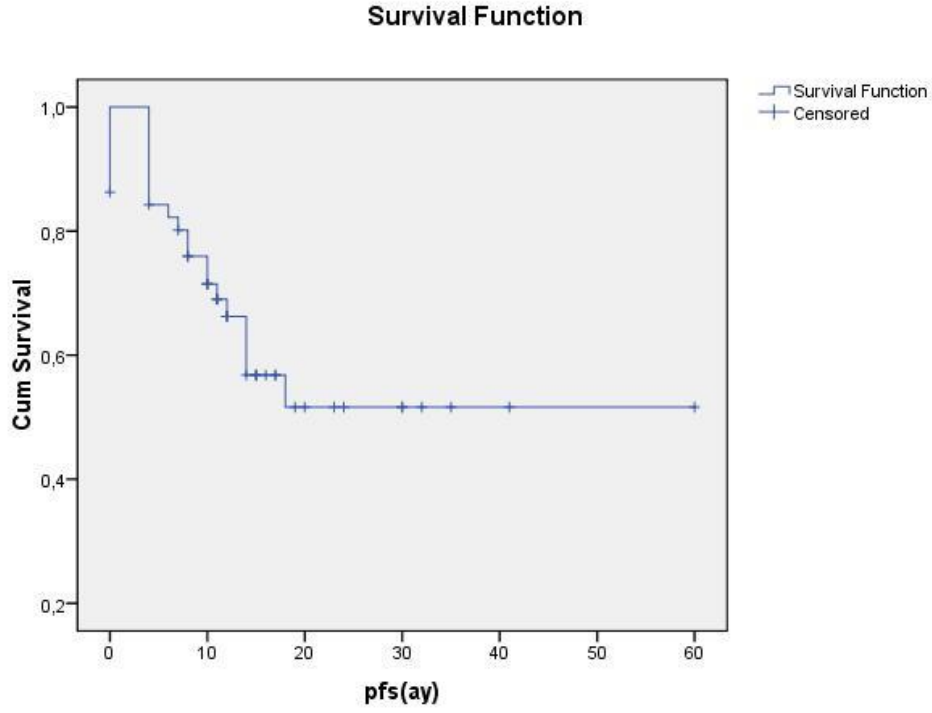
Grafik-1: SK grubunda evre gözetilmeksizin OS analizi



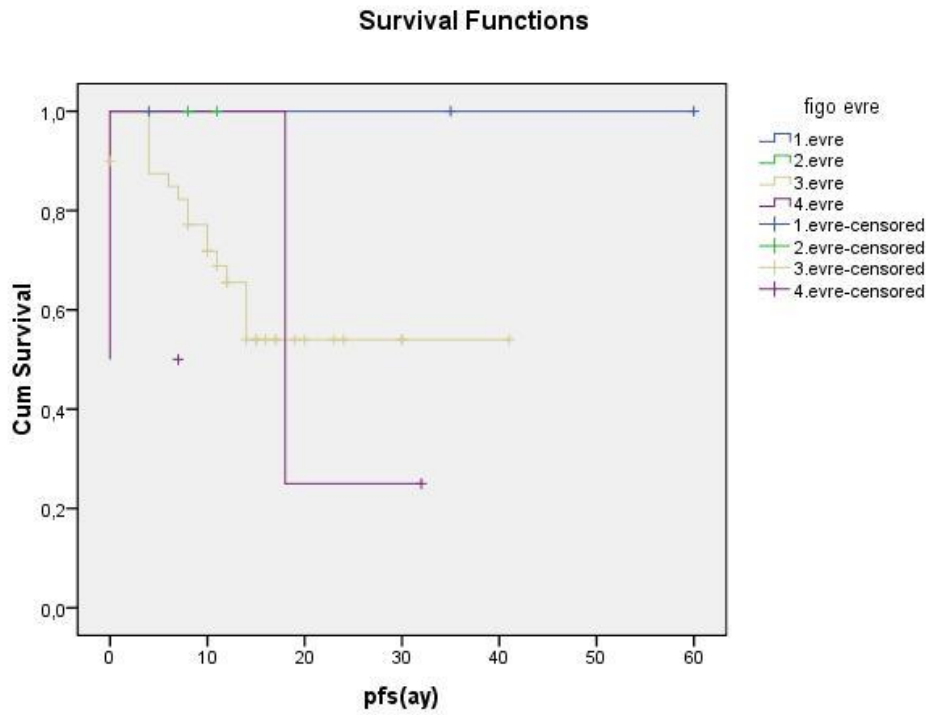
Grafik-2: SK grubunda evre göz önüne alınarak yapılan OS analizi



Grafik-3: SK grubunda evre gözetilmeksizin PFS analizi



Grafik-4: SK grubunda evre göz önüne alınarak yapılan PFS analizi



SK grubunda ÖR ile olguların 43 tanesinde (%84.3) pozitif nükleer boyanma (resim-1) mevcut olup medyan değer 70.00 olarak belirlendi. Sekiz olgu negatiftir. EAK grubunda 9 olguda (%81.8) ÖR ile pozitif nükleer boyanma (resim-2) saptadık ve medyan değer 60.00 olarak belirlendi. MK, BHK ve TCC grubunda ÖR ile boyanma olmadı. UK'larda 3 olguda (%60) ÖR ile pozitif nükleer (resim-3) boyanma saptandı ve medyan değer 25.00 olarak belirlendi.

SK grubunda ÖR-% değişkeni ile tubaya metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p=0.037$ ). Medyan değer tuba metastazı olanlarda (80.00), tuba metastazı olmayanlara göre (50.00) daha yüksek saptandı. ÖR-yüzde değişkeni ile hastanın yaşı, tümör boyutu ve lateralitesi, kapsül rüptürü, uterusu metastaz, omental metastaz, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, malign sitoloji varlığı, rezidü tümör dokusu varlığı, FIGO evre, OS ve PFS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p>0.05$ ). Diğer gruplarda olgu sayısı sınırlı olduğundan ÖR-% değişkeni ile adı geçen parametreler arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı.

ÖR-% değişkeniyle SK-BHK, SK-MK, BHK-EAK, EAK-MK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p<0.00001$ ) (tablo-9).

SK grubunda PR ile 39 olguda (%76.4) pozitif nükleer boyanma (resim-4) mevcut olup medyan değer 40.00 olarak belirlendi. On iki olgu negatiftir. EAK grubunda 10 olguda (%90.9) PR ile pozitif nükleer boyanma (resim-5) saptadık ve medyan değer 95.00 olarak belirlendi. MK, BHK ve TCC grubunda PR ile boyanma olmadı. UK'larda 2 olguda (%40) PR ile pozitif nükleer boyanma mevcut (resim-6) olup medyan değer 0.00 olarak belirlendi.

SK grubunda PR-% değişkeni ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p=0.008$ ). Yaş attıkça PR ekspresyonun azaldığı görüldü ( $R=-0.36$ ). PR-yüzde değişkeni ile tümör boyutu ve lateralitesi, kapsül rüptürü, uterusu metastaz, tubaya metastaz, omental metastaz, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, malign sitoloji varlığı, rezidü tümör dokusu varlığı, FIGO evre, OS ve PFS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p>0.05$ ). Diğer gruplarda olgu sayısı sınırlı olduğundan PR-% değişkeni ile adı geçen parametreler arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı.

PR-% değişkeniyle SK-EAK, SK-MK, SK-BHK, BHK-EAK, EAK-MK ve EAK-UK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p<0.00001$ ) (tablo-9).

SK grubunda olguların hepsi p53 ile pozitif nükleer boyanma (resim-7) gösterdi ve medyan değer 95.00 olarak belirlendi. EAK grubunda 6 (%54.5), (resim-8), MK grubunda 4 (%40), (resim-9), BHK grubunda 4 (%57.1), UK grubunda 3 (%60), (resim-10) olguda p53 ile pozitif nükleer boyanma saptadık ve medyan değerler sırasıyla 2.00, 0.00, 1.00 ve 92.00 olarak belirlendi. TCC olgusunda boyanma saptamadık.

SK grubunda p53-% değişkeni ile PFS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p=0.019$ ). p53 ekspresyonu arttıkça PFS kısalıyordu ( $R=-0.32$ ). p53-% değişkeni ile hastanın yaşı, tümör boyutu ve lateralitesi, kapsül rüptürü, uterusu metastaz, tubaya metastaz, omental metastaz, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, malign sitoloji varlığı, rezidü tümör dokusu varlığı, FİGO evre ve OS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Diğer gruplarda olgu sayısı sınırlı olduğundan p53-% değişkeni ile adı geçen parametreler arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı.

P53-% değişkeniyle SK-EAK, SK-BHK, SK-MK, SK-UK, BHK-UK, EAK-UK ve MK-UK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p<0.00001$ ) (tablo-9).

Tablo-9: ÖR, PR ve p53'ün histolojik gruplara göre min-max. ve ortanca değerleri

Histolojik tip	SK (n=51)		EAK (n=11)		MK (n=10)		BHK (n=7)		UK (n=5)		P
	Min-max.	Ort.	Min-max.	Ort.	Min-max.	Ort.	Min-max.	Ort.	Min-max.	Ort.	
ÖR-%	0-97	70.00	0-97	60.00	0-0	0.00	0-0	0.00	0-80	25.00	<0.00001
PR-%	0-99	40.00	0-99	95.00	0-0	0.00	0-0	0.00	0-90	0.00	<0.00001
P53-%	40-100	95.00	0-15	2.00	0-70	0.00	0-4	1.00	0-99	92.00	<0.00001

Çalışmaya dahil edilen 85 olgunun 3 tanesinde C-erb B2 ile pozitiflik saptadık. Bu 3 olgu SK morfolojisinde olup 2 tanesinde skor 2 (resim-11), 1 tanesinde skor 3 idi (resim-12) (tablo-10). Skor 2 olarak belirlenen olgular FIGO'ya göre evre 2, skor 3 olarak belirlenen olgu ise FIGO'ya göre evre 3 idi. SK grubunda membranöz boyanan olgu sayısı sınırlı olduğu için grup içerisinde C-erb B2'nin membranöz

ekspresyonunun diğer değişkenler ile ilişkisi kıyaslanamadı. Diğer gruplarda pozitif boyanma olmaması ve olgu sayısı azlığı nedeniyle bu grupların kendi içlerinde diğer değişkenler ile ilişki ve gruplar arası ilişki istatistiksel olarak kıyaslanamadı.

Tablo-10: Histolojik gruplara göre C-erb B2 ile pozitif boyanan olguların dağılımı

Histolojik tip/C-erb B2	SK (n=51)		EAK (n=11)		MK (n=10)		BHK (n=7)		UK (n=5)	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Skor 0	48	94.1	11	100.0	10	100.0	7	100.0	5	100.0
Skor 1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Skor 2	2	3.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Skor 3	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Kontrol olarak kullanılan normal meme dokusunda BRCA1 ile nükleer boyanma saptamadık (resim-13). BRCA1 ile SK olgularının 3 tanesinde fokal, soluk nükleer pozitiflik (resim-14) saptadık ve bu olguların hepsinde skor 1 olarak belirlendi (tablo 11). Bu 3 olgu FIGO'ya göre evre 3 idi. Diğer 82 vakada nükleer boyanma görmedik. SK grubunda nükleer boyanan olgu sayısı sınırlı olduğu için grup içerisinde BRCA1'in nükleer ekspresyonunun diğer parametreler ile ilişkisi kıyaslanamadı. Diğer gruplarda pozitif nükleer boyanma olmaması ve olgu sayısı azlığı nedeniyle bu grupların kendi içlerinde diğer değişkenler ile ilişki ve gruplar arası ilişki istatistiksel olarak kıyaslanamadı.

Tablo-11: BRCA1'in histolojik gruplara göre nükleer boyanma yaygınlığı

Histolojik tip/BRCA1(nükleer)	SK (n=51)		EAK (n=11)		MK (n=10)		BHK (n=7)		UK (n=5)	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Skor 0	48	94.1	11	100.0	10	100.0	7	100.0	5	100.0
Skor 1	3	5.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Skor 2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

BRCA1'in sitoplazmik boyanma yaygınlığına bakıldığında tüm gruplarda 37 olguda skor 0, 36 olguda skor 1, 12 olguda skor 2 olarak belirlendi (tablo-12).

Tablo-12: BRCA1'in histolojik gruplara göre sitoplazmik boyanma yaygınlığı

Histolojik tip/BRCA1(sit.)	SK (n=51)		EAK (n=11)		MK (n=10)		BHK (n=7)		UK (n=5)	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Skor 0	20	39.2	8	72.7	2	20.0	4	57.1	2	40.0
Skor 1	21	41.2	2	18.2	7	70.0	3	42.9	3	60.0
Skor 2	10	19.6	1	9.1	1	10.0	0	0.0	0	0.0

SK grubunda BRCA1'in sitoplazmik boyanma yaygınlığı ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p=0.03$ ) ve skor 1 olan hastaların skor 2 olanlara göre daha uzun OS'a sahip olduğu görüldü. BRCA1'in sitoplazmik ekspresyonu ile PFS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p=0.005$ ) ve skor 1 olan hastaların skor 0 ve skor 2 olanlara göre daha uzun PFS'a sahip olduğu görüldü. Hastanın yaşı, tümör boyutu ve lateralitesi, küpsül rüptürü, uterusu metastaz, tubaya metastaz, omental metastaz, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, malign sitoloji varlığı, rezidü tümör dokusu varlığı, FIGO evre ile BRCA1'in sitoplazmik ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Diğer gruplarda olgu sayısı sınırlı olduğundan BRCA1'in sitoplazmik ekspresyonu ile adı geçen parametreler arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. BRCA1'in sitoplazmik boyanma yaygınlığı ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

BRCA1 ile sitoplazmik boyanan 48 olgu boyanma yoğunluklarına göre değerlendirildiğinde 38 olgu 1+, 8 olgu 2+ (resim-15, 16), 2 olgu 3+ (resim-17) olarak yorumlandı (tablo 13). SK grubunda 3+ boyanan olgu sayısı sınırlı ( $n=2$ ) olduğu için BRCA1'in sitoplazmik boyanma yoğunluğu ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. Diğer gruplarda olgu sayısı sınırlı olduğundan BRCA1'in sitoplazmik ekspresyonu ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. BRCA1'in sitoplazmik boyanma yoğunluğu ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).



Tablo-13: BRCA1'in histolojik gruplara göre sitoplazmik boyanma yoğunluğu

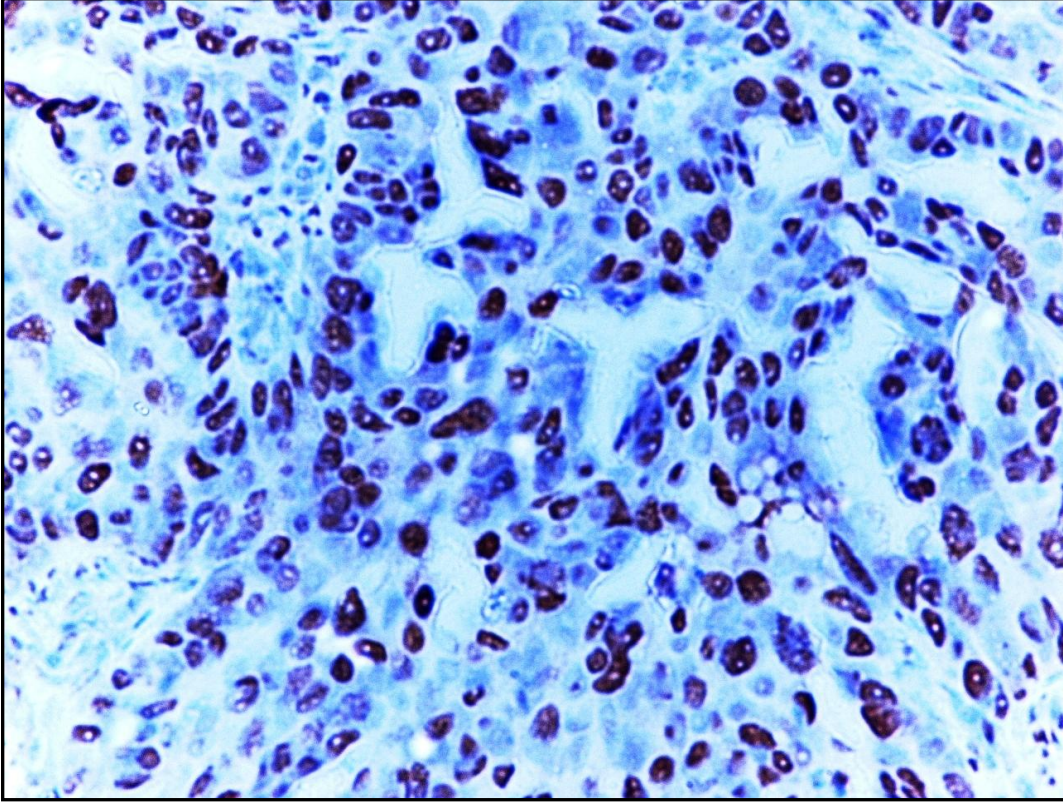
Histolojik tip/BRCA1(sit.-yoğunluk)	SK (n=51)		EAK (n=11)		MK (n=10)		BHK (n=7)		UK (n=5)	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
1+ (n=38)	23	74.2	2	66.7	7	87.5	3	100.0	3	100.0
2+ (n=8)	6	19.4	1	33.3	1	12.5	0	0.0	0	0.0
3+ (n=2)	2	6.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Patogenezlerine bakıldığı zaman olguların 30 tanesi tip 1 tümör (11 EAK, 10 MK, 7 BHK, 1 TCC, 1 düşük dereceli SK), 55 tanesi ise tip 2 tümör grubuna (50 yüksek dereceli SK, 5 UK) dahildi. Tip 1 ve 2 tümörler arasında ÖR-% ( $p<0.00001$ ), PR-% ( $p=0.038$ ) ve p53-% ( $p<0.00001$ ) değişkenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (tablo 14). Ortanca değerlere göre tip 2 tümörlerin ÖR, PR ve p53'ü daha fazla eksprese ettikleri görüldü

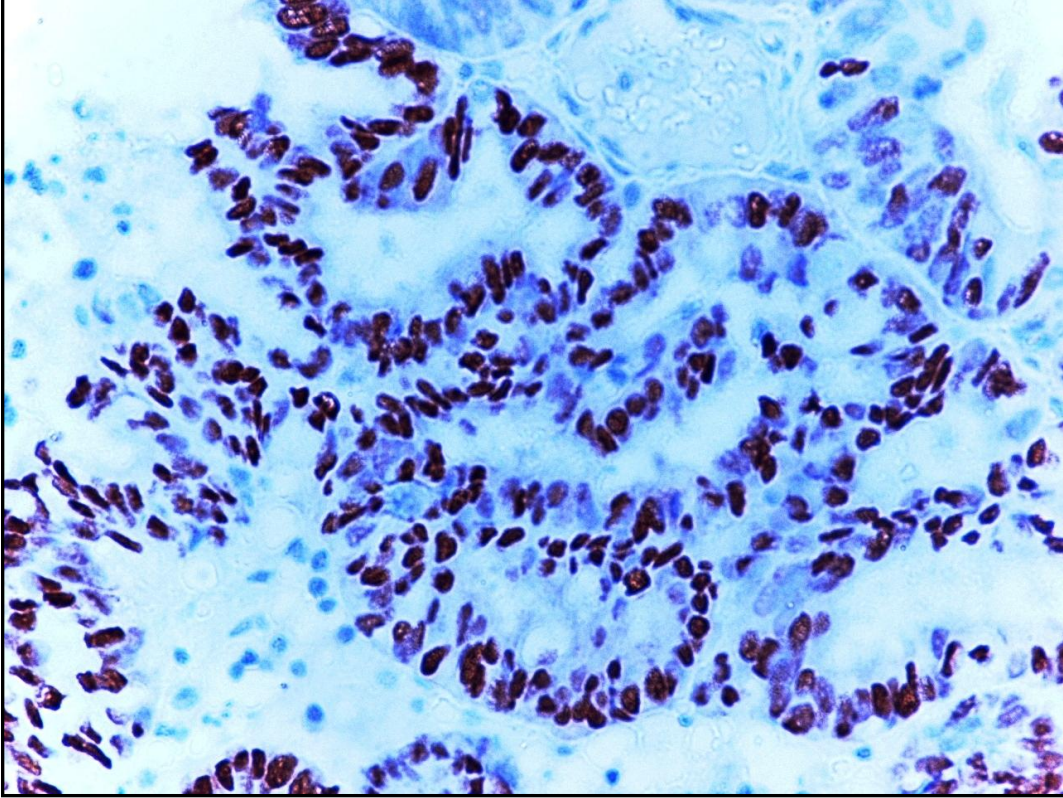
Tablo-14: ÖR, PR ve p53'ün patogenez gruplarına göre min-max ve ortanca değerleri

Patogenez	Tip 1 tümör		Tip 2 tümör		P
	Min-max	Ortanca	Min-max	Ortanca	
ÖR-%	0-97	0.00	0-97	70.00	<0.00001
PR-%	0-99	0.00	0-98	30.00	0.038
p53-%	0-89	0.00	0-100	95.00	<0.00001

C-erb B2 ile membranöz ve BRCA1 ile nükleer pozitif boyanan olgu sayısının az olması nedeniyle bu iki grup arasında bu boyaların ekspresyonu ile istatistiksel olarak kıyaslama yapılamadı. BRCA1'in sitoplazmik boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

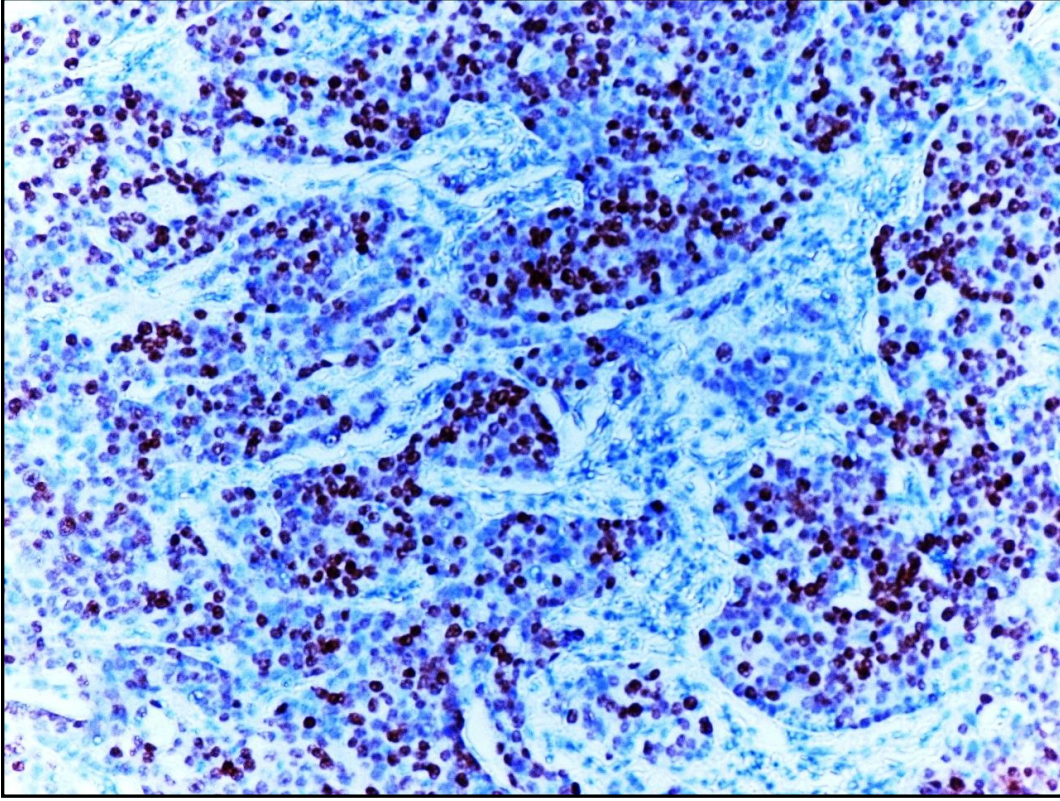


Resim-1: SK olgusunda ÖR ile %65 pozitif nükleer boyanma (ÖR, x200)

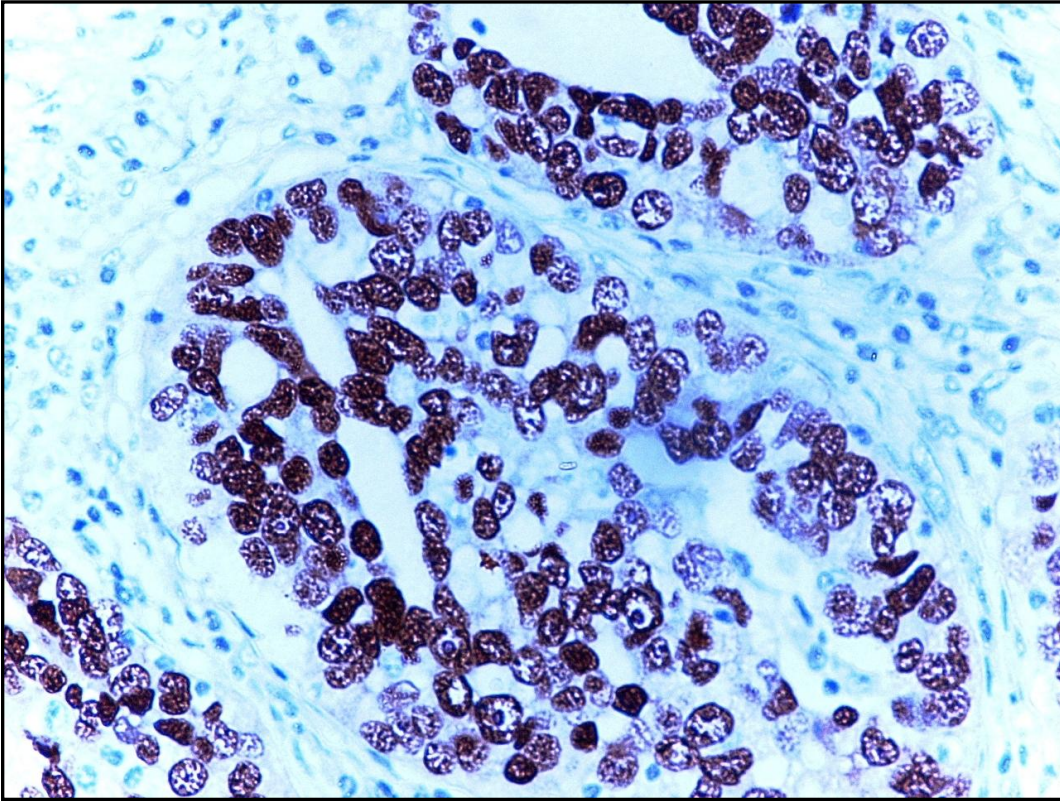


Resim-2: EAK olgusunda ÖR ile %90 pozitif nükleer boyanma (ÖR, x200)



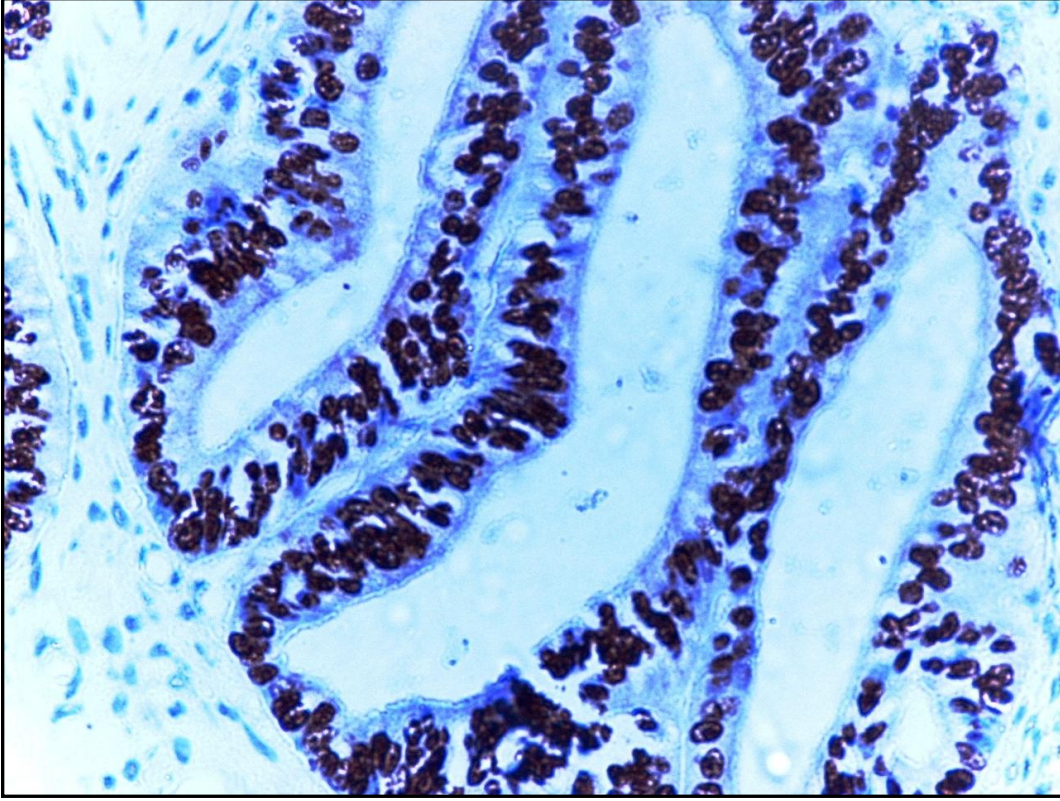


Resim-3: UK olgusunda ÖR ile %60 pozitif nükleer boyanma (ÖR, x200)

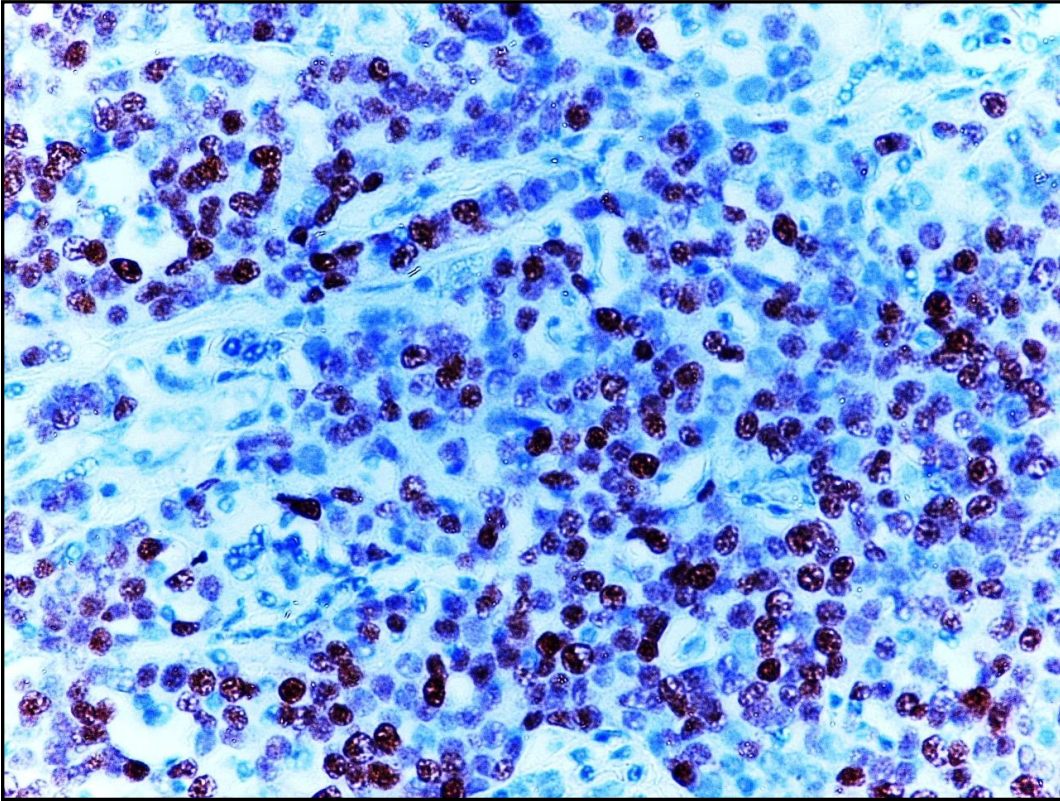


Resim-4: SK olgusunda PR ile %95 pozitif nükleer boyanma (PR, x400)



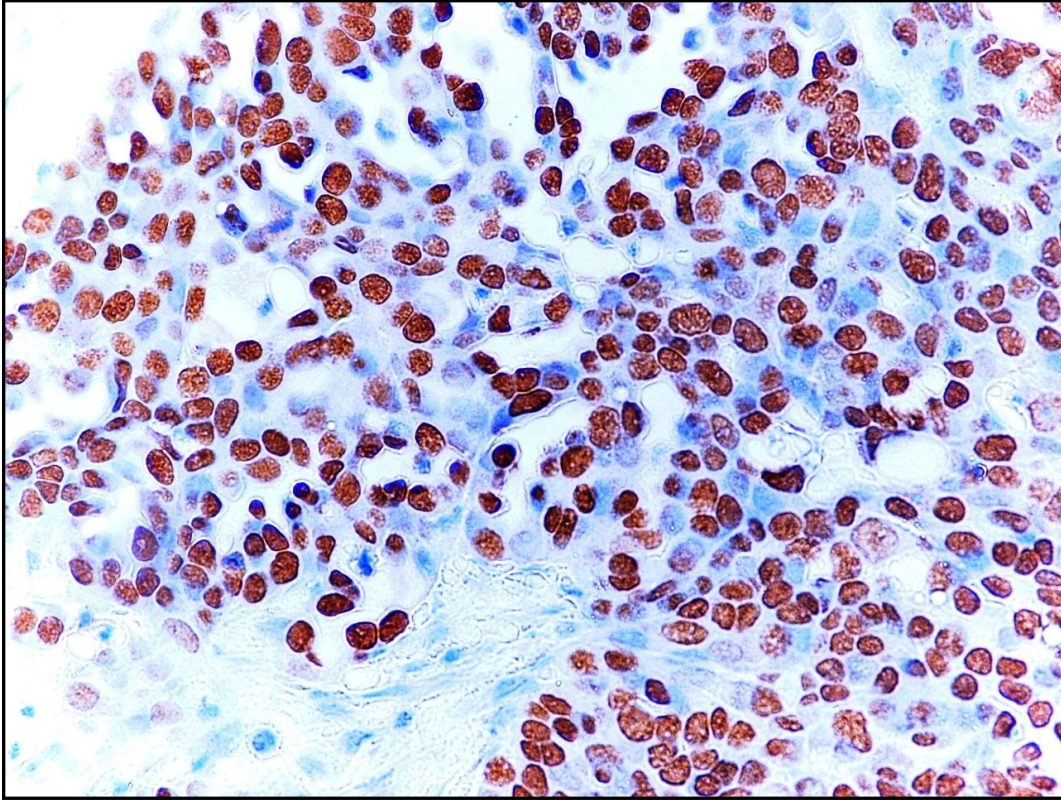


Resim-5: EAK olgusunda PR ile %99 pozitif nükleer boyanma (PR, x400)

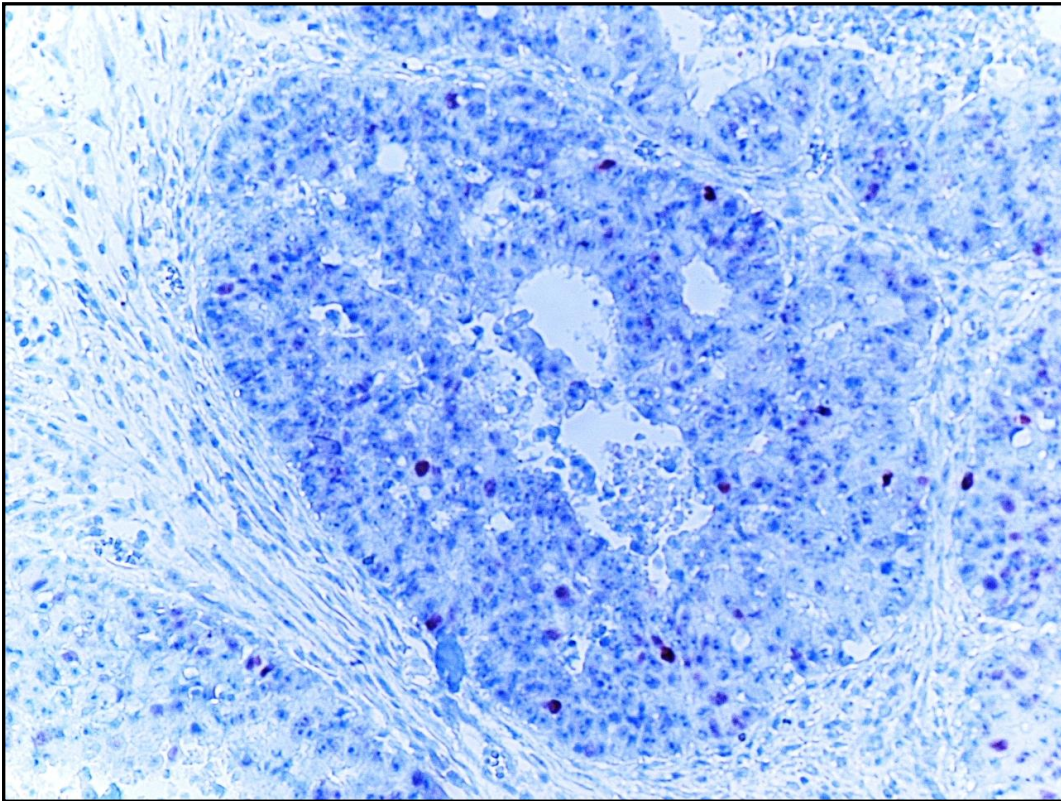


Resim-6: UK olgusunda PR ile %60 pozitif nükleer boyanma (PR, x400)



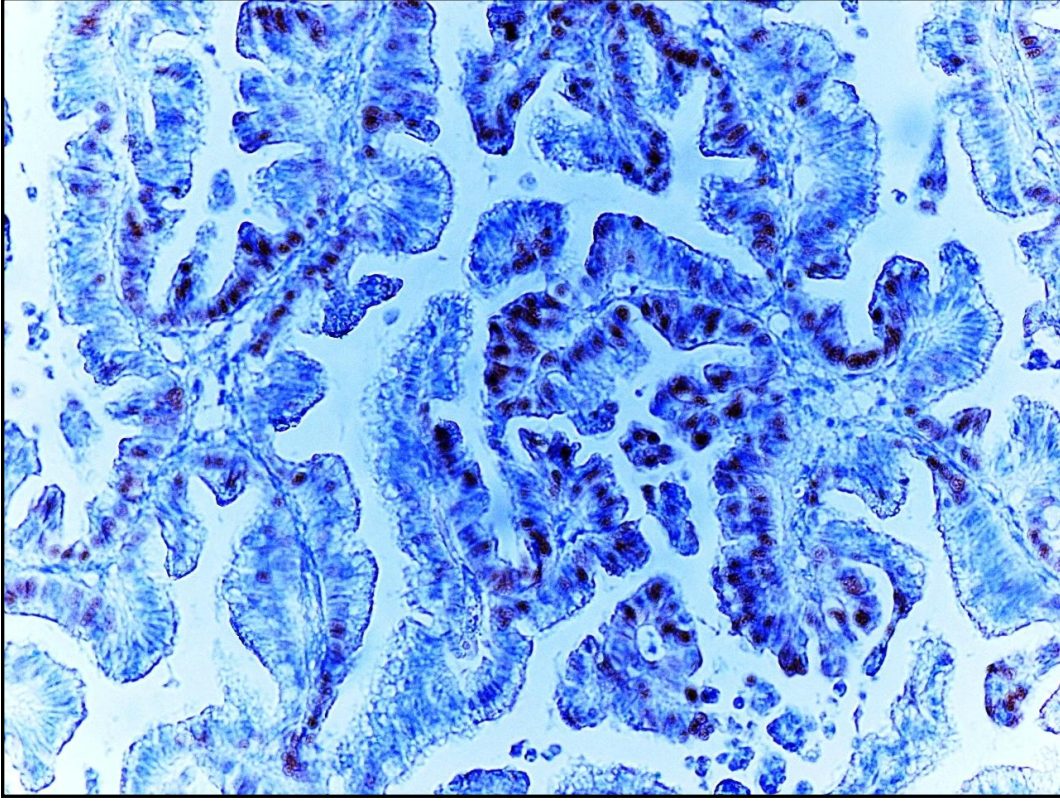


Resim-7: SK olgusunda P53 ile %95 pozitif nükleer boyanma (p53, x400)

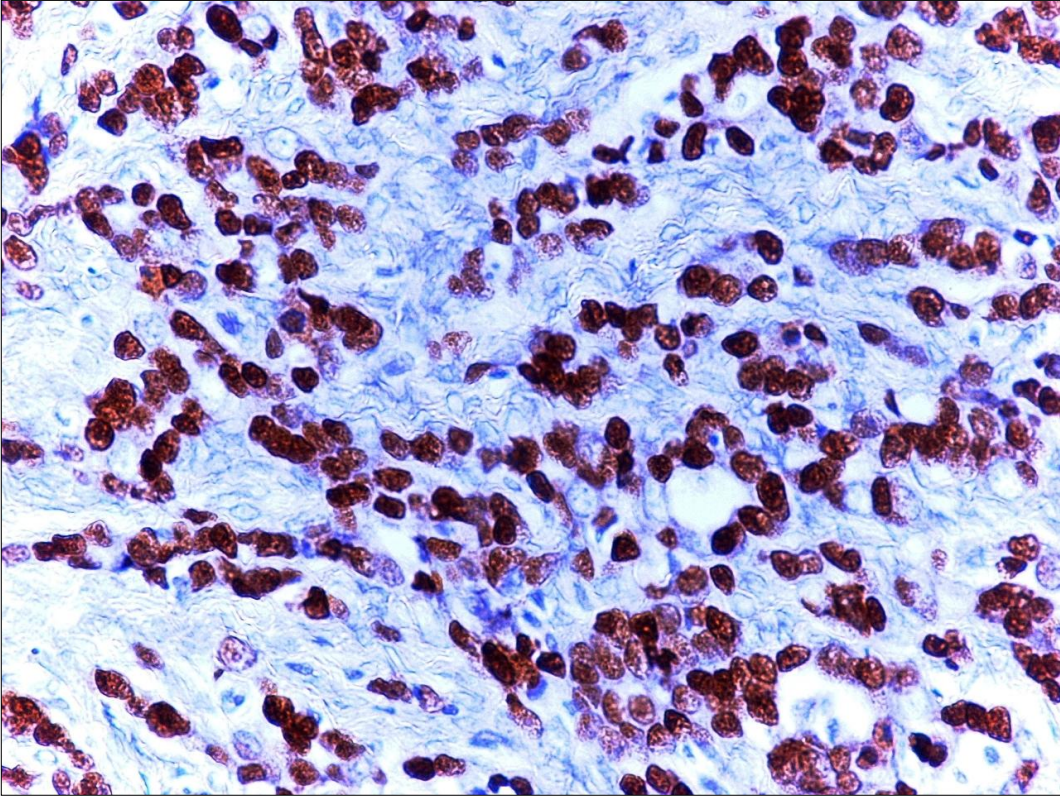


Resim-8: EAK olgusunda P53 ile %5 pozitif nükleer boyanma (p53, x200)



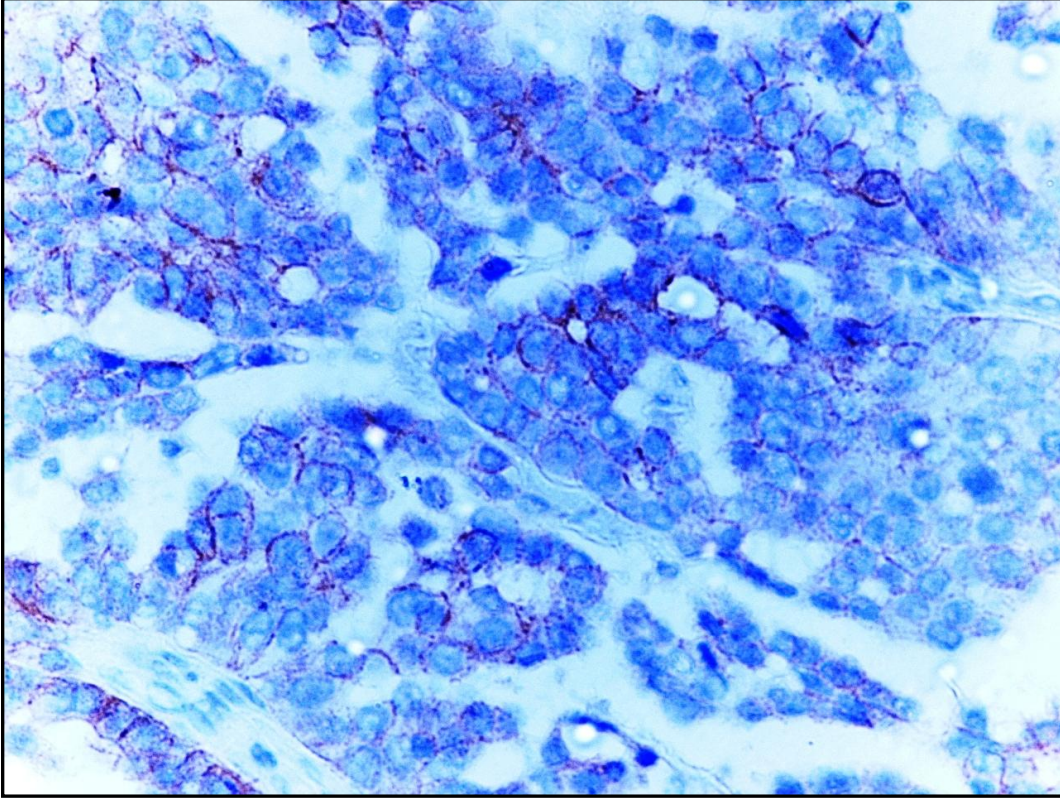


Resim-9: MK olgusunda p53 ile %30 pozitif nükleer boyanma (p53, x200)

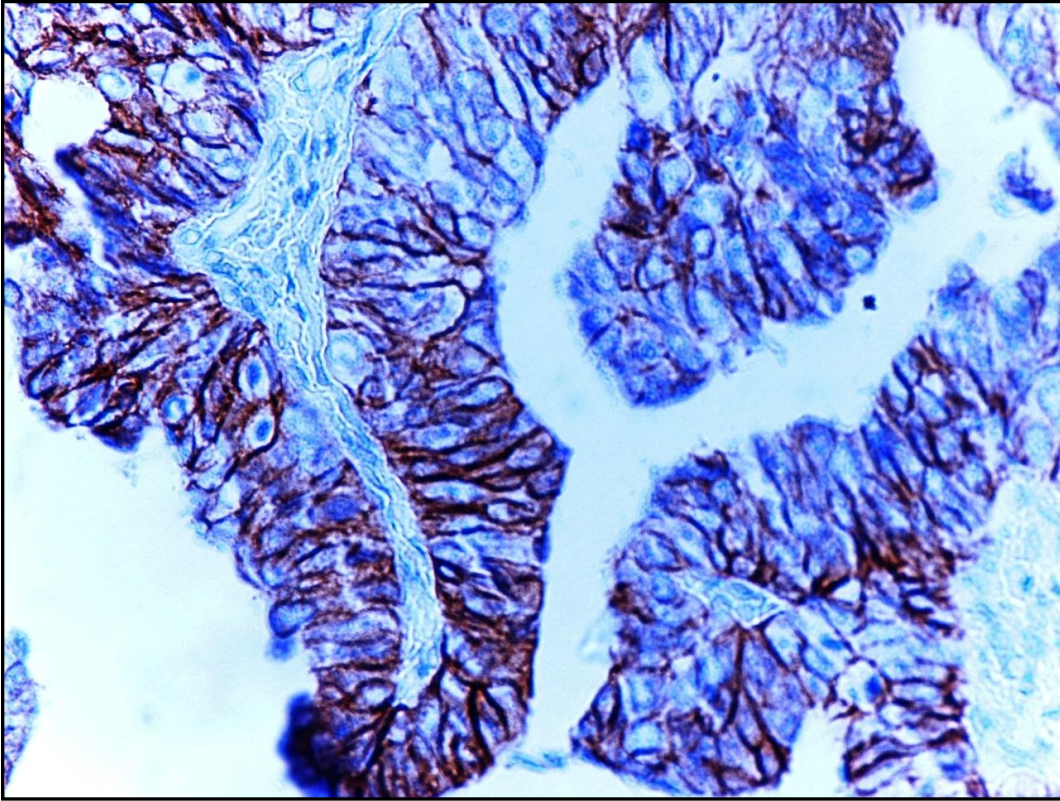


Resim-10: UK olgusunda p53 ile %96 pozitif nükleer boyanma (p53, x400)



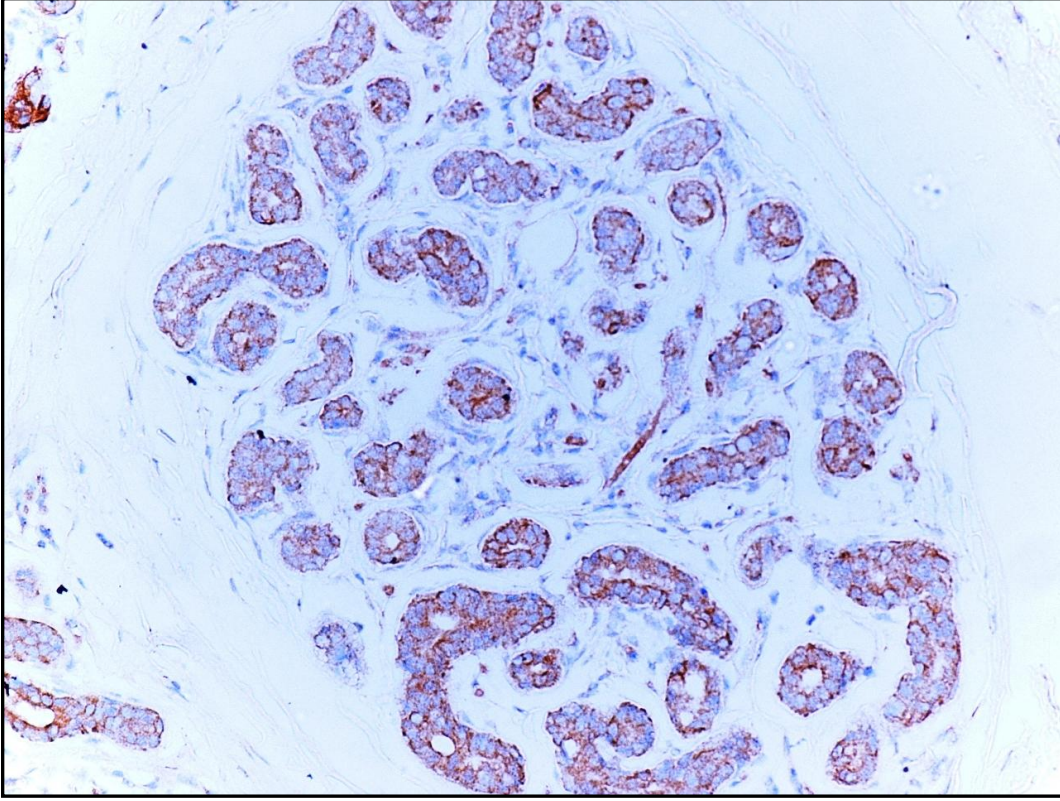


Resim-11: SK olgusunde C-erb B2 ile 2+ membranöz boyanma (C-erb B2, x200)

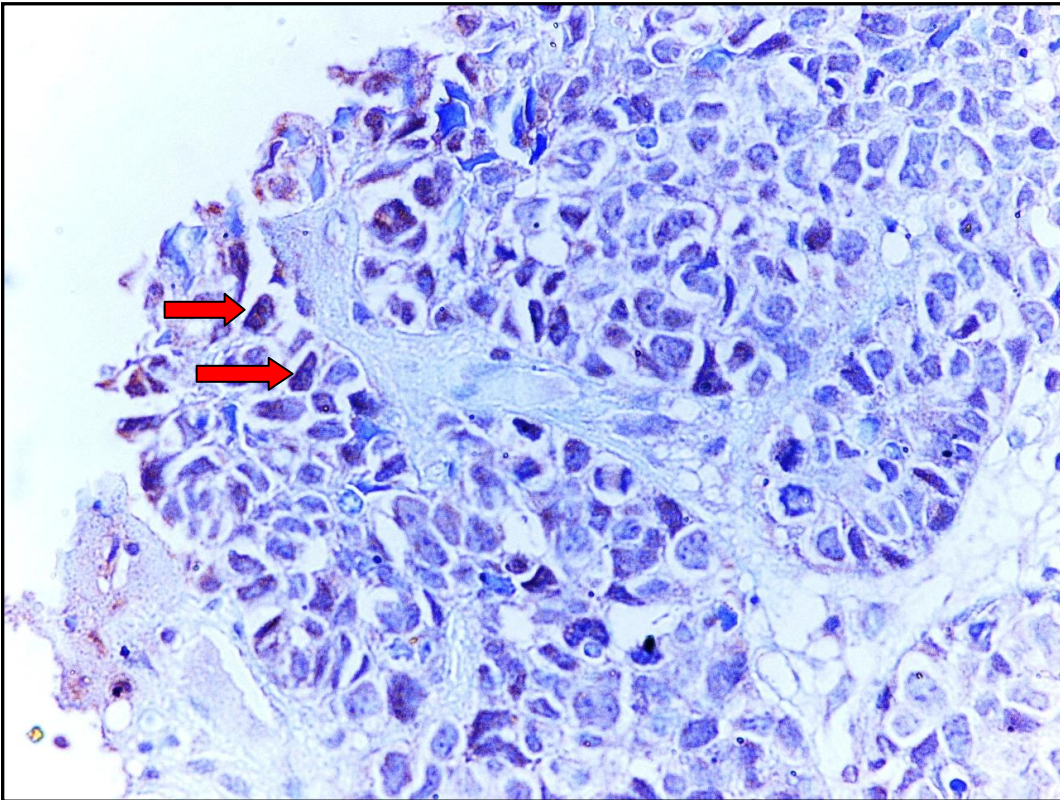


Resim-12:SK olgusunde C-erb B2 ile 3+ membranöz boyanma (C-erb B2, x400)



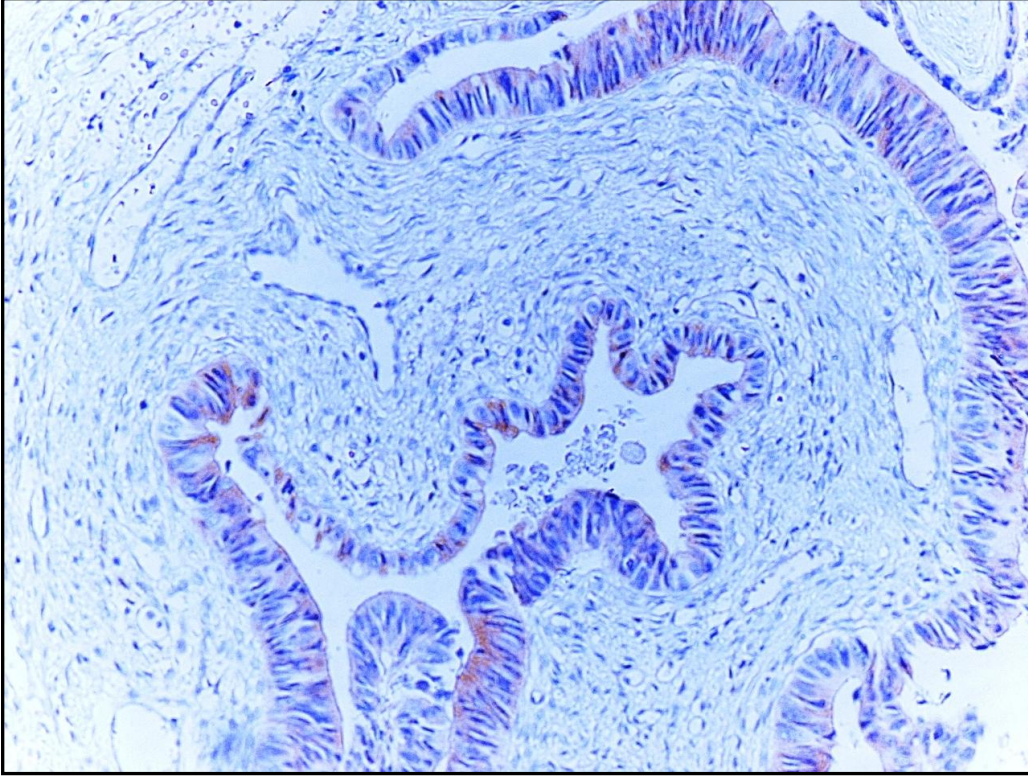


Resim-13: Kontrol olarak kullanılan normal meme dokusunda BRCA1 ile sitoplazmik boyanma (BRCA1, x200)

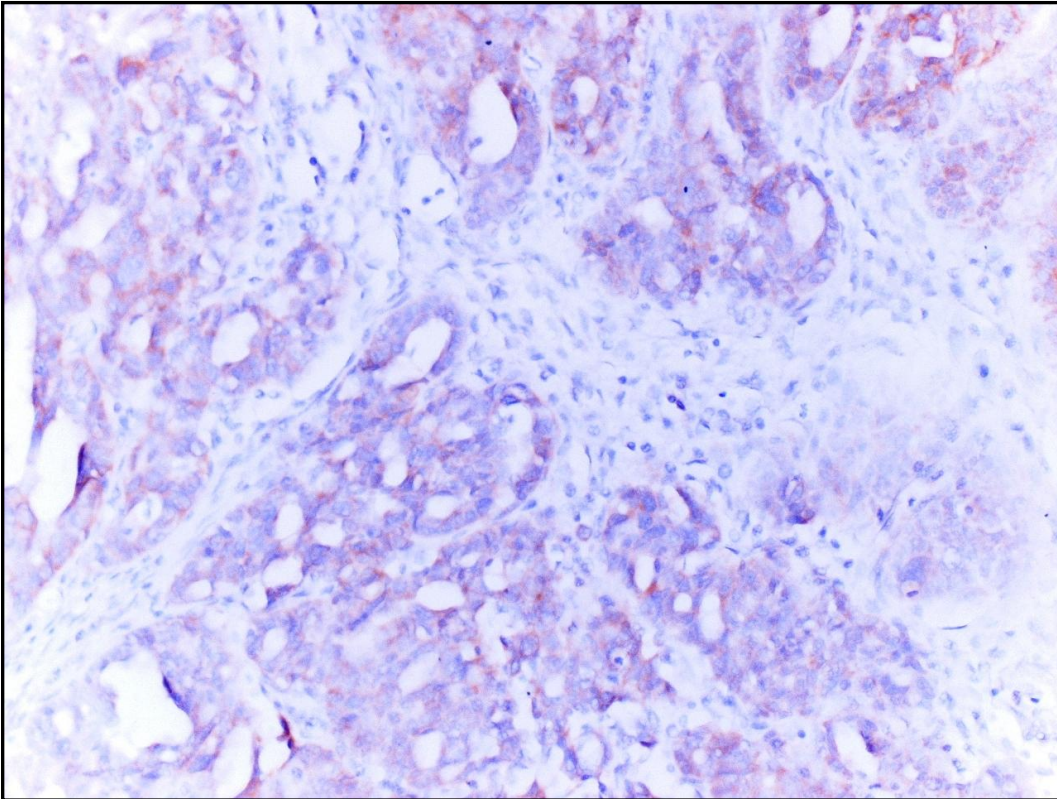


Resim-14: SK olgusunda BRCA1 ile fokal soluk nükleer boyanma (BRCA1, x400)

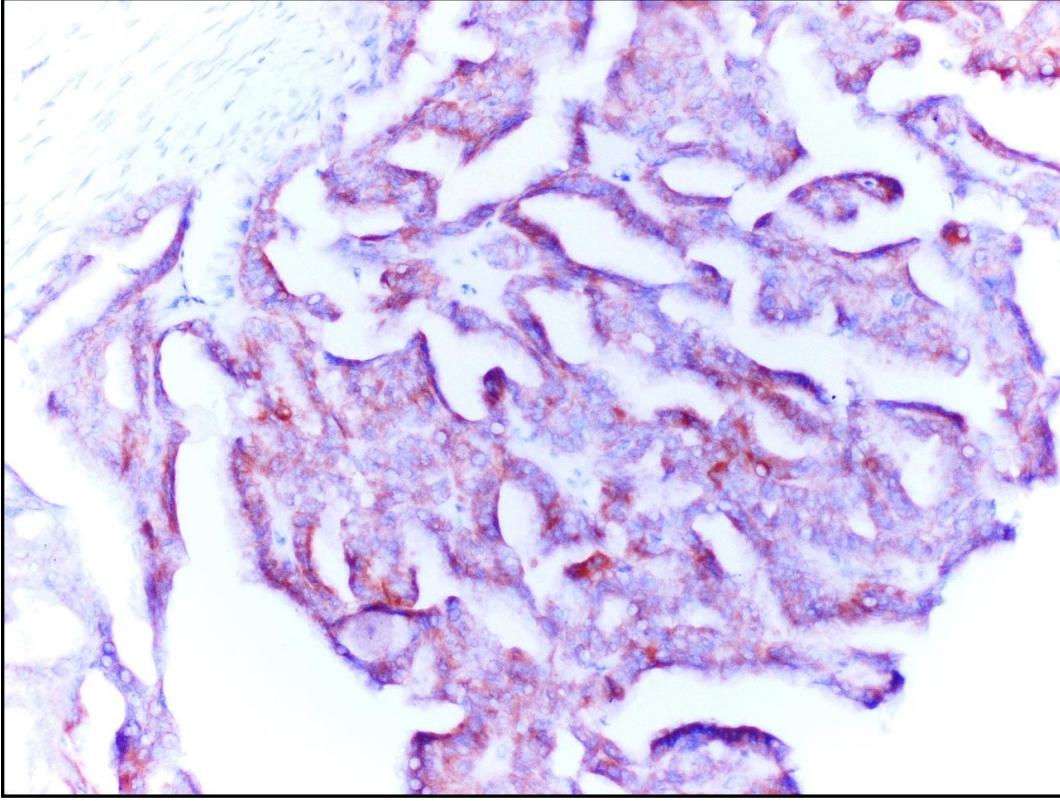




Resim-15: EAK olgusunda BRCA1 ile 2+ şiddetinde sitoplazmik boyanma (BRCA1, x200).



Resim-16: SK olgusunda BRCA1 ile 2+ şiddetinde sitoplazmik boyanma (BRCA1, x200)



Resim-17: SK olgusunda BRCA1 ile 3+ şiddetinde sitoplazmik boyanma (BRCA1, x200)

## TARTIŞMA

Over kanserleri kadın genital sisteminin endometrium kanserinden sonra görülen en sık jinekolojik kanserleridir. Kadınlarda görülen kanserler arasında yedinci en sık ölüm nedeni olup en ölümcül jinekolojik kanserdir<sup>1,2</sup>. Over kanserlerinin %90'ı yüzey epiteli kökenlidir<sup>2</sup>. Bu tümörler klinik olarak tek bir hastalık olarak görülsede morfolojik alt tiplerin farklı moleküler yollara sahip olduğu farkındalığı giderek artmakta ve bu tiplerin prognozlarının farklı olduğu bilinmektedir. Bazı tümör tipleri (BHK, MK ve düşük dereceli SK) geleneksel kemoterapiye iyi yanıt vermemekte, tedavide kullanılabilecek farklı ajanların etkinliği üzerinde durulmaktadır. Genç bir kadın hastada SK saptanması altta yatan BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarını, BHK saptanması ise Lynch sendromunu akla getirecektir<sup>41</sup>. Öte yandan alt tiplendirme yapmak evre 1 ovaryan karsinomlar için lenfadenektomi gerekliliği konusunda da fikir sağlayacaktır; evre 1 tümörler içerisinde SK'larda lenf nodu metastazının diğer tiplere göre daha fazla olduğu bilinmektedir<sup>41,79</sup>.

Dünya genelinde over kanserleri için kabul edilen en önemli prognostik faktör FIGO evresi ve (evre 3c ve 4 olan hastalarda debulking olsun veya olmasın) cerrahi evreleme sonrası kalan residüel hastalık varlığıdır. Diğer olası prognostik faktörler evreyle karşılaştırıldığında çok az öneme sahiptir; evre arttıkça OS ve PFS kısalmaktadır. Tümör histolojisi, histopatolojik derece, kapsül rüptürü, malign sitoloji varlığı ve yaş prognozu etkileyen diğer faktörlerdir<sup>2,3</sup>. Biz de çalışmamızda hastaların FIGO evre, OS, PFS, yaş, rezidü hastalık varlığı yanı sıra tümörün lateralitesini, boyutunu, kapsül rüptürü varlığını, tubaya ve uterusu metastazını, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazını, malign sitoloji varlığını değerlendirdik.

ÖR ve PR, over kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve apoptozisini etkileyen steroid yapıda hormonlardır<sup>58,60</sup>; son yayınlarda ÖR ve/veya PR'nin ekspresyonunun klinik prognostik faktörlerden bağımsız olarak over kanserli hastaların OS'ları üzerinde olumlu etkisinin olduğunu gösterilmiştir<sup>64</sup>. C-erb B2 onkogeni hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunun önemli bir mediyatörü olup birçok kanser tipinde ekspresyonu gösterilmiştir. Genel olarak C-erb B2 pozitifliği ile sağkalım arasında ters bir ilişki mevcuttur<sup>68</sup>. Ailesel over kanserlerinin %90'ında BRCA1 ve 2 mutasyonları görülmektedir<sup>13,14</sup>. Ancak son yayınlarda sporadik over kanserlerinin de bir kısmında BRCA1 ekspresyon kaybının olduğu ve bunun prognostik ve teröpatik



öneminin olduğu gösterilmiştir<sup>6</sup>. Tp53 geni insanlarda izlenen kanserlerde mutasyonu en sık saptanan genidir<sup>71,72</sup>. Bu gendeki mutasyonların ileri evre hastalık ve kötü prognozla birlikte olduğunu savunan yayınlar mevcuttur<sup>7</sup>.

Over tümörlerinin görülme sıklığı yaş ile artar<sup>2</sup>. Çalışmamızda hastaların tanı anında yaş ortalaması SK için  $57.88 \pm 10.94$ , EAK için  $44.73 \pm 10.18$ , MK için  $42.40 \pm 15.36$ , BHK için  $53.57 \pm 5.41$  ve UK için  $47.8 \pm 9.68$  idi ve bu bulgular literatür bilgileri ile uyumluydu. Over kanserlerinin %1'i 20 yaş altında görülmektedir<sup>15</sup>. Bizim serimizde de 20 yaş altında 1 hasta mevcut olup, bu olgu MK morfolojisindeydi. Literatür bilgilerine göre MK, BHK ve EAK'ların büyük bir kısmı evre 1, SK'ların ise büyük çoğunluğu ileri evre tümörlerdir<sup>2</sup>. Olgularımızın evre dağılımı bu bilgiler ile uyumluydu.

Steroid hormon reseptörlerinin (ÖR ve PR) meme, endometriyumun endometrioid kanserleri ve prostat kanserlerinde prognostik öneminin olduğu bilinmektedir<sup>65</sup>. Hormon reseptörlerinin pozitifliği hormon tedavisi ve kemoterapiye cevap ile ilişkili olduğundan meme kanserlerinde tedavinin düzenlenmesi için ÖR ve PR'nin immünohistokimyasal olarak belirlenmesi günümüzde standart bir çalışmadır<sup>4</sup>. Literatürde over kanserlerinde tamoksifen tedavisinin etkinliği bazı çalışmalarda gösterilmiştir<sup>80</sup>. Bu tümörlerde hormon reseptör ekspresyonlarını göstermek prognozun belirlenmesi ve daha az toksik olan endokrin terapiden fayda görecekten hastaları belirlemek açısından önemlidir.

Literatürde farklı yayınlarda over kanserlerinde ÖR'nin %62-77, PR'nin ise %26-43 oranında eksprese edildiği bildirilmektedir<sup>65</sup>. Histolojik tiplerden bağımsız olarak çalışmamızda olguların %67.9'unda ÖR, %62.9'unda PR ile pozitif nükleer boyanma saptadık. ÖR ekspresyonumuz literatür ile uyumluyken, PR ekspresyonumuz biraz daha fazlaydı. Tümör dokusunda İHK'sal boyaların ekspresyon seviyelerini etkileyen birçok faktör olabilir. Bunlar dokuların örnekleme ve takibindeki farklılıklar, tümör dokusunu histolojik tip ve derecesine göre en iyi temsil eden parafin bloğun kullanılması (tümörde steroid hormon reseptörlerinin dağılımındaki farklılıktan ötürü), primer antikörlerin klon farklılıkları olabilir. Çalışmamızda, tümörlere ait tüm kesitler incelenerek, doku takibinin en iyi olduğu, tümör dokusunu en iyi yansıtan ve nekrozun olmadığı ya da en az olduğu parafin bloklar seçildi.

Çalışmamızda SK grubunda 43 olguda (%84.3) ve ortanca değeri %70.00, EAK grubunda 9 olguda (%81.8) ve ortanca değeri %60.00, UK grubunda 3 olguda (%60) ve ortanca değeri %25.00 olmak üzere ÖR ile pozitif nükleer boyanma saptanırken; MK, BHK VE TCC grubunda boyanma görülmedi. Benzer şekilde SK grubunda 39 olguda (%76.4) ve ortanca değeri %60.00, EAK grubunda 10 olguda (%90.9) ve ortanca değeri %90.00, UK grubunda 2 olguda (%40) ve ortanca değeri %0 olmak üzere PR ile pozitif nükleer boyanma belirlenirken; MK, BHK ve TCC grubunda PR ile boyanma izlenmedi.

Sieh W ve ark. 2933 ovaryan kanserli (1742 yüksek dereceli SK, 110 düşük dereceli SK, 207 MK, 484 EAK, 390 BHK) olgular üzerinde hormon reseptör ekspresyonları ile hastaların OS'larını kıyaslayan çalışmalarında ÖR ile EAK'ların %76.6'sında, düşük dereceli SK'ların %87.5'inde, yüksek dereceli SK'ların %80.7'sinde, MK'ların %20.8'inde ve BHK'ların %19.4'ünde pozitiflik, PR ile EAK'ların %67.4'ünde, düşük dereceli SK'ların %57.4'ünde, yüksek dereceli SK'ların %31.1'inde, MK'ların %16.4'ünde ve BHK'ların %8'inde pozitiflik saptamışlardır<sup>64</sup>. Bizim çalışmamızda düşük dereceli SK olgusu 1 taneydi ve mevcut olgu ÖR ve PR eksprese etmiyordu. İstatiksel olarak kıyaslanamayacağı için SK'ları düşük ve yüksek dereceli olarak ayırmadık. Çalışmamızdaki SK ve EAK grubundaki ekspresyon sonuçları bu çalışma ile benzerlik gösteriyordu; ancak biz MK ve BHK grubunda hiçbir olguda boyanma görmedik. Aynı çalışmada tüm gruplarda ÖR ekspresyonunun PR'ye göre daha fazla olduğu bulunmuştur<sup>64</sup>. Çalışmamızda EAK grubu hariç benzer bulgular saptadık; farklı olarak PR'nin EAK grubunda daha fazla eksprese edildiğini belirledik. Bu çalışmada değerlendirme ekspresyonun varlığına ve yokluğuna göre yapılmışken, bizim çalışmamızda kantitatif bir değerlendirme yöntemi kullanılmıştır<sup>64</sup>. Farklılıkların kullanılan antikörlerin klonlarının farklı olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Danimarka'da yapılan MAlignant OVarian cancer study (MALOVA) multidisipliner çalışmasına toplam 582 ovaryan kanserli (359 SK, 84 EAK, 53 MK, 47 BHK, 11 UK ve 28 adenokarsinom-NOS) ve 191 borderline over tümörlü hasta alınmış ve ÖR ile SK'ların %43'ünde, EAK'ların %59'unda, MK'ların %4'ünde, BHK'ların %2'sinde, UK'ların %36'sında; PR ile ise SK'ların %19'unda, EAK'ların %41'inde, MK'ların %6'sında, BHK'ların %4'ünde, UK'ların %9'unda pozitiflik saptamışlardır. Bu çalışmada SK, EAK ve UK grubunda bizimkine göre hem ÖR hem

PR ile daha az olguda boyanma mevcuttur<sup>65</sup>. Bu çalışmada kullanılan İHK'sal değerlendirme yönteminin (yüzde skalasına göre: %0 ve 5 level 1, %10-20-30 ve 40 level 2, %50-60 ve 70 level 3, %80-90 ve 100 level 4, level 1 negatif kabul edilmiş)<sup>65</sup> farklı olması bizim çalışmamızdaki verilerden daha düşük değerlerin belirlenmesine sebep olmuş olabilir. Bu çalışmada da BHK ve MK grubunda hormon reseptör ekspresyonu mevcutmuş<sup>65</sup> ancak Sieh ve ark'larının çalışmasına göre<sup>64</sup> daha az olguda pozitiflik saptamışlar; bu mevcut çalışmada kullanılan İHK'sal yöntemden kaynaklanıyor olabilir.

Literatürde MALOVA çalışmasında<sup>65</sup>, Sieh ve ark'ları<sup>64</sup> ve Lindgren ve ark'larının<sup>81</sup> çalışmalarında MK'larda ÖR ve PR ekspresyonunun olduğunu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda MK'larda ÖR ve PR ekspresyonu mevcut değildi. Yayınlardaki bu farklılıklar kullanılan İHK'sal yöntemin ve primer antikorların klonlarının farklı olmasına, doku takibindeki farklılıklara, tümörün endoservikal veya intestinal tip MK olmasına veya gözlemci farklılıklarına bağlı olabilir.

BHK'larda hormon reseptörlerinin tipik olarak negatif olduğu bilinmektedir. Fujimura ve ark. 28 BHK, 36 SK, 12 EAH, 10 MK üzerinde yaptıkları çalışmada BHK'larda bizim çalışmamızda olduğu gibi ÖR ekspresyonu saptamamışlardır. Diğer 3 grupta ÖR ekspresyonunun olmasından dolayı ÖR'nin yokluğu durumunda overyan karsinomun fenotipinin berrak hücreli yönüne kayacağını savunmuşlardır<sup>82</sup>.

Multidisipliner MALOVA çalışmasında overyan kanserlerdeki ÖR ve PR ekspresyonunun prognostik değeri araştırılmış, ÖR ve PR ekspresyonu artıçça OS'ın uzadığı görülmüştür. Aynı çalışmada ÖR ekspresyonu ile FIGO evre ve cerrahi sonrası rezidü hastalık varlığı arasında; PR ekspresyonu ile histolojik derece ve cerrahi sonrası rezidü hastalık varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ÖR ekspresyonu evrenin yükselmesi ve rezidü hastalık yokluğu durumunda daha fazlaymış. PR ekspresyonu ise histolojik derecenin yükselmesi ve rezidü hastalık yokluğu durumunda daha fazlaymış<sup>65</sup>.

Bir başka büyük çalışma olan Sieh ve ark.'nın çalışmasında ise EAK ve yüksek dereceli SK'larda PR ekspresyonunu ve OS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş ve PR ekspresyonu fazla olan olguların daha uzun OS'a sahip olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada EAK grubunda ÖR ekspresyonu ile OS arasında da benzer bir ilişki bulunmuştur. Yaşam sürelerindeki bu uzamayı hormon

reseptörlerinin intrinsik biyolojik özelliklere yön vermesine veya hormon reseptörü pozitif olguların tedaviye daha iyi yanıt vermelerine bağlamışlardır. ÖR, östrojen hormonunun uyarıcı etkisine aracılık eder ve meme kanserinde tamoksifen tedavisi için yön verici belirteçtir. PR, progesteron hormonunun uyarıcı etkisine aracılık eder ve endometrial kanserlerde progesteron tedavisine yanıtı belirleyecektir. Overin yüksek dereceli SK'lu ve EAK'ları endometrial kanserler ile benzer genomik özellikleri paylaşmaktadırlar. Aynı çalışmada PR'nin over kanserlerinde prognostik olarak daha önemli olduğunu vurgulamışlar; bunu PR'nin apoptozisi indüklemesine, ÖR tarafından transaktive edilmesine ve PR varlığının intakt bir ÖR yolağına yön vermesine bağlamışlardır<sup>64</sup>. Öte yandan ÖR ve PR ekspresyonunu kıyaslandığı bazı çalışmalarda ve PR'nin daha iyi diferansiye, erken evre ve uzamış OS ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır<sup>64</sup>. Lindgren ve ark.'ları da prognozu tahmin etmede (histolojik tip ayırmaksızın) PR'nin ÖR'ye göre daha kıymetli olduğunu bulmuşlar ve bunu progesteron-ilişkili hücre proliferasyonunun inhibisyonuna ve apoptozisin indüklenmesine bağlamışlardır<sup>81</sup>. Buna karşılık literatürde ÖR'nin prognoz açısından daha kıymetli olabileceğini savunan yayınlar da vardır<sup>65</sup>.

Biz de çalışmamızda SK grubunda PR-% değişkeni ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk; yaş arttıkça PR ekspresyonun azaldığı gördük. Over kanserlerinde yaş prognostik bir faktör olup 45 yaşın altındaki hastalarda OS daha uzundur. Çalışmamızdaki bu sonuç PR'nin prognostik önemi olabileceğini göstermektedir.

Liu ve ark. yaptıkları çalışmada ileri evre seröz ovaryan kanserli genç ve yaşlı hastalarda hormon reseptörlerinin ekspresyonunu araştırmışlardır. Çalışmalarına aldıkları 148 hastanın 69 tanesi 55 yaş ve altında (genç grup), 79 tanesi 65 yaş ve üstündeymiş (yaşlı grup). Yaşlı grupta ÖR'nin, genç grupta ise PR'nin daha fazla eksprese edildiğini, genç grupta hormon reseptör pozitifliğinin OS üzerinde olumlu etkisinin olduğunu (pozitif grupta ortalama değer 51 ay iken, negatif grupta 35 ay), yaşlı grupta ise hem ÖR hem PR'nin OS'a etkisinin olmadığını bulmuşlardır. Bu hastaların bir kısmı neoadjuvan, bir kısmı adjuvan kemoteröpatik ilaç almışlardır. Yaşlı grupta böyle bir sonuç elde edilmesininin sebebini daha az agresif tedavi uygulanması, eşlik eden komorbid hastalıklara veya tanı anında ileri evre tümörlerin daha sık görülmesi olarak yorumlamışlardır<sup>80</sup>.

Çalışmamızdaki bir başka bulgu ise, SK grubunda ÖR-% değişkeni ile tubaya metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasıdır. Tubaya metastaz olan olgularda ÖR ekspresyonunu daha fazla belirledik. Ancak bu fazla ekspresyonun prognostik önemi gösteren parametreler ile istatistiksel anlamlı ilişkisinin saptanamaması nedeniyle bu bulgumuzun tesadüfi bir sonuç olabileceğini düşündük. Olgu sayımızın nispeten az ve gruplara göre homojen olmayan dağılımı, ÖR ve PR'nin prognostik önemi hakkında daha güvenilir ve ileri bir yoruma ulaşmamızın nedeni olabilir.

Tp53 geni insanlarda izlenen kanserlerde mutasyonu en sık saptanan genidir. Kanserlerin %50'sinden fazlası Tp53 mutasyonu içerir<sup>70,71</sup>. Bu nedenle araştırmacılar için ilgi odağı olma özelliğini yıllardır sürdürmektedir. Tp53 geninin ürünü olan p53 proteini hücre siklus kontrolü, DNA tamiri ve apoptoziste rol almaktadır<sup>70</sup>. Mutasyonları çok çeşitlidir; bu mutasyonlar p53 proteininde konformasyonel değişikliklere yol açmaktadır. Tp53 geninde mutasyon olduğu zaman p53'ün immünohistokimyasal ekspresyonu artacaktır. Bunun sebebi birçok anlamsız mutasyonun proteini hiperstabilize etmesidir<sup>83,84</sup>. Bu nedenle immünohistokimyasal yöntemlerle anti-p53 antikoru kullanılarak saptanan nükleer pozitiflik mutant p53 varlığına yüksek güvenilirlikle işaret edecektir<sup>72</sup>.

Birçok araştırmacı Tp53 genindeki anlamsız mutasyonların ileri evre hastalık ve kötü prognozla birlikte olduğunu savunmuşlardır; ancak hangi mutasyon tipinin prognozu ne derece etkilediği konusunda farklı düşünceler mevcuttur<sup>85</sup>.

Yayınlarda over kanserlerinde %32-84 (ortalama %51) oranında p53'ün aşırı ekspresyonu bulunmuştur ve en fazla ekspresyon SK'lardadır<sup>84</sup>. Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak olgularımızın %80'inde p53 ekspresyonu saptadık. Üst değerlere yakın sonuç bulmamızın nedeni olgularımızın heterojen dağılımı ve vakalarımızın %60'ının SK olmasıdır. Literatürde Tp53 mutasyonu ile DO-7 klon numaralı p53 antikoru arasında yüksek oranda korelasyondan bahsedilmektedir<sup>7</sup>; biz de çalışmamızda adı geçen klonu kullandık.

Skirnisdottir İ ve ark.'ları 130 erken evre (evre 1 ve 2) epitelyal ovaryan kanserli hastada (51 SK, 20 MK, 42 EAK, 16 BHK, 1 Anaplastik Karsinom) p53 ekspresyonunun prognostik önemini inceledikleri çalışmalarında p53 ile tüm olguların %25'inde (SK'ların %48'inde, MK'ların %18'inde, EAK'ların %33'ünde boyanma



mevcutken, diğer 2 grupta boyanma olmamış) boyanma saptamışlardır. Histolojik tip gözetilmeksizin tüm olgular istatistiksel analize katıldığında p53 ekspresyonu ile tümör derecesi ve PFS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlar; az diferansiye (derece 3) tümörlerde p53+'lığını daha fazla ve p53- olan grupta PFS'i daha uzun saptamışlardır. SK grubunda ise p53 ekspresyonu ile PFS ve rekürren hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlar; p53- olan hastalarda PFS daha uzunmuş ve p53+ grupta rekürren hastalık daha fazla belirlemişlerdir<sup>7</sup>. Biz ise çalışmamızda her bir histolojik grupta daha fazla olguda p53 ekspresyonu bulduk [SK grubunda %100 (ortanca değer %95.00), EAK grubunda %54.5 (ortanca değer 90), MK grubunda %40 (ortanca değer %0.00), BHK grubunda %57.1 (ortanca değer %1.00), UK grubunda %60 (ortanca değer %92)]. Bahsedilen çalışmada semikantitatif skorlama yapılmış (negatif, 1+, 2+, 3+), kuvvetli ekspresyonlar pozitif olarak kabul edilmiş ve 3'lü histolojik dercelendirme kullanılmıştır<sup>7</sup>. Bizde yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde SK grubunda p53-% değişkeni ile PFS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk (p53 ekspresyonu arttıkça PFS azalmaktaydı). Pratiğimizde ise ikili dercelendirme sistemi kullanılmaktadır. Bu durum p53 ekspresyonu ile histolojik derece arasında anlamlı ilişki bulamamıza neden olmuş olabilir. Aynı çalışmada PFS'in bağımsız prognostik bir faktör olduğu vurgulanmaktadır<sup>7</sup>. Bizim çalışmamızda da p53 değişkeni ile PFS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı; biz de bu değişkenin bir prognostik faktör olabileceğini kanaatine vardık. Ayrıca az sayıda da olsa UK'larda saptanan yüksek p53 pozitifliği, benzer çalışmalarda ifade edildiği gibi UK'ların yüksek dereceli SK spektrumunun son noktası olduğunu düşündürmektedir<sup>41</sup>.

Benzer bir çalışma Lee ve ark.'ları tarafından yapılmıştır. 151 epitelyal ovaryan kanserli (89 SK,, 12 MK, 21 EAK, 22 BHK ve 7 diğer) hastada p53'ün prognostik önemine ve klinikopatolojik değişkenler ile arasındaki ilişkiye baktıkları çalışmalarında olguları nükleer boyanma yaygınlığına göre 4 gruba (<%10=negatif, %10-25=1+, %26-50=2+, >%50=3+) bölmüşlerdir. SK'ların %68.5'inde, diğerlerinin %30.6'sında (tüm olguların %53'ünde) p53 pozitifliği saptamışlar; ileri evre olgularda, seröz histoloji varlığında ve derece 3 tümörlerde p53'ün daha yüksek oranlarda eksprese edildiğini görmüşlerdir<sup>85</sup>. Literatürde farklı değerlendirme yöntemleri kullanılan çalışmalar mevcuttur. Angela ve ark.'ları 178 epitelyal over kanserli hastayı (111 SK, 8 MK, 30 EAK, 6 BHK, 1 Brenner tümörü, 10 UK, 10 mikst karsinom, 2

unklasifiye karsinom) içeren çalışmalarında tümör hücrelerinin %10'undan fazlası p53 ile nükleer boyanma göstermişlerse bunu aşırı ekspresyon olarak kabul etmişlerdir. Olguların 110 tanesinde (%62) aşırı ekspresyon saptamışlardır. Daha sonrasında olgulara mutasyon analizi yapmışlar ve 99 olguda (%56) Tp53 geninde çeşitli mutasyonlar saptamışlardır. İki yöntemin korelasyonuna baktıkları zaman, İHKsal aşırı ekspresyon saptanan olguların %74'ünde mutasyon saptamışlardır. İleri yaş hastalarda Tp53 mutasyonu saptanan olguların çoğunlukla ileri evre ve az diferansiye tümörler olduğu, rezidü tümör dokusu bulunduğu tespit edilmiştir. İHKsal aşırı ekspresyonundaki az diferansiye tümörlerde fazla ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. Tp53 mutasyonu olan hastaların platin bazlı kemoterapiye daha dirençli olduğu ve daha kısa PFS'ye ve OS'a sahip olduğu ifade edilmiştir<sup>86</sup>.

Prefumo ve ark.'ları 28 EAK'lu olguda p53 ve C-erb B2 ekspresyonuna baktıkları çalışmalarında olguları endometriozis zemininde gelişenler (grup 1, n=13) ve endometriozisle ilişkisi olmayanlar (grup 2, n=15) olarak ikiye ayırmışlar ve grup 1 olgularında p53'ün ortanca değerini daha fazla bulmuşlardır. Tüm hastalarda ve ayrı ayrı iki grupta p53 ekspresyonunu hasta yaşı, evre ve derece ile kıyaslamışlar ancak istatistiksel olarak bir fark bulamamışlardır. Bu çalışmanın sonunda ovaryan endometriozisin farklı bir moleküler yolak ile EAK'a ilerlediği kanaatine varmışlardır<sup>87</sup>.

BHK'lar diğer over kanserlerine göre farklı klinik karakteristikleri ve değişik patogenez mekanizmaları olan tümörlerdir<sup>41</sup>. Literatürde BHK'larda Tp53 mutasyonu hakkında farklı görüşleri olan yayınlar mevcuttur. Ho ve ark.'ları primer veya rekürren 28 BHK'lu hastada p53 ekspresyonunun sıklığına bakmışlar; immünohistokimyasal olarak olguların 1 tanesinde p53 aşırı ekspresyonu (cut-off değer %50 kabul edilmiş), 5 olguda ise fokal pozitif boyanma saptamışlardır. Aşırı ekspresyon saptanan olgu evre 3 iken, diğer olguların 1'i evre 1, 3'ü evre 3, 1'i ise rekürren hastalıkmiş ve overekspresyon gösteren olguda ve diğer 5 olgunun 3 tanesinde p53 anlamsız mutasyonu saptamışlardır<sup>88</sup>. Okuda ve ark. ise 37 BHK ve 27 EAK olgusunda p53 mutasyonuna baktıkları çalışmalarında EAK grubunun %63'ünde mutasyon saptarken, BHK grubunda mutasyon saptamamışlardır. İHK sonuçları da mutasyon analizleri ile korelemiştir<sup>89</sup>. Biz BHK olgularımızın %57.1'inde p53 ekspresyonu saptadık; ancak ekspresyon yüzdemiz oldukça düşüktü (%1-4) ve klinikopatolojik anlamı olmadığını düşündük.

Rechsteiner ve ark.'ları çalışmalarında 142 epitelyal ovaryan kanserli hastada TP53 mutasyonuna bakmışlar ve SK'ların %58.7'sinde, MK'ların %57.1'inde, EAK'ların %27.6'sında, BHK'ların %52'sinde ve TCC'lerin %7'sinde mutasyon saptamışlardır. MK'ların 5 tanesinin hem TP53 hem de KRAS mutasyonu gösterdiklerini belirlemişlerdir<sup>90</sup>.

Literatürde meme, over, endometrium, serviks, akciğer, mesane, gastrointestinal sisteme ait bazı karsinomların C-erb B2 ekspresyonu ettiği bildirilmiştir. Genel olarak C-erb B2 pozitifliği ile sağkalım arasında ters bir ilişki vardır<sup>68</sup>. Jinekolojik kanserlerden serviks kanserlerinin %60'ından fazlasında, endometrium kanserlerinin %27'sinde, over yüzey epitel kanserlerinin ise %8-66'sında C-erb B2 pozitifliği bildirilmiştir<sup>91</sup>. HER-2 reseptörüne yönelik geliştirilen monoklonal bir antikor olan trastuzumab'ın tedaviye girmesiyle birlikte HER-2(+) meme kanserinde, hem erken evre hem de metastatik evrede nüks oranlarında azalma, progresyon sürelerinde ve yaşam süresinde artma gözlemlenmiştir<sup>5</sup>.

Hogdall EVS ve ark.'ları 181 ovaryan kanserli (110 SK, 24 EAK, 18 MK, 9 BHK, 6 UK, 14 papiller adenokarsinom) hastada C-erb B2 ekspresyonunun prognostik değerine bakmışlar; 86 hastada (%47.5) skor 0; 71 (%39.2) hastada skor 1; 17 hastada (%9.4) skor 2 ve 7 hastada (%3.9) skor 3 olarak belirlemişlerdir. SK'ların %49'ünde, EAK'ların %50'sinde, MK'ların %67'sinde, BHK'ların %67'sinde, UK'ların %50'sinde, papiller adenokarsinomların %57'sinde C-erb B2 ekspresyonu saptamışlardır. OS ile C-erb B2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuşlar ve C-erb B2 ekspresyonu arttıkça OS'in kısaldığını görmüşlerdir. Birden fazla değişkenle yaptıkları analizlerinde ise C-erb B2 ekspresyonunu ile FIGO evre ve hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğunu; histolojik tip ile ise anlamlı bir ilişkinin olmadığını saptamışlardır. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak skor 1 grubu da pozitif olarak kabul edilmiş ve tüm vakaların %52.5'inde C-erb B2 pozitif olarak yorumlanmıştır<sup>91</sup>.

Literatürde C-erb B2 fazla ekspresyonunun muhtemel prognostik etkisini araştıran başkaca yayınlarda bulunmaktadır. Berchuck ve ark.'ları<sup>92</sup> C-erb B2 ekspresyonu olan grupta prognoz daha kötü olduğunu bulurlarken, Haldane ve ark.'ları<sup>93</sup> ile Rubin ve ark.'ları<sup>94</sup> prognoz üzerine olumsuz etkisinin olmadığını bulmuşlardır. Buller ve ark.'ları yaptıkları çalışmada 11 ailesel over kanserli hastanın

6'sında C-erb B2 ekspresyonu gözlemlemişler ve negatif olan grubun 5 yıllık sağ kalımının %67, pozitif olan grubun ise %17 olduğunu belirlemiştirler<sup>95</sup>. Broet ve ark.'ları 164 ileri evre over kanserli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada olguların %16'sında C-erb B2 ekspresyonu bulmuşlar ve pozitif olan grubun daha kısa OS ve PFS'ye sahip olduklarını gözlemlemişler, klasik klinik prognostik faktörler ile anlamlı bir ilişki saptamamışlardır<sup>96</sup>.

Lee ve ark. 103 ileri evre ovaryan kanserli hastada (85 SK, 3 EAK, 1 MK, 5 BHK, 3 UK, 6 mikst karsinom) C-erb B2 ekspresyonuna ve amplifikasyonuna baktıkları çalışmalarında 5 olgu (%4.9) C-erb B2 ile immünohistokimyasal olarak pozitiflik gösterdiğini, pozitif olguların 4'ünün SK, 1'nin BHK morfolojisinde olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmaya dahil edilen olguların 75 tanesinde Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH) ile C-erb B2 amplifikasyonuna bakılmış ve 8 olguda (%10.7) amplifikasyon saptanmıştır. İHK'nın pozitif olguların 2 tanesi (%40) amplifikasyon gösterirken, amplifikasyon gösteren 8 tümörün 6'sı İHK'sal negatiftir<sup>97</sup>.

McAlpine ve ark.'ları 33 MK ve 16 müsinöz borderline ovaryan tümör üzerinde C-erb B2'nin overekspresyonuna ve amplifikasyonuna bakmışlardır. İmmünohistokimyasal olarak skor +2 ve +3 overekspresyon, amplifikasyon için ise >2.2 değerini pozitif kabul etmişlerdir. MK grubunda 5 olguda (4 olguda 3+, 1 olguda 2+) C-erb B2 overekspresyonu saptamışlardır. FISH ile 6 olguda amplifikasyon bulmuşlardır; bu 6 olgunun 5 tanesi immünohistokimyasal olarak aşırı ekspresyon bulunan hastalar iken, diğer 1 olguda iki yöntem arasında uyumsuzluk mevcuttur<sup>98</sup>.

Prefumo ve ark.'ları 28 EAK'lu olguda p53 ve C-erb B2 ekspresyonuna bakmışlar, endometriozis zemininde gelişenler (grup1, n=13) ve endometriozisle ilişkisi olmayanlar (grup2, n=15) olarak ikiye ayırmışlar ve grup 1 olgularında p53'ün ortanca değerini daha fazla bulmuşlardır. Tüm hastalarda ve ayrı ayrı iki grupta p53 ekspresyonunu hasta yaşı, evre ve derece ile kıyaslamışlar ancak istatistiksel olarak bir fark bulamamışlardır. Sonuçta ovaryan endometriozisin farklı bir moleküler yolak ile EAK'a ilerlediği kanaatine varmışlardır<sup>87</sup>.

Biz çalışmamızda 85 olgunun 3 tanesinde (%3.5) C-erb B2 ile pozitiflik saptadık. Bu 3 olgu SK morfolojisinde olup 2 tanesinde skor 2, 1 tanesinde skor 3 idi. Skor 2 olarak belirlenen olgular FIGO'ya göre evre 2, skor 3 olarak belirlenen olgu ise FIGO'ya göre evre 3 idi. Pozitif boyanan olgu sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel

olarak kıyaslama yapmak mümkün olamadı. Sonuçlarımız Lee ve ark.'larının yaptığı çalışma<sup>97</sup> ile benzerlik gösteriyordu. Bu gözlem C-erb B2 geninin over kanserlerinde biyolojik öneminin olmayabileceğini akla getirmektedir. Ancak literatürde yer alan birçok çalışmaya göre az sayıda olguda pozitiflik saptamamız, immünohistokimyasal boyama protokolündeki teknik farklılıkların sonuçları etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda FISH yöntemi ile daha güvenilir sonuçlar elde edilebileceğini vurgulamaktadır<sup>97</sup>.

Over kanserlerinin yaklaşık %10'unda genetik geçiş mevcuttur ve bunların %90'ında BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları gözlenmektedir<sup>13,14</sup>. Olguların 2/3'ü 17. kromozomun uzun kolunda lokalize BRCA1 gen mutasyonu ve 1/3'ü 13. kromozomun uzun kolunda lokalize BRCA2 mutasyonu ile ilişkilidir<sup>16</sup>. BRCA1 ilişkili tümörün mekanizması net olmamakla birlikte BRCA1'in çok sayıda proteine bağlandığı ve DNA hasarını tanıma ve spesifik DNA tamir yollarının aktivasyonu gibi hücre içi süreçlerde rol aldığı bilinmektedir<sup>6</sup>. Spontan ovaryan kanserlerde somatik mutasyonların seyrek görüldüğü düşüncesinden sonra, BRCA1 geninin sporadik ovaryan kanser etiyolojisinde etkisinin az olduğu düşünülmüştür; bununla birlikte son yayınlarda sporadik ovaryan kanserlerin %15'inde BRCA1 hipermetilasyonun ispatlanmasıyla bu genin ailesel olgularda olduğu gibi spontan ovaryan kanserlerde de önemli bir rolü olduğu önerilmiştir<sup>99</sup>.

BRCA1 ve 2'nin herediter meme-over kanser olgularının önemli bir kısmından sorumlu olmaları dikkatleri bu genlere büyük oranda çekmiş, hem mutasyon bölgeleri detaylı araştırılmaya, hem de gen ürünleri detaylı incelenmeye başlanmış, klinikopatolojik korelasyonlar ile ilgili oldukça önemli bir yol alınmıştır<sup>6,99</sup>. BRCA1 ve BRCA2 germline mutasyonları meme kanseri riskini büyük ölçüde artırmaktadır. Normalde genetik yapının bir parçası olarak herkes bu genleri taşır, meme, over, fallop tüp ve periton kanseri açısından yüksek risk altındaki kişiler ise bu genlerde germline mutasyonlara sahiptirler. BRCA mutasyonu taşıyan kadınlar yüksek dereceli SK açısından risklidirler<sup>100</sup>.

Over kanserli bir kadında BRCA germline mutasyonu olmasının prognostik ve terapötik öneminin olduğu gösterilmiştir. Bu hastalar platin bazlı kemoterapötik ilaçlara,<sup>6,101</sup> ve PARP (polyADP-ribose polymerase) inhibitörlerine daha duyarlıdır. PARP1 DNA tek sarmal kırıklarında tamirde rol alan bir enzimdir. BRCA1 ekspres

etmeyen hücreler defektif bir tamire sahip olacaklar ve bu nedenle PARP1 inhibitörlerine daha duyarlı olacaklardır<sup>102</sup>. Benzer şekilde çift zincir kırıklarının onarılmasında da defekt olacağından platin bazlı ilaçlara da duyarlılık olacaktır<sup>6,101</sup>.

BRCA mutasyonu olan over kanserli kadınların daha iyi klinik gidişe sahip olduğu gösterilmiştir. Bu, hastaların genç olmasına, optimal cerrahinin yapılmış olmasına ve/veya bu hastaların platin bazlı kemoterapötik ilaçlara daha duyarlı olmalarına bağlı olabilir<sup>102</sup>

Over kanserli bir hastada İHK'sal olarak BRCA1 disfonksiyonunu göstermek ucuz ve kolay bir yöntemdir. Böylelikle over kanserli hastalarda pahalı mutasyon analizlerini yapmadan riskli popülasyon belirlenmiş olacaktır.

BRCA1 fonksiyonu, transkripsiyonel kontrol, fosforilasyon ve protein-protein interaksiyonlarını içeren değişik birtakım mekanizmalarla kontrol edilir. Son çalışmalar göstermiştir ki BRCA1, nükleer-sitoplazmik mekik proteindir. Subsellüler lokalizasyonu, nükleer lokalizasyonlu sinyal aracılı nükleer hücre içine alım reseptör yolu ve sinyal aracılı nükleer dışarı atım yolu ile kontrol edilir. DNA hasarı, p53'ü de gerektiren bir mekanizma ile BRCA1'in nükleer dışarı atımını indükler<sup>103</sup>.

BRCA1'in hücre içi lokalizasyonu farklı şekillerde tanımlanmıştır. Tamamen veya baskın olarak nükleer lokalizasyonda olduğunu savunan yayınlar çoğunluktadır. Birçok normal hücre tipinde nükleer iken, meme ve over kanser hücrelerinde sitoplazmik lokalizasyona geçtiğini belirten yayınlar vardır. Bunun yanında sekrete edilen bir protein olarak sitoplazmik lokalizasyonunda tarif edildiği yayınlar mevcuttur<sup>100,104</sup>. Wilson ve ark.'ları BRCA1'in yalnızca nükleer lokalizasyonda olduğunu ve sitoplazmik ekspresyonunun ise tamamen artefakt olduğunu savunurken<sup>104</sup>, diğer yazarlar sitoplazmik boyanmanın metastatik transformasyonu gösterdiğini savunmuşlardır<sup>105</sup>. Thrall ve ark.'ları çalışmalarında evre, derece ve histolojik tiplerden bağımsız olarak olguların %90'ında BRCA1 ekspresyonu göstermişlerdir. Bu olguların %80.4'ünde yalnızca nükleer, diğer olgularda hem nükleer hem sitoplazmik boyanma saptamışlardır<sup>99</sup>.

Al-Mulla ve ark.'ları meme kanserinde BRCA1 geninin ekspresyonuna baktıkları çalışmalarında immünohistokimya ve Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) korelasyonuna bakmışlar; immünohistokimyasal olarak 4 farklı BRCA1 klonunun (AB-1

(MS110), AB-8F7, AB-D20, AB-C-Terminus) hücre içi lokalizasyonunu araştırmışlardır. Bütün klonlar hem nükleer hem sitoplazmik boyanma yaparken sitoplazmik boyanma paterni daha yaygınmış. En fazla nükleer boyanmayı AB-8F7 ile saptamışlar; ancak PZR ile korelasyonuna baktıklarında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiyi yalnızca AB-1 (MS110) klonu ile bulmuşlardır. Bu farklılıklar kullanılan antikorun proteini lokalize etmedeki spesifikliğine, çapraz reaktiviteye, iki ucu birleştirilmiş varyantların varlığına, fiksasyon metodlarındaki farklılıklara bağlı olabilir<sup>106</sup>.

Cuiju ve ark.'ları over yüzey epitel ve stromal hücrelerinin kuvvetli nükleer BRCA1 eksprese ettiği gözlemlerken, benign tümörlerin %16'sında, borderline olanların %38'inde, karsinomların ise %72'sinde BRCA1'in azalmış ekspresyonunu saptamışlardır<sup>107</sup>.

Weberpals ve ark.'ları 251 sporadik epitelyal overyan kanserli hastada BRCA1 protein ekspresyonunun prognostik önemini araştırmışlardır. Yüz onaltı hastada makroskopik olarak rezidü tümör dokusu ya yokmuş ya da <1cm çapındaymış. Olgularda nükleer boyanmanın yaygınlığını (0: negatif, 1: <%30 hücre pozitif, 2: %30-70 hücre pozitif, >70 hücre pozitif) ve yoğunluğunu (0: negatif, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli) hesaplamışlar ve 2 değeri çarparak bir skor elde etmişlerdir. Buna göre olguların 41 tanesinde (%16) nükleer boyanma olmazken, 122 olguda (%49) hafif bir boyanma (0-2.75) görülmüş. Geri kalan 88 olguda ise (%35) orta veya güçlü boyanmalar mevcutmuş; bu olguların da 61 tanesinde skor 3-4.75, 27 tanesinde ise 5 ve üzeriymiş. Rezidü tümör dokusu <1cm olan grupta BRCA1 ekspresyonunu düşük ( $\leq 2.5$ ) ve yüksek ( $> 2.5$ ) olarak iki gruba ayırmışlar. Rezidü tümör dokusu <1cm olan grupta BRCA1'in düşük seviyelerde ekspresyonunun uzamış PFS ile ilişkili olduğu bulunmuş ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. BRCA1 protein ekspresyonunun minimal rezidü tümör dokusu durumunda prognostik bir marker olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmaya değişik histolojik tipler dahil edilmesine rağmen alt tiplere göre bir ekspresyon analizi yapılmamıştır<sup>6</sup>.

Thrall M ve ark.'ları 230 spontan over kanserli hastada (172 SK, 23 EAK, 13 BHK, 17 mikst karsinom, 4 UK, 1 Brenner tümörü) BRCA1 ekspresyonuna bakmışlar ve ileri evre kanserlerde BRCA1 ekspresyonunun azaldığını ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır. Çalışmalarına aldıkları 152 hasta cerrahi

sonrası <1cm rezidü tümör dokusuna sahipmiş ve bu grupta BRCA1'in düşük seviyelerde ekspresyonunun OS ve PFS sürelerinde uzamıyla ilişkili olduğunu saptamışlar ve bunu istatikselsel olarak anlamlı bulmuşlardır. Aynı çalışmada BRCA1'in nükleer ekspresyonunun histolojik tiplere göre de dağılımına bakmışlar, SK'ların %22'sinde, EAK'ların %9'unda, BHK'ların %8'inde, UK'ların %0'ında ve mikst karsinomların %3'ünde ekspresyon kaybı görmüşlerdir. SK ve SK dışı kanserleri kıyasladıklarında ise SK'ların %60.5'inin, diğer grubun ise %35'inin <%10 oranında BRCA1 eksprese ettiklerini ve bunun istatikselsel olarak anlamlı olduğunu görmüşlerdir. İki çalışmada farklı klonların ve immünohistokimyasal değerlendirme yöntemlerinin kullanılmasına rağmen BRCA1'in düşük seviyelerde ekspresyonunun olumlu prognostik etkisinin olduğu gösterilmiştir<sup>99</sup>.

Swisher ve ark.'ları yüz onbeş primer sporadik overyan kanserli hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında BRCA1 proteinin kaybının uzamış OS ile birlikte olduğunu, rekürren kanserlerin %62'sinde BRCA1 ekspresyonunun yüksek olduğunu bulmuşlardır<sup>108</sup>. Literatürde bununla uyumlu olmayan yayınlarda mevcuttur. Sirisabya ve ark. 99 over kanserli hastada BRCA1'in prevalansını araştırdıkları çalışmalarında BRCA1 ekspresyonu ile hastaların yaşam süreleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Ancak bu çalışmada olgular evrelerine ve rezidüel hastalık durumlarına göre ayrılmamıştır<sup>109</sup>.

Biz çalışmamızda BRCA1 ile SK olgularının 3 tanesinde skor 1 nükleer pozitiflik belirlendi. Bu 3 olgu FIGO'ya göre evre 3 idi. Diğer 82 vakada nükleer boyanma görmedik. Pozitif boyanan olgu sayımız sınırlı olduğundan BRCA1 ekspresyonunu prognostik faktörler ile ilişkisini istatikselsel olarak kıyaslayamadık. Kullandığımız antikor BRCA1'in N-terminal ucuna etkili Abcam firmasının MS13 klon numarasına sahip antikoruydu. Seçtiğimiz antikor klonunun bunda etkisi olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda BRCA1'in nükleer boyanma yaygınlığı yanı sıra sitoplazmik boyanma yaygınlık ve yoğunluğuda değerlendirilmiştir. Tüm gruplarda sitoplazmik yaygınlığı 37 olguda skor 0, 36 olguda skor 1, 12 olguda skor 2 olarak belirledik. SK grubunda BRCA1'in sitoplazmik ekspresyonu ile OS arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulduk ve skor 1 olan hastaların skor 2 olanlara göre daha uzun OS'a sahip olduğunu saptadık. BRCA1'in sitoplazmik ekspresyonu ile PFS arasında da istatikselsel



olarak anlamlı bir fark bulduk ve skor 1 olan hastaların skor 0 ve skor 2 olanlara göre daha uzun PFS'a sahip olduğunu gördük. Literatürde BRCA1'in sitoplazmik ekspresyonunun metastatik transformasyonu gösterdiğini savunan yayınlar vardır. ancak biz metastaz ile BRCA1'in sitoplazmik ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Literatürde BRCA1'in sitoplazmik ekspresyonunu bilinen prognostik parametreler ile karşılaştıran bir yayına ulaşamadık.

BRCA1 ile sitoplazmik boyanan 48 olgu boyanma yoğunluklarına göre değerlendirildiğinde; 38 olgu 1+, 8 olgu 2+, 2 olgu 3+ olarak yorumlandı. Şiddetli derecede boyanan olgu sayımız sınırlı olduğundan istatistiksel olarak sitoplazmik boyanma yoğunluğunu prognostik faktörler ile kıyaslayamadık. Literatürde sitoplazmik boyanma yoğunluğunda prognostik önemini vurgulayan yayına ulaşamadık.

Arşivimizde 2002-2012 yılları arasında 1 TCC olgusu mevcut idi. Bu olgu çalışmamızda kullandığımız hiçbir antikör ile pozitif boyanma göstermedi; tek olgu olduğu için de istatistiksel çalışmaya dahil edilemedi.

Patogenezlerine göre olgularımızın 30 tanesi tip 1 tümör, 55 tanesi tip 2 tümör morfolojisinde idi. Tip 1 ve 2 tümörler arasında ÖR-%, PR-% ve p53-% değişkenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptadık. Ortanca değerlere göre tip 2 tümörlerin ÖR, PR ve p53'ü daha fazla eksprese ettiklerini gördük. Literatür bilgilerine göre Tp53 mutasyonu en fazla SK'larda görülmektedir; yüksek dereceli SK'ların %75'inden fazlasında Tp53 mutasyonu mevcuttur. Yine SK'larda MK ve BHK'lara göre hormon reseptör ekspresyonu daha fazladır. Patogenez gruplarında bulduğumuz bu bulgular literatür bilgileri ile koreleydi.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Öncelikle olgu sayımız fazla değildi ve olgular sayısal olarak gruplara göre heterojen bir dağılım (51 SK, 7 BHK, 11 EAK, 10 MK, 1 TCC, 5 UK) göstermekteydi. SK dışı gruplarda olgu sayısı sınırlı olduğu için bu gruplarda istatistiksel analiz yapamadık. BRCA1 antikoru ile nükleer boyanma açısından olumlu sonuçlar elde edemedik. Literatürde BRCA1'in nükleer pozitifliğinin prognostik öneminin olduğu ile ilgili yayınlar vardır, sitoplazmik ekspresyon pozitifliğinin prognostik önemine ait yayına ulaşamadık.

Sonuç olarak epitelyal over kanserleri kadın genital sisteminin 2. en sık görülen tümörü olup ön ölümcül jinekolojik kanserleridir. Bu hastaların prognozlarını ve kemoterapi yanıtlarını önceden belirleyebilmek için yapılan çalışmalar sürmektedir. Over kanserlerde ÖR, PR, C-erb B2, p53 ve BRCA1'in hastaların prognozları ve tedavileri üzerinde etkileri bildirildiğinden bunu destekleyebilmek için her bir tümör tipinde daha çok olgunun bulunduğu geniş serilerle yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- 1- Çalışmamızın esas amacı en ölümcül jinekolojik kanser olan epiteliyal over kanserlerinde ÖR, PR, C-erb B2, p53 ve BRCA1'in ekspresyonunu ve prognostik önemini belirlemektir.
- 2- Ellibir tanesi SK, 11 tanesi EAK, 10 tanesi MK, 7 tanesi BHK, 5 tanesi UK ve 1 tanesi TCC olmak üzere toplam 85 olgu çalışma kapsamına alınmıştır.
- 3- ÖR ile SK grubunda %84.3, EAK grubunda %81.8, UK grubunda %60 olguda pozitif nükleer boyanma saptandı. MK, BHK ve TCC olgularında ÖR ile boyanma olmadı.
- 4- PR ile SK grubunda %76.4, EAK grubunda %90.9, UK grubunda %40 olguda pozitif nükleer boyanma saptandı. MK, BHK ve TCC olgularında PR ile boyanma olmadı.
- 5- SK grubunda olguların hepsi p53 ile pozitif nükleer boyanma gösterdi. EAK grubunda olguların %54.5'inde, MK grubunda %40'ında, BHK grubunda %57.1'inde ve UK grubunda %60'ında p53 ile pozitif nükleer boyanma saptadık.
- 6- Üç SK olgusunda C-erb B2 ile pozitiflik saptadık. Bu 3 olgunun 2 tanesi skor 2, 1 tanesi skor 3 idi. Skor 2 olarak belirlenen olgular FIGO'ya göre evre 2, skor 3 olarak belirlenen olgu ise FIGO'ya göre evre 3 idi.
- 7- BRCA1 ile SK olgularının 3 tanesinde nükleer pozitiflik saptadık ve olguların hepsinde skor 1 olarak belirlendi. Bu 3 olgu FIGO'ya göre evre 3 idi.
- 8- BRCA1'in sitoplazmik boyanma yaygınlığına bakıldığında tüm gruplarda 37 olguda skor 0, 36 olguda skor 1, 12 olguda skor 2 olarak belirlendi.
- 9- BRCA1 ile sitoplazmik boyanan 48 olgu boyanma yoğunluklarına göre değerlendirildiğinde 38 olgu 1+, 8 olgu 2+, 2 olgu 3+ olarak değerlendirildi.
- 10- SK grubunda ÖR-% değişkeni ile tubaya metastaz arasında anlamlı bir ilişki bulduk; tubaya metastaz olan olgularda ÖR ekspresyonu daha fazlaydı. Ancak bu fazla ekspresyonun, prognostik önemi gösteren parametreler ile istatistiksel anlamlı ilişkisinin saptanamaması nedeniyle tesadüfi bir sonuç olabileceğini düşündük.

**11-** SK grubunda PR-% ekspresyonunu ile yaş arasında anlamlı ilişki saptadık; yaş arttıkça PR ekspresyonu azalmaktaydı. Over kanserlerinde yaş prognostik bir faktördür. Bu sonuç, over kanserlerinde PR'nin prognostik önemi olabileceğini göstermektedir.

**12-** SK grubunda p53-% değişkeni ile PFS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk; p53 ekspresyonu arttıkça PFS kısaltılmaktaydı. Bu sonuç, over kanserlerinde p53'ün prognostik önemi olabileceğini göstermektedir.

**13-** Seksen beş olgunun 3 tanesinde C-erb B2 ile pozitiflik saptadık. Bu gözlem C-erb B2 geninin over kanserlerinde biyolojik öneminin olmayabileceğini akla getirmektedir.

**14-** BRCA1 ile kontrol meme dokusunda nükleer boyanma elde edemedik. SK grubunda 3 olguda fokal nükleer boyanma mevcuttu. Seçtiğimiz antikör klonunun bunda etkisi olabileceğini düşündük.

**15-** SK grubunda BRCA1'in sitoplazmik ekspresyonu ile OS ve PFS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulduk.

**16-** Tip 1 ve 2 tümörler arasında ÖR-%, PR-% ve p53-% değişkenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptadık.

**17-** Literatürde ÖR, PR ve p53'ün over kanserlerindeki prognostik önemi ile ilgili daha fazla yayın ve güvenilir bilgi mevcuttur; C-erb B2 ve BRCA1 ile ilgili veri ise hem daha azdır hem de önemi belirsizdir. Biz de çalışmamızda literatüre uyacak şekilde PR ve p53'ün over kanserlerindeki prognostik önemini gösterebildik.

**18-** Over kanserlerinde ÖR, PR, C-erb B2, p53 ve BRCA1'in hastaların prognozları ve tedavileri üzerinde etkileri bildirildiğinden bunu destekleyebilmek için her bir tümör tipinde daha çok olgunun bulunduğu geniş serilerle yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- 1-Boyle P, Levin B (eds) World cancer report 2008. World Health Organization, Lyon.
- 2-Seidmann JD, Cho KR, Ronnett BM, Kurman RJ. Surface Epithelial Tumors of the Ovary. Kurman R (eds). Pathology of the Female Genital Tract, 6th edition. New York, Springer-Verlag, 2011:680-773.
- 3-Chan KJ, Tian C, Monk BJ et al. Prognostic Factors for High-Risk Early Stage Epithelial Ovarian Cancer. Cancer 2008;15;112(10):2202-10.
- 4-Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, Jacobson JS, Hershman D, Neugut AL. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. Cancer 2005;103(11):2241-2251.
- 5-Harris L, Fritsche H, Mennel R et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol 2007;25(33):5287-5312.
- 6-Weberpals JI, Tu D, Squire JA, et al. Breast cancer 1 (BRCA1) protein expression as a prognostic marker in sporadic epithelial ovarian carcinoma: an NCIC CTG OV.16 correlative study. Ann Oncol 2011;22(11):2403-10.
- 7-Skírnisdóttir I, Sorbe B, Seidal T. Prognostic impact of concomitant p53 and PTEN on outcome in early stage (FIGO I-II) epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2011;21(6):1024-31.
- 8-Clement PB. Histology of the Ovary. Histology for Pathologists. Editors: Mills, Stacey E. 3rd ed, Lippincott-Raven Publishers, Charlottesville, Virginia, 2007:1063-1090.
- 9-Clement PB. Nonneoplastic Lesions of the Ovary. Kurman R (eds). Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th edition. New York, Springer-Verlag, 2011:580-619.
- 10-McLean JM. Embryology and anatomy of the ovaries. Fox H, Wells M (eds), Haines Taylor. Obstetrical and Gynaecological Pathology, 5th edition, Spain. Elsevier Science 2003;1:635-661.

- 11-Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Female reproductive system. *Histology A Text and Atlas with Cell and Molecular Biology*. 4th edition. Philadelphia, PA, 2003;726-741.
- 12-Surveillance, Epidemiology and Results (SEER). [http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html?statfacts\\_page=ovary.html&x=15&y=17](http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html?statfacts_page=ovary.html&x=15&y=17). Accessed 01.04.2014.
- 13-Prat J, Ribe A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol* 2005;36:861-870.
- 14-Russo A, Calo V, Bruno L et al. Hereditary ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69:28-44.
- 15-Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
- 16-Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25:1329-1333.
- 17-Werness BA, Ramus SJ, DiCioccio RA et al. Histopathology, FIGO stage, and BRCA mutation status of ovarian cancers from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:29-34.
- 18-Malender S, Rambech E. The contribution of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome to the development of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;101(2):238-43.
- 19-Kerlikowske K, Brown JS, Grady DG. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? *Obstet Gynecol* 1992;80(4):700-707.
- 20-Riman T, Persson I, Nilsson S. Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence. *Clin Endocrinol* 1998;49:695-707.
- 21-Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 US case-control studies. *Am J Epidemiol* 1992;136:1184-1203.

- 22-Purdie D, Gren A, Bain C. Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer: an Australian case-control study. *Int J Cancer* 1995;62:678-684.
- 23-Holscshneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3-10.
- 24-Furuya M, Suyama T, Usui H et al. Up-regulation of CXC chemokines and their receptors: implications for proinflammatory microenvironments of ovarian carcinomas and endometriosis. *Hum Pathol* 2007;38:1676–1687.
- 25-Seidman JD, Sherman ME, Bell KA et al. Salpingitis, salpingoliths and serous tumors of the ovaries: is there a connection? *Int J Gynecol Pathol* 2002;21:101-107.
- 26-Heller DS, Gordon RE, Westhoff C, Gerber S. Asbestos exposure and ovarian fiber burden. *Am J Ind Med* 1996;29(5):435-439.
- 27-Pan SY, Ugnat A, Mao Y, When SW, Johnson KC. Association of cigarette smoking with the risk of ovarian cancer *Int J Cancer* 2004;111:124-130.
- 28-Kurian AW, Balise RR, Histologic type of epithelial ovarian cancer, have they different risk factors *Gynecol Oncol* 2005;96(2):520-30.
- 29-Moysich KB, Mettlin C, Piver MS, Natarajan N, Menezes RJ, Swede H. Regular Use of Analgesic Drugs and Ovarian Cancer Risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers&Prevention* 2001;10:903-906.
- 30-Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS et al. A Case-Control Study of Analgesic Use and Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers&Prevention* 2000;9:933-937.
- 31-Singer G, Kurman RJ. Diverse tumorigenic pathways in ovarian serous carcinoma. *Am J Pathol* 2002;160(4):1223-8.
- 32-Grisham RN, Iyer G, Garg K et al. BRAF Mutation is Associated With Early Stage Disease and Improved Outcome in Patients With Low Grade Serous Ovarian Cancer. *Cancer* 2013;119(3):548-54.
- 33-Bösmüller H, Fischer A, Pham DL et al. Detection of the BRAFV600E mutation in serous ovarian tumors. *Hum Pathol* 2013;44(3):329-35.

- 34-Leitao MM, Soslow RA, Baergen RN et al. Mutation and expression of the TP53 gene in early stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;93:301-306.
- 35-Nnene IO, Nieto JJ, Crow JC et al. Cell cycle and apoptotic proteins in relation to ovarian epithelial morphology. *Gynecol Oncol* 2004;92:247-251.
- 36-Heller DS, Murphy P, Westhoff C. Are germinal inclusion cysts markers of ovulation? *Gynecol Oncol* 2005;96:496-499.
- 37-Yoshikawa H, Jimbo H, Okada S et al. Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50(Suppl 1):11-17.
- 38-Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2001;98(2):212-217.
- 39-Barber HR, Graber EA. The PMPO syndrome (postmenopausal palpable ovary syndrome). *Obstet Gynecol* 1971;38(6):921-923.
- 40-Mutch DG, Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133(3):401-4.
- 41-McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011;43(5):420-432.
- 42-McCluggage WG. My approach to and thoughts on the typing of ovarian carcinomas. *J Clin Pathol* 2008;61:152-163.
- 43-Tabrizi AD, Kalloger SE, Kobel M et al. Primary ovarian mucinous carcinoma of intestinal type: significance of pattern of invasion and immunohistochemical expression profile in a series of 31 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29:99-107.
- 44-Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M et al. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:41-44.
- 45-Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2003;27:985-993.



- 46-Yemelyanova AV, Vang R, Judson K et al. Distinction of primary and metastatic mucinous tumors involving the ovary: analysis of size and laterality data by primary site with reevaluation of an algorithm for tumor classification. *Am J Surg Pathol* 2008;32:128-138.
- 47-Storey DJ, Rush R, Stewart M et al. Endometrioid epithelial ovarian cancer: 20 years of prospectively collected data from a single center. *Cancer* 2008;112:2211-2220.
- 48-Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the breast and female Genital Organs, Lyon, 2003;114-145.
- 49-Ellenson LH, Ronnett BM, Soslow RA, Zaino RJ, Kurman RJ. Endometrial Carcinoma. Kurman R (eds). *Pathology of the Female Genital Tract*, 6th edition. New York, Springer-Verlag, 2011;394-441.
- 50-Tan DSP, Kaye S. Ovarian clear cell adenocarcinoma: a continuing enigma. *J Clin Pathol* 2007;60:355–360.
- 51-DeLair D, Oliva E, Köbel M, Macias A, Gilks CB, Soslow RA. Morphologic spectrum of immunohistochemically characterized clear cell carcinoma of the ovary: a study of 155 cases. *Am J Surg Pathol* 2011;35(1):36-44.
- 52-Veras E, Mao T-L, Ayhan A et al. Cystic and adenofibromatous clear cell carcinomas of the ovary: distinctive tumors that differ in their pathogenesis and behavior: a clinicopathologic analysis of 122 cases. *Am J Surg Pathol* 2009;33:844-853.
- 53-Highlander B, Repasky E, Shrikant P et al. Expression of Wilm's tumor gene (WT1) in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;101:12-17.
- 54-Eisenkop SM, Spirtos NM, Lin W-CM. "Optimal" cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer: a commentary. *Gynecol Oncol* 2006;103:329-335.
- 55-Chan JK, Teoh D, Hu JM et al. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecol Oncol* 2008;109:370-376.

56-Obermair A, Fuller A, Lopez-Varela E et al. A new prognostic model for FIGO stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:607-611.

57-Karlan BY., Markman MA., Eifel PJ. Ovarian Cancer, Peritoneal Carcinoma, and Fallopian Tube Carcinoma. In DeVita VT, Hellman S.,Rosenberg SA.(eds): *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Willins, 2005;1394-1398.

58-Jensen EV, Jordan VC. The estrogen receptor: a model for molecular medicine. *Clin Cancer Res* 2003;9(6):1980-1989.

59-Bjornstorm L, Sjoberg M. Mechanisms of estrogen receptor signaling: Convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. *Mol Endocrinol* 2005;19:833-842.

60-Çalıkapan M. Meme kanserinde prognostik faktorlerin hastanemiz olgu serisindeki sağkalıma etkisi. *Uzmanlık tezi, İstanbul, 2004.*

61-Leong SYA, Cooper K, Leong WMJF. *Manual of Diagnostic Antibodies for Immunohistology*. London: Oxford University Pres. 1999;163-164, 283-284.

62-Neşe N, Yıldız S, Ovalı G, Isısağ A. Plevranın dev soliter fibröz tümörü ve immunohistokimyasal profili. *Turk Pat Derg* 2009;25 (3):126-131.

63-Zaluodek CJ, Hendricson MR, Soslow R. Mesenchymal Tumors of the Uterus. Kurman R (editor). *Pathology of the Female Genital Tract*, 6th edition. New York, Springer-Verlag, 2011:455-516.

64-Sieh W, Köbel M, Longacre TA et al. Associations between hormone receptor expressin and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *Lancet Oncol* 2013;14(9):853-62.

65-Hogdall EVS, Christensen L, Hogdall CS et al. Prognostic value of estrogen receptor and progesterone receptor tumor expression in Danish ovarian cancer patients: from the 'MALOVA' ovarian cancer study. *Oncol Rep* 2007;18(5):1051-9.

66-Tangjitgamol S, Ramirez PT, Sun CC et al. Expression of HER-2/neu, epidermal growth factor receptor,vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2, estrogen receptor,and progesterone receptor in small cell and large cell

neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic and prognostic study. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:646-656.

67-Slamon DJ, Clark GM, Wong SG. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/ neu oncogene. *Science* 1987;235:177-182.

68-Rosty C, Couturier JR, Salomon AV et al. Overexpression/amplification of HER-2/neu is uncommon in invasive carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2003;23:13–17.

69-Freed-Pastor WA, Prives C. Mutant p53: one name, many proteins. *Genes&development* 2012;26:1268-1286.

70-Online Mendelian Inheritance in Man OM-NIOM, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). Tumor protein p53; TP53. 2013.

71-Ringshausen I, O'Shea CC, Finch AJ, Swigart LB, Evan GI. Mdm2 is critically and continuously required to suppress lethal p53 activity in vivo. *Cancer Cell* 2006;10:501-514.

72-Soussi T. TP53 mutations in human cancer: database reassessment and prospects for the next decade. *Advances in cancer research* 2011;110:107-39.

73-Gannon JV, Greaves R, Iggo R, Lane DP. Activating mutations in p53 produce a common conformational effect. A monoclonal antibody specific for the mutant form. *EMBO J* 1990;9:1595-1602.

74-Kashima K et al. Screening of BRCA1 mutation using immunohistochemical staining with C-terminal and N-terminal antibodies in familial ovarian cancers. *Jpn. J. Cancer* 2000;91:399-409.

75-Tuncel T. Meme Kanserli Olgularda BRCA1 ve BRCA2 Genlerindeki Duplikasyon ve Delesyonların MLPA Tekniği İle İncelenmesi (tez). Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2010.

76-Vaz FH, Machado PM, Brandao RD et al. Familial Breast/Ovarian Cancer and BRCA1/2 Genetic Screening: The Role of Immunohistochemistry as an Additional

Method in the Selection of Patients. *Journal of Histochemistry&Cytochemistry* 2007;55(11):1105-1113.

77-Elizabeth M, Hammond H, Hayes DF. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010;5(3):185-187.

78-Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(1):18-43.

79-Nomura H, Tsuda H, Susumu N, et al. Lymph nod metastasis an grossly apparent stage 1 and 2 epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20: 341-5.

80-Liu JF, Hirsch MS, Lee H, Matulonis UA. Prognosis and hormone receptor status in older and younger patients with advanced-stage papillary serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;115(3):401-6.

81-Lindgren PR, Cajander S, Bäckström T, Gustafsson JA, Mäkelä S, Olofsson JI. Estrogen and progesterone receptors in ovarian epithelial tumors. *Mol Cell Endocrinol* 2004;221(1-2):97-104.

82-Fujimura M, Hidaka T, Kataoka K et al. .Absence of estrogen receptor-alpha expression in human ovarian clear cell adenocarcinoma compared with ovarian serous, endometrioid, and mucinous adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2001;25(5):667-72.

83-Brachova P, Thiel KW, Leslie KK. The Consequence of Oncomorphic TP53 Mutations in Ovarian Cancer. *Int. J. Mol Sci.* 2013;14(9):19257-75

84-DiCioccio RA, Werness BA, Peng R, Allen HJ, Piver MS. Correlation of TP53 mutations and p53 expression in ovarian tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;105(2):93-102.

85-Lee YK, Park NH. Prognostic value and clinicopathological significance of p53 and PTEN in epithelial ovarian cancers. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):475-80.

86-Angela Reles, Wen H. Wen, Annette Schmider, et al. Correlation of p53 Mutations with Resistance to Platinum-based Chemotherapy and Shortened Survival in Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:2984-2997.

87-Prefumo F, Venturini PL, Fulcheri E. Analysis of p53 and c-erbB-2 expression in ovarian endometrioid carcinomas arising in endometriosis. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22(1):83-8.

88-Ho ES, Lai CR, Hsieh YT. p53 mutation is infrequent in clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2001;80(2):189-93.

89-Okuda T, Otsuka J, Sekizawa A. p53 mutations and overexpression affect prognosis of ovarian endometrioid cancer but not clear cell cancer. *Gynecol Oncol* 2003;88(3):318-25.

90-Rechsteiner M, Zimmermann AK, Wild PJ et al. TP53 mutations are common in all subtypes of epithelial ovarian cancer and occur concomitantly with KRAS mutations in the mucinous type. *Experimental and Molecular Pathology* 2013;95:235-241.

91-Hogdall EVS, Christensen L, Kjaer SK et al. Distribution of HER-2 Overexpression in Ovarian Carcinoma Tissue and Its Prognostic Value in Patients with Ovarian Carcinoma. *Cancer* 2003;98(1):66-73.

92-Berchuck A, Kamel A, Whitaker R, et al. Overexpression of HER-2/neu is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1990;50:4087-4091.

93-Haldane JS, Hird V, Hughes CM, Gullick WJ. c-erbB-2 oncogene expression in ovarian cancer. *J Pathol* 1990;162:231-237.

94-Rubin SC, Finstad CL, Federici MG, Scheiner L, Lloyd KO, Hoskins WJ. Prevalence and significance of HER-2/neu expression in early epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1994;73:1456-1459.

95-Buller RE, Anderson B, Connor JP, Robinson R. Familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;51:160-166.

96-Broet SC, Bessard AC, Tourmeau AL et al. HER-2 overexpression is an independent marker of poor prognosis of advanced primary ovarian carcinoma: a multicenter study of the GINECO group. *Annals of Oncology* 2004;15:104-112.

97-Lee CH, Huntsman DG, Cheang MC et al. Assessment of Her-1, Her-2, And Her-3 expression and Her-2 amplification in advanced stage ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24(2):147-52.

98-McAlpine JN, Wiegand KC, Vang R et al. HER2 overexpression and amplification is present in a subset of ovarian mucinous carcinomas and can be targeted with trastuzumab therapy. *BMC Cancer* 2009;10:433.

99-Thrall M, Gallion HH, Kryscio R, Kapali M, Armstrong DK, DeLoia JA. BRCA1 expression in a large series of sporadic ovarian carcinomas: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(1):66-71.

100-Ticha I, Kleibl Z, Stribrna J et al. Screening for genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2 genes in Czech high-risk breast/ovarian cancer patients: high proportion of population specific alterations in BRCA1 gene. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124(2):337-47.

101-Lesnock JL, Darcy KM, Tian C, et al. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study. *Br J Cancer* 2013;108(6):1231-7.

102-Garg K, Levine DA, Olvera N et al. BRCA1 immunohistochemistry in a molecularly characterized cohort of ovarian high-grade serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2013;37(1):138-46.

103-Zhihui F, Lisa K, Junran Z et al. DNA Damage Induces p53-dependent BRCA1 Nuclear Eksport. *J.Biol.Chem* 2004;279:28574-28584.

104-Wilson CA, Ramos L, Villaseñor MR et al. Anders KH Localization of human BRCA1 and its loss in high-grade, non-inherited breast carcinomas. *Nat Genet* 1999;21(2):236-40.

105-Chen Y, Chen CF, Riley DJ et al. Aberrant subcellular localization of BRCA1 in breast cancer. *Science* 1995;270(5237):789-91.

106-Al-Mulla F, Abdulrahman M, Varadharaj G et al. BRCA1 Gene Expression in Breast Cancer: A Correlative Study between Real-time RT-PCR and Immunohistochemistry. *Journal of Histochemistry&Cytochemistry* 2005;53(5):621-629.

107-Cuiju W, Akiko H, Tsutomu I. Ekspression of BRCA1 protein in benign, borderline, and malignant epithelial ovarian neoplasms and its relationship to methylation and allelic loss of the BRCA1 gene. *Journal of Pathology* 2004;202:215-223.

108-Swisher EM, Sakai W, Karlan BY, Wurz K, Urban N, Taniguchi T. Secondary BRCA1 mutations in BRCA1-mutated ovarian carcinomas with platinum resistance. *Cancer Res* 2008;15;68(8):2581-6.

109-Sirisabya N, Manchana T, Termrungreunglert W, Triratanachat S, Charuruks N, Tresukosol D. Prevalence of BRCA1 expression in epithelial ovarian cancer: immunohistochemical study. *J Med Assoc Thai* 2007;90(1):9-14.

## KISALTMALAR

OS: Ortalama Sağkalım

PFS: Progresyonsuz Sağkalım

HNPCC: Herediter Non-Polipozis Kolon Kanseri

MMMT: Malign Mikst Mllerien Tümör

FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

DS: Dünya Sağlık rgt

SK: Serz Karsinom

MK: Müsinöz Karsinom

EAK: Endometrioid Adenokarsinom

BHK: Berrak Hücreli Karsinom

TCC: Transizyonel Hücreli Karsinom

UK: Undiferansiye Karsinom

R: strojen Reseptörü

PR: Progesteron Reseptörü

HK: İmmnhistokimya

H+E: Hematoksilen Eozin

ASCO/CAP: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists

MALOVA: Malignant Ovarian Cancer Study

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

FISH: Floresan İn Situ Hibridizasyon



## ŞEKİLLER, RESİMLER ve GRAFİKLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekiller:</b>	
<b>Şekil-1:</b> Tip 1 tümörlerin tümorojenik yolaklarının şematik gösterimi	17
<b>Şekil-2:</b> Yüksek dereceli seröz karsinomun öncül lezyonlarının şematik gösterimi	19
<b>Şekil-3:</b> Ovaryan yüzey epiteli inklüzyonlarının fimbrial epitelden köken aldığı teorisinin şematik gösterimi	21
<b>Resimler:</b>	
<b>Resim-1:</b> SK olgusunda ÖR ile %65 pozitif nükleer boyanma (ÖR, x200)	49
<b>Resim-2:</b> EAK olgusunda ÖR ile %90 pozitif nükleer boyanma (ÖR, x200)	49
<b>Resim-3:</b> UK olgusunda ÖR ile %60 pozitif nükleer boyanma (ÖR, x200)	50
<b>Resim-4:</b> SK olgusunda PR ile %95 pozitif nükleer boyanma (PR, x400)	50
<b>Resim-5:</b> EAK olgusunda PR ile %99 pozitif nükleer boyanma (PR, x400)	51
<b>Resim-6:</b> UK olgusunda PR ile %60 pozitif nükleer boyanma (PR, x200)	51
<b>Resim-7:</b> SK olgusunda P53 ile %95 pozitif nükleer boyanma (p53, x200)	52
<b>Resim-8:</b> EAK olgusunda P53 ile %5 pozitif nükleer boyanma (p53, x200)	52
<b>Resim-9:</b> MK olgusunda p53 ile %30 pozitif nükleer boyanma (p53, x200)	53
<b>Resim-10:</b> UK olgusunda p53 ile %96 pozitif nükleer boyanma (p53, x200)	53
<b>Resim-11:</b> SK olgusunda C-erb B2 ile 2+ membranöz boyanma (C-erb B2, x200)	54

<b>Resim-12:</b> SK olgusunda C-erb B2 ile 3+ membranöz boyanma (C-erb B2, x400)	54
<b>Resim-13:</b> Kontrol olarak kullanılan normal meme dokusunda BRCA1 ile sitoplazmik boyanma (BRCA1, x200)	55
<b>Resim-14:</b> SK olgusunda BRCA1 ile fokal nükleer boyanma (BRCA1, x400)	55
<b>Resim-15:</b> EAK olgusunda BRCA1 ile 2+ şiddetinde sitoplazmik boyanma (BRCA1, x200)	56
<b>Resim-16:</b> SK olgusunda BRCA1 ile 2+ şiddetinde sitoplazmik boyanma	56
<b>Resim-17:</b> SK olgusunda BRCA1 ile 3+ şiddetinde sitoplazmik boyanma (BRCA1, x200)	57
<b>Grafikler:</b>	
<b>Grafik-1:</b> SK grubunda evre gözetilmeksizin OS analizi	42
<b>Grafik-2:</b> SK grubunda evre göz önüne alınarak yapılan OS analizi	42
<b>Grafik-3:</b> SK grubunda evre gözetilmeksizin PFS analizi	43
<b>Grafik-4:</b> SK grubunda evre göz önüne alınarak yapılan OS analizi	43

## TABLolar DİZİNİ

	Sayfa no
<b>Tablo-1:</b> Over kanserleri için risk faktörleri	16
<b>Tablo-2:</b> Tip 1 over tümörlerinde öncül lezyonlar ve moleküler genetik değişiklikler	18
<b>Tablo-3:</b> Tip 2 over tümörlerinde öncül lezyonlar ve moleküler genetik değişiklikler	20
<b>Tablo-4:</b> Over kanseri FIGO evrelemesi	24
<b>Tablo-5:</b> Tümörlere ait histopatolojik bulgular	40
<b>Tablo-6:</b> Tümörlerin histolojik tiplerine göre evre dağılımı	40
<b>Tablo-7:</b> Histolojik gruplara göre hastaların OS'lerinin ortalama ve min-max. değerleri	41
<b>Tablo-8:</b> Histolojik gruplara göre hastaların PFS'lerinin ortanca ve min-max. değerleri	41
<b>Tablo-9:</b> ÖR, PR ve p53'ün histolojik gruplara göre min-max. ve ortanca değerleri	45
<b>Tablo-10:</b> Histolojik gruplara göre C-erb B2 ile pozitif boyanan olguların dağılımı	46
<b>Tablo-11:</b> BRCA1'in histolojik gruplara göre nükleer boyanma yaygınlığı	46
<b>Tablo-12:</b> BRCA1'in histolojik gruplara göre sitoplazmik boyanma yaygınlığı	47

**Tablo-13:** BRCA1'in histolojik gruplara göre sitoplazmik

boyanma yoğunluğu 48

**Tablo-14:** ÖR, PR ve p53'ün patogenez gruplarına göre min-max.

ve ortanca değerleri 48