



T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**OVERİN YÜZEY EPİTELYAL-STROMAL TÜMÖRLERİNDE  
TP53, P21, P27, NM23 ve KI-67  
EKSPRESYONU**

**(Güncel Görüşler Işığında, Overin Malign, “Borderline” ve Benign  
Yüzey Epitelyal-Stromal Tümörlerinin,  
Non-Tümöral Over Epiteli ile Karşılaştırmalı,  
Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi)**

**Dr. Deniz FİLİNTE**

**Bilim Uzmanlığı**

**2008**



T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**OVERİN YÜZEY EPİTELYAL-STROMAL TÜMÖRLERİNDE  
TP53, P21, P27, NM23 ve KI-67  
EKSPRESYONU**

**(Güncel Görüşler Işığında, Overin Malign, “Borderline” ve Benign  
Yüzey Epitelyal-Stromal Tümörlerinin,  
Non-Tümöral Over Epiteli ile Karşılaştırmalı,  
Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi)**

**Dr. Deniz FİLİNTE**

**Bilim Uzmanlığı**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sevgiye KAÇAR ÖZKARA**

**Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Kürşat YILDIZ**

**Etik Kurul Onayı: 06. 04. 2006 (ön onay), İAEK: 6/5, proje no: 2006/37**

**06. 05. 2008 (son onay), karar no: 8115**

**Bu tez çalışması, Kocaeli Üniversitesi Rektörlüğü, Bilimsel Araştırmalar Yönetim Kurulu 20. 06. 2006 tarihli kararı (proje no:38) ile desteklenmiştir.**

**2008**

## ÖNSÖZ

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda geçirdiğim dört yıl, altı aylık uzmanlık eğitimim, bana hayat hakkında birçok şey öğretti, buna katkısı olan herkese teşekkür ederim.*

*Bu uzun çalışmada benimle deneyimlerini paylaşan, yol gösteren, destek olan ve her şeyden önemlisi bana değer verdiğini her fırsatta hissettiren Sn. Doç. Dr. Sevgiye Kaçar Özkara'ya kalbi kadar güzel bir yaşam dilerim.*

*Bilimin topraklarına yeni fidanlar diken ve onları, dalları gökyüzüne ulaştın diye **sabır ve özveriyle** besleyenlere; bir mum ışığı iken, cehaletin yarattığı karanlığı dağıtacak bir aydınlık yaratarak, şükran borcumu ödeyebilirim.*

*Ve son söz olarak;*

*“Bu akli ve ruhu olgun kişi, insandan anlıyordu, benimle dost oldu. Dostum olmayanlara tek cevabım budur.”*

*Dr. Deniz FİLİNTE  
Kocaeli, Mayıs 2008*

# İÇİNDEKİLER DİZİNİ

sayfa no.

i.	ÖNSÖZ	
ii.	İÇİNDEKİLER DİZİNİ	
iii.	ŞEKİLLER DİZİNİ	
iv.	TABLolar DİZİNİ	
v.	KISALTMALAR DİZİNİ	
1.	AMAÇ VE KAPSAM	1
2.	GENEL BİLGİLER	4
2.1.	Overin Yüzey Epitelinin Embriyolojik, Fizyolojik ve Neoplastik Özellikleri	4
2.1.1.	Embriyolojik Gelişimde Overin Yüzey Epiteli	4
2.1.2.	Erişkinlerde Overin Yüzey Epitelinin Yapısı	5
2.1.3.	Overin Yüzey Epitelinin Fonksiyonları	8
2.1.4.	Overin Yüzey Epitelinde Diferansiyasyon	8
2.1.5.	Overin Yüzey Epitelinde Neoplastik değişim	8
2.2.	Overin Yüzey Epitelyal-Stromal Tümörlerinin Etyopatogenezi	10
2.2.1.	Genetik Etkilenim	10
2.2.2.	Over Epitelinde Karsinogenez	11
2.3.	Overin Yüzey Epitelyal-Stromal Tümörlerinin DSÖ'ne Göre Histopatolojik Sınıflaması	13
2.4.	Overin Yüzey Epitelyal–Stromal Tümörlerinin FIGO ve TNM Evrelemesi	15
2.5.	Hücre Döngüsü Ve Malign Transformasyon İle İlişkisi	17
2.5.1.	Hücre Döngüsünü Düzenleyici Proteinlerin Genel Özellikleri	18
2.6.	Çalışmada Kullanılan Belirteçlerin Özellikleri	20
2.6.1.	TP 53	20
2.6.2.	P21 (WAF1/CIP1)	23
2.6.3.	P27 (KIP 1)	23
2.6.4.	Nm23	24
2.6.5.	Ki-67	25
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1.	Olguların Klinikopatolojik Özellikleri	26

3.2.	İmmünohistokimyasal Boyama Tekniği	29
3.3.	İmmünoreaktivite sonuçlarının değerlendirilmesi	30
3.4.	İstatistiksel Değerlendirme	31
4.	<b>BULGULAR</b>	32
4.1.	TP53 İmmünoreaktivitesi İle İlgili Bulgularımız	33
4.1.1.	Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Over Tümörlerinde ve Non-Tümöral Over Epitelinde TP53 Ekspresyonu	33
4.1.2.	Malign Tümörlerin, Histopatolojik Subtip Gözetilmeksizin, TP53 Ekspresyonları ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi	34
4.1.3.	Malign Tümörlerin, Histopatolojik Subtiplerine Göre TP53 Ekspresyonları ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi	37
4.1.4.	Seröz ve Non-seröz Karsinomların TP53 Ekspresyonlarının Histomorfolojik Parametrelerle İlişkisi	38
4.2.	P21 İmmünoreaktivitesi İle İlgili Bulgularımız	41
4.2.1.	Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Over Tümörlerinde ve Non-Tümöral Over Epitelinde p21 Ekspresyonu	41
4.2.2.	Malign Tümörlerin, Histopatolojik Subtip Gözetilmeksizin, p21 Ekspresyonları ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi	42
4.2.3.	Malign Tümörlerin Histopatolojik Subtiplerine Göre p21 Ekspresyonları ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi	45
4.2.4.	Seröz ve Non-seröz Karsinomların p21 Ekspresyonlarının Histomorfolojik Parametrelerle İlişkisi	46
4.3.	P27 İmmünoreaktivitesi İle İlgili Bulgularımız	49
4.3.1.	Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Over Tümörlerinde ve Non-Tümöral Over Epitelinde p27 Ekspresyonu	49
4.3.2.	Malign Tümörlerin, Histopatolojik Subtip Gözetilmeksizin, p27 Ekspresyonları ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi	50
4.3.3.	Malign Tümörlerin Histopatolojik Subtiplerine Göre p27 Ekspresyonları ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi	53
4.3.4.	Seröz ve Non-seröz Karsinomların p27 Ekspresyonlarının Histomorfolojik Parametrelerle İlişkisi	54
4.4.	Nm23 İmmünoreaktivitesi İle İlgili Bulgularımız	57

4.4.1.	Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Over Tümörlerinde ve Non-Tümöral Over Epitelinde Ki-67 Ekspresyonu	57
4.4.2.	Malign Tümörlerin, Histopatolojik Subtip Gözetilmeksizin, Ki-67 Ekspresyonları ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi	58
4.4.3.	Malign Tümörlerin, Histopatolojik Subtiplerine Göre Ki-67 Ekspresyonları ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi	60
4.4.4.	Seröz ve Non-seröz Karsinomların Ki-67 Ekspresyonlarının Histomorfolojik Parametrelerle İlişkisi	61
4.5.	Ki-67 İmmunoreaktivitesi İle İlgili Bulgularımız	64
4.5.1.	Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Over Tümörlerinde ve Non-Tümöral Over Epitelinde nm23 Ekspresyonu	64
4.5.2.	Malign Tümörlerin, Histopatolojik Subtip Gözetilmeksizin, nm23 Ekspresyonları ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi	65
4.5.3.	Malign Tümörlerin Histopatolojik Subtiplerine Göre nm23 Ekspresyonları ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi	67
4.5.4.	Seröz ve Non-seröz Karsinomların nm23 Ekspresyonlarının Histomorfolojik Parametrelerle İlişkisi	68
4.6.	Malign Tümörlerde, Çalışılan Belirteçlerin (TP53, p21, p27, nm23 ve Ki-67) Ekspresyonunun, Farklı Prognostik Parametrelere Göre Birbiriyle İlişkisi	71
4.6.1.	Malign Tümörler Histopatolojik Subtipe Göre Değerlendirildiğinde	71
4.6.2.	Malign Tümörler, Diferansiyasyon Derecelerine (grade) Göre Değerlendirildiğinde	73
4.6.3.	Malign Tümörler, Lenf Nodu Tutulumuna Göre değerlendirildiğinde	74
4.6.4.	Malign Tümörler, Evrelerine Göre Değerlendirildiğinde	76
4.7.	Olgulardan Örnek Mikrofotografılar	79
5.	TARTIŞMA	98
5.1.	Overin Yüzey Epitelinde TP53 Ekspresyonu	100
5.1.1.	Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Over Tümörlerinde ve Non-Tümöral Over Epitelinde TP53 Ekspresyonu	100
5.1.2.	Malign Epitelyal Over Tümörlerinde TP53 Ekspresyonu ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi	102

5.1.3.	Malign Epitelyal Over Tümörlerinde TP53 Ekspresyonunun Prognostik ve Prediktif Değeri (Kemorezistans ile İlişkisi)	105
5.1.4.	Malign Tümörlerin TP53 Ekspresyonu ile Diğer Belirteçlerin İlişkisi	107
5.2.	Overin Yüzey Epitelinde p21 Ekspresyonu	110
5.2.1.	Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Over Tümörlerinde ve Non-Tümöral Over Epitelinde p21 Ekspresyonu	110
5.2.2.	Malign Epitelyal Over Tümörlerinde p21 Ekspresyonu ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi	111
5.2.3.	Malign Epitelyal Over Tümörlerinde p21 Ekspresyonunun Prognostik ve Prediktif Değeri	113
5.3.	Overin Yüzey Epitelinde p27 Ekspresyonu	118
5.3.1.	Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Over Tümörlerinde ve Non-Tümöral Over Epitelinde p27 Ekspresyonu	118
5.3.2.	Malign Epitelyal Over Tümörlerinde p27 Ekspresyonu ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi	119
5.3.3.	Malign Epitelyal Over Tümörlerinde p27 Ekspresyonunun Prognostik ve Prediktif Değeri	120
5.4.	Overin Yüzey Epitelinde nm23 Ekspresyonu	123
5.4.1.	Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Over Tümörlerinde ve Non-Tümöral Over Epitelinde nm23 Ekspresyonu	123
5.4.2.	Malign Epitelyal Over Tümörlerinde nm23 Ekspresyonu ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi	124
5.4.3.	Malign Epitelyal Over Tümörlerinde nm23 Ekspresyonunun Prognostik ve Prediktif Değeri	129
5.5.	Overin Yüzey Epitelinde Ki-67 Ekspresyonu	131
5.5.1.	Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Over Tümörlerinde ve Non-Tümöral Over Epitelinde Ki-67 Ekspresyonu	131
5.5.2.	Malign Epitelyal Over Tümörlerinde Ki-67 Ekspresyonu ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi	132
5.5.3.	Malign Epitelyal Over Tümörlerinde Ki-67 Ekspresyonunun Prognostik ve Prediktif Değeri	133
6.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	134

7.	ÖZET	135
8.	SUMMARY	138
9.	KAYNAKLAR	140
10.	EKLER	151
10.1.	Over Tümörlerinin DSÖ-2003 Sınıflaması	151
10.2.	Overin Yüzey Epitelyal-Stromal Tümörlerinin DSÖ'ne Göre Tanımları ve Tanı Kriterleri	156
10.3.	Overin Yüzey Epitelyal-Stromal Tümörlerinin Histopatolojik Özellikleri ve Ayırıcı Tanı Kriterleri	161
10.4.	Overin Yüzey Epitelyal – Stromal Tümörlerinin Derecelendirilmesi	173
10.5.	Overin Yüzey Epitelyal-Stromal Tümörlerinin Genetik Bulguları ve Etyopatogenez İle İlişkisi	180
10.6.	Overin Yüzey Epitelyal – Stromal Tümörlerinde Prognoz	185



## **SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ**

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

WHO : “World Health Organization”

FIGO : “Federation of International Gyneacologic Oncologists”

OYE : Overin yüzey epiteli

CDK : Siklin bağımlı kinaz

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	sayfa no.
Şekil 1: Overin yüzey epitelinde karsinogenez.....	7
Şekil 2: CDK inhibitörleri.....	19
Şekil 3: TP53 ve karsinogenez.....	22
Şekil 4: Seröz karsinomda TP53 ekspresyonu.....	80
Şekil 5: Seröz karsinomda TP53 ekspresyonu.....	80
Şekil 6: Seröz karsinomda TP53 ekspresyonu.....	81
Şekil 7: Seröz karsinomda TP53 ekspresyonu.....	81
Şekil 8: Müsinöz karsinomda TP53 ekspresyonu.....	82
Şekil 9: Müsinöz karsinomda TP53 ekspresyonu.....	82
Şekil 10: Az diferansiye karsinomda TP53 ekspresyonu.....	83
Şekil 11: Az diferansiye karsinomda TP53 ekspresyonu.....	83
Şekil 12: Seröz karsinomda p21 ekspresyonu.....	84
Şekil 13: Seröz karsinomda p21 ekspresyonu.....	84
Şekil 14: Müsinöz karsinomda p21 ekspresyonu.....	85
Şekil 15: Müsinöz karsinomda p21 ekspresyonu.....	85
Şekil 16: Endometrioid karsinomda p21 ekspresyonu.....	86
Şekil 17: Endometrioid karsinomda p21 ekspresyonu.....	86
Şekil 18: Seröz karsinomda p27 ekspresyonu.....	87
Şekil 19: Seröz karsinomda p27 ekspresyonu.....	87
Şekil 20: Seröz karsinomda p27 ekspresyonu.....	88
Şekil 21: Seröz karsinomda p27 ekspresyonu.....	88
Şekil 22: Müsinöz karsinomda p27 ekspresyonu.....	89
Şekil 23: Müsinöz karsinomda p27 ekspresyonu.....	89
Şekil 24: Az diferansiye karsinomda p27 ekspresyonu.....	90
Şekil 25: Az diferansiye karsinomda p27 ekspresyonu.....	90
Şekil 26: Seröz karsinomda nm23 ekspresyonu.....	91
Şekil 27: Seröz karsinomda nm23 ekspresyonu.....	91
Şekil 28: Seröz karsinomda Ki-67 ekspresyonu.....	92
Şekil 29: Seröz karsinomda Ki-67 ekspresyonu.....	92

## ŞEKİLLER DİZİNİ (Devamı)

	sayfa no.
Şekil 30: Seröz karsinomda Ki-67 ekspresyonu.....	93
Şekil 31: Seröz karsinomda Ki-67 ekspresyonu.....	93
Şekil 32: “Borderline” müsinöz tümörde Ki-67 pozitifliği.....	94
Şekil 33: “Borderline” müsinöz tümörde Ki-67 pozitifliği.....	94
Şekil 34: Batın sıvısında seröz karsinom , PAP.....	95
Şekil 35: Batın sıvısında seröz karsinomda TP53 ekspresyonu .....	95
Şekil 36: Batın sıvısında seröz karsinomda TP53 ekspresyonu .....	96
Şekil 37: Batın sıvısında seröz karsinomda TP53 ekspresyonu .....	96
Şekil 38: Batın sıvısında seröz karsinomda p21 ekspresyonu .....	97
Şekil 39: Batın sıvısında seröz karsinomda p21 ekspresyonu .....	97
Şekil 40: Batın sıvısında seröz karsinomda nm23 ekspresyonu .....	98
Şekil 41: Batın sıvısında seröz karsinomda nm23 ekspresyonu .....	98

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b>	Overin yüzey epitelyal-stromal tümörlerinin DSÖ-2003'e göre sınıflaması	13
<b>Tablo 2a:</b>	Over tümörlerinin FIGO ve TNM sistemlerine göre evrelemesi	15
<b>Tablo 2b:</b>	Over tümörlerinin FIGO ve TNM sistemlerine göre evrelemesinin eşleştirilmesi	16
<b>Tablo 3:</b>	Over karsinomu olgularımızın klinikopatolojik/prognostik özelliklerinin dağılımı	27
<b>Tablo 4:</b>	Overin malign epitelyal tümörlerinin Silverberg S. Derecelendirme Sistemi – 2000	28
<b>Tablo 5:</b>	Çalışmada kullanılan belirteçlerin özellikleri	29
<b>Tablo 6a:</b>	Tümöral ve non-tümöral over epitelinde TP53 immunoreaktivitesi	33
<b>Tablo 6b:</b>	Malign ve “borderline” tümörlerde TP53 immunoreaktivitesi	34
<b>Tablo 7a:</b>	Over karsinomu olgularımızın TP53 ekspresyon derecesinin prognostik parametrelere göre dağılımı	35
<b>Tablo 7b:</b>	Over karsinomu olgularımızın TP53 ekspresyonunun prognostik parametrelere göre dağılımı	36
<b>Tablo 8a:</b>	Seröz ve non-seröz karsinomların TP53 ekspresyonlarının dağılımı	39
<b>Tablo 8b:</b>	Seröz ve non-seröz karsinomların arkitektürlerine göre TP53 ekspresyonları	39
<b>Tablo 8c:</b>	Seröz ve non-seröz karsinomların pleomorfizmlerine göre TP53 ekspresyonları	40
<b>Tablo 8d:</b>	Seröz ve non-seröz karsinomların mitotik aktivitelerine göre TP53 ekspresyonları	40
<b>Tablo 9a:</b>	Tümöral ve non-tümöral over epitelinde p21 immunoreaktivitesi	41
<b>Tablo 9b:</b>	Tümöral ve non-tümöral over epitelinde p21 immunoreaktivitesi	42
<b>Tablo 10a:</b>	Over karsinomu olgularımızın p21 ekspresyonunun prognostik parametrelere göre dağılımı	43
<b>Tablo 10b:</b>	Over karsinomu olgularımızın p21 ekspresyonunun prognostik parametrelere göre dağılımı	44

<b>Tablo 11a:</b>	Seröz ve non-seröz karsinomların p21 ekspresyonu	46
<b>Tablo 11b:</b>	Seröz ve non-seröz karsinomların arkitektürlerine göre p21 ekspresyonları	47
<b>Tablo 11c:</b>	Seröz ve non-seröz karsinomların pleomorfizmlerine göre p21 ekspresyonları	47
<b>Tablo 11d:</b>	Seröz ve non-seröz karsinomların mitotik aktivitelerine göre p21 ekspresyonları	48
<b>Tablo 12a:</b>	Tümöral ve non-tümöral over epitelinde p27 immunoreaktivitesi	49
<b>Tablo 12b:</b>	Tümöral ve non-tümöral over epitelinde p27 immunoreaktivitesi	50
<b>Tablo 13a:</b>	Over karsinomu olgularımızın p27 ekspresyonunun prognostik parametrelere göre dağılımı	51
<b>Tablo 13b:</b>	Over karsinomu olgularımızın p27 ekspresyonunun prognostik parametrelere göre dağılımı	52
<b>Tablo 14a:</b>	Seröz ve non-seröz karsinomların p27 ekspresyonu	54
<b>Tablo 14b:</b>	Seröz ve non-seröz karsinomların arkitektürlerine göre p27 ekspresyonları	55
<b>Tablo 14c:</b>	Seröz ve non-seröz karsinomların pleomorfizmlerine göre p27 ekspresyonları	55
<b>Tablo 14d:</b>	Seröz ve non-seröz karsinomların mitotik aktivitelerine göre p27 ekspresyonları	56
<b>Tablo 15a:</b>	Tümöral ve non-tümöral over epitelinde nm23 immunoreaktivitesi	57
<b>Tablo 15b:</b>	Malign ve “borderline” tümörlerde nm23 immunoreaktivitesi	58
<b>Tablo 16:</b>	Over karsinomu olgularımızın nm23 ekspresyonunun prognostik parametrelere göre dağılımı	59
<b>Tablo 17a:</b>	Seröz ve non-seröz karsinomların nm23 ekspresyonu	61
<b>Tablo 17b:</b>	Seröz ve non-seröz karsinomların arkitektürlerine göre nm23 ekspresyonları	62
<b>Tablo 17c:</b>	Seröz ve non-seröz karsinomların pleomorfizmlerine göre nm23 ekspresyonları	62
<b>Tablo 17d:</b>	Seröz ve non-seröz karsinomların mitotik aktivitelerine göre nm23 ekspresyonları	63
<b>Tablo 18a:</b>	Tümöral ve non-tümöral over epitelinde Ki-67	

	immunoreaktivitesi	64
<b>Tablo 18b:</b>	Tümöral ve non-tümöral over epitelinde Ki-67 immunoreaktivitesi	65
<b>Tablo 19:</b>	Over karsinomu olgularımızın Ki-67 ekspresyonunun prognostik parametrelere göre dağılımı	66
<b>Tablo 20a:</b>	Seröz ve non-seröz karsinomların Ki-67 ekspresyonu	69
<b>Tablo 20b:</b>	Seröz ve non-seröz karsinomların arkitektürlerine göre Ki-67 ekspresyonları	69
<b>Tablo 20c:</b>	Seröz ve non-seröz karsinomların pleomorfizmlerine göre Ki-67 ekspresyonları	69
<b>Tablo 20d:</b>	Seröz ve non-seröz karsinomların mitotik aktivitelere göre Ki-67 ekspresyonları	70
<b>Tablo 21:</b>	Over tümörlerinin DSÖ'ne göre sınıflaması (WHO-2003)	151

## 1. AMAÇ ve KAPSAM

Yüzey epitelyal-stromal tümörler, overin en sık görülen tümörleridir. Overin yüzey epiteliinden ya da onun türevlerinden köken alır ve doğurganlık çağı ve sonrasındaki kadınlarda görülür. Histopatolojik olarak, epitelin bir veya daha fazla özellikli tipinden oluşur ve değişik oranda stroma içerir. Biyolojik davranışları histopatolojik tipe göre değişir (1).

Over kanseri, tüm kadın genital organ kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur. Gelişmiş ülkelerde korpus uteri (%35) ve invaziv serviks kanseri (%27) oranlarına yakın sıklıkta görülür. Yaşa uyarlanmış insidans oranları, Güney Asya ve Afrika'da 100.000 kadında <2 olgu, Kuzey ve Güney Avrupa'da >15 olgudur. Kuzey Amerika, Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda ve Güney Amerika'nın ekonomik olarak gelişmiş ülkelerinde daha yüksek oranlarda görülür. İnsidans, birçok batı ülkesinde stabildir ya da hafif artış göstermektedir. Bununla birlikte, Doğu Asya'nın bir bölümünde giderek yükselmektedir (1).

Ülkemizde ise, Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi'nin en son yayınladığı 2003 yılı kayıtlarında, over kanseri %5.36 oranı (1137 olgu) ve 100.000'de 3.28 insidans ile, kadın genital sistem tümörleri içerisinde ilk sırayı almaktadır (2).

Bölgemizde de, Anabilim Dalımızda 1996-2002 yıllarında değerlendirilen kadın genital sistem tümörleri (1809 olgu) konulu çalışmanın sonucuna göre, over kanseri, en sık görülen jinekolojik malignitedir (3).

Over kanseri, batı dünyasında, kadınlarda tüm kanserler nedeniyle ölümlerin 4-5. en sık nedenidir ve jinekolojik malignitelerden ölümlerin başında yer alır. Epitelyal over karsinomları, overin tüm malign tümörlerinin yaklaşık %90'ını oluşturur ve bunların da büyük bir kısmı overin yüzey epiteliinden (OYE) köken alan gruptur.

Yine, Anabilim Dalımızda, bu tezin ön çalışmasında, arşiv taramamız sırasında çıkardığımız, 1996-2005 yılları arasında değerlendirilen tüm over tümörlerinin dökünümüne göre, bölgemizde de malign epitelyal tümörler, en sık görülen malign over tümörleridir (4).

Histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak ise, over karsinomları, tüm insan maligniteleri içinde en kompleks olanıdır (5).

Over karsinomlarının, beş yıllık sağkalım oranları kötüdür (%30-40) ve bunun ana nedeni birçok over karsinomunun tanı sırasında “inoperabl” olması ve tedaviye kötü yanıt vermesidir (5).

Over karsinomunun erken saptanması için gerekli yöntemler henüz yeterli değildir; rutinde kullanılmamaktadır ve over kanserleri sıklıkla ileri evrelerde saptanmaktadır. Prognoz ve tedavi seçenekleri, öncelikle tümör evresi ve peroperatif bulgulara göre belirlenir. İleri evre ya da lenf nodu tutulumu, progresyonsuz sağkalım ve “overall” sağkalımı anlamlı derecede azaltır. Tüm görünür tümör kitlelerinin tam rezeksiyonu ya da en azından optimal hücre azaltıcı (“cytoreductive”) cerrahi, sağkalımı arttırmak için temel hedeflerdir. Bununla birlikte, aynı tümör evresinde ve benzer cerrahi ve sitotoksik tedavi almış hastalarda bile, farklı klinik gidişler görülebilir. Bu durum, tedavilerin etkinlik sürecini etkileyen, daha ileri tümör biyolojik faktörlerini akla getirmektedir (6).

Bu nedenlerle, klinik gidişin öngörülmesi için kullanılan geleneksel klinikopatolojik kriterler oldukça yetersizdir. Cerrahi tedavi ve kemoterapideki gelişmelere rağmen, over karsinomunun tüm evrelerinde 5 yıllık sağkalım oranları, son 30 yıldır %39’da kalmıştır. Bu oranın iyileştirilebilmesi için, tümör hücre biyolojisi ile daha yakından ilişkili ek prognostik faktörlerin belirlenmesi ve tanımlanması çok yararlı olacaktır. Bu biyolojik faktörler, daha agresif tedaviden yararlanabilecek hasta gruplarının belirlenmesinde önemli olanaklar sunabilir (7).

Over karsinomlu hastalarda, güncel standart kemoterapotik yaklaşım taxane ve platin bazlı rejimleri içerir. Geleneksel klinikopatolojik faktörler, prognozla ilişkili olarak, hastaları tam olarak sınıflamaz. Bu nedenle, tedavi kararlarını yönlendirecek moleküler prognostik belirteçlerin saptanmasında dikkate değer yarar vardır (8).

İleri evre hastalıklı olguların büyük kısmında, tümör küçültücü (“debulking”) cerrahiye takiben, başlangıçtaki platin bazlı kemoterapi ve nüks durumunda ilave olunan kemoterapiyi takiben, beş yıllık sağkalım (“overall”) yaklaşık %30-40’dır. Bununla birlikte, istisna olarak bu gruptaki bazı hastalar da, tedaviye yanıtta ve sağkalımda (“overall”) büyük farklılıklar gösterebilirler (9).



Bu hastaların tedavilerinde, belli protokollerden yararlanma olasılığı en fazla bulunan grupların doğru olarak belirlenmesi; bu tedavilerden yararlanmayacağı düşünülen hastaların maliyet ve toksisiteden korunması temel prensiptir. Tedaviyi kişiye özel hale getirmeye yönelik bu girişimlerin, halen rutin uygulamaya girmemiş olsa da, en çok moleküler belirleyicilere dayandırılması, mantıklı bir yaklaşımdır (9).

Bu tez çalışmasında, immunohistokimya kullanılarak, benign, “borderline” ve malign over tümörleri çalışıldı. Hücre döngüsü düzenleyici proteinlerden, tümör baskılayıcı gen TP53, CDK (siklin bağımlı kinaz) inhibitörleri p21 ve p27 ile, metastaz baskılayıcı gen nm23’ün overin yüzey epiteli kaynaklı benign, “borderline” ve malign tümörlerdeki ve non-tümöral over epitelindeki ekspresyonlarını kendi olgularımızda tanımlamak ve bunların malign over tümörlerinde histopatolojik prognostik parametreler ile olan ilişkisini irdelemek amaçlandı. Aynı zamanda Ki-67 proliferasyon indeksi profilleri de çalışılarak; yine aynı parametrelerle ve çalışılan belirteçlerle olan ilişkisi de araştırıldı.

Özetle, bu çalışmanın amaçları;

1. Benign, “borderline” ve malign tümöral ve non-tümöral over epitelinde TP53, p21, p27, Ki-67 ve nm23 ekspresyon paternlerini araştırmak,
2. Her bir belirtecin primer histopatolojik parametrelerle ilişkisini sorgulamak,
3. Farklı histopatolojik ve prognostik özelliklerdeki olgu gruplarında TP53, p21, p27, nm23 ve Ki-67 ekspresyonlarını birbiri ile karşılaştırmak,
4. Elde edilecek bulgu ve sonuçlarla, güncel literatür bilgileri ışığında, overde karsinogenez teorilerini tartışmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. OVERİN YÜZEY EPİTELİNİN EMBRİYOLOJİK, FİZYOLOJİK VE NEOPLASTİK ÖZELLİKLERİ**

Overin yüzey epitelyal-stromal tümörlerinin kendi içerisindeki çok çeşitliliğinin anlaşılabilirliği açısından, genel bilgilere, overin yüzey epitelinin fizyolojik ve neoplastik durumlardaki özellikleri ile başlamayı düşündük.

Overin yüzey epiteli (OYE); literatürde ovarian mezotelyum (OM) ya da normal over epiteli (NOE) olarak da adlandırılır. Pelvik mezotelyumdan modifiye olmuştur; overleri örter ve birkaç ayırıcı özelliği olan tek katlı yassı-kuboidal hücrelerden oluşur. OYE; önceleri “germinal epitelyum” olarak adlandırılmakta ve yeni germ hücrelerini meydana getirdiğine inanılmaktaydı. OYE'nin insan over kanserlerinin %90'ında rol oynadığının anlaşılmasıyla, OYE'ne olan ilgi yeniden canlanmıştır. Zira bu kanser grubu, over kanserleri içinde en ölümcül olanıdır ve batı dünyasında jinekolojik malignitelerden ölümün en sık nedenidir.

Deneysel modellerin eksikliğinden dolayı, overde karsinogenezisin etyolojisi ve erken bulguları, majör insan kanserleri içinde en az anlaşılmiş olanlardan birisidir (5).

#### **2.1.1. Embriyolojik Gelişimde Overin Yüzey Epiteli**

Embriyolojik gelişimin başında, OYE, çöломik epitelin bir kısmı olarak şekillenir; ki bu, intraembrionik çöломun mezoderminden değişen epitel örtüsüdür. Bu muhtemel gonadal alanı örter ve proliferasyon ve diferansiyasyon ile gonadal blastemi meydana getirir. Gelişimin yaklaşık 10. haftasından başlayarak, gebeliğin 5. ayına kadar devam eden süreçte, fetal OYE, parçalı bazal membranlı yassı-kuboidal basit epitelden, belirgin bazal membranı olan çok tabakalı papiller epitele değişir. Ancak termde yeniden tek tabakalı hale döner. Overin stromal hücreleri ile OYE'nin büyüme ve morfogenezisi arasındaki paralellikten dolayı, fetal OYE'nin büyüme sinyalleri içinde intragonadal steroid hormonların olduğu varsayılmaktadır. OYE ile ekstraovarian mezotelyum arasında, fetal gelişim sürecinde farklılıklar bulunur. Bu farklılıklar gonadal “ridge”in yeri gibi lokal faktörlerden kaynaklanmaktadır. Pelvik mezotelyumun bu iki bölümü arasındaki en ilginç

farklılıklardan birisi, CA125 ekspresyonudur. Bu, fonksiyonu bilinmeyen bir hücre yüzey glikoproteinidir. Erişkinlerde hem epitelyal diferansiyasyon hem de over ve müllerian kanal kökenli neoplazilerde tümör belirteçidir. CA125; 1. ve 2. trimester fetüslerde ve erişkin kadınlarda oviduktal, endometrial, endoservikal epitel, plevra, perikard ve peritonda eksprese edilir. Ancak OYE’nde yoktur. OYE bu nedenle; bu diferansiyasyon belirtecini hiç kazanmayan ya da gelişimin erken döneminde kaybeden çöломik epitel türevidir. Bu yorum; OYE’nin daha az diferansiye olduğu fikrini desteklemektedir. OYE’nden gelişmiş epitelyal karsinomlarda CA125 ekspresyonu, erişkin OYE’nin çöломik epitelten, -en azından patolojik durumlarda diferansiyasyon yeteneğini koruduğunu göstermektedir.

### **2.1.2. Erişkinlerde Overin Yüzey Epitelinin Yapısı**

Erişkin kadınlarda; OYE, belirsiz, tek katlı skuamöz-kuboidal epitelidir. Keratin 7, 8, 18 ve 19 sunumu ile karakterizedir. Müsin antijen MUC1, 17βhidroksisteroid dehidrogenaz ve silia eksprese eder ki bunlar OYE’ni ekstraovarian mezotelden, apikal mikrovilluslardan ve bazal laminadan ayırır.

OYE, over stromasından bir bazal membranla ve altında, overin beyaz rengini veren, yoğun kollagen bağ dokusu olan tunica albuginea ile ayrılır. Bu, testisin tunica albugineasından daha incedir; ancak OYE ile over stroması arasında bioaktif ajanların diffüzyonu için bariyer oluşturur. OYE, bazal membrana, belli belirsiz, çok ince tutunmasıyla diğer tüm epitellerden farklıdır ve mekanik nedenlerle kolaylıkla bazal membrandan ayrılır. Bu ince tutunmanın herhangi bir fizyolojik önemi olup olmadığı bilinmemektedir. Yaşla birlikte over daha düzensiz yüzeyli olur ve over korteksinde OYE ile dōşeli yüzey invaginasyonları (yarıklar) ve epitelyal inklüzyon kistleri oluşur. Over yüzeyindeki skuamöz ve küboidal formdaki yüzey epitel hücrelerinin, postovulatuvar proliferasyon gösteren ya da göstermeyen hücre gruplarını temsil ettikleri öne sürülmektedir. Ek olarak, OYE hücreleri, özellikle yarıklar ve inklüzyon kistleri içerisinde kolumnar şekil alma eğilimi içindedirler.

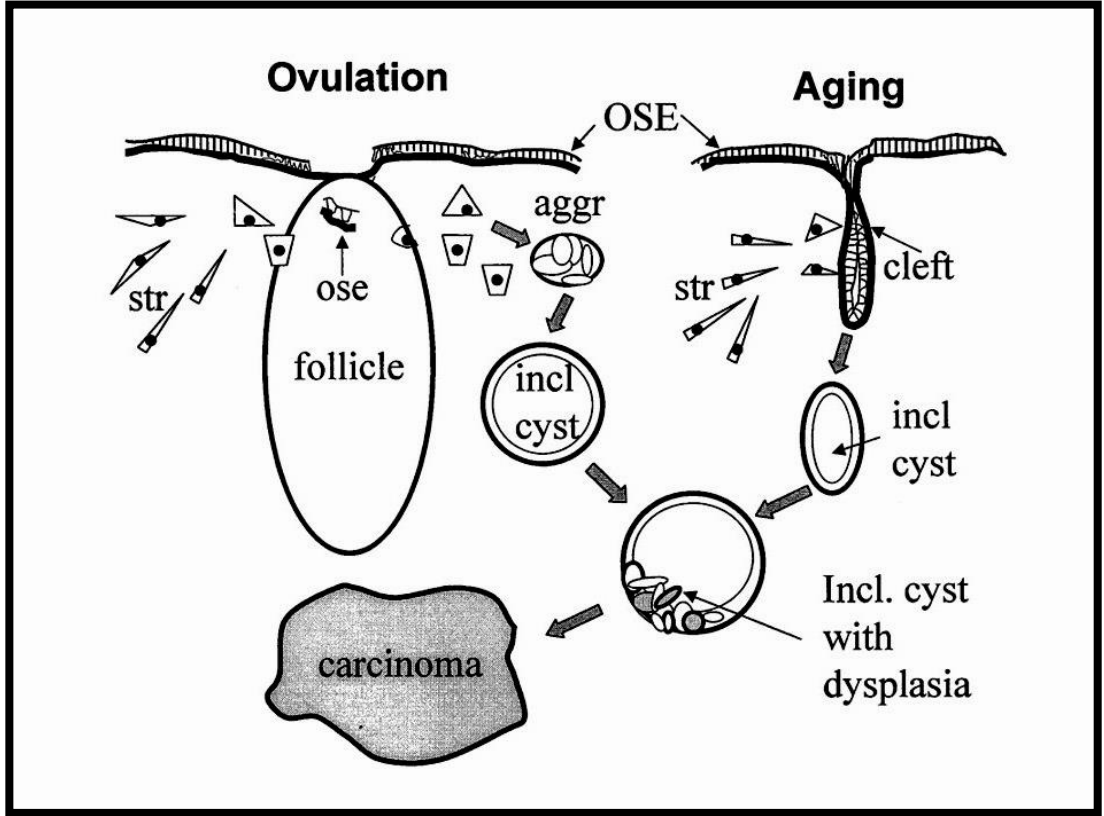
Yüzey invaginasyonları ve inklüzyon kistlerinin önemi; bu bölgelerde over yüzey epitelinin metaplastik değişikliğe gitme eğilimidir (**Şekil 1**). Müllerian (genellikle tubal) epitelin fenotipik karakteristiklerini (kolumnar şekil gibi) ve CA125 ve E-cadherin gibi, over neoplazilerinde saptanan belirteçleri kazanır.

Ayrıca, OYE ile dōşeli yarık ve inklüzyon kistleri, sadece benign metaplazi bölgeleri değil, aynı zamanda erken neoplastik gelişim alanlarıdır. OYE'nden inklüzyon kisti oluşumunun ovulasyon sırasında rüptüre olan folliküllere komşu ya da bunların içinde hapsolmuş OYE parçalarından kaynaklandığı öne sürülmüştür (**Şekil 1**). Bununla birlikte, multipar kadınlarda, nullipar kadınlara göre daha sık inklüzyon kisti olduğu; özellikle anovulasyon ya da nadir ovulasyonla karakterize polikistik over hastalığında kistlerin çok sayıda olduğu bildirilmiştir (**10**).

Alternatif olarak, inklüzyon kistlerinin inflamatuvar yapışıklıklardan kaynaklandığı öne sürülmüştür. Bunlar, OYE'nin neoplastik gelişim bölgesi olarak inklüzyon kistlerinin seçilmesini kesin olarak açıklamaz. Ancak tercih edilen bu yerleşimler, bu bölgelerde spesifik tümör tetikleyici mikroçevresel faktörlerin varlığını kuvvetle akla getirmektedir. İki farklı teori bulunmaktadır:

1. İnküzyon kistlerindeki OYE; alttaki stromadan tunica albuginea ile ayrılmaz. Dolayısıyla buradaki OYE, stromal kökenli büyüme faktörleri, sitokinler, kanda taşınan bioaktif ajanlara daha açıktır; ki bunlar neoplastik gelişimi tetikleyebilirler. Bu hipotez şu gözlemle desteklenmiştir: Over yüzeyine komşu yerleşimli inklüzyon kistlerinde, stroma tarafında, komşu tunica albuginea tarafındakine göre metaplastik ve displastik değişiklikler daha fazla olma eğilimindedir (**Şekil 1**).

2. OYE ile dōşeli kist ve yarıklardaki neoplastik gelişim, OYE kökenli sitokinler ve hormonlar yolu ile, otokrin mekanizma ile tetiklenebilir. Bu ajanlar, bu gibi kapalı alanlarda bioaktif düzeylerde toplanabilir. Ancak yüzeyde, pelvik kavite içine diffüze olurlar.



Şekil 1. Overin yüzey epitelinde karsinogenez\*

*\*(5) no.lu kaynaktan alınmıştır (Auersperg N.).*

### **2.1.3. Overin Yüzey Epitelinin Fonksiyonları**

OYE; peritoneal kavite ile materyal alışverişinde rol alır; siklik ovulatuvar rüptürlerde onarımı sağlar. Bu fonksiyonların bir çoğu reproduktif siklusla değişir ve hormon bağımlıdır.

### **2.1.4. Overin Yüzey Epitelinde Diferansiyasyon**

Ovulasyonda olmayan overi döşeyen normal OYE, epitelyal ve mezenkimal özelliklere sahip, durağan bir mezotelyumdur. Başka yerlerdeki mezotelin tersine, OYE stromal ya da ektopik (aberran) epitelyal fenotiplere farklılaşma kapasitesini korur. Normal durağan OYE'nin bilinen doku spesifik diferansiyasyon belirteci yoktur. (İn situ, OYE, ekstraovarian mezotelden CA125'in yokluğu ve müsin, cilia, 17 $\beta$ hidroksisteroid dehidrogenaz ve birkaç başka antijenik belirtecin farklı ekspresyonu ile ayrılabilir.)

### **2.1.5. Overin Yüzey Epitelinde Neoplastik Değişim**

Epitelyal over karsinomlarının etiyolojisi iyi anlaşılammıştır. Uzun yıllar çevresel ajanlar sorumlu tutulmuş ancak beslenme, talk, endüstriyel maddeler, sigara, asbestos ve enfeksiyöz ajanların rolü kanıtlanamamıştır. Epidemiyolojik çalışmalar, muhtemel ırksal, coğrafi, sosyal ve hormonal faktörlere de işaret etmektedir. Hormonal faktörlerden, nulliparite ve infertilite için hiperovulasyon tedavisi, over kanseri riskini artırırken; oral kontraseptifler ve gebelik kanserden koruyucu olmaktadır. Bir diğer majör risk faktörü, aile hikayesidir; ki olguların %5-10'unda görülür.

Histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak, overin malign epitelyal tümörleri, tüm insan maligniteleri içinde en kompleks olanıdır.

OYE, basit, bazı stromal özellikleri olan primitif epiteldir. Ancak malignite gelişiminde stromal özelliklerini kaybeder ve ovidukt, endometrium, uterin serviks gibi müllerian kanal kökenli epitel karakteristiklerini kazanır. Bu anormal diferansiyasyon, over karsinomlarının büyük bir kısmında görülür; ki bu da seröz (fallopian tüp benzeri), endometrioid (endometrium benzeri), müsinöz (endoservikal benzeri) adenokarsinom şeklinde olan sınıflamaya temel oluşturur.

Seröz adenokarsinomlar, tüm epitelyal over kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluştururlar. Daha az görülen formları içinde, mezonefroz benzeri özellikler sergileyen berrak hücreli karsinomlar vardır. Bazı endometrioid karsinomlar, endometrial implantlardan köken alan endometriotik lezyonlardan gelişebilirler. Bazı müsinöz over adenokarsinomlarının, aslında gastrointestinal malignitelerin metastazı olabileceği; çünkü bu lezyonlarda mukusun endoservikalden ziyade gastrointestinal tipte olduğu iddia edilmektedir (5).

Hüresel düzeyde, müllerian diferansiyasyon; değişen hücre şekilleri, E-cadherin, “junctional” kompleksler, epitelyal membran antijenleri, müsinleri (MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, CA125) içeren sekretuar ürünlerin varlığı ile kendini belli eder.

Histolojik olarak tümör; polarize epitel, papilla, kist ve glandüler yapılar meydana getirir. Bu nedenle, diğer birçok organdaki karsinomlardan farklı olarak; ki onlarda neoplastik gelişim sürecinde epitelyal hücreler daha az diferansiye hale gelirler; over karsinomlarında görülen diferansiyasyon OYE'nden daha karmaşıktır. Sadece geç evrelerde, bu spesifiye epitelyal özellikler azalmakla birlikte; tümör metastatik olduğunda ya da asit formunda ise, devam edebilir.

Histopatolojik olarak saptanabilir erken malign değişiklikler, OYE ile döşeli yarı ve inklüzyon kistlerinde, pelvik kaviteye bakan over yüzeyinden daha sık görülür. Over karsinogenezisinde inklüzyon kistlerinin tercih edilen bölge olduğuna dair kanıtlar, **Scully RE. (10)** tarafından gözden geçirilmiştir: 1) Birçok erken karsinom, over yüzey tutulumu olmaksızın, over içerisindedir. 2) Tubal metaplazi, epitelyal inklüzyon kistlerinde over yüzeyine göre 10 kat daha siktir. 3) Kontralateral epitelyal over tümörü olan kadınlarda, olmayanlara göre inklüzyon kistleri belirgin derecede daha siktir ve OYE örtülerinde metaplazi 2-3 kat daha siktir. 4) CA 125, CA 19-9 gibi birkaç tümör belirteci, yüzey epitelinin kendisine göre, epitelyal inklüzyon kistlerinin epitelinde belirgin olarak daha siktir.

## **2.2. OVERİN YÜZEY EPİTELYAL - STROMAL TÜMÖRLERİNİN ETYOPATOGENEZİ**

### **2.2.1. Genetik Etkilenim**

Çok sayıda epidemiyolojik araştırma, over kanserinin pozitif aile öyküsüyle ilişkisini saptamaya çalışmıştır. Ancak over kanseri meme kanseri kadar geniş çalışılmamıştır (11, 12, 13).

#### **Ailesel Over Kanseri**

Şu anda, over kanseri için güçlü aile hikayesi, bu hastalığın gelişimi için en önemli ve en iyi bilinen risk faktörüdür; over karsinomlu kadınların %5-10'unda görülür. Normal popülasyonda %1.4 olan risk, 1. derece akraba bir kişide hastalık varsa %5'e, 1. derece akraba iki kişide hastalık varsa %8'e çıkmaktadır (1).

Başka kaynaklara göre, over kanserinin göreceli riski 1. derece akrabalar için 1.94-25.5'dir. Eğer anne ve kız kardeş etkilenmişse, 25.5'dir (11, 12, 13).

Ailesel meme kanseri ile de güçlü bir birliktelik söz konusudur. Ailesel kolon ve endometrium kanserleri ile de, daha az olmakla beraber, yine birliktelik vardır. Over kanserli kişilerin anne ve kız kardeşlerinde endometrial kanser gelişme riski yaklaşık 1.5 kattır (11, 14).

#### ***BRCA 1/2***

Saptanan spesifik genlerin en önemlisi BRCA1 ve BRCA2'dir. Meme kanserinin tersine, over kanserinde, ailesel toplanmaların çoğunluğu, BRCA1 ve daha az oranda BRCA2, MLH1 ve MSH2 ile ilişkili olarak açıklanabilir. En az iki over kanseri olgusu bulunan 112 ailede yapılan BRCA1 ve BRCA2 mutasyon testlerinin sonuçları, olguların tamamına yakınında BRCA1 ve BRCA2 için rastlantısal olmayan birikimi göstermiştir (15).

BRCA1 mutasyonlu kadınlarda gelişen tümörler en sık olarak over, Fallop tüpleri ve peritonun seröz karsinomlarıdır.

#### ***HNPCC (Hereditör Non-Polipozis Kolon Kanseri Sendromu)***

Over kanseri, hereditör non-polipozis kolon kanseri sendromunun minör bir özelliğidir. Bu sendrom, DNA onarımı ile ilişkili genlerden kaynaklanır ve bunlardan en sık görüleni MLH1 ve MSH2'dir (11, 14).



### 2.2.2. Overin Yüzey Epitelinde Karsinogenez

Overin yüzey epitelyal-stromal tümörlerinin kökeni, muhtemelen overin mezotelyal yüzey örtüsü ve/veya bu örtünün yüzeyel over korteksine invaginasyonlarıdır; ki bunlar inklüzyon kistlerini oluşturur (16).

Seröz adenokarsinom patogeneziyle ilgili önde gelen görüş, tümörün doğrudan over yüzey epitelinden, invaginasyonlarından ya da epitelyal inklüzyonlardan kaynaklandığı ve hızla geliştiği yönündedir (17). Bugün için seröz karsinom, patogenez açısından nispeten homojen bir tümör grubu olarak kabul edilir. Bu tümörlerin, -iyi, orta ve kötü diferansiye olarak derecelendirilmekle birlikte- düşük dereceden yüksek dereceli maligniteye doğru ilerleyişin yansıdığı bir diferansiyasyon spektrumunu temsil ettikleri düşünülmektedir. Bununla birlikte, kolorektal karsinomdaki tümör progresyonu modeline benzer moleküler, genetik değişikliklerin öncülük ettiği, morfolojik olarak tanınabilir evreler (18), overin seröz karsinomu için henüz oluşturulamamıştır; çünkü iyi tanımlanmış öncü lezyonlar saptanamamıştır (1).

Erken dönemde saptanan seröz karsinomların, saptandıkları anda yüksek dereceli oldukları ve morfolojik olarak ileri evre karşılıklarına benzedikleri bildirilmektedir (17). Histopatolojik benzerlik, çok küçük evre I seröz karsinomlarda ve komşu displastik yüzey epitelinde, yeni moleküler genetik bulguların gösterdiği TP53 mutasyonu ile paralellik gösterir (19). Birçok çalışma ileri evre seröz over karsinomlarının yaklaşık %60'ında mutant TP53 varlığını göstermiştir (20, 21). Erken dönem karsinomlardaki moleküler genetik bulgular göstermektedir ki; çok erken evre seröz karsinom, moleküler düzeyde ileri evre seröz karsinomla benzerdir. Bu da, seröz over karsinomunun klasik tipinin gelişiminde, tanınabilen ara basamaklar olmadığı fikrini desteklemektedir. Öte yandan, seröz “borderline” tümörler, noninvaziv ve invaziv mikropapiller tipler, sıklıkla KRAS mutasyonu göstermelerine karşılık; TP53 mutasyonu nadirdir. Kromozom 5q'daki artmış allelik dengesizlik, tipik mikropapiller seröz “borderline” tümör gelişimi ile; kromozom 1p'deki artmış allelik dengesizlik ise mikropapiller seröz “borderline” tümör – invaziv seröz karsinom gelişimi ile ilişkilidir (22). Tersine KRAS mutasyonu klasik seröz karsinomda çok nadirdir ancak TP53 mutasyonu yaklaşık %60 oranında

görülür. Son zamanlarda BRAF geninde (KRAS'ın mediatörü) mutasyonlar da saptanmıştır. Bu mutasyonlar sadece düşük dereceli seröz over karsinomlarında saptanır (23).

Seröz karsinomların birden çok tümör oluşum yolağı tanımlanmaktadır. Bir yolakda, klasik seröz karsinom, yüksek dereceli bir neoplazm yer alır; overin yüzey epitelinden “de novo” gelişir, hızlı büyür ve çok agresiftir (17). Bu tümörler en erken evrelerinde olsalar bile, TP53 mutasyonu gösterir, ancak KRAS mutasyonu göstermezler. Diğer bir yolakda, seröz “borderline” tümör yer alır: invaziv hale gelmeden önce bir non-invaziv mikropapiller evre ya da tipik seröz borderline tümör zemininde mikroinvazyon şeklinde adım adım gelişir (22). Sessiz mikropapiller tümörler, sıklıkla KRAS mutasyonu gösterirler ancak TP53 mutasyonu nadiren saptanır.

Seröz “borderline” tümör için tanımlanan genetik değişiklik paternleri invaziv karsinomlardan farklıdır. Örneğin TP53 mutasyonları, tipik ve mikropapiller seröz “borderline” tümörde hemen hiç yoktur ancak seröz karsinomların %88'den fazlasında vardır. İnaktif X kromozomunun uzun kolunda heterozigote kaybı, seröz “borderline” tümör için tipiktir ve karsinomda nadirdir. Genetik profil, seröz “borderline” tümörün ayrı bir kategori olduğunu ve malign fenotipe transforme olma kapasitesinin düşük olduğunu göstermektedir (1).

## 2.3. OVERİN YÜZEY EPİTELYAL - STROMAL TÜMÖRLERİNİN DSÖ'ne GÖRE HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI

**Tablo 1.** Overin yüzey epitelyal - stromal tümörlerinin DSÖ'ne göre sınıflaması  
(WHO - 2003) (1).

### **I- Yüzey Epitelyal Stromal Tümörler**

#### **Seröz tümörler**

##### **Malign**

Adenokarsinom

Yüzey papiller adenokarsinomu

Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)

##### **Borderline tümör**

Papiller kistik tümör

Yüzey papiller tümörü

Adenofibrom, kistadenofibrom

##### **Benign**

Kistadenom

Papiller kistadenom

Yüzey papillomu

Adenofibrom, kistadenofibrom

#### **Müsinöz tümörler**

##### **Malign**

Adenokarsinom

Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)

##### **Borderline Tümörler**

İntestinal tip

Endoservikal tip

##### **Benign**

Kistadenom

Adenofibrom, kistadenofibrom

Müsinöz kistik tümör, mural nodüllü

Müsinöz kistik tümör, pseudomiksoma peritonei

#### **Endometrioid tümörler (skuamöz differansiyasyonlu varyantları içeren)**

##### **Malign**

Adenokarsinom, NOS

Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)

Malign müllerian mikst tümör (karsinosarkom)

Adenosarkom

Endometrioid stromal sarkom (düşük dereceli)

İndiferansiye over sarkomu

##### **Borderline tümör**

Kistik tümör

Adenofibrom, kistadenofibrom

##### **Benign**

Kistadenom

Adenofibrom, kistadenofibrom

**Tablo 1.** Overin yüzey epitelyal - stromal tümörlerinin DSÖ'ne göre sınıflaması (WHO - 2003) (devamı).

**I- Yüzey Epitelyal Stromal Tümörler** (devamı)

**Berrak hücreli tümörler**

Malign

Adenokarsinom

Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)

Borderline tümör

Kistik tümör

Adenofibrom, kistadenofibrom

Benign

Kistadenom

Adenofibrom, kistadenofibrom

**Tranzisyonel hücreli tümörler**

Malign

Tranzisyonel hücreli karsinom (non-Brenner

tip)

Malign Brenner tümörü

Borderline

Borderline Brenner tümörü

Prolifere varyant

Benign

Brenner tümörü

Metaplastik varyant

**Skvamöz hücreli tümörler**

Skvamöz hücreli karsinom

Epidermoid kist

**Mikst epitelyal tümörler** (komponentleri belirtiniz)

Malign

Borderline

Benign

**İndiferansiye ve sınıflandırılmamış tümörler**

İndiferansiye karsinom

Adenokarsinom, NOS

## 2.4. OVERİN YÜZEY EPİTELYAL – STROMAL TÜMÖRLERİNİN FIGO VE TNM EVRELEMESİ

Over kanserleri temel olarak lokal uzanım, intraabdominal yayılım ve lenfatik yolla yayılırlar. Nadiren kan yoluyla yayılım olur. Hastaların yaklaşık %70-75'inde, tanı sırasında tümör pelvis dışına yayılmıştır (24). FIGO, (Uluslararası Jinekolojik Onkologlar Federasyonu) Jinekolojik Onkoloji Komitesinin hazırladığı evreleme sistemi uluslararası kullanıma sahiptir (25) (Tablo 2a, 2b). pTNM sistemi, postoperatif patolojik evreleme ve hastalığın doğrulanmasına dayanır (26).

**Tablo 2a.** Over tümörlerinin TNM ve FIGO evrelemesi (1, 25, 26).

### T- Primer tümör

#### TNM    FIGO evreleri

Tx		Primer tümör boyutu değerlendirilemedi.
T0		Primer tümöre ait bulgu yok.
T1	I	Tümör overde sınırlı.
T1a	IA	Tümör bir overde sınırlı, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, batın yıkama sıvısında malign hücre yok.
T1b	IB	Tümör iki overde sınırlı, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, batın yıkama sıvısında malign hücre yok.
T1c	IC	Tümör bir veya iki overde sınırlı, aşağıdakilerden herhangi biri var: Kapsül rüptüre, over yüzeyinde tümör var, batın yıkama sıvısında malign hücre var.
T2	II	Tümör bir veya iki overi tutuyor ve pelvik yayılım var.
T2a	IIA	Uterus ve/veya tüp(lerde) tutulum ve/veya implant var, batın yıkama sıvısında malign hücre yok.
T2b	IIB	Diğer pelvik organlarda tutulum var, batın yıkama sıvısında malign hücre yok.
T2c	IIC	Pelvik uzanım (2a ya da 2b) ve batın yıkama sıvısında malign hücre var.

T3 ve/veya N	III	Tümör bir veya iki overi tutuyor ve mikroskopik olarak doğrulanan pelvis dışına peritoneal metastaz ve/veya bölgesel lenf nodu metastazı var.
T3a	IIIA	Pelvisin ötesinde mikroskopik peritoneal metastaz var.
T3b	IIIB	Pelvisin ötesinde ve $\leq 2$ cm. çapta makroskopik peritoneal metastaz var.
T3c ve/veya N1	IIIC	Pelvisin ötesinde ve $>2$ cm. çapta makroskopik peritoneal metastaz ve/veya bölgesel lenf nodu metastazı var.

M1 IV Uzak metastaz var (Peritoneal metastaz dışında).

**Not:** Karaciğer kapsül metastazı: T3/evre III; karaciğer parankim metastazı: M1/evre IV; plevral efüzyon (pozitif sitopatoloji): M1/evre IV.

***N – Bölgesel lenf nodları***

NX	Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi.
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var.

***M – Uzak metastaz***

MX	Uzak metastaz değerlendirilemedi.
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.

**Tablo 2b.** Over tümörlerinin TNM ve FIGO evrelemelerinin eşleştirilmesi (1).

<b><i>FIGO Evre</i></b>	<b><i>TNM</i></b>		
<b>Evre IA</b>	T <sub>1a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>Evre IB</b>	T <sub>1b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>Evre IC</b>	T <sub>1c</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>Evre IIA</b>	T <sub>2a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>Evre IIB</b>	T <sub>2b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>Evre IIC</b>	T <sub>2c</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>Evre IIIA</b>	T <sub>3a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>Evre IIIB</b>	T <sub>3b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>Evre IIIC</b>	T <sub>3c</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	Herhangi bir T	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
<b>Evre IV</b>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M <sub>1</sub>

## 2.5. HÜCRE DÖNGÜSÜ VE MALİGN TRANSFORMASYON İLE İLİŞKİSİ

İnsanlarda tümör gelişimi çok adımlı bir süreçtir. Tümör baskılayıcı (“supressor”) genler ve onkogenlerdeki mutasyonlar dışında, hücre döngüsü kontrolünün düzensizliği, malign dokularda saptanan önemli bir özelliktir (27).

Ökaryotik hücre döngüsü, gap1 ( $G_1$ ), S (DNA sentezi),  $G_2$  ve mitoz (M) fazlarını içerir ve hücre döngüsü tetikleyici (“stimulatör”) ve hücre döngüsü durdurucu (“inhibitör”) nükleer proteinlerden oluşan kompleks bir sistem tarafından kontrol edilir. DNA hasarından sonra ya da durdurucu (“inhibitör”) sinyal oluştuğunda, siklin bağımlı kinazlar (CDK), CDK inhibitörleri (p16, p21, p27, p57) aracılığıyla sınırlanırlar ya da bloke edilirler ve hücre döngüsü  $G_1/S$  fazından önce durur (Şekil 2) (28).

Hücre döngüsü ilerlemesi, siklin bağımlı kinazların ardışık aktivasyonu ile sürdürülür (Şekil 2). Siklinler, CDK'lara bağlanır ve pozitif düzenleyici alt ünite olarak aktive olur. Hücre döngüsü bölümleri arasında geçiş, kısmen CDK-siklin komplekslerine dayanan spesifik kontrol noktaları ile düzenlenir (29).  $G_1$ 'de, sınırlama noktası (“restriction point”) olarak adlandırılan memeli hücre döngüsünün en önemli kontrol noktası bulunur; hücre kendine, S fazına giriş ile tam DNA replikasyonu komutunu verir (30). Hücre döngüsü düzensizliği, bu kontrol noktasının çeşitli mekanizmalarla (pozitif düzenleyicilerin [siklinler] aberan ekspresyonu ya da negatif düzenleyicilerin [CKI'ler; CDK inhibitörleri] kaybı sonucunda) kaybedilmesi, onkogeneze öncülük edebilir (31).

Malign gelişim, hücrelerin düzensiz proliferasyonu ve ekstrasellüler uyaranlardan kısmi bağımsızlık ile karakterizedir. Bu, insan tümörlerinde sıklıkla artan hücre döngüsü ilerleticilerinin (“promoters”) düzensiz ekspresyonu ile genellikle bir aradadır. Benzer şekilde, normalde hücre gelişiminde tümör baskılayıcıları (“supresorleri”) olarak bulunan CDK inhibitörleri, p16, p21, p27 ya da retinoblastom (RB) proteini gibi hücre döngüsü durdurucularının (“inhibitör”) “down-regulasyonu” ya da mutasyonu, malign transformasyona yardım eder (28).

Hücre döngüsü düzenleyici proteinlerin ekspresyonu ve prognozdeki önemi değişik insan tümör tiplerinde çalışılmıştır. Over karsinomlarında, hücre döngüsü düzenleyici proteinlerin prognostik önemi; kısmen birbiri ile çelişen sonuçları olan çalışmalarla incelenmiştir (28).

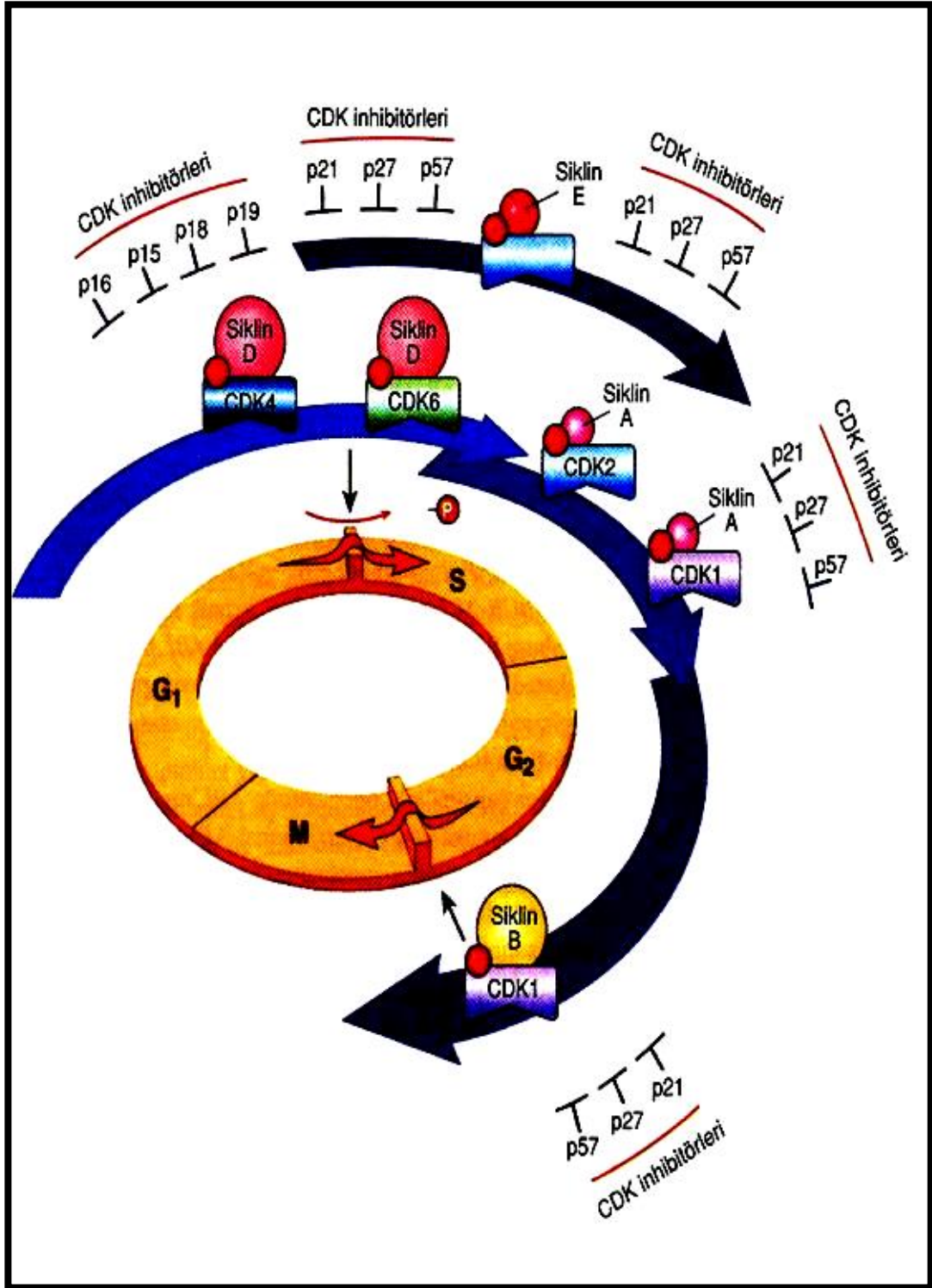
### 2.5.1. Hücre Döngüsünü Düzenleyici Proteinlerin Genel Özellikleri

Hücre döngüsünü düzenleyici proteinler, preneoplastik ve erken neoplastik tranformasyon patogenezinde önemlidir.

Hücre döngüsünün ilerleyişi siklinler ve siklin bağımlı kinazlar tarafından idare edilir. CDK'lerin aktivasyonu siklinler ve CKİ'ler arasındaki etkileşimle düzenlenir (Şekil 2). CKİ'ler iki grupta sınıflandırılırlar: INK-4 ailesi ve CIP/KIP ailesi. CIP/KIP ailesi p21 (CIP1/WAF1), p27 (KIP1) ve p57 (KIP2)'den oluşur. Bunlar universal CDK inhibitörleridir; değişik CDK-siklin komplekslerini inhibe ederler. CIP/KIP ailesinin tüm üyelerinin aşırı üretimi, etkilenen ("transfected") hücrelerde G<sub>1</sub> duraklamasına neden olur (31).

İnsan tümörlerindeki hücre döngüsü proteinleri, pozitif ve negatif düzenleyicileri içerirler. Negatif hücre döngüsü düzenleyicileri, birçok insan tümöründe delesyon ya da mutasyona bağlı inaktive olan TP53 gibi tümör baskılayıcı genleri içerirler (32). Normal TP53 fonksiyonunun kaybı, p21 aracılı kontrol noktasının kaybına neden olur (32).





Şekil 2. CDK inhibitörlerinin hücre döngüsündeki rolleri.\*  
 \* (52) no.lu kaynaktan alınmıştır (s:182).

## 2.6. Çalışmada Kullanılan Belirteçlerin Özellikleri

### 2.6.1. TP 53

TP53, kromozom 17p13'de lokalize bir tümör baskılayıcı ("supressor") genidir. TP53 proteini, TP53 geni tarafından kodlanır; büyüme ve bölünmede hücrel bekçi ("gatekeeper") olarak bilinir. Bu protein, hücre döngüsü arresti, gen transkripsiyonu, DNA tamiri ve apoptoziste yer alır. Mutasyon görüldüğünde, hücre döngüsü yollarında aktive olamaz, apoptozis kontrolü kaybedilir ve sonuçta kontrolsüz hücre proliferasyonu olur (**Şekil 3**) (**33**).

Tümör baskılayıcı gen TP53, insan tümörlerinde en sık rastlanan tümör baskılayıcı ("supressor") genidir; insan tümörlerinin %50'sinden fazlasında değişime uğramış olarak saptanır. Uzun yarı ömründen dolayı, mutant TP53 immünohistokimyasal metodlarla kolaylıkla saptanır. İmmünohistokimyasal metodla boyanan hemen hemen tüm TP53'ler mutanttır (**34**).

DNA hasarı, TP53 düzeylerinde hızlı bir artışa neden olur ve biriken TP53, DNA'ya bağlanarak; TP53'ün majör etkilerini (hücre döngüsü duraklaması, DNA tamiri ve apoptozis) düzenleyen birkaç genin transkripsiyonunu tetikler. TP53'ün hücre döngüsü duraklatıcı etkisi, geç G1 fazında ve siklin-bağımlı kinaz inhibitörü p21'in transkripsiyonu yoluyla oluşur. P21, "proliferation cell nuclear antigen" (PCNA)'ya bağlanarak, doğrudan DNA replikasyonunu da durdurabilir (**34, 35**).

Normal hücrelerde TP53 proteini düşük konsantrasyondadır. DNA hasarı, hipoksi ya da düzensiz hücre döngüsü ilerleyişi gibi dış uyaran söz konusu olduğunda, onun "downstream" genlerinden birindeki transkripsiyon fonksiyonu aktifleşir (**33**).

Tümör baskılayıcı ("supressor") gen TP53 (ve proto-onkogen C-MYC), hücrel proliferasyon, apoptozis ve farklılaşmanın düzenlenmesine katılan "encode" fosfoproteinlerdendir. C-MYC hücre döngüsünün pozitif düzenleyicisi iken; TP53 negatif düzenleyicisidir. Temel mekanizmada; TP53, hücre proliferasyonu üzerinde duraklatıcı ("inhibitör") etkisini gösterir ve böylece p21 ekspresyonu indüklenir. Bu olay, TP53 gen mutasyonları ile zarar görebilir (**36**).

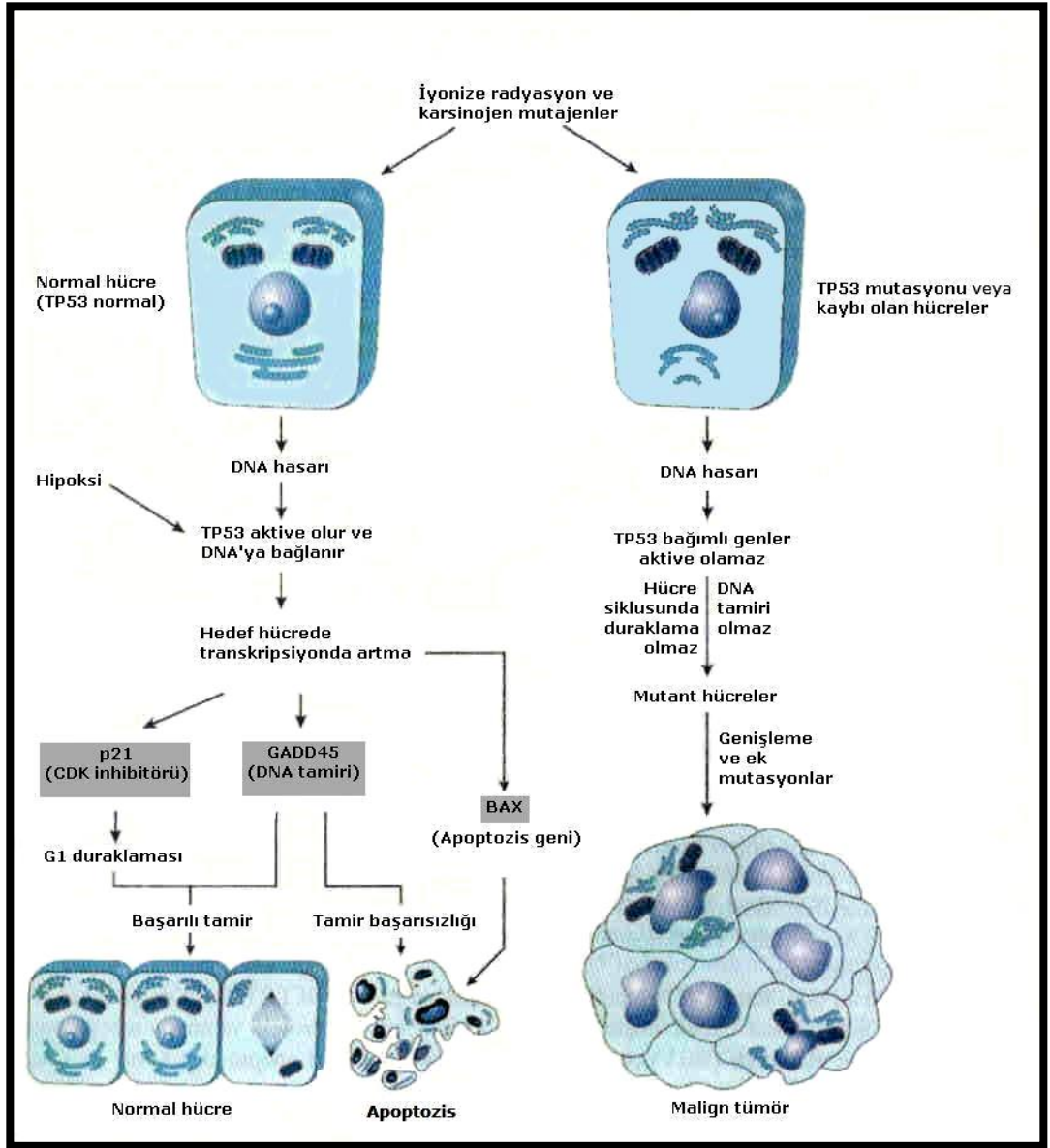
TP53 proteini, overde moleküler hedef olarak kullanılma potansiyeli olan değerli bir prognostik belirteçtir (**8**).

TP53 geni over karsinomunda yaklaşık 15 yıldır çalışılmaktadır. TP53 mutasyonları, over tümörlerinde en sık saptanan genetik değişikliktir (37). Over kanserlerinin, yaklaşık %50-60'ında TP53 geninde mutasyon saptanmıştır (34, 38, 39, 40, 41).

Seröz over karsinomlarının ise %60'dan fazlasında TP53 geninde mutasyon saptanmıştır. TP53 ile yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda, endometrioid, müsinöz ve berrak hücreli karsinomlarda daha nadiren izlenen immunoreaktivitenin tersine;, seröz karsinomların büyük kısmında diffüz pozitif immunoreaksiyon görülür (42).

Ek olarak, bazı araştırmacılar, over karsinomlarında TP53 mutasyonları ile sağkalım ve kemoterapi yanıtı arasında ilişki saptarken (43, 44, 45), diğer bazı araştırmacılar anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (46, 47, 48, 49, 50, 51).

TP53 değişiklikleri ve sağkalım ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.



Şekil 3. TP53 ve karsinogenez\*

\* (52) no.lu kaynaktan alınmıştır.

52. Kumar V., Cotran RS., Robbins SL. *Robbins Temel Patoloji*. Çevikbaş U. (Çeviri Editörü). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2003: 187.

### 2.6.2. P21 (WAF1/CIP1)

P21 (p21waf1/cip1), CDK (siklin bağımlı kinaz inhibitörü) inhibitörüdür; TP53 hedef genlerinden birisidir ve kromozom 6p21.2’de yerleşim gösterir (53, 33, 35).

P21’in ekspresyonu, TP53 bağımlı ve TP53 bağımsız mekanizmalarla, transkripsiyonel seviyede düzenlenir (54).

TP53 tarafından tetiklenen hücre döngüsü duraklaması, geç G<sub>1</sub> fazında görülür ve bu, CDK inhibitörü p21’in TP53 bağımlı transkripsiyonu aracılığı ile olur. P21, (“proliferating cell nuclear antigen”) PCNA’ya bağlanarak da doğrudan DNA replikasyonunu durdurabilir (34).

P21 geninin yerleştiği kromozom 6p21.2’de, over tümörlerinde sıklıkla heterozigote kaybı olur (55).

### 2.6.3. P27 (KIP 1)

P27, CDK inhibitörüdür. Değişik siklin-CDK komplekslerinin durdurulması (“inhibisyon”) ile p27, G<sub>1</sub>’den S fazına geçişi düzenler. P27, normal hücre kültüründe hücre-hücre teması ile düzenlenir (56).

P27 geni, kromozom 12p’de yerleşmiştir ve insan kanserlerinde p27 seviyelerinin, “ubiquitin-proteasome” bağımlı degradasyon mekanizmaları ile posttranslasyonel seviyede düzenlendiği belirtilmektedir (7).

Over karsinomunda p27 ekspresyonunun kaybı, “ubiquitin-proteasome” yolağı aracılı protein degradasyonunu artırır. P27 ekspresyon kaybı, artmış CDK2 aktivitesine neden olur (7).

CKİ’leri ailesi üyelerinde, genetik değişimler yaygın olmakla birlikte; p27 mutasyonu tümörlerde nadir görülür. P27 yaygın olarak siklin bağımlı kinaz inhibitörü olarak tanımlansa da, bu fonksiyonun kaybı, tümör gelişimindeki rolünü açıklamakta yetersizdir (56).

#### 2.6.4. Nm23 (NDP-kinaz)

Nm23 geni, 17. kromozomun uzun kolunda yerleşmiştir ve nm23H1 ve nm23H2 isimli iki proteini kodlar. Bu iki protein, insan eritrositlerinin nükleozid difosfat kinazının her iki zincirine (NDPK A ve NDPK B) uyar. Bu nedenle nm23, NDP-kinaz (nükleozid difosfat kinaz) olarak da bilinir.

Nm23 geni; metastaz baskılayıcı (“supressor”) genidir. Nm23’ün ilk olarak, metastatik hücrelerde zayıf ekspresyonu olduğu bildirilmiştir (57). Nm23-H1 RNA azalması, yüksek derecede metastatik tümörlerde gözlenir.

Deneysel tümör modellerinde, nm23 overekspresyonu, daha düşük metastatik yayılım kapasitesiyle ilişkili; nm23 ekspresyonunun yokluğu ise bazı insan tümörlerinde (meme kanseri, malign melanom, mide kanseri ve hepatosellüler karsinom) daha kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, pankreatik karsinom, Clara hücre tipi akciğer adenokarsinomu ve nöroblastomda, yüksek nm23 ekspresyon düzeyleri saptanmıştır (58).

Nm23, SET kompleksi içerisinde yer alır. Virüslerle enfekte ya da tümör hücrelerini fark eden, bağışıklık sistemi hücrelerinin (sitotoksik T lenfositleri ya da NK hücreleri) uyardığı granzim-A’nın başlattığı apoptoziste görev alır. Nm23’ün nükleaz aktivitesinin açığa çıkması ile, DNA’nın tek sarmal çözülmesi ve kaspazdan bağımsız apoptozis gelişir (59).

Nm23 ilişkili kabul edilen metastaz baskılanmasının altındaki gerçek mekanizma bilinmemekle birlikte; nm23/NDK’ün birkaç belirgin intrasellüler fonksiyonu, metastatik süreci etkileyebilir. Bunlar; mikrotubul toplanması, sinyal transdüksiyonu, transkripsiyonun düzenlenmesi ve hücrel adhezyondur (60).

### **2.6.5. Ki-67 (MIB-1)**

Ki-67 antijeni, G<sub>0</sub> fazı dışında, hücre döngüsü boyunca izlenen; 345 ve 397 kDa ağırlığında, non-histon bimoleküle komplekstir **(61)**.

Ki-67, proliferasyonla ilişkili bir çekirdek antijenidir ve hücre döngüsünün büyüme ve sentez fazlarında (G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub>, mitoz) eksprese olur **(62)**. Hücre proliferasyonu belirteci olarak kullanılmaktadır.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Olguların Klinikopatolojik Özellikleri

Bu çalışmaya, 100'ü malign, 27'si "borderline" ve 31'i benign olmak üzere toplam 158 epitelyal over tümörü alındı.

Malign tümörlerin 56'sı seröz, 14'ü müsinöz, 18'i endometrioid, 4'ü berrak hücreli adenokarsinom ve 8'i az/indiferansiye karsinom olgusudur Karsinom olgularının klinikopatolojik-prognostik özelliklerinin dağılımı Tablo 3.'de görülmektedir. Transizyonel hücreli karsinomlar ve malign Brenner tümörü, Malign Mikst Müllerian Tümör (MMMT) ve Endometrial Stromal Sarkom (ESS) olguları, istatistiksel değerlendirmeye elvermeyecek kadar az sayıda bulunmaları nedeniyle, çalışmaya alınmadı.

"Borderline" grupta 11 (%40.7) müsinöz, 16 (%59.3) seröz tümör yer almaktadır.

Benign epitelyal over tümörlerinden, son iki yılda değerlendirilmiş ardışık 31 olgu seçildi. Bunların 20'si (%64.5) seröz, 11'i (%35.5) müsinöz adenomdur.

Ayrıca leiomyoma(ta) uteri nedeniyle TAH+BSO operasyonu geçirmiş olgulardan yine ardışık 14 seröz kist içeren ve 13 özelliksiz, toplam 27 non-tümöral over dokusu da kontrol amacıyla çalışmaya alındı.

Unilateral malign ve "borderline" epitelyal over tümörleri içerisinde, blokları bulunabilen (9 karsinom ve 6 "borderline" tümör olgusunda) non-tümöral taraf over dokularında da aynı belirteçler çalışıldı.

Tüm karsinom olguları, **Silverberg SG.** tarafından önerilen sistemle tekrar derecelendirildi (**63**) (Bknz Ekler 10.4.). Her karsinom olgusunda, arkitektür, pleomorfizm ve mitotik indeks tekrar değerlendirildi ve standardizasyon sağlandı (Tablo 4.).

Karsinom ve "borderline" tümör tanılı tüm olgular FIGO (Federation of Gynecologic Oncologists) ve pTNM sınıflamasına göre evrelendi.

Mikst histolojisi olan olgularda, tümör, baskın histolojiye göre sınıflandırıldı (**64**).



**Tablo 3.** Over karsinomu olgularımızın özelliklerinin dağılımı (N=100).

		<b>Olgu sayısı</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Yaş</b>	<50	44	44.4
	≥50	56	56.0
<b>Yerleşim</b>	Bilateral	53	53.0
	Sağ	22	22.0
	Sol	14	14.0
	?	11	11.0
<b>Tümörün histolojik subtipi</b>	Seröz	56	56.0
	Müsinöz	14	14.0
	Endometrioid	18	18.0
	Berrak hücreli	4	4.0
	Az/indiferansiye	8	8.0
<b>Tümörün diferansiyasyon derecesi (grade)</b>	I	40	40.0
	II	31	31.0
	III	29	29.0
<b>Lenf nodu tutulumu</b>	(+)	15	15.0
	(-)	34	34.0
	?	51	51.0
<b>Batın sıvısı</b>	(+)	43	43.0
	(-)	38	38.0
	?	19	19.0
<b>Evre (pTNM, FIGO)</b>	I	34	34.0
	II	9	9.0
	III	44	44.0
	IV	13	13.0
<b>Ki-67 indeksi</b>	<%50	57	57.0
	≥%50	43	43.0
<b>TOPLAM</b>		<b>100</b>	<b>100.0</b>

?: değerlendirilemeyen

**Tablo 4.** Overin malign epitelyal tümörlerinin Silverberg SG. Derecelendirme Sistemi – 2000 (63).

<b>Değerlendirilen Parametre</b>	<b>Skor</b>
Arkitektür (baskın patern)	1- Glandüler
	2- Papiller
	3- Solid
Pleomorfizm (çekirdek)	1- Hafif
	2- Orta
	3- Belirgin
Mitoz (10 BBA'nda)	1- $\leq 9$
	2- 10 – 24
	3- $\geq 25$
<b>Hepsi - Toplam</b>	Grade I: 3-5 puan (iyi diferansiye)
	Grade II: 6-7 puan (orta diferansiye)
	Grade III: 8-9 puan (az diferansiye)

### 3.2. İmmünohistokimyasal Boyama Tekniği:

Formalin fikse, parafine gömülmüş dokuların temsil edici blokları, 5µm kalınlıkta kesildi. Doku kesitleri ksilen ile deparafinize edildi; azalan konsantrasyonlardaki alkolde rehidrate edildi. Antijen gerikazanımı, düdüklü tencerede, 1000ml 0.01 mol/L sodyum sitrat tampon (“buffer”) (pH 6.0) içinde, 2 dakika ısıtma ile yapıldı. Endojen peroksidaz aktivitesi 10 dakika %3 hidrojen peroksidaz/metanol ile bloke edildi. Standart avidin-biotin peroksidaz tekniği kullanıldı. Otuz dakika “protein block” ile inkübasyon sonrası, primer antikolar (TP53, p21, p27/KIP1, nm23 ve Ki-67) uygun konsantrasyonlarda (bakınız Tablo 5), oda sıcaklığında 30’ar dakika uygulandı. Amino etil karbazol (AEC) kromojen, Mayer hematoksilen de zıt boya olarak kullanıldı.

**Tablo 5.** Çalışmada kullanılan belirteçlerin özellikleri.

Antikor	Klon	Üretici	Dilüsyon	İnkübasyon süresi	İnkübasyon sıcaklığı
TP53	DO-7	NeoMarkers, Inc. Fremont, CA, ABD	1:200	30 dakika	25°C
p21 <sup>WAF1</sup>	HZ52	NeoMarkers, Inc. Fremont, CA, ABD	1:100	30 dakika	25°C
p27 <sup>KIP1</sup>		NeoMarkers, Inc. Fremont, CA, ABD	1:100	30 dakika	25°C
nm23		NeoMarkers, Inc. Fremont, CA, ABD	1:100	30 dakika	25°C
Ki-67	SP6	Thermo Scientific, Fremont, CA, ABD	1:200	30 dakika	25°C

### 3.3. İmmunoreaktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi:

İmmünohistokimyasal boyanmanın değerlendirilmesi, iki başlı mikroskopta, iki farklı gözlemci (DF, SKÖ) tarafından, klinik ve patolojik parametreler bilinmeden yapıldı. Yüzde oranlarının elde edilmesi için, her örnekte yaklaşık 500 çekirdek sayıldı. Boyanan hücrelerin yüzde oranı ve boyanma şiddeti birlikte değerlendirilerek, her belirteç için bir immünohistokimya skoru (İHK-s) (boyanma şiddeti (Ş) x boyanma yüzdesi (Y)) hesaplandı.

Ş:	0= Boyanma yok	Y:	0= %0
	1= Zayıf boyanma		1= % 1-10
	2= Orta derecede boyanma		2= % 11-50
	3= Güçlü boyanma		3= % 51-80
			4= % 81-100

$$\text{İHK-s} = \text{Ş} \times \text{Y}$$

(İHK-skor, 0 ile 12 arasında değişmektedir. Maksimum İHK skor=12'dir) (28).

TP53 ekspresyonu negatif ve <%5 pozitif olan olgular ile TP53'ü %5 ve üzerinde eksprese eden ("overekspresyon", aşırı sunum) olgular ayrılarak, istatistiksel değerlendirmeye alındı

p21 için; sadece nükleer boyanma değerlendirildi. Tümör çekirdeği boyanmamışsa, negatif olarak kabul edildi. Tümörler; negatif / zayıf p21 ekspresyonu (N/Z) (İHK-s=0-4) ve orta / kuvvetli p21 ekspresyonu (O/K) (İHK-s=6-12) gösterenler olarak da sınıflandırıldı. Komşu stromal hücrelerde de p21 antikoru ile seyrek zayıf pozitif reaktivite gözlemlendi.

p27 KIP1, over tümör/epitel hücrelerinde nükleer ve sitoplazmik boyanma gösterdi. Sadece nükleer boyanma dikkate alındı. Tümörler; negatif / zayıf p27 ekspresyonu (N/Z) (İHK-s=0-4) ve orta / kuvvetli p27 ekspresyonu (O/K) (İHK-s=6-12) gösterenler olarak da sınıflandırıldı. Bu sınıflandırma, over karsinomlarında daha önce **Schmider-Ross** ve meslektaşları tarafından kullanılan sistemden uyarlanmıştır (31).

Nm23 için nükleer ve sitoplazmik boyanma değerlendirildi. Sadece nükleer ve/veya spesifik sitoplazmik immünoreaktivite gösteren olgular pozitif kabul edildi.

Ki-67 indeksi, pozitif intranükleer boyanma gösteren hücrelerin yüzde (%) oranlarına göre belirlendi. Ki-67 indeksi  $<50$  ve  $\geq 50$  olmak üzere, düşük ve yüksek proliferasyon gösteren tümörler ayrı gruplandırılarak değerlendirme yapıldı.

### **3.4. İstatistiksel Değerlendirme:**

İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Sciences, 13.0) kullanıldı.

TP53, p21, p27, nm23 ve Ki-67 belirteçlerinin immunoreaktivite sonuçlarının, çalışılan farklı gruplardaki dağılımı ile; karsinom olgularımızın histopatolojik prognostik özellikleri ile aralarındaki ilişkileri değerlendirmek üzere ki-kare testi kullanıldı.

Çalışılan farklı iki belirtecin ekspresyon düzeyleri arasındaki negatif/pozitif ilişkinin (korelasyonun) belirlenmesi için “Spearman’s rank” testi kullanıldı.

$p < 0.05$  olduğunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki/fark bulunduğu kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Karsinom olguları, 16-96 yaş arasında olup; ortalama yaş 52.3'dür (SD=13.9; SE=1.4). Elli yaşın altında 44 olgu, elli yaşın üstünde ise 56 olgu bulunmaktadır.

“Borderline” tümör olguları, 22-70 yaş aralığında hastalar olup; ortalama yaş 39.1'dir (SD=12.2; SE=2.4).

Benign tümör olguları ise 22-72 yaş aralığında olup; yaş ortalaması 44.0'dür (SD=15.1; SE=3.1).

Malign tümörlerin farklı histopatolojik subtiplerindeki yaş ortalamaları değerlendirildiğinde; seröz karsinomlarda 53.8, müsinöz karsinomlarda 43.1, endometrioid karsinomlarda 52.2, berrak hücreli karsinomlarda 52.3, az/indiferansiye karsinomlarda 58.0'dir.

Malign tümörlerin 53 tanesi bilateral tutulum gösterirken; 22 olgu sağ over, 14 olgu sol over yerleşimlidir. Onbir olgunun yerleşimi kaydedilmemiştir.

Histopatolojik subtipe göre değerlendirildiğinde, 56 olgu seröz tipte, 44 olgu ise non-seröz tiptedir. Non-seröz tip karsinomların 14'ü müsinöz, 18'i endometrioid, 4'ü berrak hücreli iken; 8 olguda tümör az/indiferansiyedir.

**Silverberg SG.** ve meslektaşları tarafından önerilen sisteme göre (Tablo 4.), yeniden derecelendirilen karsinom olgularının; 40'ı iyi diferansiye (grade I), 31'i orta derecede diferansiye (grade II) ve 29'u az/indiferansiye (grade III) grupta yer almaktadır (63).

Karsinom olgularının sadece 49'unun lenf nodu disseksiyonu bulunmaktadır. Bunların 15'inde lenf nodu metastazı görülmüştür. Otuzdört olguda ise lenf nodu tutulumu izlenmemiştir. Lenf nodu tutulumu durumu değerlendirilememiş 51 olgunun, %45.1'i erken evre (I+II), %54.9'u ise geç evre (III+IV) hastalardır.

Karsinom olgularının 81'inde, intraoperatif alınan batın yıkama sıvıları sitopatolojik olarak değerlendirilmiş olup; 43 olguda periton sıvısında da malign hücre görülmüştür.

Tanı aldığı sırada olguların %34.0'ü evre I, %9.0'u evre II, %44.0'ü evre III ve %13.0'ü evre IV'te bulunmaktadır (Tablo 3).

Malign tümörlerin Ki-67 indeksleri 57 olguda %50'nin altında; 43 olguda ise %50'nin üzerindedir.

#### **4.1. TP53 İmmunoreaktivitesi İle İlgili Bulgularımız:**

##### **4.1.1. Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Over Tümörlerinde ve Non-Tümöral Over Epitelinde TP53 Ekspresyonu:**

Malın epitelyal tümörlerin %61.0’inde ve “borderline” epitelyal tümörlerin %40.7’sinde TP53 ile pozitif immunoreaksiyon gözlenirken; benign over tümörlerinin ve non-tümöral over dokularının tümü TP53 negatifiti. Malın ve “borderline” olguların tümörsüz karşı taraf overlerinin hiçbirisinde de TP53 ile pozitif immunoreaksiyon saptanmadı ( $p=0.000$ ) (Tablo 6a).

Malın tümörler ile “borderline” tümörler karşılaştırıldığında, TP53 ekspresyon dereceleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.003$ ). Malın tümörlerin %31.0’i, tümör hücrelerinin %80’inden fazlasında TP53 ekspresyonu gösterirken; “borderline” olguların hiçbirisinde, bu derecede yüksek TP53 ekspresyonu saptanmadı (Tablo 6b).

Seröz ve müsinöz tipte “borderline” ve malın tümör olguları karşılaştırıldıklarında, malın seröz tümörlerde TP53 overekspresyonu oranı %66.1, malın müsinöz tümörlerde ise %42.9’dur. “Borderline” tümörlerden, seröz “borderline” tümörlerin %50’si TP53 overekspresyonu gösterirken; müsinöz “borderline” tümörlerde bu oran %27.3’tü ( $p=0.238$ ).

**Tablo 6a.** Tümöral ve non-tümöral over epitelinde **TP53** immunoreaktivitesi.

	<b>Toplam Olgu Sayısı</b>	<b>&lt;%5 (%)*</b>	<b>&gt;%5 (%)**</b>	<b>p değeri</b>
Malın tümörler	<b>100</b>	<b>39.0</b>	<b>61.0</b>	<b>0.000</b>
“Borderline” tümörler	<b>27</b>	<b>59.3</b>	<b>40.7</b>	
Benign tümörler	<b>31</b>	<b>100.0</b>	<b>0.0</b>	
Malın tm non-tümöral karşı overleri	<b>9</b>	<b>100.0</b>	<b>0.0</b>	
“Borderline” tm non-tümöral karşı overleri	<b>6</b>	<b>100.0</b>	<b>0.0</b>	
Non-tümöral overler	<b>27</b>	<b>100.0</b>	<b>0.0</b>	
<b>TOPLAM</b>	<b>200</b>			

\* negatif, <%5 pozitif immunoreaktivite; \*\* >%5 pozitif immunoreaktivite (aşırı ekspresyon)

**Tablo 6b.** Malign ve “borderline” tümörlerde **TP53** immunoreaktivitesi.

<b>İmmunoreaksiyon</b>	<b>Malign tümörler (n=100) (%)</b>	<b>“Borderline” tümörler (n=27) (%)</b>	<b><i>p</i> değeri</b>
Negatif	<b>27.0</b>	<b>55.6</b>	<b>0.003</b>
% 1-10 pozitif	<b>12.0</b>	<b>14.8</b>	
% 11-50 pozitif	<b>14.0</b>	<b>22.2</b>	
% 51-80 pozitif	<b>16.0</b>	<b>7.4</b>	
% 81-100 pozitif	<b>31.0</b>	<b>0.0</b>	

#### **4.1.2. Malign Tümörlerin, Histopatolojik Subtip Gözetilmeksizin, TP53 Ekspresyonları ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi:**

Histopatolojik subtip gözetilmeksizin, malign tümörlerin TP53 ekspresyonları açısından, 50 yaş altı ve üstündeki hasta grubunda anlamlı fark gözlemlendi (**p=0.007**) (Tablo 7a). Elli yaşın altındaki hastaların %52.3’ünde TP53 (+) iken; elli yaş üstü olguların %67.9’i TP53 pozitifliği gösterdi. Elli yaş üstündeki hastaların %57.1’inde, tümör hücrelerinin %50’sinden fazlasında TP53 ekspresyonu saptandı (Tablo 7b).

Malign tümörlerin diferansiyasyon dereceleri (grade) ve lenf nodu tutulumları ile TP53 ekspresyonları arasında anlamlı lineer ilişki saptandı (sırasıyla, **p=0.044**; **p=0.048**). Lenf nodu tutulumu gösteren karsinomların %80’inde, tümör hücrelerinin %50’sinden fazlasında TP53 ekspresyonu izlendi (Tablo 7a, 7b).

Histopatolojik subtip gözetilmeksizin, erken evre malign tümörler ile geç evre malign tümörlerin TP53 ekspresyonları arasında da anlamlı fark saptandı (**p=0.002**) (Tablo 7a, 7b). Evre ilerledikçe, TP53 ekspresyonu gösteren olguların oranında da lineer artış gözlemlendi. Erken evre malign tümörlerin yüksek derecede pleomorfizm gösterenlerinin %50’sinde yüksek TP53 ekspresyonu izlendi.

Malign tümörler, Ki-67 indekslerine göre ayrıldığında, %50’nin altında Ki-67 indeksine sahip olanlar ile %50’nin üzerinde Ki-67 indeksi gösteren olguların TP53 ekspresyonu profillerinde anlamlı fark saptandı (**p=0.040**) (Tablo 7a ve 7b). Ki-67 indeksi yüksek olan olguların, TP53 ekspresyonları da yüksekti.



**Tablo 7a.** Over karsinomu olgularımızın **TP53** ekspresyonunun derecesinin histopatolojik prognostik parametrelere göre dağılımı (N=100).

Prognostik Parametre		(-)	(+)	(++)	(+++)	<i>p</i>
		(%)	(%)	(%)	(%)	değeri
Yaş	<50 (n=44)	<b>38.6</b>	<b>9.1</b>	<b>18.2</b>	<b>34.1</b>	<b>0.007</b>
	≥50 (n=56)	<b>17.9</b>	<b>14.3</b>	<b>10.7</b>	<b>57.1</b>	
Tümörün histopatolojik subtipi	Seröz (n=56)	<b>26.8</b>	<b>7.1</b>	<b>10.7</b>	<b>55.4</b>	<b>0.048</b>
	Müsinöz (n=14)	<b>42.9</b>	<b>14.3</b>	<b>7.1</b>	<b>35.7</b>	
	Endometrioid (n=18)	<b>27.8</b>	<b>27.8</b>	<b>16.7</b>	<b>27.8</b>	
	Berrak hücreli (n=4)	<b>0.0</b>	<b>25.0</b>	<b>50.0</b>	<b>25.0</b>	
	Az/indiferansiye (n=8)	<b>12.5</b>	<b>0.0</b>	<b>25.0</b>	<b>62.5</b>	
Tümörün diferansiyasyon derecesi (grade)	I (n=40)	<b>42.5</b>	<b>17.5</b>	<b>10.0</b>	<b>30.0</b>	<b>0.044</b>
	II (n=31)	<b>19.4</b>	<b>12.9</b>	<b>19.4</b>	<b>48.4</b>	
	III (n=29)	<b>13.8</b>	<b>3.4</b>	<b>13.8</b>	<b>69.0</b>	
Lenf nodu tutulumu	(+) (n=15)	<b>20.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>80.0</b>	<b>0.048</b>
	(-) (n=34)	<b>20.6</b>	<b>20.6</b>	<b>14.7</b>	<b>44.2</b>	
	? (n=51)	<b>33.3</b>	<b>9.8</b>	<b>17.6</b>	<b>39.2</b>	
Batın sıvısı	(+) (n=43)	25.6	9.3	14.0	51.2	0.695
	(-) (n=38)	26.3	10.5	13.2	50.0	
	? (n=19)	31.6	21.1	15.8	31.6	
Evre (pTNM, FIGO)	I (n=34)	<b>38.2</b>	<b>23.5</b>	<b>14.7</b>	<b>23.6</b>	<b>0.002</b>
	II (n=9)	<b>11.1</b>	<b>11.1</b>	<b>0.0</b>	<b>77.7</b>	
	III (n=44)	<b>27.3</b>	<b>6.8</b>	<b>20.5</b>	<b>45.5</b>	
	IV (n=13)	<b>7.7</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>92.3</b>	
Ki-67 indeksi	<%50 (n=57)	<b>38.6</b>	<b>10.5</b>	<b>12.3</b>	<b>38.6</b>	<b>0.040</b>
	≥%50 (n=43)	<b>11.6</b>	<b>14.0</b>	<b>16.3</b>	<b>58.2</b>	

(-) : negatif immunoreaktivite  
(+) : % 1-10 pozitif immunoreaktivite  
(++) : % 11-50 pozitif immunoreaktivite  
(+++) : % 51-100 pozitif immunoreaktivite  
(?) : değerlendirilemeyen

**Tablo 7b.** Over karsinomu olgularımızın **TP53** ekspresyonunun histopatolojik prognostik parametrelere göre dağılımı (N=100).

Prognostik Parametre			TP53		p değeri
			<%5 (%)*	>%5 (%)**	
Yaş	<50	(n=44)	47.7	<b>52.3</b>	0.113
	≥50	(n=56)	32.1	<b>67.9</b>	
Tümörün histopatolojik subtipi	Seröz	(n=56)	33.9	<b>66.1</b>	0.121
	Müsinöz	(n=14)	57.1	<b>42.9</b>	
	Endometrioid	(n=18)	55.6	<b>44.4</b>	
	Berrak hücreli	(n=4)	25.0	<b>75.0</b>	
	Az/indiferansiye	(n=8)	12.5	<b>87.5</b>	
Tümörün diferansiyasyon derecesi (grade)	I	(n=40)	60.0	<b>40.0</b>	<b>0.001</b>
	II	(n=31)	32.3	<b>67.7</b>	
	III	(n=29)	17.2	<b>82.8</b>	
Lenf nodu tutulumu	(+)	(n=15)	20.0	<b>80.0</b>	0.151
	(-)	(n=34)	41.2	<b>58.8</b>	
	?	(n=51)	43.1	<b>56.9</b>	
Batın sıvısı	(+)	(n=43)	34.9	<b>65.1</b>	0.394
	(-)	(n=38)	36.8	<b>63.2</b>	
	?	(n=19)	52.6	<b>47.4</b>	
Evre (pTNM, FIGO)	I	(n=34)	61.8	<b>38.2</b>	<b>0.003</b>
	II	(n=9)	22.2	<b>77.8</b>	
	III	(n=44)	34.1	<b>65.9</b>	
	IV	(n=13)	7.7	<b>92.3</b>	
Ki-67 indeksi	<%50	(n=57)	49.1	<b>50.9</b>	<b>0.017</b>
	≥%50	(n=43)	25.6	<b>74.4</b>	

\* negatif, <%5 pozitif immunoreaktivite

\*\* >%5 pozitif immunoreaktivite (aşırı ekspresyon)

(?): değerlendirilemeyen

#### 4.1.3. Malign Tümörlerin, Histopatolojik Subtiplerine Göre

##### TP53 Ekspresyonları ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi:

Malign tümörlerin histopatolojik subtipleri arasında TP53 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptandı ( $p=0.048$ ) (Tablo 7a, 8a).

Seröz karsinomların %42.9'unda, tümör hücrelerinin %80'inden fazlasında TP53 ekspresyonu görülürken (Şekil 4, 5, 6, 7); bu oran, non-seröz karsinomlarda %15.9 idi ( $p=0.037$ ) (Tablo 8a).

Seröz karsinomlarda ve az/indiferansiye karsinomlarda, tümör hücrelerinin pleomorfizm derecesi ile TP53 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki gözlemlendi (sırasıyla  $p=0.010$ ;  $p=0.018$ ) (Tablo 8c).

Müsinöz karsinom grubunda ise, TP53 ekspresyonunun derecesi, hastanın yaşı ile anlamlı derecede ilişkili bulundu ( $p=0.011$ ) (Şekil 8, 9).

Az/indiferansiye karsinom olgularında, TP53 ekspresyonu ile yaş arasında anlamlı lineer ilişki ( $p=0.029$ ) izlenirken; diğer histopatolojik subtiplerde istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Az/indiferansiye karsinom olgularında, tümörün evresi ile TP53 ekspresyonu derecesi arasında anlamlı lineer ilişki izlendi ( $p=0.020$ ). Evre IV az/indiferansiye karsinom olgularının tümünde ( $n=5$ ), tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında TP53 ekspresyonu saptandı ( $p=0.002$ ) (Şekil 10, 11).

Seröz karsinom grubunda, olguların TP53 ekspresyonları ile Ki-67 indeksleri arasında anlamlı lineer ilişki gözlemlendi (Pearson,  $p=0.003$ ; Spearman,  $R=0.001$ ). TP53 ekspresyonunun oranı arttıkça, Ki-67 indeksi %50'nin üzerindeki seröz karsinom olgularının sayısı da arttı ( $p=0.017$ ).

Malign tümörlerin TP53 ekspresyonları ile, batın yıkama sıvılarının rutin sitopatolojik değerlendirme sonuçları arasında anlamlı ilişki görülmemekle birlikte; batın sıvılarında malign hücre saptanan bazı olguların (Şekil 34) sıvılarından hazırlanan hücre bloklarında da TP53 aşırı ekspresyonu immunositokimyasal olarak gösterildi (Şekil 35, 36, 37).

#### 4.1.4. Seröz ve Non-seröz Karsinomların TP53 Ekspresyonlarının

##### Histomorfolojik Parametrelerle İlişkisi:

Histopatolojik subtip gözetilmeksizin, malign tümörlerin, arkitektürel yapıları ( $p=0.012$ ); pleomorfizm dereceleri ( $p=0.006$ ) ve mitotik indekslerine ( $p=0.014$ ) göre farklı oranlarda TP53 ekspresyonları gösterdikleri gözlemlendi. Arkitektürel yapı, histopatolojik subtipler içerisinde, özellikle endometrioid ve az/indiferansiye karsinomlarda TP53 ekspresyonunun derecesi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili bulundu ( $p=0.019$  ve  $p=0.035$ ). En yüksek TP53 ekspresyonu oranı (%83.8) solid yapılanma gösteren malign tümörlerde gözlemlendi ( $p=0.002$ ). Solid yapılanma gösteren karsinomların %51.4'ünde, tümör hücrelerin %80'inden fazlasında TP53 ekspresyonu saptandı (Tablo 8b). Pleomorfizmin derecesi arttıkça, TP53 ekspresyonu oranı ve yoğunluğu da arttı ( $p=0.001$ ) (Tablo 8c). Mitotik indeks arttıkça, TP53 ekspresyonunda da lineer artış izlendi ( $p=0.000$ ) (Tablo 8d).

Seröz karsinomlarda, tümörlerin arkitektürü ile TP53 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptanırken ( $p=0.001$ ) (Şekil 4, 5, 6, 7); non-seröz karsinomlarda, farklı arkitektürdeki tümörlerin TP53 ekspresyonu oranları farklı olmakla birlikte, istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı ( $p=0.060$ ) (Tablo 8b).

Hem seröz ve hem de non-seröz karsinomlarda, pleomorfizm derecesi ile TP53 overekspresyonları arasında anlamlı lineer ilişki saptandı (sırasıyla  $p=0.008$  ve  $p=0.026$ ). Bu ilişkinin özellikle non-seröz karsinomlar grubunda belirgin olduğu gözlemlendi ( $p=0.008$ ). Pleomorfizm skoru 3 olan non-seröz karsinomların ( $n=7$ ) tümünde TP53 overekspresyonu saptandı (Tablo 8c).

Non-seröz karsinom grubunda, tümörlerin mitotik aktiviteleri ile TP53 overekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.002$ ) (Tablo 8d). Mitotik aktivitesi en düşük olan grupta ( $n=20$ ), tümörlerin sadece %25.0'inde TP53 overekspresyonu görülürken; yüksek mitotik aktiviteli non-seröz karsinomlarda ( $n=9$ ), tümörlerin %77.8'inde TP53 overekspresyonu saptandı (Tablo 8d).

Seröz karsinomlarda ise, artan mitotik aktivite indeksi ile paralel olarak, TP53 overekspresyonu gösteren olguların oranında da artış görülmekle birlikte; fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ( $p=0.073$ ).

**Tablo 8a.** Seröz ve non-seröz karsinomların **TP53** ekspresyonlarının dağılımı

Histopatolojik subtip	(-)	(+)	(++)	(+++)	(++++)	<i>p</i> değeri
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	
Seröz karsinom (n=56)	<b>26.8</b>	<b>7.1</b>	<b>10.7</b>	<b>12.5</b>	<b>42.9</b>	<b>0.037</b>
Non-seröz karsinom (n=44)	<b>27.3</b>	<b>18.2</b>	<b>18.2</b>	<b>20.5</b>	<b>15.9</b>	
<b>TOPLAM (N=100)</b>	<b>27.0</b>	<b>12.0</b>	<b>14.0</b>	<b>16.0</b>	<b>31.0</b>	

- (-) : negatif immunoreaktivite  
(+) : % 1-10 pozitif immunoreaktivite  
(++) : % 11-50 pozitif immunoreaktivite  
(+++): % 51-80 pozitif immunoreaktivite  
(++++): % 81-100 pozitif immunoreaktivite  
(?) : değerlendirilemeyen

**Tablo 8b.** Seröz ve non-seröz karsinomların arktektürlerine göre **TP53** ekspresyonları

Histopatolojik subtip		TP53		<i>p</i> değeri
		<%5(%)*	>%5(%)**	
Seröz karsinom (n=56)	Glandüler (n=6)	<b>16.7</b>	<b>83.3</b>	<b>0.001</b>
	Papiller (n=26)	<b>50.0</b>	<b>50.0</b>	
	Solid (n=24)	<b>20.8</b>	<b>79.2</b>	
	<b>Toplam</b>	<b>33.9</b>	<b>66.1</b>	
Non-seröz karsinom (n=44)	Glandüler (n=14)	71.4	28.6	0.060
	Papiller (n=17)	52.9	47.1	
	Solid (n=13)	7.7	92.3	
	<b>Toplam</b>	45.5	54.5	

\* negatif, <%5 pozitif immunoreaktivite

\*\* >%5 pozitif immunoreaktivite (aşırı ekspresyon)

**Tablo 8c.** Seröz ve non-seröz karsinomların pleomorfizmlerine göre **TP53** ekspresyonları

Histopatolojik subtip		TP53		<i>p</i> değeri
		<%5 (%)*	>%5 (%)**	
Seröz karsinom (n=56)	Skor 1 (n=11)	<b>72.7</b>	<b>27.3</b>	<b>0.010</b>
	Skor 2 (n=26)	<b>23.1</b>	<b>76.9</b>	
	Skor 3 (n=19)	<b>26.3</b>	<b>73.7</b>	
	<b>Toplam</b>	<b>33.9</b>	<b>66.1</b>	
Non-seröz karsinom (n=44)	Skor 1 (n=12)	<b>66.7</b>	<b>33.3</b>	<b>0.008</b>
	Skor 2 (n=25)	<b>48.0</b>	<b>52.0</b>	
	Skor 3 (n=7)	<b>0.0</b>	<b>100.0</b>	
	<b>Toplam</b>	<b>45.5</b>	<b>54.5</b>	

\* negatif, <%5 pozitif immunoreaktivite

\*\* >%5 pozitif immunoreaktivite (aşırı ekspresyon)

**Tablo 8d.** Seröz ve non-seröz karsinomların mitotik aktivitelere göre **TP53** ekspresyonları

Histopatolojik subtip		TP53		<i>p</i> değeri
		<%5(%)*	>%5(%)**	
Seröz karsinom (n=56)	Skor 1 (n=17)	52.9	47.1	0.073
	Skor 2 (n=22)	27.3	72.7	
	Skor 3 (n=17)	23.5	76.5	
	<b>Toplam</b>	33.9	66.1	
Non-seröz karsinom (n=44)	Skor 1 (n=20)	<b>75.0</b>	<b>25.0</b>	<b>0.002</b>
	Skor 2 (n=15)	<b>20.0</b>	<b>80.0</b>	
	Skor 3 (n=9)	<b>22.2</b>	<b>77.8</b>	
	<b>Toplam</b>	<b>45.5</b>	<b>54.5</b>	

\* negatif, <%5 pozitif immunoreaktivite

\*\* >%5 pozitif immunoreaktivite (aşırı ekspresyon)

## **Özetle;**

*Benign, “borderline” ve malign epitelyal over tümörlerinde ve non-tümöral over epitelinde TP53 ekspresyonu değerlendirildiğinde; malign ve “borderline” tümörler arasında; histopatolojik subtip gözetilmeksizin, malign tümörlü 50 yaş altı ve üstündeki hastalarda; malign tümörlerin histopatolojik subtipleri ve farklı diferansiyasyon dereceleri (grade) arasında; arkitektürel yapıları, pleomorfizm dereceleri, mitotik indeksleri ve lenf nodu tutulumlarına ve Ki-67 proliferasyon indekslerine göre TP53 ekspresyonu açısından anlamlı farklılıklar saptandı.*

*Malign tümörlerin histopatolojik subtiplerine göre TP53 ekspresyonları ve histopatolojik prognostik parametrelerle ilişkisi değerlendirildiğinde; seröz ve az/indiferansiye karsinomlarda, tümör hücrelerinin pleomorfizm derecesi ile; müsinöz ve az/indiferansiye karsinomlarda yaş ile; az/indiferansiye ve berrak hücreli karsinomlarda, tümörün evresi ile; endometrioid karsinomlarda tümörün diferansiyasyon derecesi ve mitotik aktivitesi ile; seröz karsinomlarda, Ki-67 indeksleri ile; TP53 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı.*

*Sonuçlarımız, TP53 ekspresyonunun, malign ve “borderline” over tümörlerinin gelişimindeki rolünü desteklemektedir. Ek olarak, sonuçlarımız, TP53 ekspresyonunun pozitifliği kadar; boyanma yoğunluğu ve boyanan tümör hücrelerinin yüzdesinin de verilmesinin, histopatolojik prognostik parametrelerle ilişkisi açısından anlamlı olduğunu göstermektedir.*

## **4.2. P21 İmmunoreaktivitesi İle İlgili Bulgularımız:**

### **4.2.1. Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Over Tümörlerinde ve Non-Tümöral Over Epitelinde p21 Ekspresyonu:**

Malign epitelyal tümörlerin %50’sinde, “borderline” epitelyal tümörlerin %37.0’sinde ve benign epitelyal tümörlerin %19.4’ünde p21 ile değişen derecelerde pozitif immunoreaksiyon gözlenirken; malign ve “borderline” olguların tümörsüz karşı taraf overlerinin hiçbirisinde p21 ekspresyonu saptanmadı. Non-tümöral olgularda ise, %29.6 oranında, değişen derecelerde pozitif immunoreaktivite gözlendi (**p=0.014**) (Tablo 9a).

Benign tümörlerin %80.6’sında p21 ekspresyonu tümüyle negatif iken; toplam %93.5’inde negatif/ zayıf pozitif immunoreaksiyon saptandı. Malign tümörlerin ise, %21.0’inde orta/kuvvetli p21 ekspresyonu izlendi (**p=0.010**) (Tablo 9a).

Malign tümörler ile “borderline” tümörler karşılaştırıldığında, p21 ekspresyonları açısından, aralarında anlamlı bir fark saptanmadı (**p=0.311**).

Benign, “borderline” ve malign, tüm tümöral olgular karşılaştırıldığında ise, p21 ekspresyonları açısından, aralarında anlamlı fark saptandı (**p=0.032**) (Tablo 9a).

**Tablo 9a.** Tümöral ve non-tümöral over epitelinde **p21** immunoreaktivitesi

	(-) (%)	(+) (%)	(++) (%)	<i>p</i> değeri	<i>p</i> değeri
Malign tümörler	50.0	29.0	21.0	0.032	0.014
“Borderline” tümörler	63.0	14.8	22.2		
Benign tümörler	80.6	12.9	6.5		
Malign tm non-tümöral karşı overleri	100.0	0.0	0.0		
“Borderline” tm non-tümöral karşı overleri	100.0	0.0	0.0		
Non-tümöral overler	70.4	14.8	14.8		

(-): negatif; (+): İHK-s:1-4; (++) : İHK-s:6-12



**Tablo 9b.** Tümöral ve non-tümöral over epitelinde **p21** immunoreaktivitesi

	<b>Toplam Olgu Sayısı</b>	<b>N/Z (%)</b>	<b>O/K (%)</b>	<b>p değeri</b>
Malign tümör	100	79.0	21.0	0.192
“Borderline” tümör	27	77.8	22.2	
Benign tümör	31	93.5	6.5	
Malign tm non-tümöral karşı overleri	9	100.0	0.0	
“Borderline” tm non-tümöral karşı overleri	6	100.0	0.0	
Non-tümöral overler	27	85.2	14.8	
<b>TOPLAM</b>	<b>200</b>			

N/Z: negatif/zayıf immunoreaktivite (İHK-s:0-4)

O/K: orta/kuvvetli immunoreaktivite (İHK-s:6-12)

#### **4.2.2. Malign Tümörlerin, Histopatolojik Subtip Gözetilmeksizin, p21 Ekspresyonları ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi:**

Histopatolojik subtip gözetilmeksizin, malign tümörlerin lenf nodu tutulumu ile p21 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı (**p=0.023**) (Tablo 10a).

Histopatolojik subtip gözetilmeksizin, tüm karsinomların, p21 ekspresyonları ile diğer histopatolojik prognostik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 10a, 10b).

**Tablo 10a.** Over karsinomu olgularımızın **p21** ekspresyonunun histopatolojik prognostik parametrelere göre dağılımı (N=100).

Prognostik Parametre		(-) (%)	(+) (%)	(++) (%)	<i>p</i> değeri
Yaş	<50 (n=44)	56.8	25.0	18.2	0.482
	≥50 (n=56)	44.6	32.1	23.2	
Tümörün histopatolojik subtipi	Seröz (n=56)	51.8	32.1	16.1	0.125
	Müsinöz (n=14)	71.4	21.4	7.1	
	Endometrioid (n=18)	44.4	27.8	27.8	
	Berrak hücreli (n=4)	0.0	50.0	50.0	
	Az/indiferansiye (n=8)	37.5	12.5	50.0	
Tümörün diferansiyasyon derecesi	I (n=40)	57.5	27.5	15.0	0.630
	II (n=31)	41.9	29.0	29.0	
	III (n=29)	48.3	31.0	20.7	
Lenf nodu tutulumu	(+) (n=15)	<b>40.0</b>	<b>46.7</b>	<b>13.3</b>	<b>0.023</b>
	(-) (n=34)	<b>32.4</b>	<b>38.2</b>	<b>29.4</b>	
	? (n=51)	<b>64.7</b>	<b>17.6</b>	<b>17.6</b>	
Batın sıvısı	(+) (n=43)	44.2	30.2	25.6	0.830
	(-) (n=38)	55.3	26.3	18.4	
	? (n=19)	52.6	31.6	15.8	
Evre (pTNM, FIGO)	I (n=34)	47.1	32.4	20.6	0.284
	II (n=9)	44.4	11.1	44.4	
	III (n=44)	59.1	25.0	15.9	
	IV (n=13)	30.8	46.2	23.1	
Ki-67 indeksi	<%50 (n=57)	57.9	26.3	15.8	0.158
	≥%50 (n=43)	39.5	32.6	27.9	

(-): negatif; (+): İHK-s:1-4; (++) : İHK-s:6-12

**Tablo 10b.** Over karsinomu olgularımızın **p21** ekspresyonunun histopatolojik prognostik parametrelere göre dağılımı (N=100).

<b>Prognostik Parametre</b>		<b>N/Z (%)</b>	<b>O/K (%)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>	<50 (n=44)	81.8	18.2	0.540
	≥50 (n=56)	76.8	23.2	
<b>Tümörün histopatolojik subtipi</b>	Seröz (n=56)	83.9	16.1	<b>0.061</b>
	Müsinöz (n=14)	92.9	7.1	
	Endometrioid (n=18)	72.2	27.8	
	Berrak hücreli (n=4)	50.0	50.0	
	Az/indiferansiye (n=8)	50.0	50.0	
<b>Tümörün diferansiyasyon derecesi (grade)</b>	I (n=40)	85.0	15.0	0.354
	II (n=31)	71.0	29.0	
	III (n=29)	79.3	20.7	
<b>Lenf nodu tutulumu</b>	(+) (n=15)	86.7	13.3	0.228
	(-) (n=34)	70.6	29.4	
	? (n=51)	82.4	17.6	
<b>Batın sıvısı</b>	(+) (n=43)	74.4	25.6	0.604
	(-) (n=38)	81.6	18.4	
	? (n=19)	84.2	15.8	
<b>Evre (pTNM, FIGO)</b>	I (n=34)	79.4	20.6	0.295
	II (n=9)	55.6	44.4	
	III (n=44)	84.1	15.9	
	IV (n=13)	76.9	23.1	
<b>Ki-67 indeksi</b>	<%50 (n=57)	84.2	15.8	0.141
	≥%50 (n=43)	72.1	27.9	

N/Z: negatif/zayıf immunoreaktivite (İHK-s:0-4);

O/K: orta/kuvvetli immunoreaktivite (İHK-s:6-12)

?: değerlendirilemeyen

#### 4.2.3. Malign Tümörlerin Histopatolojik Subtiplerine Göre p21 Ekspresyonları ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi:

Malign tümörlerin histopatolojik subtipleri arasında p21 ekspresyonu açısından, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, belirgin fark bulunduğu gözlemlendi ( $p=0.061$ ) (Tablo 10a, 10b) (Şekil 12, 13, 14, 15, 16, 17)

Seröz karsinomlar ile non-seröz karsinomlar arasında, p21 ekspresyonu dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.172$ ). Seröz karsinomların %83.9'unda, non-seröz karsinomların ise %72.7'sinde negatif/zayıf p21 ekspresyonu saptanırken; aradaki fark anlamlı değildi ( $p=0.172$ ) (Tablo 11a).

Yine seröz karsinomlarda, lenf nodu tutulumu bulunmayan olguların %21.1'inde orta/kuvvetli p21 ekspresyonu görülürken; lenf nodu tutulumu gösteren olguların tümünde (%100) p21 ekspresyonu zayıf ya da negatifti.

Öte yandan, seröz karsinom grubunda, olguların Ki-67 indeksleri ile p21 ekspresyonları arasında anlamlı lineer ilişki gözlemlendi ( $p=0.005$ ). Seröz karsinom olgularının Ki-67 indeksi arttıkça, p21 ekspresyonu da kuvvetlendi (Spearman,  $R=0.008$ ). Aynı lineer ilişki, az/indiferansiye karsinom grubunda da görüldü (Spearman,  $R=0.011$ ).

Müsinöz karsinom grubunda, hastanın yaşı ile p21 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.043$ ). Yaşı 50'nin altındaki tüm olgular p21 negatif iken; yaşı 50'nin üzerindeki olguların %40'ında p21 ekspresyonu görüldü.

Non-seröz karsinomlar grubunda, periton sitopatolojisi pozitif olguların %61.5 (8/13)'inde orta/kuvvetli p21 ekspresyonu saptanırken; periton sitopatolojisi negatif olguların %82.4'ünde p21 ekspresyonu negatif ya da zayıf pozitif ( $p=0.013$ ).

Batın sıvısında malign tümör hücresi görülen endometrioid karsinomların p21 ekspresyonları, görülmeyenlere göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0.021$ ) (Şekil 38, 39).

#### 4.2.4. Seröz ve Non-seröz Karsinomların p21 Ekspresyonlarının Histomorfolojik Parametrelerle İlişkisi:

Seröz karsinomlar ile non-seröz karsinomlar arasında, p21 ekspresyonu dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.172$ ). Seröz karsinomların %83.9'inde, non-seröz karsinomların ise %72.7'sinde negatif/zayıf p21 ekspresyonu saptanırken; aradaki fark anlamlı değildi ( $p=0.172$ ) (Tablo 11a).

Seröz karsinomların arkitektürel yapısı ile p21 ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken; non-seröz karsinomlar grubunda, tümörlerin arkitektürleri ile p21 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.031$ ) (Tablo 11b). Solid yapılanma gösteren non-seröz karsinomlarda, glandüler ya da papiller yapılanma gösteren non-seröz karsinoma kıyasla daha yüksek oranda (%53.8) orta/kuvvetli düzeyde p21 ekspresyonu görüldü (Tablo 11b).

Karsinomların pleomorfizm dereceleri ile p21 ekspresyonları arasında, ne seröz ne de non-seröz karsinomlar grubunda, anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla,  $p=0.481$  ve  $p=0.616$ ) (Tablo 11c).

Non-seröz karsinomların mitotik aktiviteleri ile p21 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.049$ ). Seröz karsinomlar grubunda, mitotik aktivite ile p21 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki yoktu (Tablo 11d).

**Tablo 11a.** Seröz ve non-seröz karsinomlarda **P21** ekspresyonu.

Histopatolojik subtip	N/Z (%)	O/K (%)	<i>p</i> değeri
Seröz karsinom (n=56)	83.9	16.1	0.172
Non-seröz karsinom (n=44)	72.7	27.3	
<b>TOPLAM (N=100)</b>	79.0	21.0	

N/Z: negatif/zayıf immunoreaktivite (İHK-s:0-4)

O/K: orta/kuvvetli immunoreaktivite (İHK-s:6-12)

**Tablo 11b.** Seröz ve non-seröz karsinomların arkitektürlerine göre p21 ekspresyonları

Histopatolojik subtip		p21		p değeri
		N/Z (%)	O/K (%)	
Seröz karsinom (n=56)	Glandüler (n=6)	83.3	16.7	0.670
	Papiller (n=26)	88.5	11.5	
	Solid (n=24)	79.2	20.8	
	<b>Toplam</b>	83.9	16.1	
Non-seröz karsinom (n=44)	Glandüler (n=14)	<b>78.6</b>	<b>21.4</b>	<b>0.031</b>
	Papiller (n=17)	<b>88.2</b>	<b>11.8</b>	
	Solid (n=13)	<b>46.2</b>	<b>53.8</b>	
	<b>Toplam</b>	<b>72.7</b>	<b>27.3</b>	

N/Z: negatif/zayıf immunoreaktivite (İHK-s:0-4)

O/K: orta/kuvvetli immunoreaktivite (İHK-s:6-12)

**Tablo 11c.** Seröz ve non-seröz karsinomların pleomorfizmlerine göre p21 ekspresyonları

Histopatolojik subtip		p21		p değeri
		N/Z (%)	O/K (%)	
Seröz karsinom (n=56)	Skor 1 (n=11)	72.7	27.3	0.481
	Skor 2 (n=26)	84.6	15.4	
	Skor 3 (n=19)	89.5	10.5	
	<b>Toplam</b>	83.9	16.1	
Non-seröz karsinom (n=44)	Skor 1 (n=12)	83.3	16.7	0.616
	Skor 2 (n=25)	68.0	32.0	
	Skor 3 (n=7)	71.4	28.6	
	<b>Toplam</b>	72.7	27.3	

N/Z: negatif/zayıf immunoreaktivite (İHK-s:0-4)

O/K: orta/kuvvetli immunoreaktivite (İHK-s:6-12)

**Tablo 11d.** Seröz ve non-seröz karsinomların mitotik aktivitelerine göre **p21** ekspresyonları

Histopatolojik subtip		p21		p değeri
		N/Z (%)	O/K (%)	
Seröz karsinom (n=56)	Skor 1 (n=17)	88.2	11.8	0.552
	Skor 2 (n=22)	77.3	22.7	
	Skor 3 (n=17)	88.2	11.8	
	<b>Toplam</b>	83.9	16.1	
Non-seröz karsinom (n=44)	Skor 1 (n=20)	<b>90.0</b>	<b>10.0</b>	<b>0.049</b>
	Skor 2 (n=15)	<b>53.3</b>	<b>46.7</b>	
	Skor 3 (n=9)	<b>66.7</b>	<b>33.3</b>	
	<b>Toplam</b>	<b>72.7</b>	<b>27.3</b>	

N/Z: negatif/zayıf immunoreaktivite (İHK-s:0-4)

O/K: orta/kuvvetli immunoreaktivite (İHK-s:6-12)

### **Özetle;**

*Benign, “borderline” ve malign epitelyal over tümörlerinde ve non-tümöral over epitelinde p21 ekspresyonu değerlendirildiğinde; benign, “borderline” ve malign, tüm tümöral olgular arasında anlamlı fark saptandı.*

*Histopatolojik subtip gözetilmeksizin, malign tümörlerin lenf nodu tutulumu durumları; seröz ve az/indiferansiye karsinomlarda, olguların Ki-67 indeksleri; müsinöz karsinomlarda yaş; non-seröz karsinomlar grubunda, arkitektür, mitotik aktivite ve periton sitopatolojisi ile p21 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı.*

### **4.3. P27 İmmunoreaktivitesi İle İlgili Bulgularımız:**

#### **4.3.1. Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Over Tümörlerinde ve Non-Tümöral Over Epitelinde p27 Ekspresyonu:**

Malign epitelyal tümörlerin %46.0’sında, “borderline” epitelyal tümörlerin %51.8’inde ve benign epitelyal tümörlerin %19.4’ünde p27 ile değişen derecelerde pozitif immunoreaksiyon gözlenirken; malign ve “borderline” olguların tümörsüz karşı taraf overlerinin hiçbirisinde p27 ekspresyonu saptanmadı. Non-tümöral olguların over dokularında ise, %77.8 oranında, değişen derecelerde pozitif immunoreaktivite gözlendi (**p=0.000**) (Tablo 12a).

Benign tümörlerin %80.6’sında p27 ekspresyonu tümüyle negatif iken; toplam %90.3’ünde negatif/zayıf pozitif immunoreaksiyon saptandı. Malign tümörlerin ise %46’sında değişen derecelerde p27 ekspresyonu gözlendi (**p=0.026**) (Tablo 12b).

Benign, “borderline” ve malign, tüm tümöral olgular karşılaştırıldığında ise, p27 ekspresyonları açısından, aralarında anlamlı fark saptandı (**p=0.044**) (Tablo 12a).

Malign tümörler ile “borderline” tümörler karşılaştırıldığında, p27 ekspresyonları açısından, aralarında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.539).

**Tablo 12a.** Tümöral ve non-tümöral over epitelinde p27 immunoreaktivitesi

	(-) (%)	(+) (%)	(++) (%)	<i>p</i> değeri	<i>p</i> değeri
Malign tümörler	<b>54.0</b>	<b>30.0</b>	<b>16.0</b>	<b>0.044</b>	<b>0.000</b>
“Borderline” tümörler	<b>48.1</b>	<b>40.7</b>	<b>11.1</b>		
Benign tümörler	<b>80.6</b>	<b>9.7</b>	<b>9.7</b>		
Malign tm non-tümöral karşı overleri	<b>100.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>		
“Borderline” tm non-tümöral karşı overleri	<b>66.7</b>	<b>33.3</b>	<b>0.0</b>		
Non-tümöral overler	<b>22.2</b>	<b>63.0</b>	<b>14.8</b>		

(-): negatif, (+): İHK-s:1-4, (++) : İHK-s: 6-12



**Tablo 12b.** Tümöral ve non-tümöral over epitelinde p27 immunoreaktivitesi

	<b>Toplam Olgu Sayısı</b>	<b>N/Z (%)</b>	<b>O/K (%)</b>	<b>p değeri</b>
Malign tümörler	100	84.0	16.0	0.623
“Borderline” tümörler	27	88.9	11.1	
Benign tümörler	31	90.3	9.7	
Malign tm non-tümöral karşı overleri	9	100.0	0.0	
“Borderline” tm non-tümöral karşı overleri	6	100.0	0.0	
Non-tümöral overler	27	85.2	14.8	
<b>TOPLAM</b>	<b>200</b>			

N/Z: negatif/zayıf immunoreaktivite (İHK-s:0-4);

O/K: orta/kuvvetli immunoreaktivite (İHK-s:6-12)

#### **4.3.2. Malign Tümörlerin, Histopatolojik Subtip Gözetilmeksizin, p27 Ekspresyonları ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi:**

Histopatolojik subtip gözetilmeksizin, malign tümörlerin lenf nodu tutulumları ile p27 ekspresyonları arasında anlamlı lineer ilişki saptandı (**p=0.038**). Lenf nodu metastazı gösteren karsinomların (n=15) %73.3’ünde, p27 ekspresyonu tümüyle negatif iken; bu olguların hiçbirisinde orta/kuvvetli p27 ekspresyonu saptanmadı (Tablo 13a, 13b). Lenf nodu tutulumu bulunmayan olguların ise (n=34), %23.5’inde orta/kuvvetli p27 ekspresyonu izlendi.

Geç evre malign tümörlerde, lenf nodu tutulumu ile p27 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptandı (**p=0.043**). Lenf nodu metastazı gösteren olguların tümünde (n=15) p27 ekspresyonu negatif ya da zayıf pozitif (Tablo 13a, 13b).

Tüm karsinom olgularının, p27 ekspresyonları ile hastanın yaşı, tümörün diferansiyasyon derecesi, batın sıvısı sitopatolojisi, evre ya da Ki-67 indeksleri açısından, aralarında anlamlı bir ilişki görülmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 13a, 13b).

**Tablo 13a.** Over karsinomu olgularımızın **p27** ekspresyonunun histopatolojik prognostik parametrelere göre dağılımı (N=100).

Prognostik Parametre		(-) (%)	(+) (%)	(++) (%)	<i>p</i> değeri
Yaş	<50 (n=44)	59.1	27.3	13.6	0.655
	≥50 (n=56)	50.0	32.1	17.9	
Tümörün histopatolojik subtipi	Seröz (n=56)	<b>51.8</b>	<b>32.1</b>	<b>16.1</b>	0.037
	Müsinöz (n=14)	<b>85.7</b>	<b>7.1</b>	<b>7.1</b>	
	Endometrioid (n=18)	<b>33.3</b>	<b>44.4</b>	<b>22.2</b>	
	Berrak hücreli (n=4)	<b>25.0</b>	<b>75.0</b>	<b>0.0</b>	
	Az/indiferansiye (n=8)	<b>75.0</b>	<b>0.0</b>	<b>25.0</b>	
Tümörün diferansiyasyon derecesi (grade)	I (n=40)	52.5	35.0	12.5	0.345
	II (n=31)	54.8	19.4	25.8	
	III (n=29)	55.2	34.5	10.3	
Lenf nodu tutulumu	(+) (n=15)	<b>73.3</b>	<b>26.7</b>	<b>0.0</b>	0.038
	(-) (n=34)	<b>38.2</b>	<b>38.2</b>	<b>23.5</b>	
	? (n=51)	58.8	25.5	15.7	
Batın sıvısı	(+) (n=43)	41.9	34.9	23.3	0.166
	(-) (n=38)	57.9	28.9	13.2	
	? (n=19)	73.7	21.1	5.3	
Evre (pTNM, FIGO)	I (n=34)	58.8	32.4	8.8	0.355
	II (n=9)	33.3	33.3	33.3	
	III (n=44)	54.5	31.8	13.6	
	IV (n=13)	53.8	15.4	30.8	
Ki-67 indeksi	<%50 (n=57)	57.9	31.6	10.5	0.227
	≥%50 (n=43)	48.8	27.9	23.3	

(-): negatif; (+): İHK-s:1-4; (++) : İHK-s:6-12

**Tablo 13b.** Over karsinomu olgularımızın **p27** ekspresyonunun histopatolojik prognostik parametrelere göre dağılımı (N=100).

Prognostik Parametre		N/Z (%)	O/K (%)	<i>p</i> değeri
Yaş	<50 (n=44)	86.4	13.6	0.568
	≥50 (n=56)	82.1	17.9	
Tümörün histopatolojik subtipi	Seröz (n=56)	83.9	16.1	0.630
	Müsinöz (n=14)	92.9	7.1	
	Endometrioid (n=18)	77.8	22.2	
	Berrak hücreli (n=4)	100.0	0.0	
	Az/indiferansiye (n=8)	75.0	25.0	
Tümörün diferansiyasyon derecesi (grade)	I (n=40)	87.5	12.5	0.195
	II (n=31)	74.2	25.8	
	III (n=29)	89.7	10.3	
Lenf nodu tutulumu	(+) (n=15)	<b>100.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.040</b>
	(-) (n=34)	<b>76.5</b>	<b>23.5</b>	
	? (n=51)	84.3	15.7	
Batın sıvısı	(+) (n=43)	76.7	23.3	0.170
	(-) (n=38)	86.8	13.2	
	? (n=19)	94.7	5.3	
Evre (pTNM, FIGO)	I (n=34)	91.2	8.8	0.132
	II (n=9)	66.7	33.3	
	III (n=44)	86.4	13.6	
	IV (n=13)	69.2	30.8	
Ki-67 indeksi	<%50 (n=57)	89.5	10.5	0.086
	≥%50 (n=43)	76.7	23.3	

N/Z: negatif/zayıf immunoreaktivite (İHK-s:0-4);

O/K: orta/kuvvetli immunoreaktivite (İHK-s:6-12)

?: değerlendirilemeyen

### 4.3.3. Malign Tümörlerin Histopatolojik Subtiplerine Göre

#### p27 Ekspresyonları ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi:

Malign tümörlerin histopatolojik subtipleri arasında p27 ekspresyonu açısından anlamlı fark bulunduğu saptandı ( $p=0.037$ ) (Tablo 13a). Müsinöz karsinomların %85.7'sinde p27 negatif iken; endometrioid karsinomların sadece %33.3'ü p27 negatif; %44.4'ü zayıf pozitif, %22.2'si orta/kuvvetli p27 ekspresyonu gösterdi.

Seröz ve non-seröz karsinomların p27 ekspresyonu açısından aralarında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.233$ ) (Tablo 14a).

Seröz karsinom grubunda, p27 ekspresyonunun derecesi ile evre arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.004$ ) (Şekil 18, 19, 20, 21). Evre I seröz karsinom olgularının ( $n=12$ ) %66.7'sinde p27 ekspresyonu tümüyle negatif ve geri kalanları (%33.3) zayıf p27 ekspresyonu gösterdi. Evre IV seröz karsinom olgularının ise %75'i orta/kuvvetli p27 ekspresyonu gösterirken; p27 negatif evre IV seröz karsinom yoktu. Erken evre (evre I), over(ler)e sınırlı seröz karsinomlarda, olguların tümünde (%100) p27 ekspresyonu negatif ya da zayıf pozitif ( $p=0.087$ ).

Uzak metastazı bulunan seröz karsinom olgularının %75.0 (3/4)'i orta/kuvvetli p27 ekspresyonu gösterirken; uzak metastazı bulunmayan seröz karsinomların (evre 1+2+3) %55.8 (29/52)'inde p27 ekspresyonu negatif; %32.7 (17/52)'sinde ise zayıf pozitif ( $p=0.003$ ).

Yine seröz karsinomlarda, lenf nodu tutulumu bulunmayan olguların %26.3'ünde orta/kuvvetli p27 ekspresyonu görülürken; lenf nodu tutulumu gösteren olguların tümünde (%100) p27 ekspresyonu zayıf ya da negatif.

Seröz karsinomlarda, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, batın yıkama sıvılarında malign tümör hücresi görülen olguların, görülmeyenlere kıyasla, daha yüksek p27 ekspresyonu gösterdikleri dikkati çekti ( $p=0.080$ ).

Müsinöz karsinom grubunda (Şekil 22, 23), hastanın yaşı ile p27 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.043$ ). Yaşı 50'nin altındaki tüm olgular p27 negatif iken; yaşı 50'nin üzerindeki olguların %40'ında p27 ekspresyonu görüldü.

Az/indiferansiye karsinom grubunda, (Şekil 24, 25) olguların Ki-67 indeksi ile p27 ekspresyonları arasında anlamlı lineer ilişki saptandı ( $p=0.022$ ). Ki-67 indeksi %50'nin altındaki tüm az diferansiye karsinom olgularında p27 ekspresyonu negatif ya da zayıf pozitif iken; Ki-67 indeksi %50'nin üzerindeki az/indiferansiye karsinom olgularının %66.7'sinde orta ya da kuvvetli p27 ekspresyonu izlendi (Spearman,  $R=0.013$ ).

#### 4.3.4. Seröz ve Non-seröz Karsinomların p27 Ekspresyonlarının Histomorfolojik Parametrelerle İlişkisi:

Karsinomlar seröz ve non-seröz olarak ayrıldığında, tümörlerin arkitektürel yapıları ile p27 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 14b).

Karsinomların pleomorfizm dereceleri ile p27 ekspresyonları arasında, ne seröz ne de non-seröz karsinomlar grubunda, anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 14c).

Karsinomların mitotik aktiviteleri ile p27 ekspresyonları arasında, ne seröz ne de non-seröz karsinomlar grubunda anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 14d).

**Tablo 14a.** Seröz ve non-seröz karsinomlarda **P27** ekspresyonu

Histopatolojik subtip	N/Z (%)	O/K (%)	<i>p</i> değeri
Seröz karsinom (n=56)	83.9	16.1	0.982
Non-seröz karsinom (n=44)	84.1	15.9	
<b>TOPLAM (N=100)</b>	84.0	16.0	

N/Z: negatif/zayıf immunoreaktivite (İHK-s:0-4)

O/K: orta/kuvvetli immunoreaktivite (İHK-s:6-12)

**Tablo 14b.** Seröz ve non-seröz karsinomların arkitektürlerine göre p27 ekspresyonları

Histopatolojik subtip		p27		p değeri
		N/Z (%)	O/K (%)	
Seröz karsinom (n=56)	Glandüler (n=6)	83.3	16.7	0.366
	Papiller (n=26)	76.9	23.1	
	Solid (n=24)	91.7	8.3	
	<b>Toplam</b>	83.9	16.1	
Non-seröz karsinom (n=44)	Glandüler (n=14)	92.9	7.1	0.462
	Papiller (n=17)	76.5	23.5	
	Solid (n=13)	84.6	15.4	
	<b>Toplam</b>	84.1	15.9	

N/Z: negatif/zayıf immunoreaktivite (İHK-s:0-4)

O/K: orta/kuvvetli immunoreaktivite (İHK-s:6-12)

**Tablo 14c.** Seröz ve non-seröz karsinomların pleomorfizmlerine göre p27 ekspresyonları

Histopatolojik subtip		p27		p değeri
		N/Z (%)	O/K (%)	
Seröz karsinom (n=56)	Skor 1 (n=11)	90.9	9.1	0.744
	Skor 2 (n=29)	80.8	19.2	
	Skor 3 (n=19)	84.2	15.8	
	<b>Toplam</b>	83.9	16.1	
Non-seröz karsinom (n=44)	Skor 1 (n=12)	91.7	8.3	0.657
	Skor 2 (n=25)	80.0	20.0	
	Skor 3 (n=7)	85.7	14.3	
	<b>Toplam</b>	84.1	15.9	

N/Z: negatif/zayıf immunoreaktivite (İHK-s:0-4)

O/K: orta/kuvvetli immunoreaktivite (İHK-s:6-12)

**Tablo 14d.** Seröz ve non-seröz karsinomların mitotik aktivitelerine göre p27 ekspresyonları

Histopatolojik subtip		p27		p değeri
		N/Z (%)	O/K (%)	
Seröz karsinom (n=56)	Skor 1 (n=17)	76.5	23.5	0.597
	Skor 2 (n=22)	86.4	13.6	
	Skor 3 (n=17)	88.2	11.8	
	<b>Toplam</b>	83.9	16.1	
Non-seröz karsinom (n=44)	Skor 1 (n=20)	90.0	10.0	0.373
	Skor 2 (n=15)	73.3	26.7	
	Skor 3 (n=9)	88.9	11.1	
	<b>Toplam</b>	84.1	15.9	

N/Z: negatif/zayıf immunoreaktivite (İHK-s:0-4)

O/K: orta/kuvvetli immunoreaktivite (İHK-s:6-12)

### **Özetle;**

*Benign, “borderline” ve malign epitelyal over tümörlerinde ve non-tümöral over epitelinde p27 ekspresyonu açısından; benign, “borderline” ve malign, tüm tümörler arasında anlamlı fark saptandı.*

*Malign tümörlerin p27 ekspresyonları ve histopatolojik prognostik parametrelerle ilişkisi değerlendirildiğinde; malign tümörlerin histopatolojik subtipleri arasında; tüm karsinomlarda, lenf nodu tutulumu; seröz karsinomlarda evre; müsinöz karsinomlarda hastanın yaşı; az/indiferansiye karsinomlarda Ki-67 indeksi ile p27 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı.*

#### **4.4. Nm23 İmmunoreaktivitesi İle İlgili Bulgularımız:**

##### **4.4.1. Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Over Tümörlerinde ve Non-Tümöral Over Epitelinde nm23 Ekspresyonu:**

Malign epitelyal tümörlerin %47.0’sinde ve “borderline” epitelyal tümörlerin %22.2’sinde nm23 ile pozitif immunoreaksiyon gözlenirken; benign over tümörlerinin ve non-tümöral over dokularının hepsi nm23 negatifti. Malign ve “borderline” olguların tümörsüz karşı taraf overlerinin hiçbirisinde de nm23 ile pozitif immunoreaksiyon saptanmadı (**p=0.000**) (Tablo 15a).

Malign tümörler ile “borderline” tümörler karşılaştırıldığında, nm23 ekspresyon dereceleri arasındaki farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte (**p=0.084**); malign tümörlerde %47.0 oranında, değişen derecelerde pozitif nm23 immunoreaktivitesi saptanırken; “borderline” tümörlerde gözlenen %22.2 oranındaki pozitif olguların tümünde İHK skoru düşüktü (İHK-s:1-4) (Tablo 15b).

**Tablo 15a.** Tümöral ve non-tümöral over epitelinde **nm23** immunoreaktivitesi

	<b>Toplam Olgu Sayısı</b>	<b>(-) (%)</b>	<b>(+) (%)</b>	<b><i>p</i> değeri</b>
Malign tümörler	<b>100</b>	<b>53.0</b>	<b>47.0</b>	<b>0.000</b>
“Borderline” tümörler	<b>27</b>	<b>77.8</b>	<b>22.2</b>	
Benign tümörler	<b>31</b>	<b>100.0</b>	<b>0.0</b>	
Malign tm non-tümöral karşı overleri	<b>9</b>	<b>100.0</b>	<b>0.0</b>	
“Borderline” tm non-tümöral karşı overleri	<b>6</b>	<b>100.0</b>	<b>0.0</b>	
Non-tümöral overler	<b>27</b>	<b>100.0</b>	<b>0.0</b>	
<b>TOPLAM</b>	<b>200</b>			

(-): negatif, (+): İHK-s:1-12



**Tablo 15b.** Malign ve “borderline” tümörlerde **nm23** immunoreaktivitesi

<b>İmmünoreaksiyon</b>	<b>Malign tümörler (n=100) (%)</b>	<b>“Borderline” tümörler (n=27) (%)</b>	<b><i>p</i> değeri</b>
Negatif (İHK-s =0)	53.0	77.8	0.084
İHK-s = 1-3	28.0	7.4	
İHK-s = 4	17.0	14.8	
İHK-s = 6-12	2.0	0.0	

#### **4.4.2. Malign Tümörlerin, Histopatolojik Subtip Gözetilmeksizin, nm23 Ekspresyonları ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi:**

Malign tümörlerin, histopatolojik subtipleri gözetilmeksizin, mitotik indeksleri ile nm23 ekspresyonu arasında anlamlı lineer ilişki saptandı (**p=0.025**). Mitoz skoru arttıkça, nm23 ekspresyonunda da artış izlendi (**p=0.026**).

Malign tümörler, Ki-67 indekslerine göre ayrıldığında, %50'nin altında Ki-67 indeksine sahip olanlar ile %50'nin üzerinde Ki-67 indeksi gösteren olguların nm23 ekspresyonu profillerinde anlamlı fark saptandı (**p=0.038**). Ki-67 indeksi %50'nin üzerindeki karsinom olgularında, daha yüksek oranda nm23 ekspresyonu görüldü (Tablo 16).

Çalışmamızda, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, evre IV karsinomlarda, diğer evredekilere göre daha yüksek nm23 ekspresyonu izlendi (Tablo 16). Yine, lenf nodu metastazı bulunan karsinomlarda, lenf nodu tutulumu bulunmayanlara göre daha yüksek nm23 ekspresyonu görüldü (Tablo 16).

**Tablo 16.** Over karsinomu olgularımızın **nm23** ekspresyonunun histopatolojik prognostik parametrelere göre dağılımı (N=100).

Prognostik Parametre		(-) (%)	(+) (%)	(++) (%)	<i>p</i> değeri
Yaş	<50 (n=44)	56.8	20.5	22.8	0.495
	≥50 (n=56)	50.0	33.9	16.1	
Tümörün histopatolojik subtipi	Seröz (n=56)	<b>37.5</b>	<b>35.7</b>	<b>26.8</b>	<b>0.024</b>
	Müsinöz (n=14)	<b>64.3</b>	<b>28.6</b>	<b>7.1</b>	
	Endometrioid (n=18)	<b>88.9</b>	<b>11.1</b>	<b>0.0</b>	
	Berrak hücreli (n=4)	<b>75.0</b>	<b>25.0</b>	<b>0.0</b>	
	Az/indiferansiye (n=8)	<b>50.0</b>	<b>12.5</b>	<b>37.5</b>	
Tümörün diferansiyasyon derecesi (grade)	I (n=40)	60.0	25.0	15.0	0.112
	II (n=31)	58.1	19.4	22.6	
	III (n=29)	37.9	41.4	20.7	
Lenf nodu tutulumu	(+) (n=15)	53.3	26.7	20.0	0.485
	(-) (n=34)	61.8	23.5	14.7	
	? (n=51)	47.1	31.4	21.6	
Batın sıvısı	(+) (n=43)	41.9	37.2	20.9	0.376
	(-) (n=38)	60.5	21.1	18.4	
	? (n=19)	63.2	21.1	15.8	
Evre (pTNM, FIGO)	I (n=34)	55.9	20.6	23.5	0.418
	II (n=9)	44.4	22.2	33.3	
	III (n=44)	56.8	31.8	11.4	
	IV (n=13)	38.5	38.5	23.1	
Ki-67 indeksi	<%50 (n=57)	<b>57.9</b>	<b>17.5</b>	<b>24.6</b>	<b>0.038</b>
	≥%50 (n=43)	<b>46.5</b>	<b>41.9</b>	<b>11.6</b>	

(-) : negatif  
 (+) : İHK-s = 1 - 4  
 (++) : İHK-s = 6 - 12  
 (?) : değerlendirilemeyen

#### 4.4.3. Malign Tümörlerin Histopatolojik Subtiplerine Göre

##### nm23 Ekspresyonları ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi:

Malign tümörlerin histopatolojik subtipleri arasında nm23 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptandı ( $p=0.024$ ) (Tablo 16).

Seröz tipteki karsinomlar ile non-seröz tipteki karsinomların nm23 ekspresyonları arasında anlamlı fark saptandı ( $p=0.004$ ) (Şekil 26, 27). Non-seröz karsinomlarda nm23 negatifliği oranı (%72.7), seröz karsinomlarda görüldüğü (%37.5) anlamlı derecede yüksekti.

En yüksek nm23 negatifliği endometrioid karsinomlarda saptandı. Endometrioid karsinomların %88.9'u nm23 negatif iken; %11.1 endometrioid karsinom zayıf pozitif İHK-s gösterdi (Tablo 15). Orta/kuvvetli nm23 ekspresyonu gösteren endometrioid karsinom olgusu yoktu (Tablo 16).

Seröz karsinom grubunda, erken evre (evre I+II) olgularla, geç evre (evre III+IV) olguların nm23 ekspresyonları arasında anlamlı fark gözlemlendi ( $p=0.016$ ). Erken evre (n=17) olguların %52.9'unda, tümör hücrelerinin %10-50'sinde (++) (İHK-s=1-4) nm23 ekspresyonu izlenirken; geç evre (n=39) olguların %43.6'sı tümüyle negatif, %41.0'i ise sadece (+) (İHK-s=6-12) nm23 ekspresyonu gösterdi.

Endometrioid ( $p=0.010$ ) ve müsinöz ( $p=0.018$ ) adenokarsinom tanılı olgularda da, nm23 immunoreaktivitesi, hastalığın evresi ile ilişkili bulundu.

Endometrioid adenokarsinom grubunda, nm23 ekspresyonu ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı lineer ilişki ( $p=0.009$ ) saptandı. Lenf nodu tutulumu bulunmayan endometrioid karsinom olgularının %85.7'sinde (6/7) nm23 negatifliği.

Yine non-seröz karsinomlar içerisinde endometrioid adenokarsinom grubunda, nm23 ekspresyonu ile periton yıkama sıvısı sitopatolojisi arasında anlamlı ilişki bulunduğu ( $p=0.019$ ) görüldü. Batın yıkama sıvısı negatif olguların hiçbirisinde nm23 ekspresyonu görülmezken; periton sıvılarında malign hücre görülen olguların %50.0'sinde zayıf pozitif (İHK-s=1-4) nm23 ekspresyonu saptandı (Şekil 40, 41).

Berrak hücreli karsinom grubunda, olguların Ki-67 indeksi ile nm23 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.046$ ). Ki-67 indeksi %50'nin altındaki olguların hiçbirinde nm23 ekspresyonu görülmezken; %50'nin üzerinde Ki-67 indeksi bulunan olguda nm23 ekspresyonu da pozitifliği.

#### 4.4.4. Seröz ve Non-seröz Karsinomların nm23 Ekspresyonlarının Histomorfolojik Parametrelerle İlişkisi:

Seröz karsinomlar ile non-seröz tipteki karsinomların nm23 ekspresyonları arasında anlamlı fark saptandı ( $p=0.004$ ). Seröz karsinomların %37.5'inde nm23 ekspresyonu negatif iken; non-seröz karsinomlarda bu oran anlamlı derecede daha yüksekti (%72.7) (Tablo 17a).

Karsinomlar seröz ve non-seröz olarak ayrıldığında, tümörlerin arkitektürel yapıları ile nm23 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 17b).

Karsinomların pleomorfizm dereceleri ile nm23 ekspresyonları arasında, ne seröz ne de non-seröz karsinomlar grubunda, anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 17c). Ancak, non-seröz karsinomların pleomorfizm dereceleri arttıkça, nm23 ekspresyonu gösterme oranlarında da artış dikkati çekti ( $p=0.112$ ) (Tablo 17c).

Non-seröz karsinomların mitotik aktiviteleri ile nm23 ekspresyonları arasında anlamlı lineer ilişki saptandı ( $p=0.012$ ). Non-seröz karsinomların mitotik aktivite skoru arttıkça, nm23 ekspresyonu gösterme oranlarında da artış izlendi (Tablo 17d). Seröz karsinomların mitotik aktiviteleri ile nm23 ekspresyonları arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**Tablo 17a.** Seröz ve non-seröz karsinomlarda **nm23** ekspresyonu

Histopatolojik subtip	(-) (%)	(+) (%)	(++) (%)	(+++) (%)	<i>p</i> değeri
Seröz karsinom (n=56)	37.5	35.7	25.0	1.8	0.004
Non-seröz karsinom (n=44)	72.7	18.2	6.8	2.3	
<b>TOPLAM (N=100)</b>	<b>53.0</b>	<b>28.0</b>	<b>17.0</b>	<b>2.0</b>	

(-) : negatif  
(+) : İHK-s = 1 - 4  
(++) : İHK-s = 6  
(+++): İHK-s = 8 - 12

**Tablo 17b.** Seröz ve non-seröz karsinomların arkitektürlerine göre **nm23** ekspresyonları

Histopatolojik subtip		nm23			p değeri
		(-)	(+)	(++)	
Seröz karsinom (n=56)	Glandüler (n=6)	33.3	33.3	33.3	0.812
	Papiller (n=26)	38.5	30.8	30.8	
	Solid (n=24)	37.5	41.7	20.9	
	<b>Toplam</b>	37.5	35.7	26.8	
Non-seröz karsinom (n=44)	Glandüler (n=14)	71.4	21.4	7.1	0.478
	Papiller (n=17)	82.4	17.6	0.0	
	Solid (n=13)	61.5	15.4	23.1	
	<b>Toplam</b>	72.7	18.2	9.1	

(-) : negatif  
 (+) : İHK-s = 1 - 4  
 (++) : İHK-s = 6 -12

**Tablo 17c.** Seröz ve non-seröz karsinomların pleomorfizmlerine göre **nm23** ekspresyonları

Histopatolojik subtip		nm23			p değeri
		(-)	(+)	(++)	
Seröz karsinom (n=56)	Skor 1 (n=11)	36.4	36.4	27.3	0.597
	Skor 2 (n=26)	42.3	26.9	30.8	
	Skor 3 (n=19)	31.6	47.4	21.1	
	<b>Toplam</b>	37.5	35.7	26.8	
Non-seröz karsinom (n=44)	Skor 1 (n=12)	83.3	16.7	0.0	0.112
	Skor 2 (n=25)	72.0	16.0	12.0	
	Skor 3 (n=7)	57.7	28.6	14.3	
	<b>Toplam</b>	72.7	18.2	9.1	

(-) : negatif  
 (+) : İHK-s = 1 - 4  
 (++) : İHK-s = 6 -12

**Tablo 17d.** Seröz ve non-seröz karsinomların mitotik aktivitelerine göre nm23 ekspresyonları

Histopatolojik subtip		nm23			p değeri
		(-)	(+)	(++)	
Seröz karsinom (n=56)	Skor 1 (n=17)	41.2	29.4	29.4	0.655
	Skor 2 (n=22)	40.9	31.8	27.3	
	Skor 3 (n=17)	29.4	47.1	23.5	
	<b>Toplam</b>	37.5	35.7	26.8	
Non-seröz karsinom (n=44)	Skor 1 (n=20)	<b>85.0</b>	<b>15.0</b>	<b>0.0</b>	0.012
	Skor 2 (n=15)	<b>66.7</b>	<b>26.7</b>	<b>6.7</b>	
	Skor 3 (n=9)	<b>55.6</b>	<b>11.1</b>	<b>33.3</b>	
	<b>Toplam</b>	<b>72.7</b>	<b>18.2</b>	<b>9.1</b>	

(-) : negatif  
(+) : İHK-s = 1 - 4  
(++) : İHK-s = 6 -12

### **Özetle;**

*Benign, “borderline” ve malign epitelyal over tümörlerinde ve non-tümöral over epitelinde nm23 ekspresyonları anlamlı derecede farklıydı.*

*Malign tümörlerin histopatolojik subtipleri arasında ve %50'nin altında Ki-67 indeksine sahip olanlar ile %50'nin üzerinde Ki-67 indeksi gösteren karsinomların nm23 ekspresyonu profillerinde anlamlı fark saptandı.*

*Endometrioid ve müsinöz karsinomlarda, tüm evrelerde; seröz karsinomlarda ise, erken ve geç evredeki olguların nm23 ekspresyonları arasında anlamlı fark gözlemlendi. Endometrioid karsinomlarda, nm23 ekspresyonu ile lenf nodu tutulumu ve periton yıkama sıvısı sitopatolojisi arasında; berrak hücreli karsinomlarda, olguların Ki-67 indeksi ile nm23 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı.*

*Non-seröz karsinom olgularının mitotik aktiviteleri ile nm23 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı.*

#### **4.5. Ki-67 İmmunoreaktivitesi İle İlgili Bulgularımız:**

##### **4.5.1. Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Over Tümörlerinde ve Non-Tümöral Over Epitelinde Ki-67 Ekspresyonu:**

Malign epitelyal tümörlerin %98.0’inde (Şekil 28, 29, 30, 31) ve “borderline” epitelyal tümörlerin %100’ünde Ki-67 ile pozitif immunoreaksiyon gözlenirken (Şekil 32, 33); benign over tümörlerinin %51.6’sı ve non-tümöral over dokularının %88.9’u Ki-67 negatifti. Malign ve “borderline” olguların tümörsüz karşı taraf overlerinde, sırasıyla, %22.2 ve %33.3 oranında Ki-67 ile pozitif immunoreaktivite saptandı (**p=0.000**) (Tablo 18a).

“Borderline” tümörler içerisinde, müsinöz “borderline” tümörlerin %27.3’ünde Ki-67 indeksi %50’nin üzerinde iken; seröz “borderline” tümörlerde Ki-67 indeksi %50’nin üzerinde olgu yoktu (**p= 0.027**) (Şekil 32, 33).

Benign epitelyal tümörlerde, non-tümöral over dokularında, malign ve “borderline” olguların tümörsüz karşı taraf overlerinin hepsinde (%100) Ki-67 indeksinin %50’nin altında bulunduğu gözlemlendi. Öte yandan, malign epitelyal tümörlerin %43.0’ünde, “borderline” tümörlerin ise %11.1’inde Ki-67 indeksleri %50’nin üzerindeydi (**p=0.000**) (Tablo 18b).

**Tablo 18a.** Tümöral ve non-tümöral over epitelinde **Ki-67** immunoreaktivitesi

	(-) (%)	(+) (%)	(++) (%)	<i>p</i> değeri
Malign tümörler	<b>2.0</b>	<b>55.0</b>	<b>43.0</b>	<b>0.000</b>
“Borderline” tümörler	<b>0.0</b>	<b>88.9</b>	<b>11.1</b>	
Benign tümörler	<b>51.6</b>	<b>48.4</b>	<b>0.0</b>	
Malign tm non-tümöral karşı overleri	<b>77.8</b>	<b>22.2</b>	<b>0.0</b>	
“Borderline” tm non-tümöral karşı overleri	<b>66.7</b>	<b>33.3</b>	<b>0.0</b>	
Non-tümöral overler	<b>88.9</b>	<b>11.1</b>	<b>0.0</b>	

(-): negatif,

(+): %1- 49 pozitif immunoreaktivite,

(++): %50 – 100 pozitif immunoreaktivite.

**Tablo 18b.** Tümöral ve non-tümöral over epitelinde **Ki-67** immunoreaktivitesi

	<b>Toplam Olgu Sayısı</b>	<b>Ki-67 &lt;%50 (%)</b>	<b>Ki-67 ≥%50 (%)</b>	<b><i>p</i> değeri</b>
Malign tümörler	<b>100</b>	<b>57.0</b>	<b>43.0</b>	<b>0.000</b>
“Borderline” tümörler	<b>27</b>	<b>88.9</b>	<b>11.1</b>	
Benign tümörler	<b>31</b>	<b>100.0</b>	<b>0.0</b>	
Malign tm non-tümöral karşı overleri	<b>9</b>	<b>100.0</b>	<b>0.0</b>	
“Borderline” tm non-tümöral karşı overleri	<b>6</b>	<b>100.0</b>	<b>0.0</b>	
Non-tümöral overler	<b>27</b>	<b>100.0</b>	<b>0.0</b>	
<b>TOPLAM</b>	<b>200</b>			

#### **4.5.2. Malign Tümörlerin, Histopatolojik Subtip Gözetilmeksizin,**

##### **Ki-67 Ekspresyonları ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi:**

Malign tümörlerin diferansiyasyon dereceleri ile Ki-67 indeksi arasında anlamlı lineer ilişki gözlemlendi (**p=0.016**) (Tablo 19). Grade I karsinomların %72.5’inde, Ki-67 indeksi %50’nin altında iken; grade III karsinomların %62.1’inde %50’nin üzerinde Ki-67 indeksi saptandı.

Histopatolojik subtipleri dikkate alınmaksızın, malign tümörlerin, arkitektürleri (**p=0.036**), pleomorfizm dereceleri (**p=0.007**), mitotik indeksleri (**p=0.000**) ile Ki-67 ekspresyonları arasında da anlamlı lineer ilişki gözlemlendi.

Paradoksal olarak, lenf nodu metastazı yapmış malign tümörlerin %80’inin Ki-67 indeksleri %50’nin altında iken; lenf nodu metastazı bulunmayan tümörlerin %55.9’unda Ki-67 indeksi %50’nin üzerindedir (**p=0.020**) (Tablo 19).

Erken evre tümörlerin arkitektürleri ile Ki-67 indeksleri arasında anlamlı ilişki saptandı (**p=0.030**). Solid yapılanma gösteren erken evre malign tümörlerin %80’inde Ki-67 indeksi %50’nin üzerindedir. Geç evre tümörlerde farklılık saptanmadı.



**Tablo 19.** Over karsinomu olgularımızın **Ki-67** ekspresyonunun histopatolojik prognostik parametrelere göre dağılımı (N=100).

Prognostik Parametre		Ki-67 <%50 (%)	Ki-67 ≥%50 (%)	<i>p</i> değeri
Yaş	<50 (n=44)	63.6	36.4	0.235
	≥50 (n=56)	51.8	48.2	
Tümörün histopatolojik subtipi	Seröz (n=56)	53.6	46.4	0.876
	Müsinöz (n=14)	64.3	35.7	
	Endometrioid (n=18)	55.6	44.4	
	Berrak hücreli (n=4)	75.0	25.0	
	Az/indiferansiye (n=8)	62.5	37.5	
Tümörün diferansiyasyon derecesi (grade)	I (n=40)	<b>72.5</b>	<b>27.5</b>	<b>0.016</b>
	II (n=31)	<b>54.8</b>	<b>45.2</b>	
	III (n=29)	<b>37.9</b>	<b>62.1</b>	
Lenf nodu tutulumu	(+) (n=15)	<b>80.0</b>	<b>20.0</b>	<b>0.020</b>
	(-) (n=34)	<b>44.1</b>	<b>55.9</b>	
	? (n=51)	58.8	41.2	
Batın sıvısı	(+) (n=43)	55.8	44.2	0.833
	(-) (n=38)	55.3	44.7	
	? (n=19)	63.2	36.8	
Evre (pTNM, FIGO)	I (n=34)	61.8	38.2	0.181
	II (n=9)	33.3	66.7	
	III (n=44)	52.3	47.7	
	IV (n=13)	76.9	23.1	

?: değerlendirilemeyen

#### **4.5.3. Malign Tümörlerin, Histopatolojik Subtiplerine Göre**

##### **Ki-67 Ekspresyonları ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi:**

Karsinomların histopatolojik subtiplerine göre Ki-67 indeksleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 19).

Farklı histopatolojik subtipler içerisinde ise, Ki-67 ekspresyon profilleri açısından, bazı histopatolojik prognostik parametrelerle anlamlı bağıntılar saptandı.

Seröz karsinomlar içerisinde, tümörün diferansiyasyon derecesi ile Ki-67 indeksi arasında, anlamlı ilişki ( $p=0.009$ ) saptandı (Şekil 28, 29, 30, 31). Ki-67 indeksi, %50'nin altında ve üstünde olmak üzere iki grupta toplandığında, seröz karsinom grubunda gözlenen grade ile ilişkinin daha da güçlendiği ( $p=0.007$ ) görüldü.

Yine, seröz karsinom grubunda, tümörlerin diferansiyasyon dereceleri belirlenirken kullanılan, pleomorfizm ( $p=0.008$ ), mitotik aktivite ( $p=0.001$ ) ve arkitektürel yapı ( $p=0.047$ ) kriterlerinin tümü açısından, anlamlı derecede farklı Ki-67 ekspresyonları bulunduğu saptandı. Mitotik indeks arttıkça, olguların Ki-67 ekspresyonunda da lineer artış gözlemlendi ( $p=0.003$ ). Yine olguların pleomorfizm dereceleri arttıkça, Ki-67 ekspresyonunda da lineer artış izlendi ( $p=0.002$ ) (Tablo 20b, 20c, 20d).

Endometrioid adenokarsinom grubunda ise, Ki-67 immunoreaktivitesi ile evre arasında ( $p=0.035$ ) ve hastanın yaşı arasında ( $p=0.020$ ) anlamlı ilişki bulundu. Yine endometrioid karsinomlu 50 yaşın altındaki olguların %80.0'inde Ki-67 indeksi %50'nin altında iken; 50 yaşın üstündeki olguların %75.0'inde %50'nin üzerinde Ki-67 indeksi bulunduğu dikkati çekti.

#### 4.5.4. Seröz ve Non-seröz Karsinomların Ki-67 Ekspresyonlarının Histomorfolojik Parametrelerle İlişkisi:

Seröz ve non-seröz karsinomların Ki-67 ekspresyonları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.435$ ) (Tablo 20a).

Non-seröz karsinomların arkitektürleri ile Ki-67 ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0.621$ ) (Tablo 20b). Ancak seröz karsinomlarda, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, farklılık dikkati çekti. Seröz karsinomların, solid arkitektürel yapısı olanların %62.5'inin Ki-67 indeksleri %50'nin üzerindeydi ( $p=0.061$ ) (Tablo 20b).

Seröz karsinomların, pleomorfizm dereceleri ile Ki-67 indeksleri arasında anlamlı lineer ilişki saptandı ( $p=0.002$ ). Pleomorfizm derecesi arttıkça, yüksek oranda ( $>50\%$ ) Ki-67 ekspresyonu gösteren olguların oranı da arttı. Non-seröz karsinomlar grubunda, pleomorfizm ile Ki-67 indeksi arasında anlamlı bir ilişki yoktu (Tablo 20c).

Seröz karsinomlar grubunda, tümörlerin mitotik aktiviteleri ile Ki-67 ekspresyonları arasında anlamlı lineer ilişki saptandı ( $p=0.000$ ). Mitotik aktivite skoru arttıkça, yüksek Ki-67 ekspresyonu gösteren seröz karsinomların oranında da artış görüldü. Non-seröz karsinomlar grubunda ise, tümörlerin mitotik aktiviteleri ile Ki-67 ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 20d).

**Tablo 20a.** Seröz ve non-seröz karsinomlarda Ki-67 ekspresyonu

Histopatolojik subtip		Ki-67<%50 (%)	Ki-67>%50 (%)	<i>p</i> değeri
Seröz karsinom	(n=56)	53.6	46.4	0.435
Non-seröz karsinom	(n=44)	61.4	38.6	
<b>TOPLAM</b>	<b>(N=100)</b>	57.0	43.0	

**Tablo 20b.** Seröz ve non-seröz karsinomların arkitektürlerine göre Ki-67 ekspresyonları

Histopatolojik subtip		Ki-67		<i>p</i> değeri
		<%50 (%)	>%50 (%)	
Seröz karsinom (n=56)	Glandüler (n=6)	<b>66.7</b>	<b>33.3</b>	<i>0.061</i>
	Papiller (n=26)	<b>65.4</b>	<b>34.6</b>	
	Solid (n=24)	<b>37.5</b>	<b>62.5</b>	
	<b>Toplam</b>	<b>53.6</b>	<b>46.4</b>	
Non-seröz karsinom (n=44)	Glandüler (n=14)	71.4	28.6	0.621
	Papiller (n=17)	58.8	41.2	
	Solid (n=13)	53.8	46.2	
	<b>Toplam</b>	61.4	38.6	

**Tablo 20c.** Seröz ve non-seröz karsinomların pleomorfizmlerine göre Ki-67 ekspresyonları

Histopatolojik subtip		Ki-67		<i>p</i> değeri
		<%50 (%)	>%50 (%)	
Seröz karsinom (n=56)	Skor 1 (n=11)	<b>90.9</b>	<b>9.1</b>	<i>0.002</i>
	Skor 2 (n=26)	<b>53.8</b>	<b>46.2</b>	
	Skor 3 (n=19)	<b>31.6</b>	<b>68.4</b>	
	<b>Toplam</b>	<b>53.6</b>	<b>46.4</b>	
Non-seröz karsinom (n=44)	Skor 1 (n=12)	66.7	33.3	0.689
	Skor 2 (n=25)	56.0	44.0	
	Skor 3 (n=7)	71.4	28.6	
	<b>Toplam</b>	61.4	38.6	

**Tablo 20d.** Seröz ve non-seröz karsinomların mitotik aktivitelere **Ki-67** ekspresyonları

Histopatolojik subtip		Ki-67		p değeri
		<%50 (%)	>%50 (%)	
Seröz karsinom (n=56)	Skor 1 (n=17)	88.2	11.8	0.000
	Skor 2 (n=22)	50.0	50.0	
	Skor 3 (n=17)	23.5	76.5	
	<b>Toplam</b>	<b>53.6</b>	<b>46.4</b>	
Non-seröz karsinom (n=44)	Skor 1 (n=20)	70.0	30.0	0.103
	Skor 2 (n=15)	40.0	60.0	
	Skor 3 (n=9)	77.8	22.2	
	<b>Toplam</b>	<b>61.4</b>	<b>38.6</b>	

**Özetle;**

*Benign, “borderline” ve malign epitelyal over tümörlerinde ve non-tümöral over epitelinde Ki-67 ekspresyonu değerlendirildiğinde; malign tümörlerin diferansiyasyon dereceleri ve lenf nodu tutulumları; histopatolojik subtipleri dikkate alınmaksızın, karsinomların arkitektürleri, pleomorfizm dereceleri, mitotik indeksleri; erken evre tümörlerin arkitektürleri ile Ki-67 indeksleri arasında anlamlı ilişki saptandı.*

*Malign tümörlerin histopatolojik subtiplerine göre Ki-67 ekspresyonları ve histopatolojik prognostik parametrelerle ilişkisi değerlendirildiğinde; seröz karsinomlarda tümörün diferansiyasyon derecesi, pleomorfizm, mitotik aktivite ve arkitektürel yapısı; endometrioid karsinomlarda ise, hastanın yaşı ve evre ile Ki-67 indeksi arasında anlamlı ilişki bulundu.*

#### **4.6. Malign Tümörlerde, Çalışılan Belirteçlerin (TP53, p21, p27, nm23 ve Ki-67) Ekspresyonunun, Farklı Histopatolojik Prognostik Parametrelere Göre Birbiriyle İlişkisi:**

##### **4.6.1. Malign Tümörler, Histopatolojik Subtipe Göre Değerlendirildiğinde:**

Histopatolojik subtip gözetilmeksizin karsinom olguları değerlendirildiğinde, olguların TP53 ekspresyonlarının derecesi ile p21 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı (**p=0.011**). Karsinomlar subtiplere ayrıldığında, bu anlamlılığın hem seröz hem de non-seröz karsinomlar grubunda belirgin olduğu dikkati çekti. Seröz karsinom grubunda, olguların TP53 ekspresyonları ile p21 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı (**p=0.007**). TP53 negatif seröz karsinom olgularının (n=19) %93.3'ünde negatif/zayıf pozitif p21 ekspresyonu görüldü. TP53 negatif non-seröz karsinomların ise %100'ünde p21 ekspresyonu negatif/zayıf pozitif.

Tüm karsinom olguları birlikte değerlendirildiğinde, olguların TP53 ekspresyonları ile p27 ekspresyonları arasındaki ilişki anlamlı değildi (**p=0.668**). Müsinöz karsinom grubunda ise, olguların TP53 ekspresyonları ile p27 ekspresyonları arasında anlamlı negatif bağıntı gözlemlendi (**p=0.009**). TP53 ekspresyonu gösteren müsinöz karsinom olgularının (n=6) tümünde p27 ekspresyonu da negatif/zayıf pozitif.

Seröz karsinom grubunda, olguların TP53 ekspresyonları ile Ki-67 indeksleri arasında anlamlı lineer ilişki gözlemlendi (Pearson, **p=0.012**; Spearman, **R=0.005**). TP53 ekspresyonunun oranı arttıkça, Ki-67 indeksi %50'nin üzerindeki seröz karsinom olgularının sayısı da arttı (**p=0.010**).

TP53 ve Ki-67 ekspresyonları arasındaki anlamlı lineer ilişki endometrioid karsinom grubunda da gözlemlendi (Spearman, **R=0.022**).

Histopatolojik subtip gözetilmeksizin karsinom olgularında, olguların p21 ekspresyonları ile p27 ekspresyonları arasında anlamlı lineer ilişki saptandı (Pearson, **p=0.000**; Spearman, **R=0.000**). Negatif ya da zayıf pozitif p21 ekspresyonu gösteren karsinom olgularının %88.6'sında, p27 ekspresyonu da

negatif ya da zayıf pozitif (p=0.015). Hem seröz hem de non-seröz karsinomlar grubunda, p21 ve p27 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki gözlemlendi (sırasıyla, p=0.007 ve p=0.000). Müsinöz karsinom grubunda, negatif ya da zayıf pozitif p21 ekspresyonu gösteren olguların tümünde (n=13), p27 ekspresyonu da negatif ya da zayıf pozitif (Pearson, p=0.000). Orta/kuvvetli p21 ekspresyonu gösteren olguda da orta/kuvvetli p27 ekspresyonu gözlemlendi (Spearman, p=0.000). Öte yandan seröz karsinomlar grubunda ise, negatif/zayıf pozitif p21 ekspresyonu gösteren olguların (n=47) %85.1'inin p27 ekspresyonları da negatif/zayıf pozitif (Pearson, p=0.002).

Histopatolojik subtip gözetilmeksizin, tüm malign olgular birlikte değerlendirildiğinde, p21 ekspresyonu ile nm23 ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p=0.590, Spearman, R=0.861). Öte yandan, endometrioid karsinom grubunda, olguların p21 ekspresyonları ile nm23 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki bulundu (p=0.016). P21 ekspresyonu negatif/zayıf olguların hiçbirinde nm23 ekspresyonu gözlenmezken; orta/kuvvetli p21 ekspresyonu gösteren endometrioid karsinom olgularının %40.0'ında nm23 ekspresyonu saptandı.

Histopatolojik subtip gözetilmeksizin karsinomlar değerlendirildiğinde, olguların p21 ekspresyonları ile Ki-67 indekslerinin derecesi arasında anlamlı lineer ilişki gözlemlendi (p=0.019, Spearman, R=0.023). Özellikle, seröz karsinom grubunda, olguların p21 ekspresyonları ile Ki-67 indeksleri arasında anlamlı lineer ilişki gözlemlendi (p=0.005). Seröz karsinom olgularının Ki-67 indeksi arttıkça, p21 ekspresyonu da kuvvetlendi (Spearman, p=0.008). Benzer lineer ilişki, az/indiferansiye karsinom grubunda da görüldü (Spearman, p=0.011).

Az/indiferansiye karsinom grubunda, olguların Ki-67 indeksi ile p27 ekspresyonları arasında anlamlı lineer ilişki saptandı (p=0.022). Ki-67 indeksi %50'nin altındaki tüm az diferansiye karsinom olgularında p27 ekspresyonu negatif ya da zayıf pozitif iken; Ki-67 indeksi %50'nin üzerindeki az/indiferansiye karsinom olgularının %66.7'sinde orta ya da kuvvetli p27 ekspresyonu izlendi (Spearman, R=0.013).

Berrak hücreli karsinom grubunda, olguların Ki-67 indeksi ile nm23 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.046). Ki-67 indeksi %50'nin

altındaki olguların hiçbirinde nm23 ekspresyonu görülmezken; %50'nin üzerinde Ki-67 indeksi bulunan bir olguda nm23 ekspresyonu pozitif.

#### **4.6.2. Malign Tümörler, Diferansiyasyon Derecelerine (grade) Göre Değerlendirildiğinde:**

Grade I karsinomlarda, TP53 immunoreaktivitesi açısından, seröz ve non-seröz subtipde olanlar arasında anlamlı fark izlendi (**p=0.040**). Grade I seröz karsinomların %38.9'unda, tümör hücrelerinin %80'inden fazlasında TP53 ekspresyonu varken; grade I non-seröz karsinom grubunda bu oran sadece %4.5'ti.

Grade I ve II karsinomlarda, nm23 ekspresyonu açısından, seröz ve non-seröz subtipde olanlar arasında anlamlı fark izlendi (sırasıyla, **p=0.032**, **p=0.036**). Seröz karsinomlarda nm23 pozitif olguların oranı, non-seröz karsinomlarda izlenen orandan anlamlı derecede yüksekti (grade I için %61.1'e karşılık, %22.7; grade II için %57.9'a karşılık, %16.7).

Grade III karsinomlarda, Ki-67 indeksleri açısından, seröz ve non-seröz tipte olanlar arasında belirgin fark dikkati çekti (**p=0.076**). Grade III seröz karsinomların %73.7'sinde Ki-67 indeksi %50'nin üzerinde iken; grade III non-seröz karsinomların %60'ında Ki-67 indeksi %50'nin altındaydı.

Histopatolojik subtip gözetilmeksizin, grade I karsinomlarda, TP53 ile Ki-67 ekspresyonları arasında anlamlı lineer ilişki saptandı (**p=0.003**, Spearman, **R=0.000**). TP53 ekspresyonu göstermeyen grade I karsinomların (n=24/40) %83.4'ünde, Ki-67 indeksi de %50'nin altındaydı. Grade I olgularda, Ki-67 indeksi ile TP53 ekspresyonu karşılaştırıldığında; Ki-67 indeksi %50'nin altındaki olguların %31'inde TP53 overekspresyonu görülürken; Ki-67 indeksi %50'nin üzerindeki olguların %63.6'sında TP53 overekspresyonu saptandı (Pearson, **p=0.013**, Spearman, **R=0.004**).

Grade I olgularda, Ki-67 indeksi ile p21 ekspresyonu arasında anlamlı lineer ilişki saptandı (**p=0.044**; Spearman, **R=0.054**). Ki-67 indeksi %50'nin altındaki grade I karsinom olgularının, %65.5'inde p21 ekspresyonu, tümüyle negatif, %24.1'inde zayıf pozitif, sadece %10.3'ünde orta/kuvvetli pozitif iken; Ki-67 indeksi %50'nin üzerindeki grupta, olguların %27.3'ünde kuvvetli p21 ekspresyonu saptandı.



Grade I olgularda, Ki-67 indeksi ile nm23 ekspresyonu arasında, anlamlı ilişki saptandı (**p=0.017**). Ki-67 indeksi %50'nin üzerindeki grade I karsinomların hepsinde, negatif/zayıf nm23 ekspresyonu görülürken; Ki-67 indeksi %50'nin altındaki grupta, olguların %20.7'sinde orta şiddette nm23 ekspresyonu gözlemlendi.

Grade III olgularda, Ki-67 indeksi %50'nin altındaki olguların %72.7'sinde p27 tümüyle negatif ve geri kalan %27.3'ünde zayıf pozitif iken; Ki-67 indeksi %50'nin üzerindeki grade III karsinomların %16.7'sinde orta/kuvvetli p27 ekspresyonu saptandı. Aradaki ilişki anlamlılığa yakındı (Spearman, R=0.070).

#### **4.6.3. Malign Tümörler, Lenf Nodu Tutulumuna Göre Değerlendirildiğinde:**

Lenf nodu tutulumu göstermeyen olgularda ise, TP53 ekspresyonları seröz ve non-seröz subtip karsinomlarda anlamlı derecede farklı bulundu (**p=0.036**). Seröz karsinomların %52.6'sında, tümör hücrelerinin %80'inden fazlasında TP53 ekspresyonu görülürken; bu oran non-seröz karsinomlarda %6.7 idi.

Lenf nodu metastazı gösteren seröz karsinomların tümünde p21 ekspresyonu negatif/ zayıf pozitif iken; non-seröz karsinomların %28.6'sında orta şiddette p21 ekspresyonu izlendi. Lenf nodu tutulumu göstermeyen olgularda da, non-seröz karsinomlarda, seröz tiptekilere göre daha yüksek oranda kuvvetli p21 ekspresyonu izlendi.

Lenf nodu metastazı gösteren; seröz ya da non-seröz tipteki karsinomların hiçbirinde; tümör hücrelerinde orta/kuvvetli p27 ekspresyonu saptanmadı. Bu tümörlerin hepsinde p27 ekspresyonu negatif/zayıf pozitif idi. Lenf nodu metastazı bulunmayan karsinomlarda ise, histopatolojik subtip gözlemlenmesinin %23.5'inde (8/34) orta/kuvvetli p27 ekspresyonu saptandı.

Histopatolojik subtip gözlemlenmesinin, karsinom olgularından lenf nodu tutulumu gösteren olguların p21 ekspresyonları ile TP53 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı (**p=0.018**). Orta/kuvvetli p21 ekspresyonu gösteren lenf nodu metastazlı olguların (n=2) tümünde TP53 overekspresyonu gözlemlendi. TP53 negatif olguların hepsinde, p21 ekspresyonu da tümüyle negatifti.

Histopatolojik subtip gözlemlenmesinin, karsinom olgularından lenf nodu tutulumu göstermeyen olguların p21 ekspresyonları ile TP53 ekspresyonları

arasında da anlamlı ilişki gözlemlendi (**p=0.034**). Negatif/zayıf pozitif p21 ekspresyonu, gösteren olguların %50'si, tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında TP53 ekspresyonu gösterirken; orta/kuvvetli p21 ekspresyonu gösteren, lenf nodu negatif karsinomların sadece %30'unda, tümör hücrelerinin yarısından fazlasında TP53 ekspresyonu saptandı. Histopatolojik subtip gözetilmeksizin, lenf nodu tutulumu bulunmayan olgularda da, TP53 negatif olguların hiçbirinde orta/kuvvetli p21 ekspresyonu saptanmadı.

Histopatolojik subtip gözetilmeksizin, karsinom olgularından, lenf nodu tutulumu gösteren olguların, p27 ekspresyonları ile TP53 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı (**p=0.028**). Lenf nodu tutulumu gösteren olgularda, negatif/zayıf pozitif p27 ekspresyonu gösterenlerin %80 (12/15)'i TP53 (tümör hücrelerinin >%50) overekspresyonu gösterirken; orta/kuvvetli p27 ekspresyonu gösteren lenf nodu metastazlı olgu yoktu. TP53 negatif, lenf nodu metastazlı olguların hepsinde, p27 ekspresyonu da tümüyle negatifti (**p=0.004**).

Histopatolojik subtip gözetilmeksizin, karsinom olgularından hem lenf nodu tutulumu gösteren, hem de göstermeyen, ya da lenf nodu tutulumu durumu bilinmeyen olguların, p21 ekspresyonları ile p27 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı (**p=0.003** ve **p=0.001**). Lenf nodu tutulumu göstermeyen olguların, p21 negatif/zayıf pozitif olanlarının %79.2'sinde p27 ekspresyonu da negatif/zayıf pozitif (**p=0.027**).

Lenf nodu tutulumu göstermeyen, seröz ya da non-seröz subtipteki karsinomların hiçbirinde, tümör hücrelerinde kuvvetli nm23 ekspresyonu saptanmadı.

Histopatolojik subtip gözetilmeksizin, karsinom olgularından lenf nodu tutulumu göstermeyen olguların nm23 ekspresyonları ile p21 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı (**p=0.017**). Orta derecede kuvvetli nm23 ekspresyonu gösteren olguların %40'ı, aynı zamanda kuvvetli p21 ekspresyonu da gösterirken; negatif/zayıf pozitif nm23 immunoreaktivitesi gösteren olguların %87.5'inde (21/24) negatif/zayıf pozitif p21 ekspresyonu gösterdi.

Lenf nodu metastazı gösteren olguların hepsinde Ki-67 indeksi %10'un üzerindeydi. Lenf nodu metastazı gösteren olgularda, TP53 negatif olguların hepsinde Ki-67 indeksi de %50'nin altındaydı.

Lenf nodu metastazı gösteren olguların seröz ve non-seröz histopatolojik sub tipe göre, Ki-67 indeksleri anlamlı dereceye yakın farklılık gösterdi ( $p=0.070$ ). Lenf nodu tutulumu gösteren seröz karsinomların %37.5'inde Ki-67 indeksi %50'nin üzerinde iken, non-seröz tipte olanların %100'ünde Ki-67 indeksi %50'nin altındaydı.

#### **4.6.4. Malign Tümörler, Evrelerine Göre Değerlendirildiğinde:**

Erken evre seröz karsinomların TP53 overekspresyonları, (%58.8) yine erken evre non-seröz karsinomlardan (%38.5) yüksekti ( $p=0.082$ ). Öte yandan, geç evredeki karsinomlardan, non-seröz tipte olanların TP53 overekspresyonu oranları (%77.8), seröz karsinomlardan (%69.2) daha yüksekti.

Erken ve geç evredeki, seröz ve non-seröz sub tipteki karsinomların p21 ekspresyonları arasındaki fark, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte; geç evredeki seröz karsinomların %89.7'sinde p21 ekspresyonunun negatif/zayıf pozitif olduğu dikkati çekti ( $p=0.101$ ).

Erken ve geç evredeki, seröz ve non-seröz sub tipteki karsinom olgularının p27 ekspresyonları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla,  $p=0.217$  ve  $p=0.386$ ).

Erken evrede, seröz karsinomlarda nm23 ekspresyonu, non-seröz karsinomlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek oranda bulundu (%76.5'e karşılık %26.9) ( $p=0.001$ ). Ancak, erken evrede, olguların hiçbirinde kuvvetli nm23 ekspresyonu gözlenmedi. Geç evrede ise, seröz ve non-seröz karsinomların nm23 ekspresyonları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Erken ve geç evrelerdeki, seröz ve non-seröz karsinom olgularının Ki-67 indeksleri arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla,  $p=0.759$ ,  $p=0.362$ ).

Geç evredeki karsinomlarda, olguların TP53 ekspresyonları ile p21 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.008$ ). TP53 negatif olguların hepsinde p21 ekspresyonu da negatif/zayıf pozitif. Erken evre olgularda, anlamlı bir ilişki yoktu. Ancak, geç evre karsinomlardan p21 ekspresyonu orta/kuvvetli

pozitif olan olguların %90.0'ında (9/10), TP53 overekspresyonu görüldüğü dikkati çekti.

Karsinom olgularında, TP53 ile p27 ekspresyonları arasında, erken ya da geç evredeki olgularda, anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla,  $p=0.557$  ve  $p=0.225$ ). Ancak, erken evre karsinomlarda, olguların TP53 negatif olanlarının (İHK-s=0) hepsinde, p27 ekspresyonunun da negatif/zayıf pozitif olduğu dikkati çekti.

Erken evre karsinomlarda, olguların TP53 ekspresyonları ile Ki-67 indeksleri arasında anlamlı lineer ilişki gözlemlendi ( $p=0.003$ ; Spearman,  $R=0.001$ ). Olguların TP53 ekspresyonu dereceleri arttıkça, Ki-67 indeksi %50'nin üzerindeki olguların oranı da arttı.

Erken evre olguların p21 ekspresyonları ile Ki-67 indeksleri arasında anlamlı ilişki saptanırken ( $p=0.027$ ); geç evre olgularda herhangi bir anlamlı ilişki görülmedi ( $p=0.882$ ). Erken evre karsinomlarda; negatif/zayıf pozitif p21 ekspresyonu gösterenlerin %65.6'sında (21/32), Ki-67 indeksi %50'nin altında iken; orta/kuvvetli p21 ekspresyonu gösteren erken evre karsinom olgularının %72.7'sinde (8/11), Ki-67 indeksi de %50'nin üzerindeydi.

Histopatolojik subtip gözetilmeksizin, erken evre karsinomların, p21 ile p27 ekspresyonları arasında, anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.000$ ). Erken evre karsinomlarda, negatif/zayıf pozitif p21 ekspresyonu gösteren olguların %96.9'unda p27 ekspresyonu da negatif/zayıf pozitif. P21 ekspresyonu orta/kuvvetli pozitif olguların ise %45.5'inde de orta/kuvvetli p27 ekspresyonu saptandı.

Diğer açıdan, p27 ekspresyonu negatif/zayıf pozitif olan olguların %83.8'inin p21 ekspresyonu da negatif/zayıf pozitif iken; orta/kuvvetli p27 ekspresyonu gösterenlerin %83.3'ünde orta/kuvvetli p21 ekspresyonu izlendi. Geç evre olgularda da p27 ile p21 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.010$ ). P27 ekspresyonu tümüyle negatif (İHK-s=0) olan geç evre olguların %74.2'sinde, p21 ekspresyonu da tümüyle negatifti.

Karsinomların p21 ile nm23 ekspresyonları arasında, erken ya da geç evre olgularda herhangi bir ilişki saptanmadı (sırasıyla,  $p=0.964$  ve  $p=0.621$ ).

Karsinomların p27 ile nm23 ekspresyonları arasında, erken yada geç evrelerde, anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla,  $p=0.777$  ve  $p=0.247$ ).

Karsinomların p27 ile Ki-67 ekspresyonları arasında, erken yada geç evrelerde, anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla,  $p=0.232$  ve  $p=0.207$ ).

Öte yandan, erken evre karsinomların Ki-67 ve nm23 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.009$ ). Geç evre olgularda ise anlamlı bir ilişki gözlenmedi ( $p=0.464$ ).

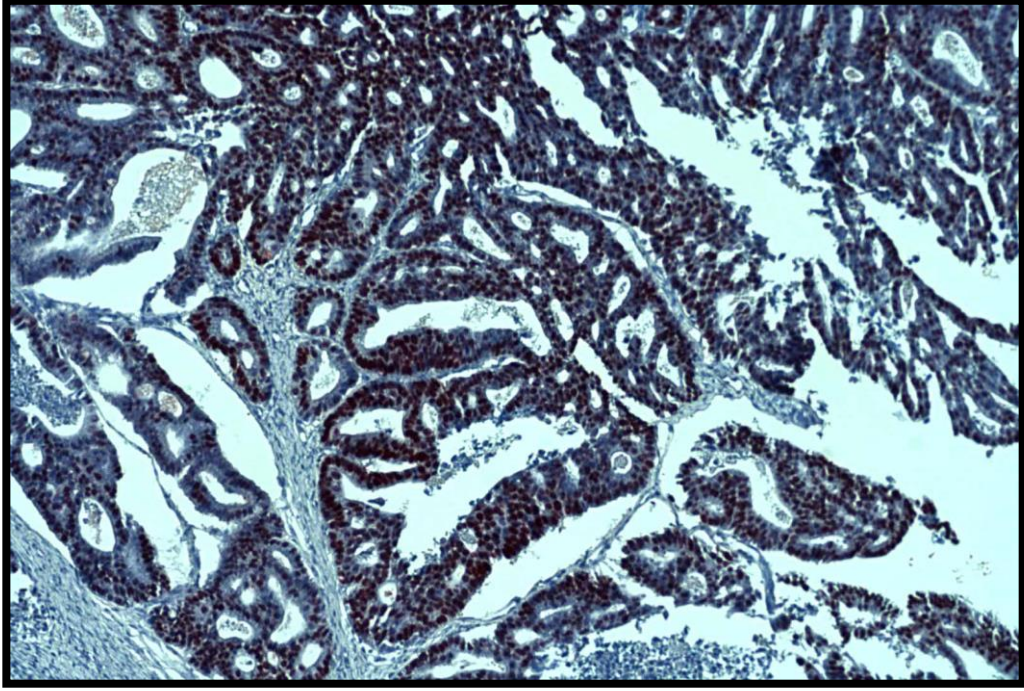
### **Özetle;**

*Çalışılan hücre döngüsü ile ilişkili belirteçlerle, over karsinomlarının, farklı histopatolojik subtipleri; farklı diferansiyasyon derecelerindeki aynı ya da farklı subtipleri; lenf nodu tutulumu gösteren ya da göstermeyen aynı ya da farklı subtipleri; farklı evrelerdeki aynı ya da farklı subtipleri arasında; istatistiksel olarak anlamlı bağıntılar saptandı.*

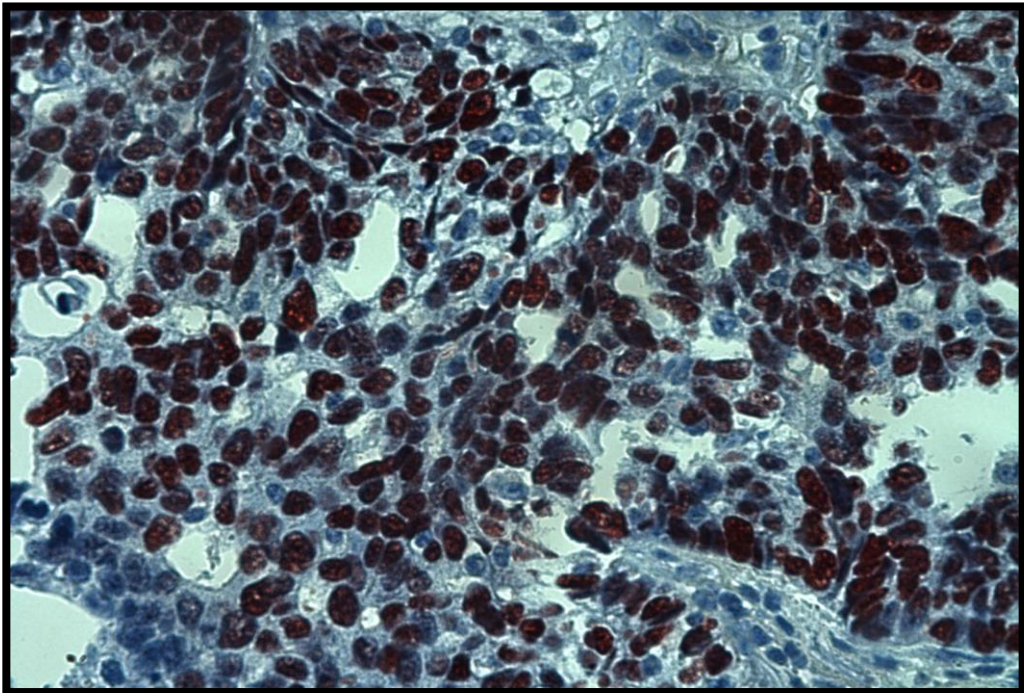
*Aynı zamanda, bazı belirteçlerin kendi aralarında da anlamlı bağıntılarının bulunduğu gözlemlendi.*

*Bu bulgular, over karsinomlarının gelişiminde, hücre döngüsü ile ilişkili farklı yolların bulunduğunu desteklemektedir. Dolayısıyla, over kanserinin önlenmesinde ve/veya tedavisinde olguya özgü belirlenmesi gerekebilecek çok sayıda moleküler hedef varlığını düşündürmektedir.*

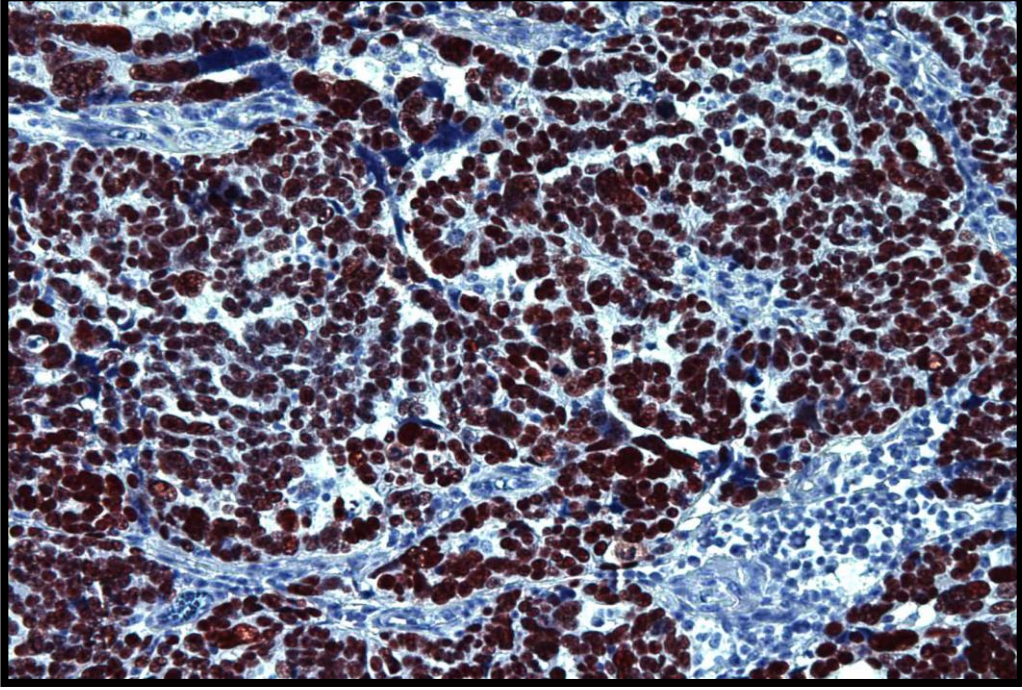
#### 4.7. OLGULARDAN ÖRNEK MİKROFOTOĞRAFLAR



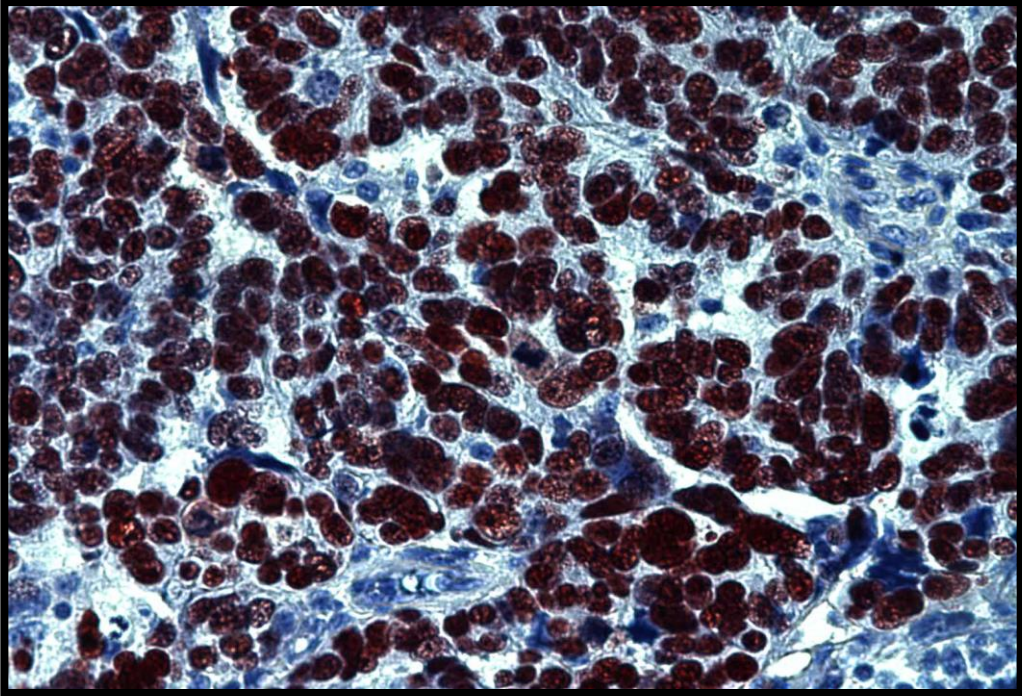
Şekil 4. Seröz karsinom (İmmunohistokimya, TP53 x200)



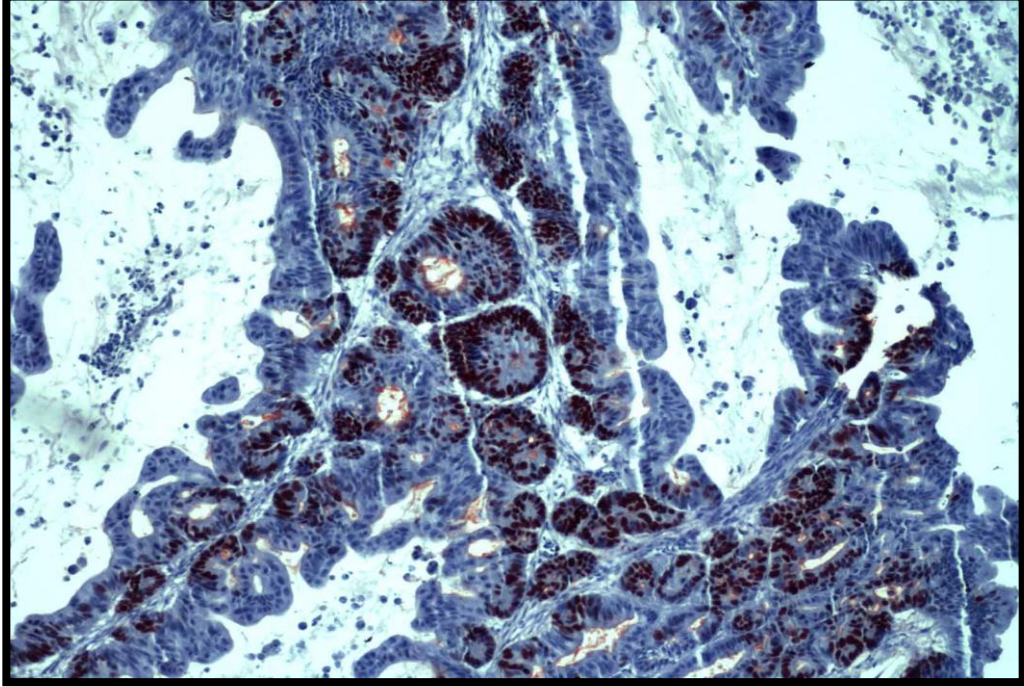
Şekil 5. Seröz karsinom, yüksek dereceli (İmmunohistokimya, TP53 x400)



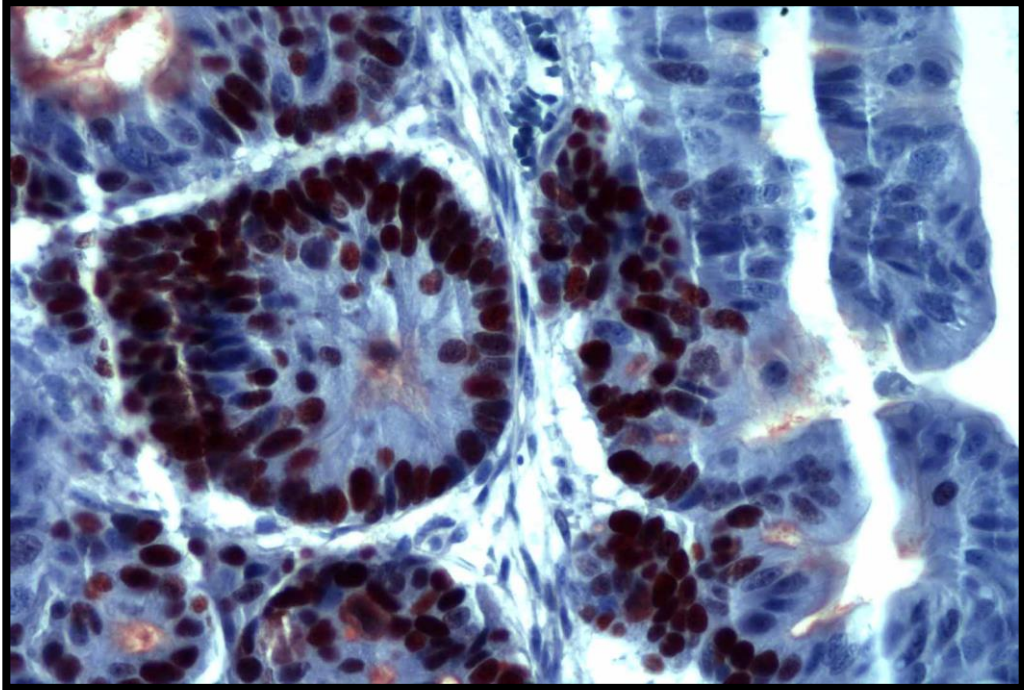
Şekil 6. Seröz karsinom, yüksek dereceli (İmmunohistokimya, TP53 x200)



Şekil 7. Seröz karsinom, yüksek dereceli (İmmunohistokimya, TP53 x400)

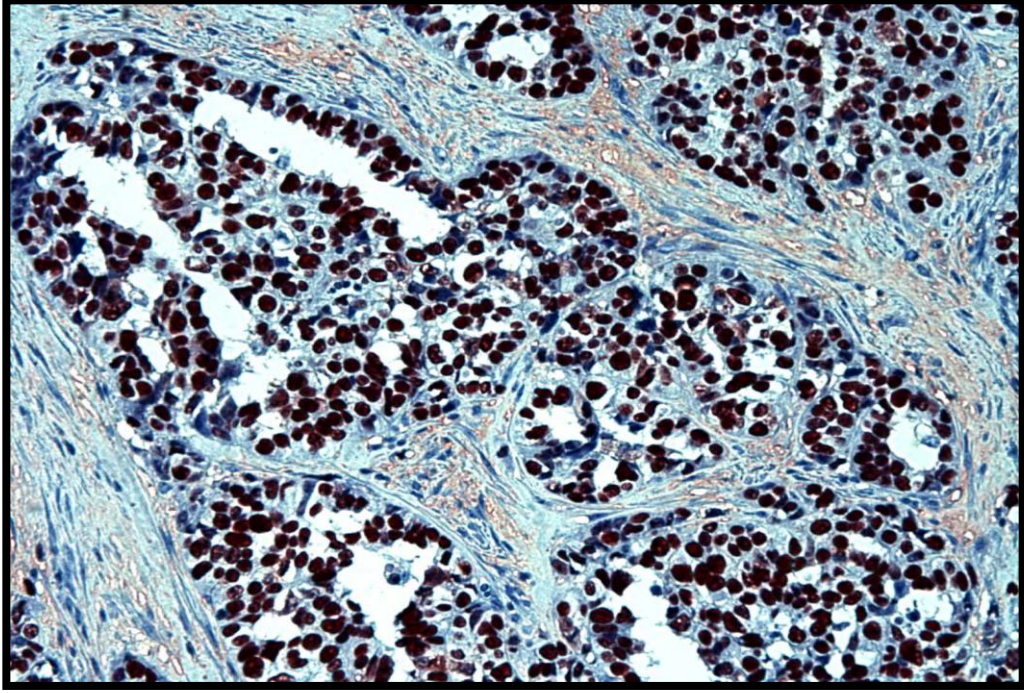


Şekil 8. Müsinöz karsinom (İmmunohistokimya, TP53 x100)

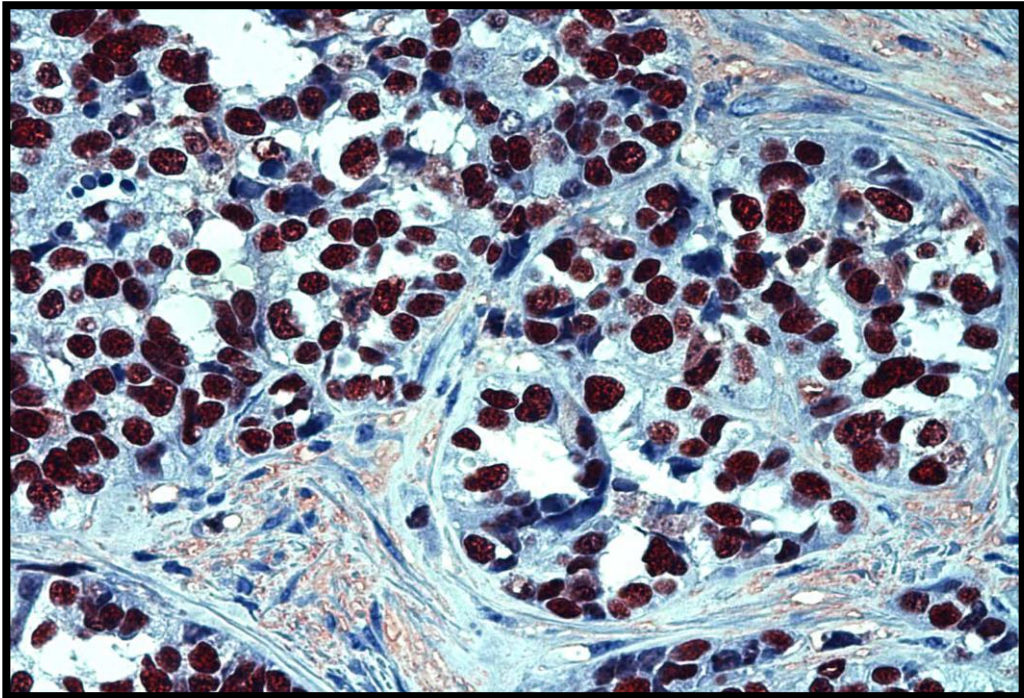


Şekil 9. Müsinöz karsinom (İmmunohistokimya, TP53 x400)

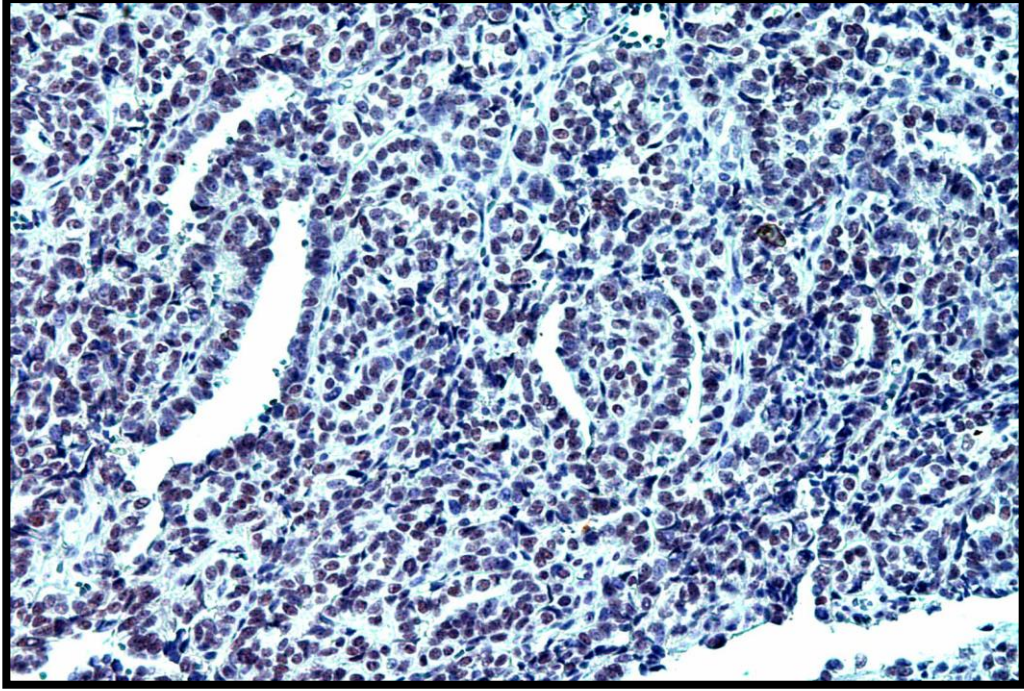




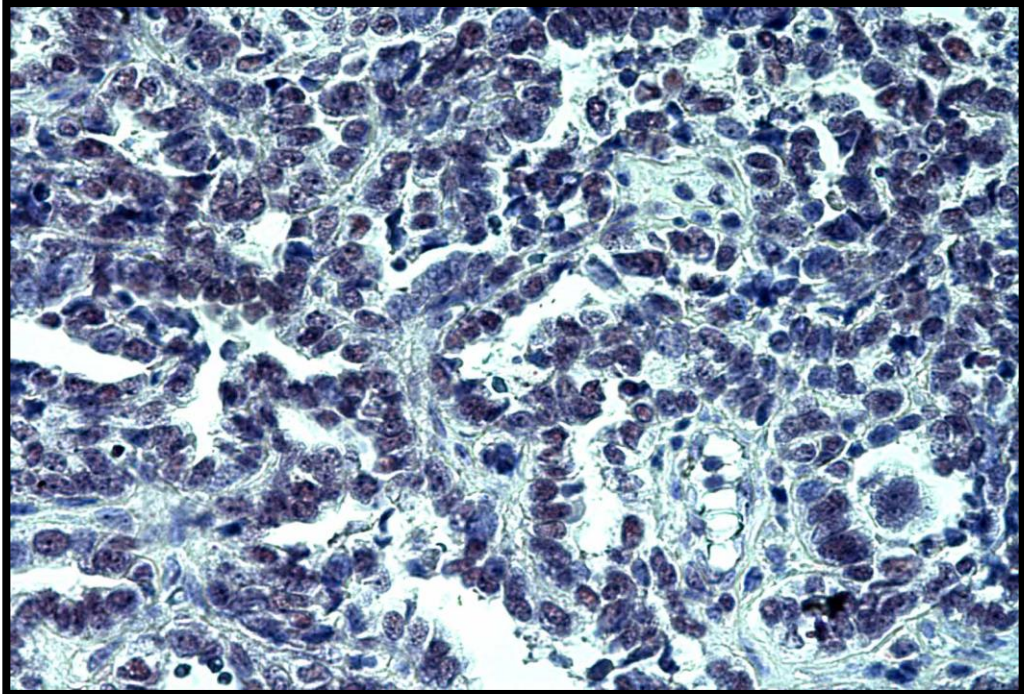
Şekil 10. Az diferansiye karsinom (İmmunohistokimya, TP53 x200)



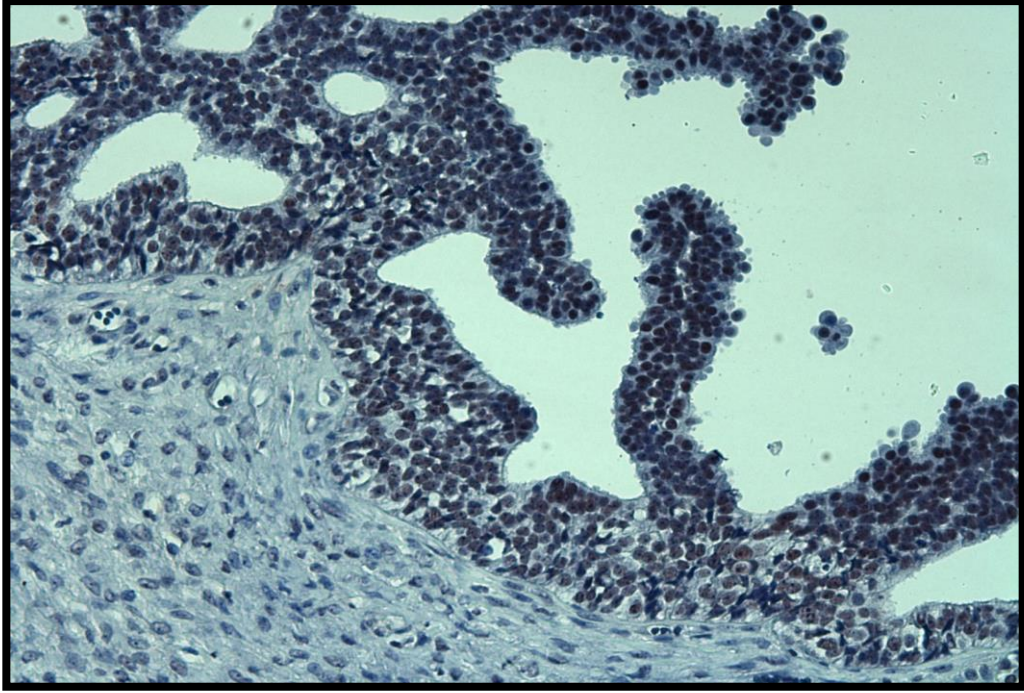
Şekil 11. Az diferansiye karsinom (İmmunohistokimya, TP53 x400)



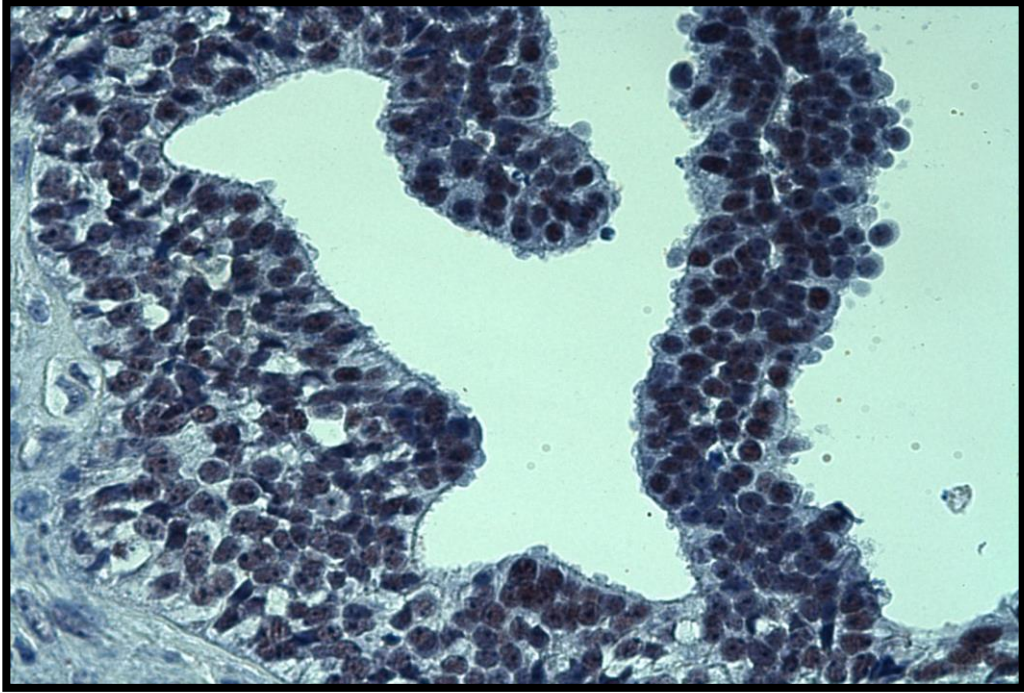
Şekil 12. Seröz karsinom (İmmunohistokimya, p21 x200)



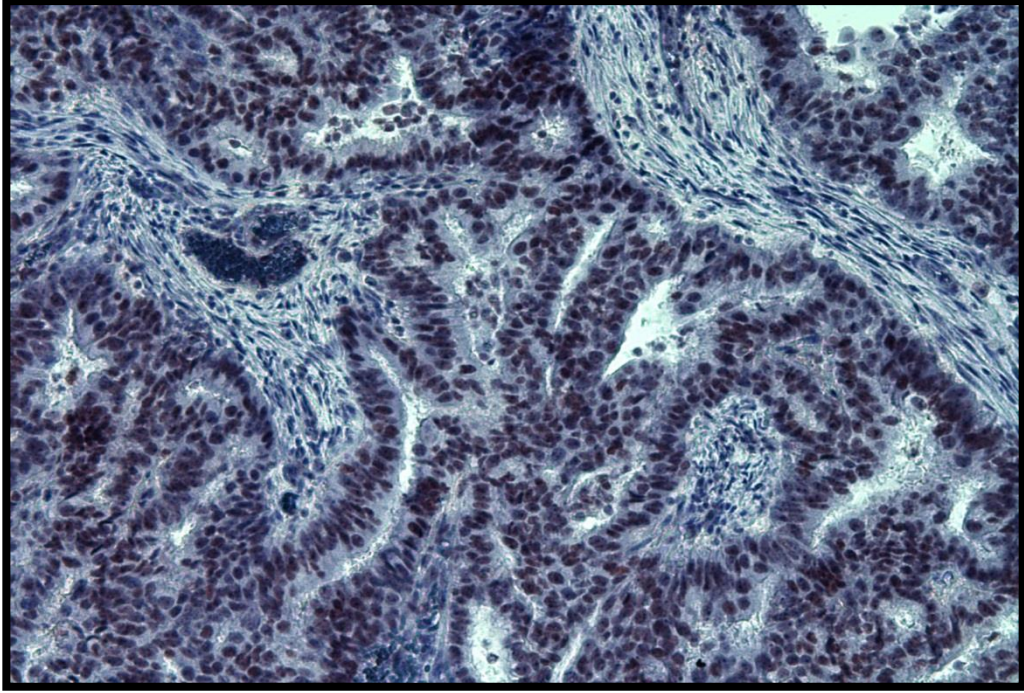
Şekil 13. Seröz karsinom (İmmunohistokimya, p21 x400)



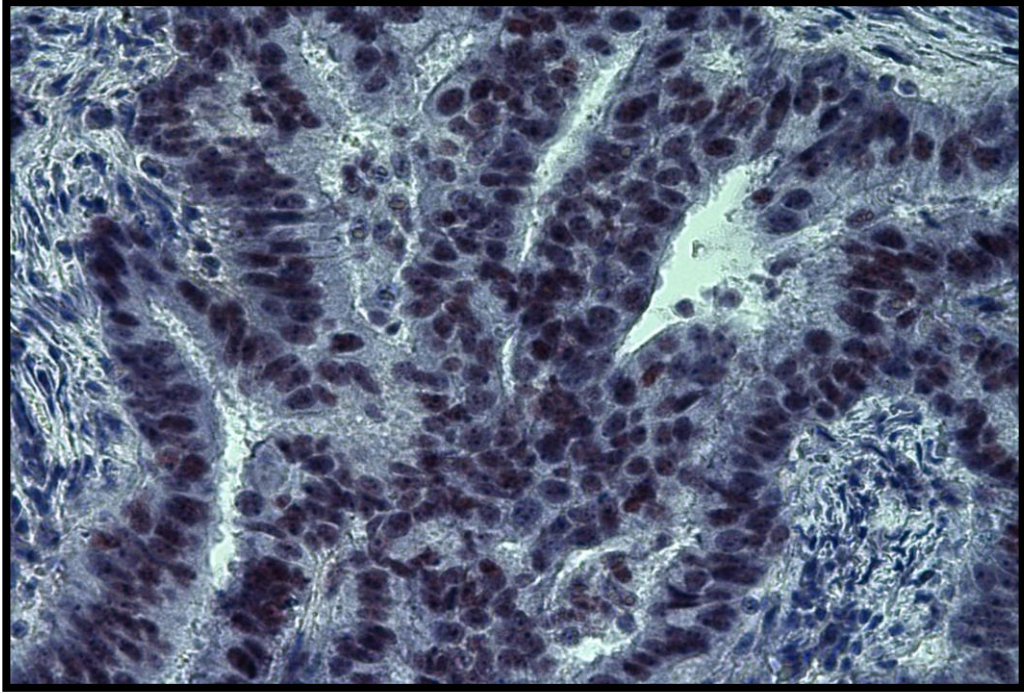
Şekil 14. Müsinöz karsinom (İmmunohistokimya, p21 x200)



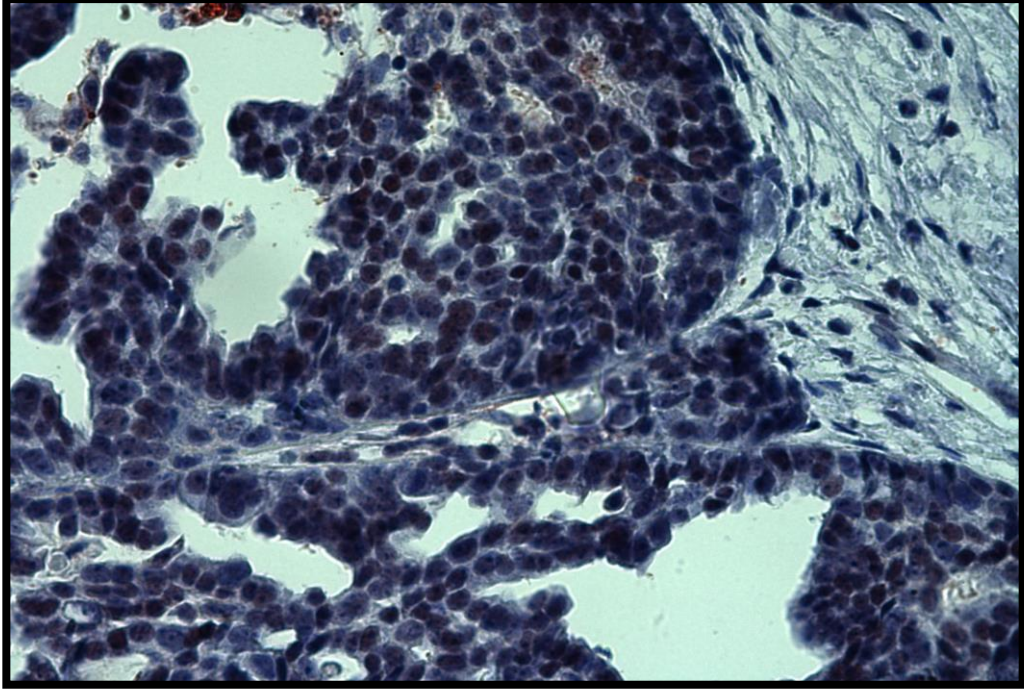
Şekil 15. Müsinöz karsinom (İmmunohistokimya, p21 x400)



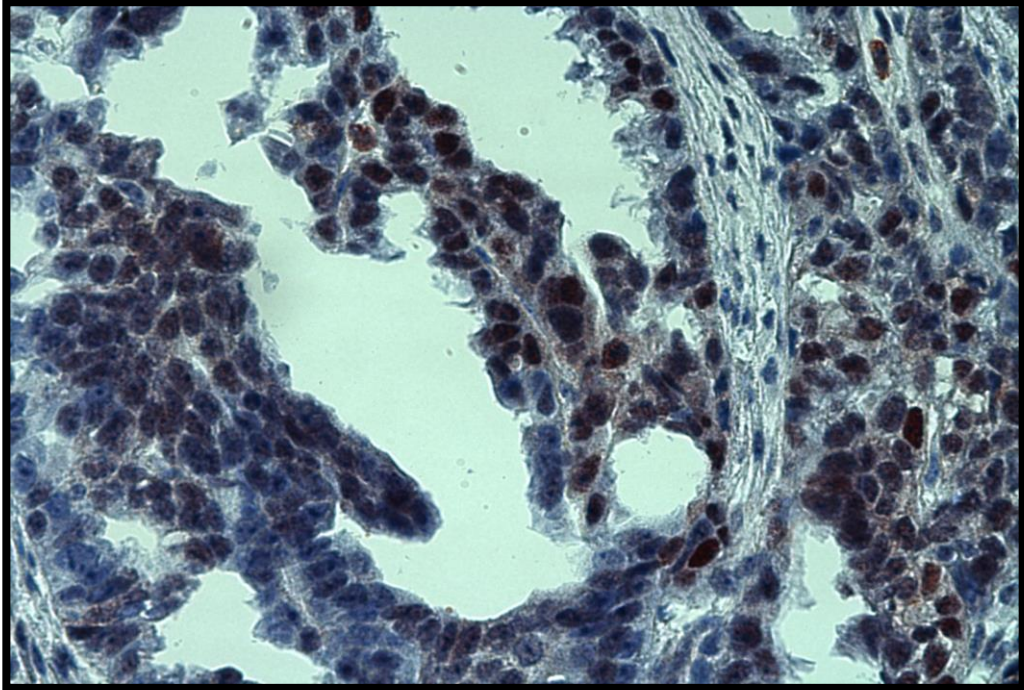
**Şekil 16.** Endometrioid karsinom (İmmunohistokimya, p21 x200)



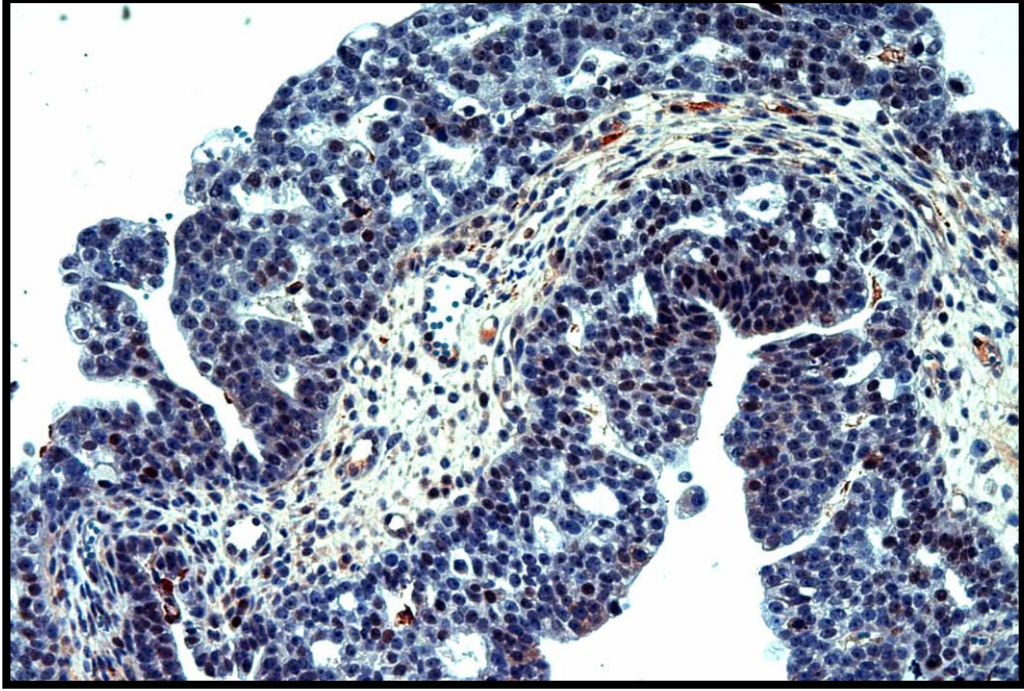
**Şekil 17.** Endometrioid karsinom (İmmunohistokimya, p21 x400)



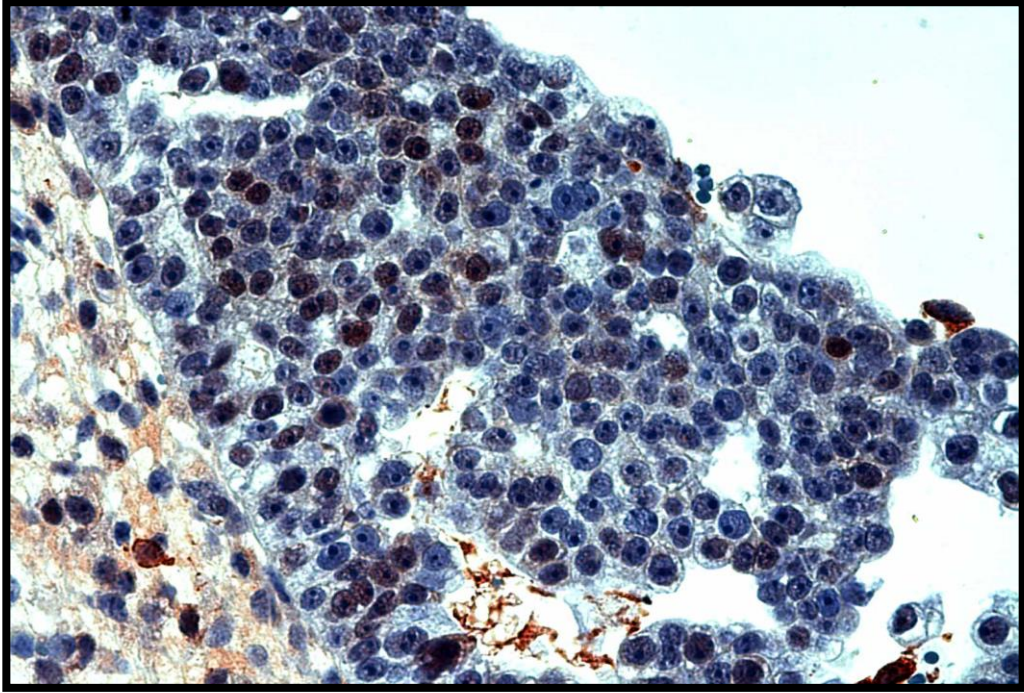
Şekil 18. Seröz karsinom (İmmunohistokimya, p27 x400)



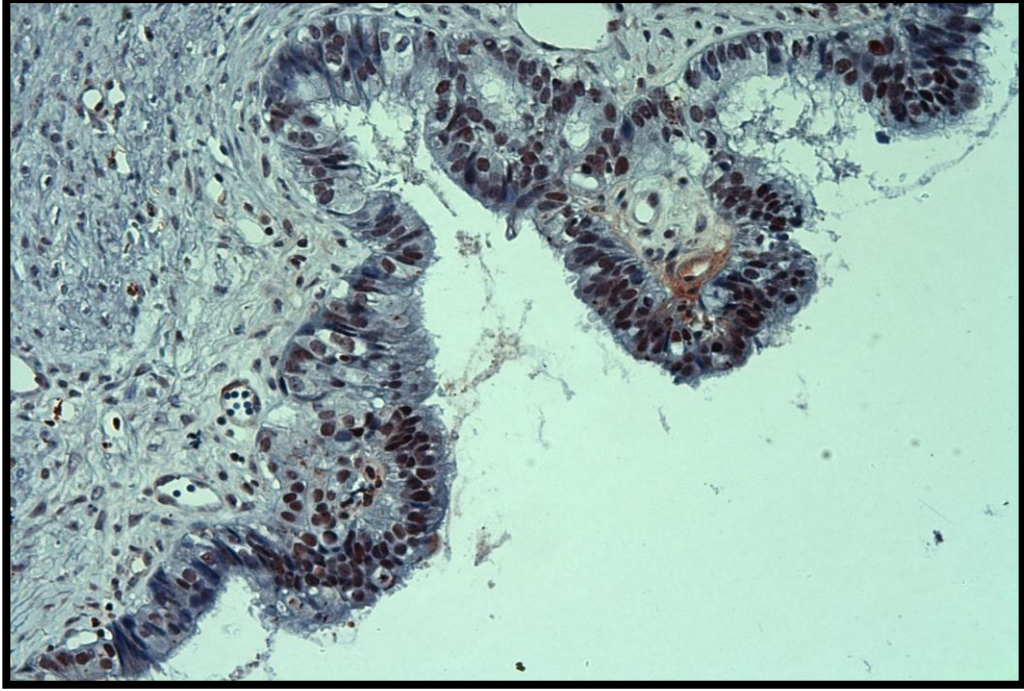
Şekil 19. Seröz karsinom (İmmunohistokimya, p27 x400)



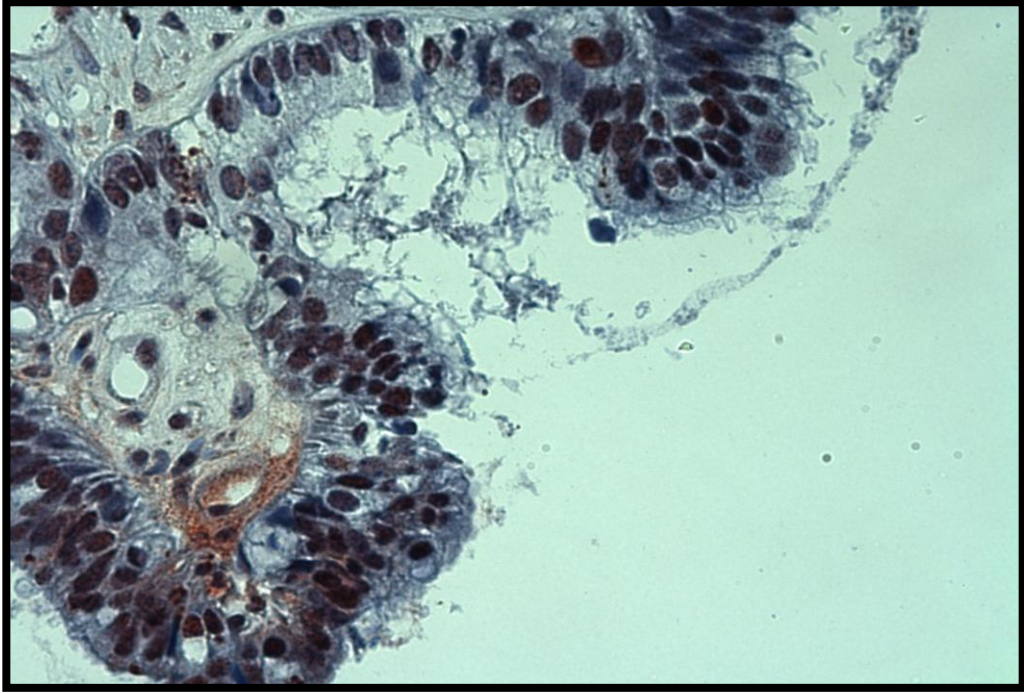
Şekil 20. Seröz karsinom (İmmunohistokimya, p27 x200)



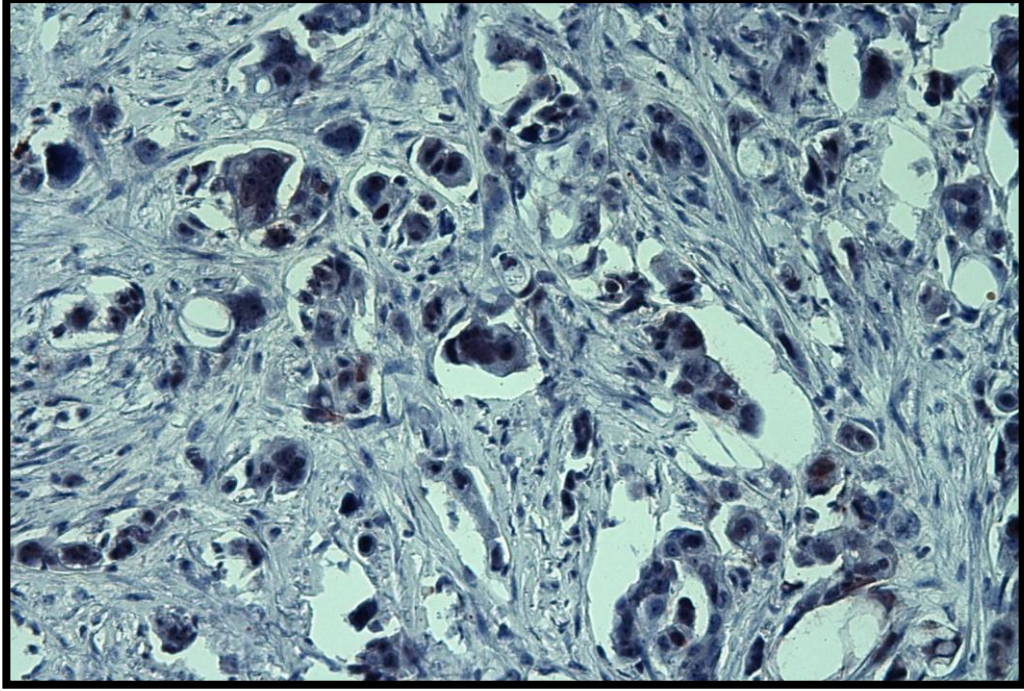
Şekil 21. Seröz karsinom (İmmunohistokimya, p27 x400)



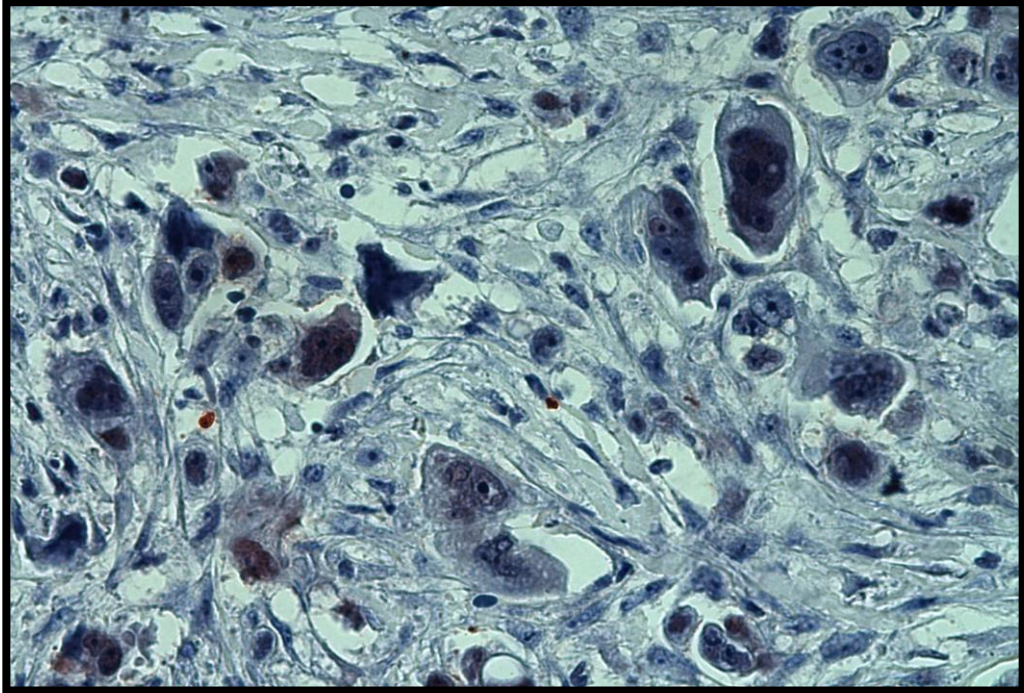
Şekil 22. Müsinöz karsinom (İmmunohistokimya, p27 x200)



Şekil 23. Müsinöz karsinom (İmmunohistokimya, p27 x400)

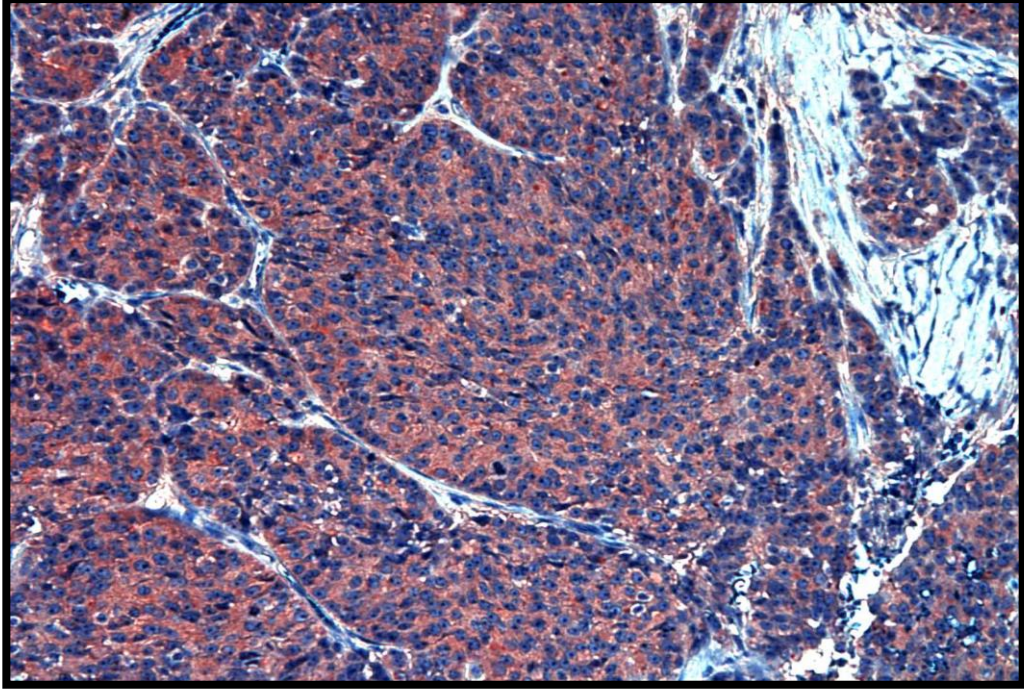


Şekil 24. İndiferansiye karsinom (İmmunohistokimya, p27 x200)

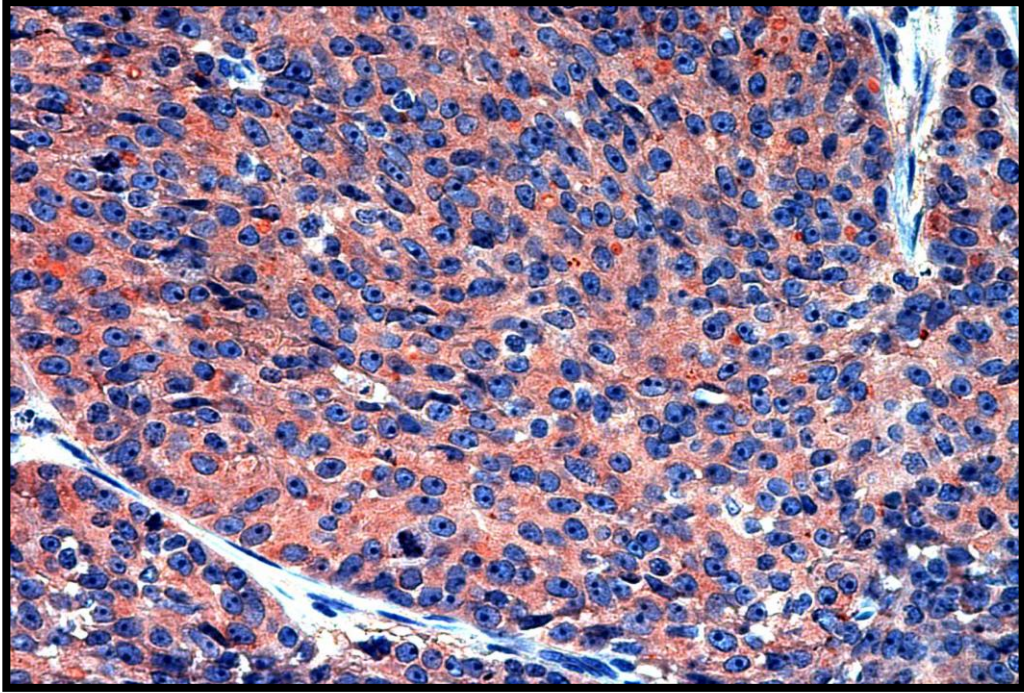


Şekil 25. İndiferansiye karsinom (İmmunohistokimya, p27 x400)

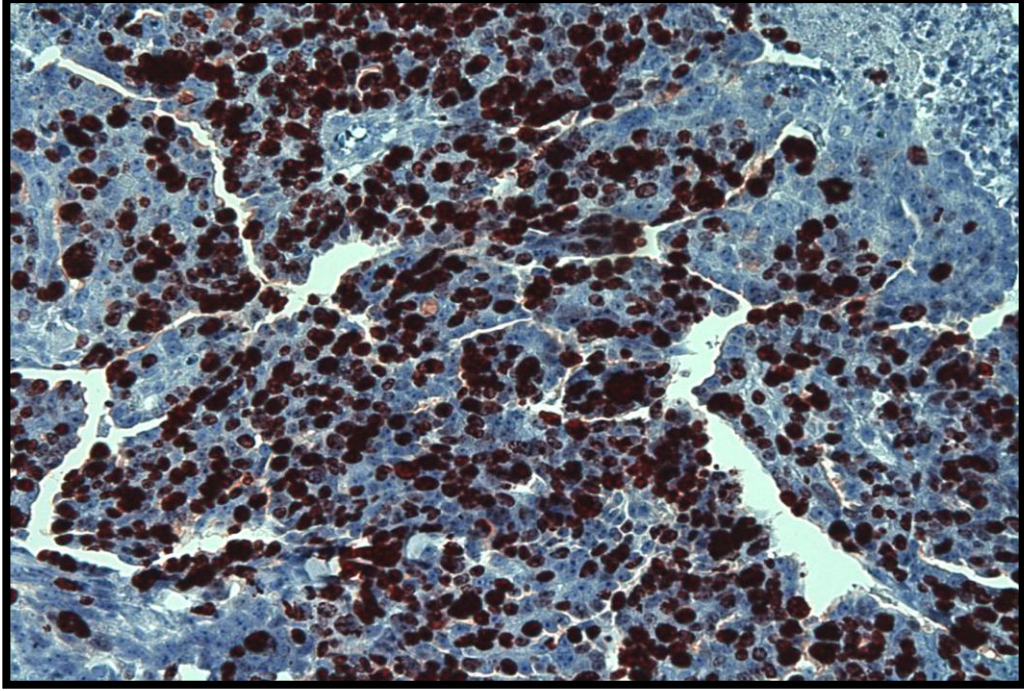




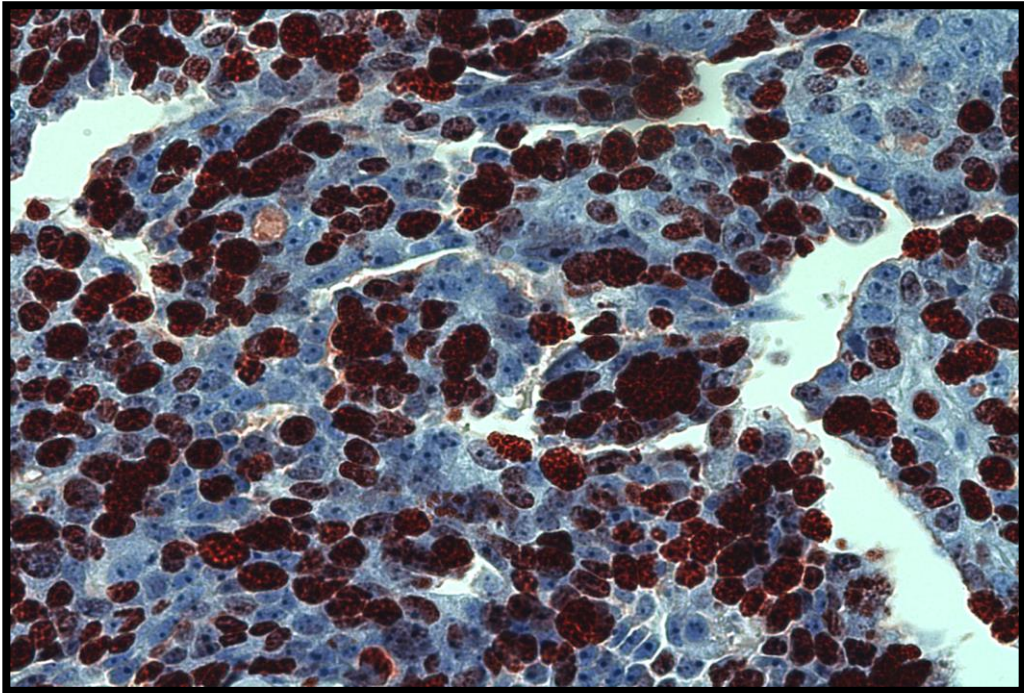
Şekil 26. Seröz karsinom (İmmunohistokimya, nm23 x200)



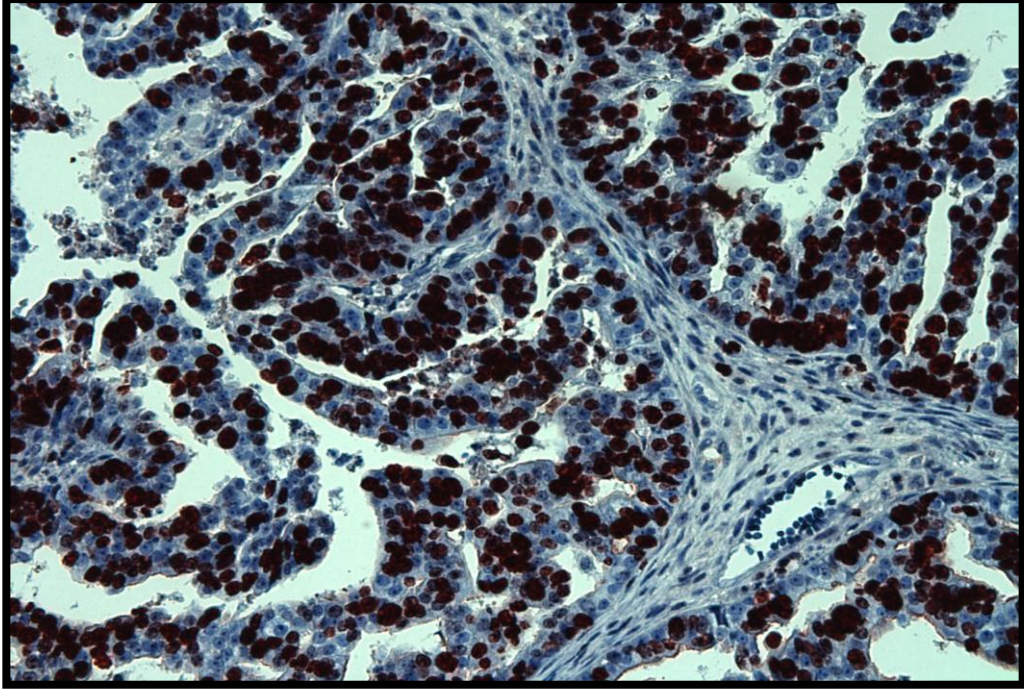
Şekil 27. Seröz karsinom (İmmunohistokimya, nm23 x400)



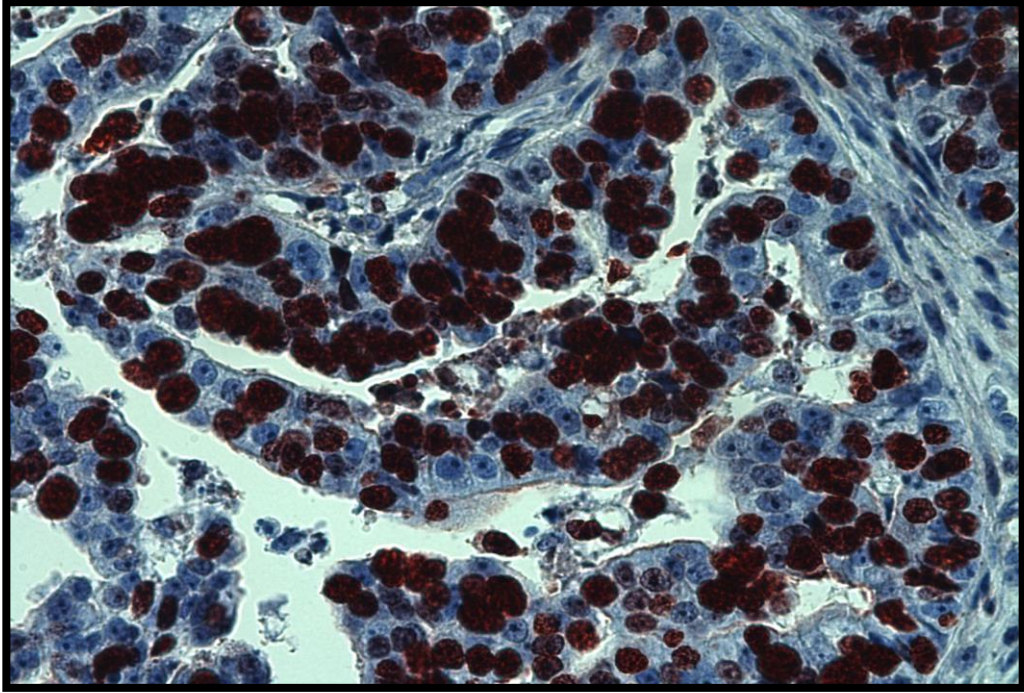
Şekil 28. Seröz karsinom (İmmunohistokimya, Ki-67 x200)



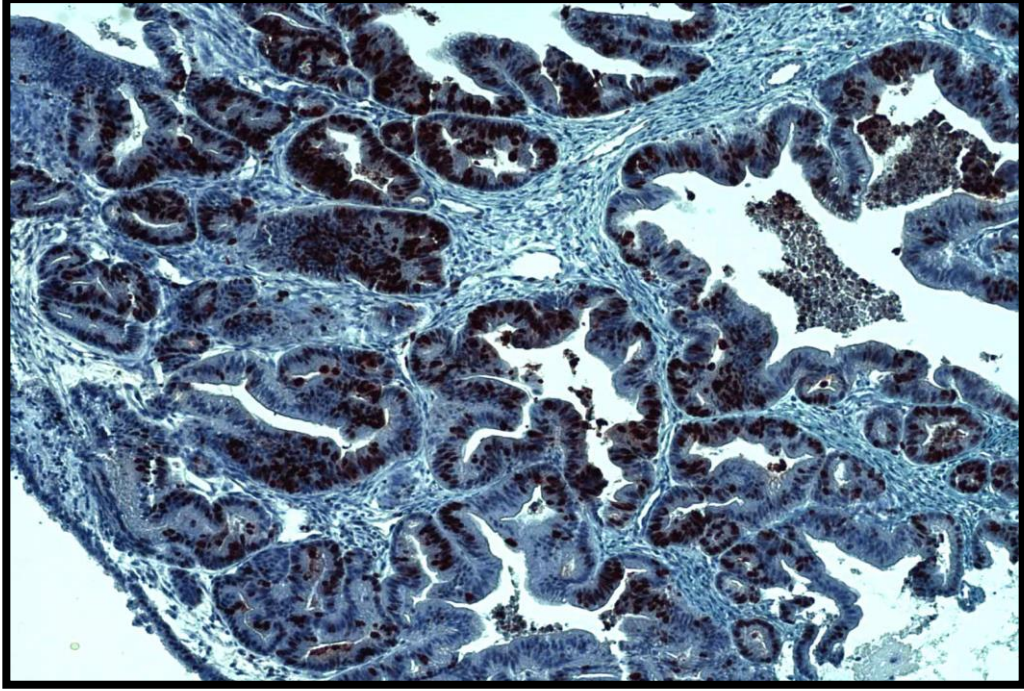
Şekil 29. Seröz karsinom (İmmunohistokimya, Ki-67 x400)



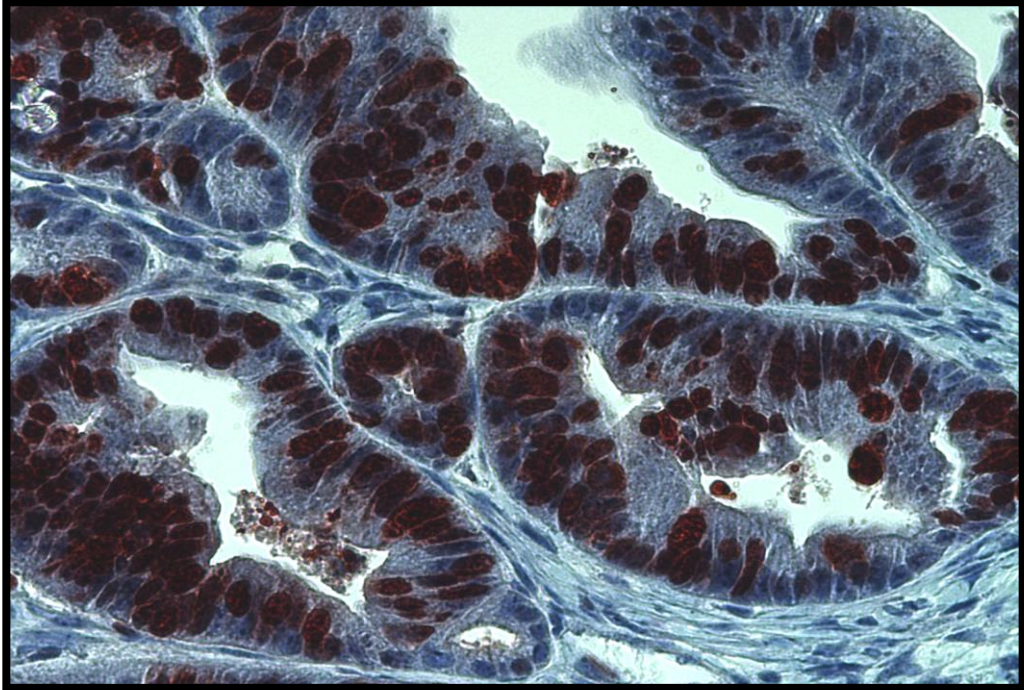
Şekil 30. Seröz karsinom (İmmunohistokimya, Ki-67 x200)



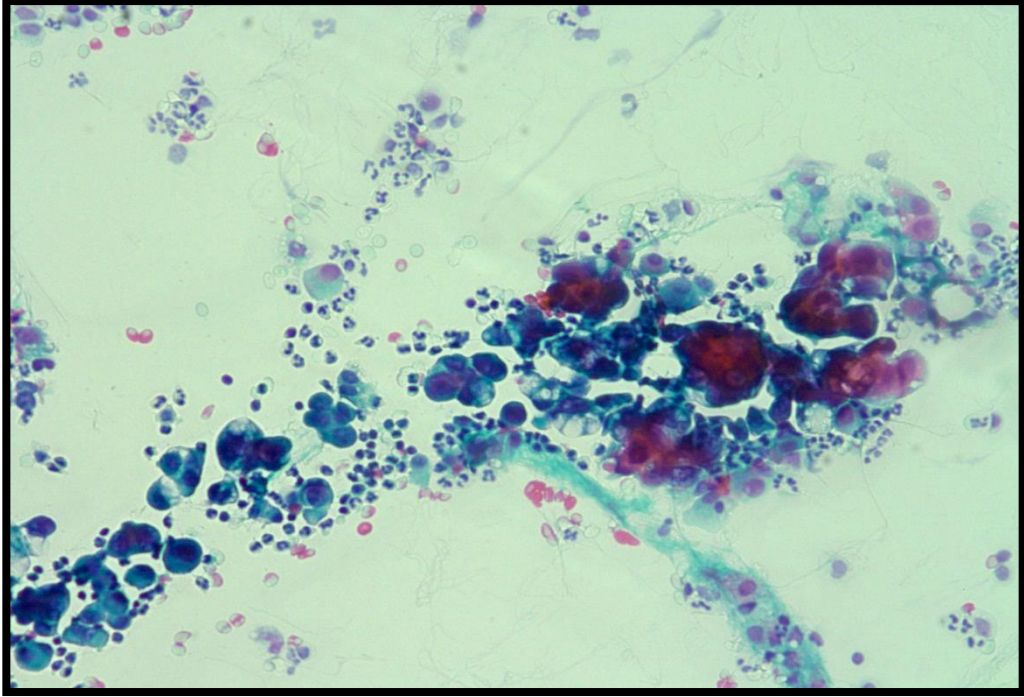
Şekil 31. Seröz karsinom (İmmunohistokimya, Ki-67 x400)



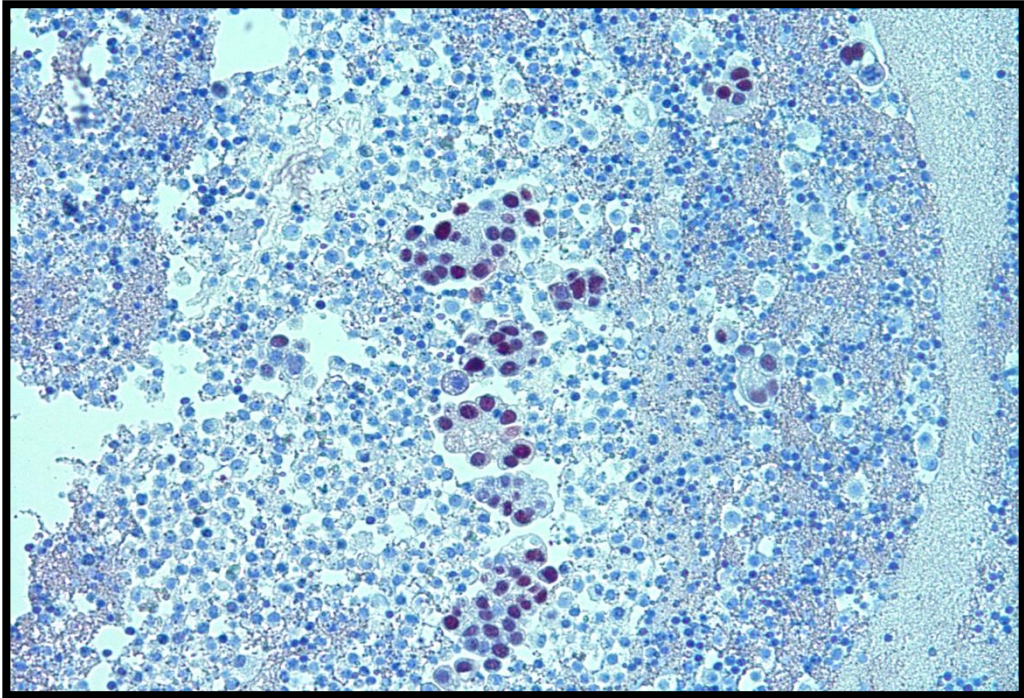
Şekil 32. "Borderline" müsinöz tümör (İmmunohistokimya, Ki-67 x100)



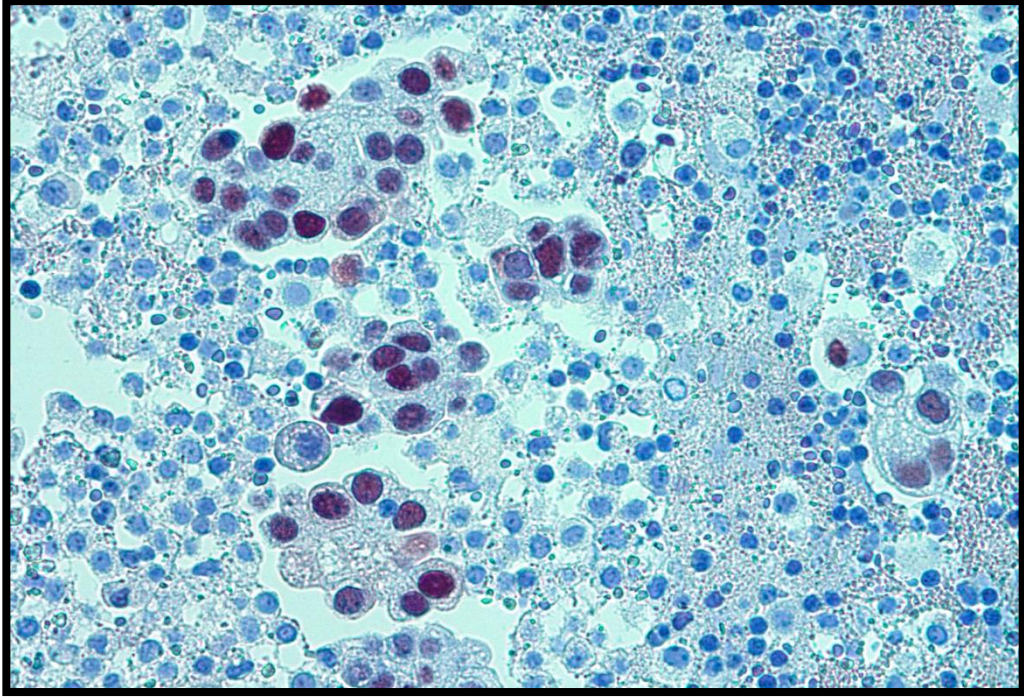
Şekil 33. "Borderline" müsinöz tümör (İmmunohistokimya, Ki-67 x400)



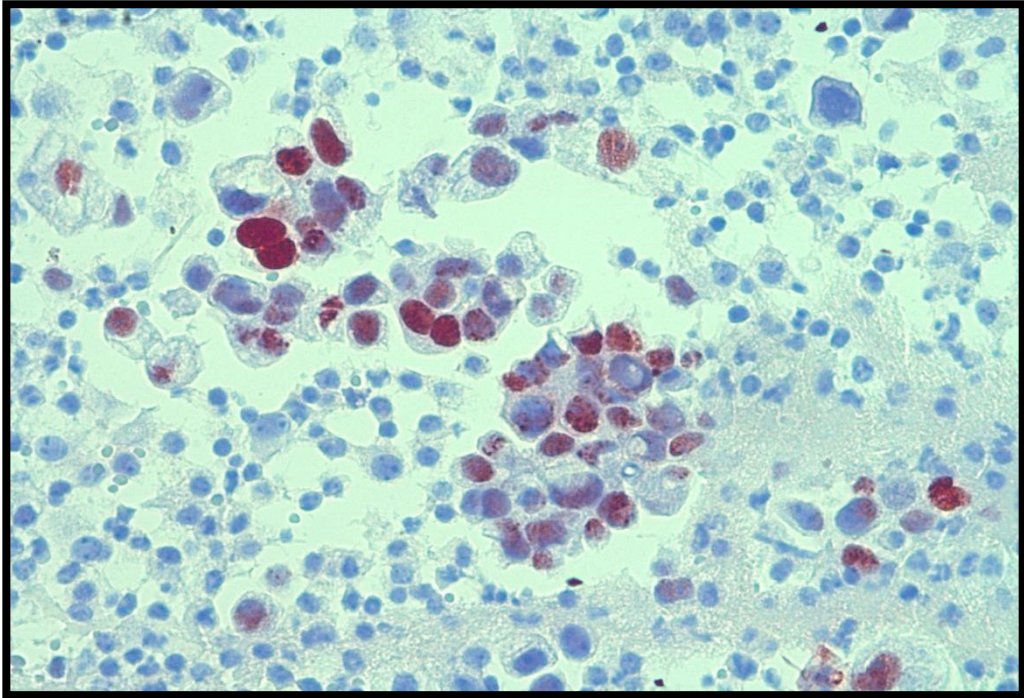
Şekil 34. Batın sıvısında karsinom hücreleri (PAP, x100)



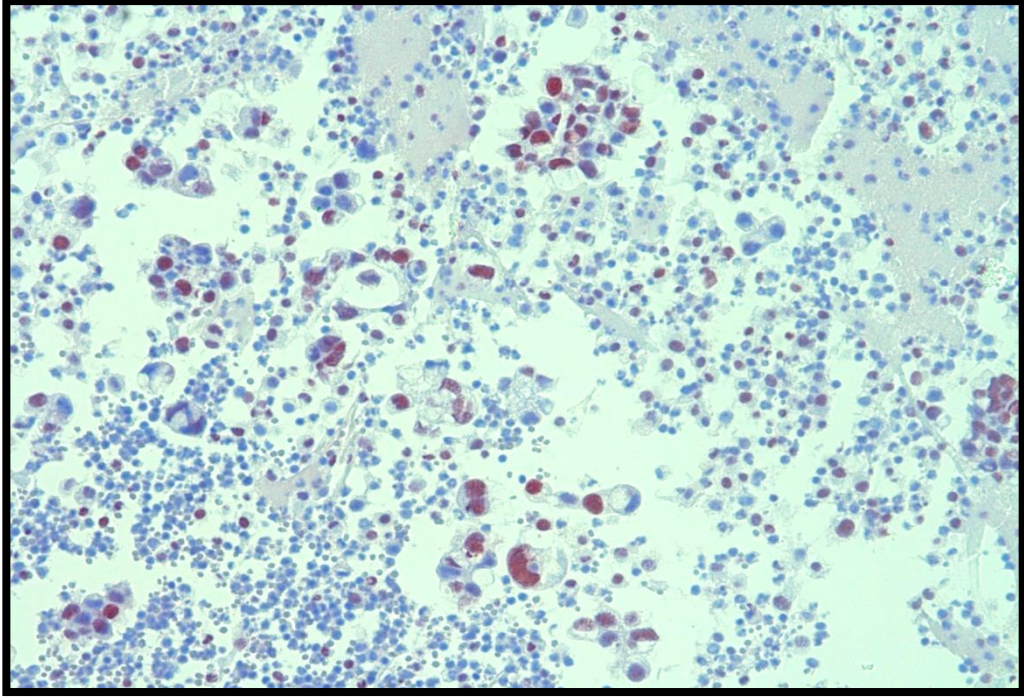
Şekil 35. Batın sıvısında TP53 (+) karsinom hücreleri (TP53 x100)



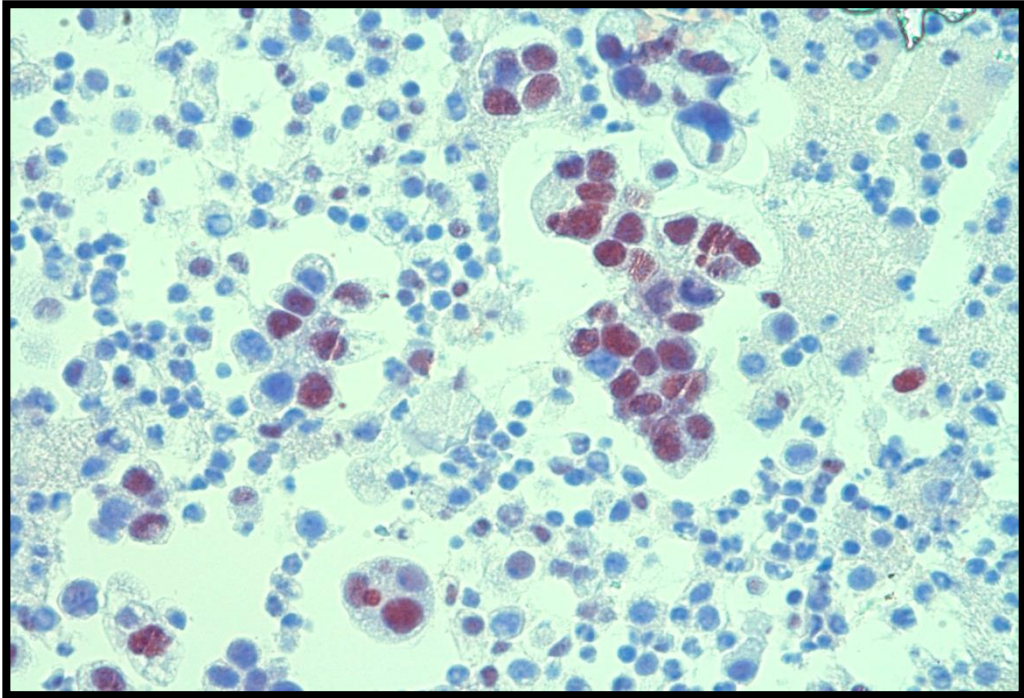
Şekil 36. Batın sıvısında TP53 (+) karsinom hücreleri (TP53 x400)



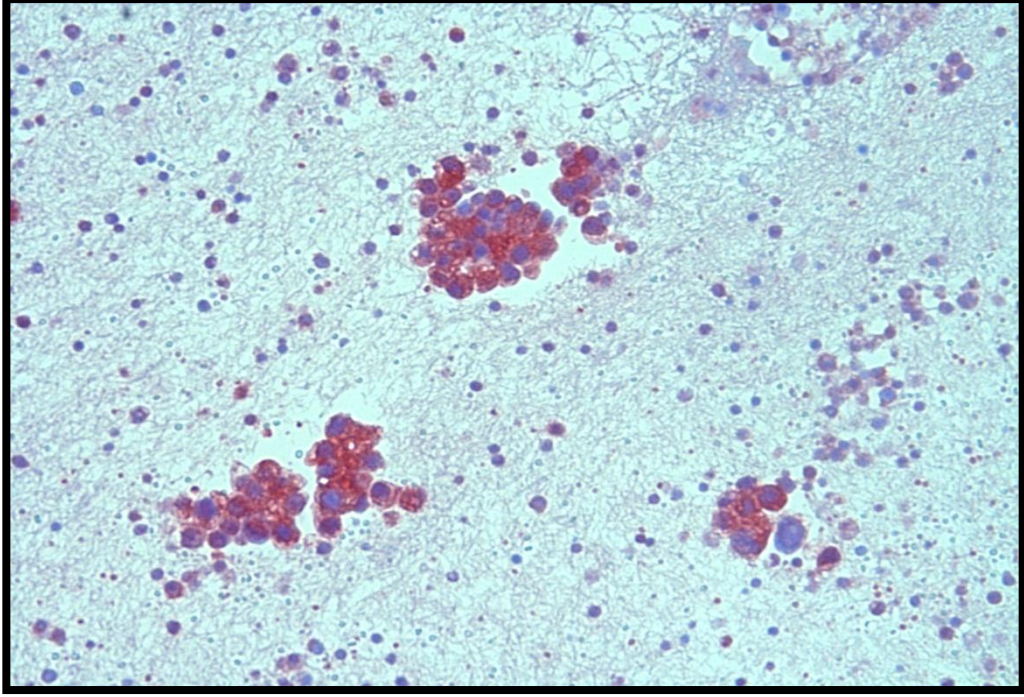
Şekil 37. Batın sıvısında TP53 (+) karsinom hücreleri (TP53 x400)



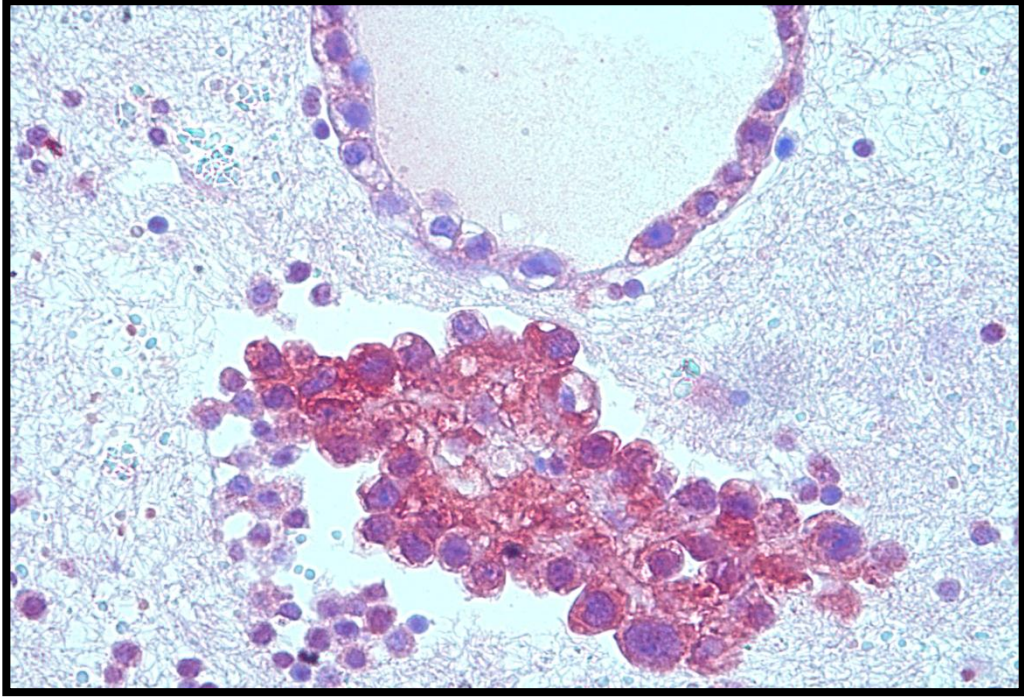
Şekil 38. Batın sıvısında p21 (+) karsinom hücreleri (p21 x200)



Şekil 39. Batın sıvısında p21 (+) karsinom hücreleri (p21 x400)



Şekil 40. Batın sıvısında nm23 (+) karsinom hücreleri (nm23 x200)



Şekil 41. Batın sıvısında nm23 (+) karsinom hücreleri (nm23 x400)

## 5. TARTIŞMA



Solid tümörlerin moleküler temellerinin anlaşılması, biyolojik terapötik ajanlara yanıtın öngörülmesi ve anlaşılması açısından giderek artan bir önem kazanmaktadır (64).

Tümör gelişimi ve yayılımı, çok karmaşık bir süreçtir; yüzlerce biyolojik faktör içerir. Karsinogenezisin ilk evreleri, genetik değişikliklerle karakterizedir. Tümör ilerleticileri (“promoter”) ile baskılayıcı (“supressor”) genler arasındaki dengesizlik, mitoz artışı ve proliferasyona öncülük eder (6).

Tümörün metastatik potansiyelinin ve uzun dönem biyolojik davranışının doğru öngörülmesi, jinekolojik malignitelerde de önemli bir terapötik ve prognostik amaçtır (65). Aynı tümör evresinde olan ve aynı tedaviyi almış hastalarda bile klinik gidişte farklılıklar görülebilir. Prognostik ve prediktif nedenlerle, bazı başka organ kanserlerinde (örneğin meme kanseri) rutin olarak çalışılan biyolojik faktörler, over karsinomunda nadiren kullanılmaktadır (6). Oysa, metastatik progresyon ya da nüks riski olan, erken evre over tümörlü hastalarda biyolojik prognostik belirteçlere gereksinim vardır. Bu prognostik belirteçlere göre, mümkün olduğu kadar erken dönemde, seçilmiş olguların daha yoğun tedaviye yönlendirilmesi sağlanabilir. Tümör progresyonunda meydana gelen hücresel olaylar zincirinin bir parçası olan biyolojik belirteçlerin, metastatik hastalığın klinik progresyonu ile de paralellik göstermesi beklenir.

Over kanserlerinde, hücre döngüsü proteinleriyle yapılan immünohistokimyasal çalışmaların sonuçları tartışmalıdır (31). Hücre döngüsünü düzenleyici proteinlerin ekspresyonunun over karsinomlarının histopatolojik subtiplerine göre değişiklik gösterip göstermediği konusu da tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (66). Overin benign, “borderline” ve malign tümörlerinde ve non-tümöral over dokularında hücre döngüsü düzenleyici proteinlerin ekspresyon paternlerini karşılaştıran ise az sayıda çalışma bulunmaktadır (32, 34). Yine overin malign ve “borderline” tümörlerinin non-tümöral karşı overlerinde, hücre döngüsünü düzenleyici proteinlerin ekspresyon paternleri ise, yeni çalışılmaya başlanmıştır.

Öte yandan, over kanserli hastaların sağkalımı (“overall survival”) ile ilgili yapılan geniş serili çalışmalarda, çok değişkenli analizlerde, tanı yaşı, diferansiyasyon derecesi (grade), FIGO evresi, lenf nodu tutulumu ve primer rezidüel tümör bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmıştır (31).

Bu çalışmaların hemen hepsinde, evre, tek değişmeyen bağımsız prediktif faktör olarak belirlenmiştir. Pek çok çalışmada, histopatolojik subtipin, sağkalım ile ilişkisi saptanmamıştır (66). Sağkalım verilerinin henüz tamamlanamadığı projemizin bu ayağında, çalışılan hücre döngüsü düzenleyici proteinlerle elde edilen immunoreaktivite sonuçları, histopatolojik prognostik parametreler (tanı yaşı, karsinomların subtipleri, diferansiyasyon dereceleri, lenf nodu tutulumları, periton sıvılarının sitopatolojisi, evreleri ve Ki-67 proliferasyon indeksleri) ve bunların birbiriyle ilişkisi esas alınarak yorumlanmıştır.

Ayrıca over karsinomlarında prognostik gösterge olarak, hücre döngüsü proteinlerinin kombine değerlendirilmesinin, tek tek değerlendirmeden daha anlamlı olduğunun gösterilmesi nedeniyle, bu çalışmada, hücre döngüsü proteinlerinin kombine değerlendirilmelerine ve birbirleri ile ilişkilerinin irdelenmesine de özellikle önem verilmiştir (53).

Bu tez çalışmasına konu olan, overin yüzey epitelyal tümörlerinde, çalışılan hücre döngüsü düzenleyici proteinleri ile elde edilen sonuçlar, her belirteç ile ilgili literatür bilgileri ve çalışmamızın verileri ayrı başlıklar halinde gruplanarak; sırasıyla tartışılmaktadır.

## 5.1. Overin Yüzey Epitelinde TP53 Ekspresyonu:

Tümör baskılayıcı (“supressor”) gen TP53’ün mutasyonları, tümör hücresi çekirdeğinde nonfonksiyonel protein artışına, apoptozisin gerçekleşmemesine ve bu transforme hücrelerin öncelikle çoğalmasına neden olur (**Şekil 3**). Over karsinomunda TP53 gen mutasyonu sıklıkla görülür ve immunohistokimya ile TP53 proteininin saptanmasının prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (**6**).

### 5.1.1. Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Over Tümörlerinde ve Non-Tümöral Over Epitelinde TP53 Ekspresyonu:

Benign, “borderline” ve malign epitelyal over tümörlerinde TP53 ekspresyonu ile ilgili sonuçlar çelişkilidir.

İmmunohistokimyasal olarak, TP53 ekspresyonu gösteren hücrelerin büyük bir kısmı TP53 mutasyonu içerir. Mutasyonsuz (“wild-type”) TP53 bulunan tümörlerin, farklı karsinogenik mekanizmaya sahip olabilecekleri düşünülmektedir (**42**).

**Lee H.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, “borderline” tümörlerin %3’ünde TP53 immunoreaktivitesi, tümör hücrelerinin %50’sinden azında görülmüştür. Benign kistadenomlarda TP53 immunoreaktivitesi izlenmemiştir. TP53 ekspresyonu, malign tümörlerde, benign ve “borderline” tümörlere oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (**34**).

**Henriksen R.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, over tümörleri ile birlikte normal overde de TP53 ekspresyonu incelenmiştir. TP53 ekspresyonu, “borderline” ve malign tümörlerde saptanırken, benign over tümörlerinde ya da normal overde saptanmamıştır (**67**).

**Cho EY.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, seröz over tümörlerinde, yüksek mutasyon seviyeleri ve TP53 “overekspresyonu” karsinomlarda bildirilmiş ancak “borderline” tümörlerde nadir olarak saptanmıştır (**42**).

*Çalışmamızda, malign epitelyal tümörlerin %61.0’inde ve “borderline” epitelyal tümörlerin %40.7’sinde TP53 ile pozitif immunoreaksiyon gözlenirken; benign over tümörlerinin ve non-tümöral over dokularının tümü TP53 negatifiti. Malign ve “borderline” olguların tümörsüz karşı taraf overlerinin hiçbirisinde de TP53 ile pozitif immunoreaksiyon saptanmadı (p=0.000) (Tablo 6a).*

*Malign tümörler ile “borderline” tümörler karşılaştırıldığında, TP53 ekspresyon dereceleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.003). Malign tümörlerin %31.0’i, tümör hücrelerinin %80’inden fazlasında TP53 ekspresyonu gösterirken; “borderline” olguların hiçbirisinde, bu derecede yüksek TP53 ekspresyonu saptanmadı (Tablo 6b).*

Öte yandan, **Teneriello MG.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, kistadenomlar ve “borderline” over tümörlerinde TP53 mutasyonu saptanmamıştır. Ayrıca Ki-ras ve TP53 mutasyon paternlerinin, “borderline” over tümörlerinde, invaziv over karsinomlarından farklı olduğu gösterilmiştir (41).

Yine, **Kerner R.** ve meslektaşlarının çalışmalarında da, TP53 geninde değişiklik, benign ve “borderline” over tümörlerinde saptanmamıştır (68).

**Fauvet R.** ve meslektaşlarının çalışmalarında ise, seröz tümörlerde TP53 mutasyonu, invaziv olanlarda sık ancak “borderline” olanlarda nadir; müsinöz tümörlerde ise TP53 mutasyonu, hem invaziv hem de “borderline” olanlarda nadir olarak saptanmıştır (69). Küçük bir seride, TP53 mutasyonu, müsinöz “borderline” tümörlerde seröz olanlara göre daha yüksek oranda gözlenmiştir (34).

*Çalışmamızda, seröz ve müsinöz malign ve “borderline” tümör olguları birbiriyle karşılaştırıldıklarında, TP53 ekspresyonları açısından malign seröz tümörlerde TP53 overekspresyonu oranı %66.1, malign müsinöz tümörlerde ise %42.9’dur. “Borderline” tümörlerden, seröz “borderline” tümörlerin %50’si TP53 overekspresyonu gösterirken; müsinöz “borderline” tümörlerde bu oran %27.3’tü. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.238).*

### 5.1.2. Malign Epitelyal Over Tümörlerinde TP53 Ekspresyonu ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi:

Over karsinomları üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda saptanan TP53 pozitifliği %30-71 arasında değişmektedir (53).

**Kolasa IK.** ve meslektaşlarının çalışmalarında ise, over karsinomlarının %80'inde ise TP53 gen mutasyonu saptanmıştır (70).

Geniş bir serinin (n=284) ele alındığı **Hartmann LC.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, over karsinomlarının %62.3'ünde TP53 ekspresyonu saptanmıştır. TP53 immunoreaktivitesinin, grade 3 ve 4 tümörlerle ilişkili olduğu görülmüştür. Azalan sağkalım (OS) ile ilişkili bulunan faktörler; evre III ve IV hastalık, grade 3 ve 4 tümör, ortalamanın altında yaş ve TP53 pozitifliğidir. Çok değişkenli analizde evre, grade ve yaşın bağımsız prognostik faktörler olduğu saptanmıştır. Ayrıca, evre I olgularda, TP53 pozitifliğinin, negatif prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir (71). *Çalışmamızda, TP53 overekspresyonu gösteren evre I olgu oranımız %38.2'dir (Tablo 7b).*

*Çalışmamızda, histopatolojik subtip gözlemlenmesinin, malign tümörlerin TP53 ekspresyonları açısından, 50 yaş altı ve üstündeki hasta grubunda da anlamlı fark gözlemlendi (p=0.007). Elli yaşın altındaki hastaların %52.3'ünde TP53 pozitif iken; elli yaş üstü olguların %67.9'u TP53 pozitifliği gösterdi. Elli yaş üstündeki hastaların %57.1'inde, tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında TP53 ekspresyonu saptandı (Tablo 7a, 7b).*

**Geisler JP.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, (n=103) over karsinomlarında, TP53 pozitifliği, yüksek FIGO evresi ve yüksek grade ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek TP53 ekspresyonunun, sağkalımı belirleyen bağımsız prediktif faktör olduğu gösterilmiştir (72). *Çalışmamızda, malign tümörlerin diferansiyasyon dereceleri (grade) ve evreleri ile TP53 ekspresyonları arasında anlamlı lineer ilişki saptandı (sırasıyla, p=0.001 ve p=0.002) (Tablo 7a, 7b). Yüksek dereceli ve ileri evre tümörlerde, TP53 overekspresyonunun derecesi ve oranı da yüksekti.*

**Costa MJ.** ve meslektaşlarının çalışmalarında da, TP53 ekspresyonu; invazyon ve ileri evre ile ilişkili bulunmuştur (62).

**Köhler MF.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, sadece erken evre (I/II) over karsinomlarında (n=52) TP53 ekspresyonu araştırılmış ve TP53 overekspresyonunun, overde sınırlı (IA/IB) tümörlerde (%15), over dışına yayılmış tümörlere (IC/II) göre (%44) daha düşük oranda bulunduğu saptanmıştır (38). *Çalışmamızda, histopatolojik subtip gözetilmeksizin, erken evre malign tümörler ile geç evre malign tümörlerin TP53 ekspresyonları arasında da anlamlı fark saptandı (p=0.002). Evre ilerledikçe, TP53 ekspresyonu gösteren olguların oranında da lineer artış gözlemlendi (p=0.000). Erken evre malign tümörlerin de yüksek derecede pleomorfizm gösterenlerinin %50'sinde yüksek TP53 ekspresyonu izlendi (Tablo 7a). Berrak hücreli karsinomların evresi (erken/geç) ile, TP53 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptandı. Geç evre (evre III+IV) berrak hücreli karsinomların tümünde, TP53 overekspresyonu görüldü (p=0.046).*

**Seagusa M.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, yüksek mitotik indeks değerleri; yüksek TP53 immunoreaktivitesi ile anlamlı ilişki göstermiştir. Grade 3 tümörlerde grade 1-2 tümörlere göre daha yüksek Ki-67 ve TP53 değerleri saptanmıştır. Evre III/IV tümörlerde de evre I/II tümörlere göre daha yüksek Ki-67 ve TP53 indeksleri saptanmıştır (73).

*Çalışmamızda, grade I olgularda, Ki-67 indeksi ile TP53 ekspresyonu karşılaştırıldığında; Ki-67 indeksi %50'nin altındaki olguların %31'inde TP53 overekspresyonu görülürken; Ki-67 indeksi %50'nin üzerindeki olguların %63.6'sında TP53 overekspresyonu saptandı (Pearson, p=0.013, Spearman, R=0.004).*

**Lee H.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, TP53 ekspresyonunun, yüksek tümör derecesine ek olarak, seröz histopatolojik subtiple de anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (34).

Papiller seröz over karsinomları, non-seröz tümörlere göre anlamlı derecede yüksek TP53 ekspresyonu gösterirler. *Çalışmamızda, seröz karsinomların %42.9'unda, tümör hücrelerinin %80'inden fazlasında TP53 ekspresyonu görülürken; bu oran, non-seröz karsinomlarda %15.9 idi (p=0.037) (Tablo 8a).*

Konvansiyonel yüksek dereceli seröz karsinomda, TP53 mutasyonlarının over tümörü gelişiminde erken dönemde gerçekleştiği düşünülmektedir (64).

**Ho ES.** ve meslektaşları, berrak hücreli over karsinomunda, epitelyal over karsinomlarının diğer histopatolojik subtiplerinden çok daha az sıklıkta TP53 mutasyonu saptamışlardır (74). **Shimizu M.** ve meslektaşları da, 13 berrak hücreli over karsinomu olgusunda TP53 gen mutasyonu saptamamışlardır (75). *Çalışmamızda yer alan dört berrak hücreli tümörün ise, üçünde TP53 overekspresyonu saptandı (Tablo 7b). Bu olguların hepsinin geç evrede oldukları dikkati çekti.*

**Milner BJ.** ve meslektaşlarının çalışmalarında da, yüksek dereceli seröz karsinomlarda, endometrioid ve müsinöz karsinoma göre daha sık TP53 mutasyonları saptanmıştır (39).

**Willner J.** ve meslektaşlarının çalışmalarında ise, seröz karsinoma benzer şekilde, yüksek dereceli endometrioid karsinomda ve berrak hücreli karsinomda da yüksek oranda TP53 mutasyonu saptanmıştır (64). *Çalışmamızda, endometrioid karsinom grubunda, TP53 ekspresyonunun derecesi ile tümörün diferansiyasyon derecesi ( $p=0.028$ ), mitotik aktivitesi ( $p=0.003$ ) arasında da anlamlı ilişki gözlemlendi.*

**Eltabbakh GH.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, TP53 “overekspresyonu” daha ileri evre, yüksek derece, suboptimal sitoredüksiyon, asit varlığı ve yüksek S-faz fraksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (75).

**Dansonka-Mieszkowska A.** ve meslektaşlarının çalışmalarında ise, over karsinomunda, farklı popülasyonlarda TP53 mutasyon spektrumunda farklılıklar olabileceğini düşündüren bulgular saptanmıştır (37).

### **5.1.3. Malign Epitelyal Over Tümörlerinde TP53 Ekspresyonunun Prognostik ve Prediktif Değeri (ve Kemorezistans ile İlişkisi):**

İmmunohistokimya tekniği kullanılarak belirlenen TP53 ekspresyonunun over kanserinin prognozu ile ilişkisi konusunda çelişkili sonuçlar vardır. Bazı araştırmacılar, over karsinomunda immunohistokimya ile değerlendirilen TP53 mutasyon durumunun, kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmiştir (8).

Over karsinomunda TP53 mutasyonlarını, tedavi yanıtı ve sağkalım için negatif prediktör olarak saptayan bazı araştırmacıların yanı sıra (43, 44, 45, 76), diğer bazı araştırmacılar herhangi bir ilişki saptamamışlardır (8, 46, 47, 48, 49, 50).

**Henriksen R.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, TP53'ün varlığı aynı zamanda, hastalığın yayılımı, rezidüel tümör kitlesi ve kötü diferansiyasyonla da ilişkili bulunmuştur. Ayrıca malign over tümörlerinde, TP53 varlığının, azalan hasta sağkalımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, cerrahi sonrası rezidü tümörü kalan hasta grubunda da, TP53 pozitif tümörlerde, negatif olanlara göre sağkalımın anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (67).

Tümör yükünü azaltıcı (“debulking”) cerrahiye takiben, ileri evre over karsinomlu hastalar genellikle platin bazlı kemoterapi alırlar ve yanıt oranı %70-80’dir. Bununla birlikte olguların %20-30’unda kemoterapi sırasında progresyon ya da tedavi sonrası 6 ay içinde nüks görülür ve bu tümörler platin-refrakter/rezistan tümörler olarak adlandırılırlar. Bu tümörlerde, platin ve diğer ikincil ajanlarla “re-challenge” oranları düşüktür ve daha kötü prognoz görülür (9).

Kemoterapi ile tetiklenen hücre ölümü, baskın olarak apoptozisten kaynaklanır (75). Platin bazlı kemoterapinin apoptozisi tetikleme nedeniyle, intakt apoptozis mekanizmaları, over karsinomu hücre kültürlerinin kullanıldığı deneysel modellerde, daha iyi kemoterapi yanıtını göstermiştir (62). Düzensizleşmiş apoptozis, tümör gelişimi ve kemorezistansı içeren aberran hücresel değişimde kritik rol oynar (78).

Tümör baskılayıcı (“supressor”) gen TP53, platin duyarlılığıyla ilişkisi nedeniyle over karsinomunda özellikle önemlidir (77).



Kemorezistans fenomeni, karmaşıktır ve pek çok onkogen ve sitokin aktivasyonundan kaynaklanır. TP53 geni ile apoptozis ve kemorezistans moleküler faktörleri arasında kompleks bir etkileşim vardır. Hücre, DNA'sını onarabilir durumda değilse, "wild-type" TP53, apoptozis yoluyla hücre ölümünü tetikleyebilir; oysa mutant TP53 bunu yapabilme kapasitesine sahip değildir (75). Kemorezistan epitelyal over karsinomlu hastalarla, TP53 "overekspresyonu" ya da mutasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. TP53-bağımlı apoptozis, epitelyal over karsinomunda kemosenitivite ile güçlü ilişki gösterir (75).

Over tümörlerinin önemli bir kısmında TP53 mutasyonu bulunmakla birlikte, TP53 mutasyonlarının hepsi fonksiyonel olarak aynı değildir. Mutasyonların büyük bir kısmı TP53 fonksiyonunu baskılamak; diğerleri TP53'ün normal fonksiyonunu hafifçe etkilerler. Böylece tümörü, PTEN aşırı sunumuna duyarlı halde bırakırlar (79).

Belirlenen TP53 mutasyonlarından oluşturulan bir modele göre; aminoasitleri doğrudan DNA ya da çinko bağlarını etkileyen "missense" mutasyonu bulunan hastalar, çok agresif klinik fenotip sergilemektedirler. Tersine, herhangi bir korunmuş ya da yapısal alan dışındaki "missense" mutasyonları, klinik gidişi (yaygın hastalık ya da ölüm riskini) etkilemezler. "Null" mutasyonlar ve diğer "missense" mutasyonları "intermediate" agresif klinik fenotip sergilerler. Over karsinomunda prognozun geliştirilmesi için daha iyi araçların saptanması büyük önem taşımaktadır. Böylelikle, tedavinin daha kişiselleştirilmesi mümkün olabilir. Ancak, sonuçların, farklı çalışmalarla geçerliliğinin gösterilmesine ihtiyaç vardır (80).

Yayınlanan çalışmalar, BRCA-1 ilişkili tümörlerin %60 ya da daha fazlasında TP53 mutasyonu bulunduğunu göstermektedir. Bu oran, sporadik tümörlerdekinden anlamlı derecede yüksektir. Bu sonuçlar, BRCA-1 ilişkili tümörlerin, sporadik tümörlerden farklı olarak, spesifik bir karsinogenez yolağında geliştiğini düşündürmektedir. TP53 mutasyonlarının büyük bir kısmı, proteinin DNA bağlama kapasitesinin ortadan kalktığı ve bu nedenle nonfonksiyonel hale geldiği yapısal değişiklikler şeklindeki "missense" varyantlardır (81).

**Amikura T.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, TP53 somatik mutasyonları, BRCA-1 olgularının (n=46) %54.3'ünde ve sporadik olguların (n=93) %43'ünde saptanmıştır. Tersine p21 somatik mutasyonları ise, BRCA-1 olgularının %2.2'sinde ve sporadik olguların da %2.2'sinde saptanmıştır. Non-seröz tümörlerde (müsinöz karsinom, endometrioid karsinom, berrak hücreli karsinom... gibi) TP53 mutasyonlu sporadik olguların oranı, seröz tümörlere göre anlamlı derecede düşüktür (%18.5'e karşılık %53). Buna karşılık, seröz ve non-seröz tümörlerde TP53 mutasyonlu BRCA1 olgularının oranı arasında anlamlı fark yoktur (%37.5'e karşılık %57.9) (**81**).

**Amikura T.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, TP53 somatik mutasyonlarının sporadik non-seröz tümörlerin karsinogenezisinde, sporadik seröz tümörler ya da BRCA-1 ilişkili tümörlere göre daha az rol oynadığı; buna ek olarak, p21 somatik mutasyonunun, over karsinomu gelişiminde TP53 somatik mutasyonlarına göre daha az oranda görüldüğü vurgulanmıştır (**81**).

#### 5.1.4. Malign Tümörlerin TP53 Ekspresyonu ile Diğer Belirteçlerin İlişkisi:

**Costa MJ.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, TP53 ve p21 arasında güçlü negatif bağıntı saptanmış olup; p21'in TP53'e göre hastalığın durumu ve sağkalım açısından daha iyi bir öngörücü olduğu savunulmaktadır. Ayrıca yüksek Ki-67 indeksinin daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. TP53 ve Ki-67 immunoreaktivitesi arasında pozitif, p21 ile Ki-67 immunoreaktivitesi arasında negatif korelasyon saptanmıştır (62).

*Bizim çalışmamızda, TP53 ile p21 arasında lineer pozitif bağıntı saptandı. Histopatolojik subtip gözetilmeksizin tüm karsinom olgularımız değerlendirildiğinde, olguların TP53 ekspresyonlarının derecesi ile p21 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki gözlemlendi ( $p=0.011$ ). Karsinomlar subtiplere ayrıldığında, bu anlamlılığın hem seröz hem de non-seröz karsinomlar grubunda belirgin olduğu dikkati çekti. TP53 negatif seröz karsinom olgularının ( $n=19$ ) %93.3'ünde negatif/zayıf pozitif p21 ekspresyonu görüldü. TP53 negatif non-seröz karsinomların ise %100'ünde p21 ekspresyonu negatif/zayıf pozitif.*

*Tüm karsinom olguları birlikte değerlendirildiğinde, olguların TP53 ekspresyonları ile p27 ekspresyonları arasındaki ilişki anlamlı değildi ( $p=0.668$ ). Ancak, çalışmamızda müsinöz karsinom grubunda, olguların TP53 ekspresyonları ile p27 ekspresyonları arasında anlamlı negatif ilişki (ters bağıntı) gözlemlendi ( $p=0.009$ ). TP53 ekspresyonu gösteren müsinöz karsinom olgularının ( $n=6$ ) tümünde p27 ekspresyonu negatif/zayıf pozitif.*

*Seröz karsinom grubunda, olguların TP53 ekspresyonları ile Ki-67 indeksleri arasında anlamlı lineer ilişki gözlemlendi (Pearson,  $p=0.012$ ; Spearman,  $R=0.005$ ). TP53 ekspresyonunun oranı arttıkça, Ki-67 indeksi %50'nin üzerindeki seröz karsinom olgularının sayısı da arttı ( $p=0.010$ ). TP53 ve Ki-67 ekspresyonları arasındaki anlamlı lineer ilişki endometrioid karsinom grubunda da gözlemlendi (Spearman,  $R=0.022$ ).*

İmmunohistokimyasal olarak aşırı ekspresyon ("overekspresyon"), TP53 mutasyonunun varlığını göstermekle birlikte, immünohistokimya için bazı sınırlı durumlar söz konusudur. Çalışmalar göstermiştir ki; immünohistokimya ile saptanabilen, stabil mutant proteine yol açan TP53 "missense" mutasyonlarının

aksine; delesyonlar, eklenmeler ya da “splice site” mutasyonları gibi, stabil proteinlere neden olmayan diğer mutasyonlar, immunohistokimya ile saptanamazlar. İmmunohistokimya tek başına kullanıldığında, yanlış negatiflik oranı %30 civarına yaklaşabilir. Diğer taraftan **Righetti SC.** ve meslektaşları, yanlış pozitiflik oranını (saptanabilir mutasyon olmaksızın overekspresyon görülmesi) %15 olarak saptamışlardır. Bu yanlış pozitif olguların nedeni, TP53’ün stabilizasyonuna katkıda bulunabilen, TP53 ile etkileşen proteinlerin varlığı ya da ekspresyonun düzenlenmesindeki değişikliklerle açıklanabilir (82).

#### Özetle;

*Benign, “borderline” ve malign epitelyal over tümörlerinde ve non-tümöral over epitelinde TP53 ekspresyonu değerlendirildiğinde; malign ve “borderline” tümörler arasında; histopatolojik subtip gözetilmeksizin, malign tümörlü 50 yaş altı ve üstündeki hastalarda; malign tümörlerin histopatolojik subtipleri ve farklı diferansiyasyon dereceleri (grade) arasında; arkitektürel yapıları, pleomorfizm dereceleri, mitotik indeksleri ve lenf nodu tutulumlarına göre ve Ki-67proliferasyon indekslerine göre TP53 ekspresyonu açısından anlamlı farklılıklar saptandı.*

*Malign tümörlerin histopatolojik subtiplerine göre TP53 ekspresyonları ve histopatolojik prognostik parametrelerle ilişkisi değerlendirildiğinde; seröz ve az/indiferansiye karsinomlarda, tümör hücrelerinin pleomorfizm derecesi ile; müsinöz ve az/indiferansiye karsinomlarda yaş ile; az/indiferansiye ve berrak hücreli karsinomlarda, tümörün evresi ile; endometrioid karsinomlarda tümörün diferansiyasyon derecesi ve mitotik aktivitesi ile; seröz karsinomlarda, Ki-67 indeksleri ile; TP53 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı.*

*Sonuçlarımız, TP53 ekspresyonunun, malign ve “borderline” over tümörlerinin gelişimindeki rolünü desteklemektedir. Ek olarak, sonuçlarımız, TP53 ekspresyonunun pozitifliği kadar; boyanma yoğunluğu ve boyanan tümör hücrelerinin yüzdesinin de verilmesinin, histopatolojik prognostik parametrelerle ilişkisi açısından anlamlı olduğunu göstermektedir.*

## 5.2. Overin Yüzey Epitelinde p21 Ekspresyonu:

### 5.2.1. Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Over Tümörlerinde ve Non-Tümöral Over Epitelinde p21 Ekspresyonu:

**Lee H.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, p21 immunoreaktivite düzeyi; “borderline” tümörlerde, benign tümörlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak “borderline” tümörler ve malign tümörler arasındaki fark anlamlı değildir (34).

**Konstantinidou AE.** ve meslektaşlarının çalışmalarında (n=44) nükleer p21 ekspresyonu “borderline” tümörler için %88.3, adenokarsinomlar için %74.3 oranında saptanmıştır (52).

**Kim KK.** ve meslektaşlarının çalışmalarında ise, over tümörlerinde p21 ekspresyonu, normal over yüzey epiteline göre daha yüksek saptanmıştır (83).

**Ferrandia G.** ve meslektaşlarının çalışmalarında da, p21 düzeylerinde, normal over dokusu, primer over karsinomu, omental metastaz, nüks tümör doğrultusunda anlamlı artış saptanmıştır (84).

*P21 ekspresyonu ile ilgili bulgularımız, literatür ile kısmen uyumludur. Çalışmamızda; malign epitelyal tümörlerin %50’sinde, “borderline” epitelyal tümörlerin %37.0’sinde ve benign epitelyal tümörlerin %19.4’ünde p21 ile değişen derecelerde pozitif immunoreaksiyon gözlenirken; malign ve “borderline” olguların tümörsüz karşı taraf overlerinin hiçbirisinde p21 ekspresyonu saptanmadı. Non-tümöral olgularda ise, %29.6 oranında, değişen derecelerde pozitif immunoreaktivite gözlendi (p=0.014) (Tablo 9a).*

*Benign, “borderline” ve malign, tüm tümöral olgular karşılaştırıldığında, p21 ekspresyonları açısından, aralarında anlamlı fark saptandı (p=0.032) (Tablo 9a, 9c).*

*Benign tümörlerin %80.6’sında p21 ekspresyonu tümüyle negatif iken; toplam %93.5’inde negatif/ zayıf pozitif immunoreaksiyon saptandı. Malign tümörlerin ise, %21.0’inde orta/kuvvetli p21 ekspresyonu izlendi (p=0.010) (Tablo 9a).*

*Malign tümörler ile “borderline” tümörler karşılaştırıldığında ise, p21 ekspresyonları açısından, aralarında anlamlı fark saptanmadı (p=0.311) (Tablo 8b).*

### 5.2.2. Malign Epitelyal Over Tümörlerinde p21 Ekspresyonu ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi:

Over karsinomları üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda saptanan p21 pozitifliği %24-74 arasında değişmektedir (53). Geisler HE. ve meslektaşlarının çalışmalarında over karsinomu olgularının %42.7'sinde pozitif p21 immünoaktivitesi saptanmıştır (53).

Werness BA. ve meslektaşlarının çalışmalarında, over karsinomlarının (n=85) %42'sinde p21 ekspresyonu, %62'sinde ise TP53 ekspresyonu saptanmıştır (85).

Schmider A. ve meslektaşlarının çalışmalarında, over karsinomlarının (n=106) %61'inde p21 ekspresyonu; %48'inde TP53 aşırı sunumu vardır. Kuvvetli p21 ekspresyonu gösteren olguların daha iyi sağkalım (OS) gösterdiği saptanmıştır (86).

Barboule N. ve meslektaşlarının çalışmalarında ise, (n=17) over karsinomlarının %25'inde p21 ekspresyonu saptanmıştır. P21 ekspresyonu ile tümörlerin proliferasyon oranları arasında korelasyon saptanmamıştır (54).

*Çalışmamızda ise; malign epitelyal tümörlerin %29'unda zayıf, %21'inde ise orta/kuvvetli pozitif olmak üzere toplam %50'sinde, p21 ile pozitif immunoreaksiyon saptandı.*

*Çalışmamızda; histopatolojik subtip gözetilmeksizin karsinomlar değerlendirildiğinde, olguların p21 ekspresyonları ile Ki-67 indeksleri arasında anlamlı lineer ilişki gözlemlendi ( $p=0.019$ , Spearman,  $R=0.023$ ). Seröz karsinom grubunda, olguların p21 ekspresyonları ile Ki-67 indeksleri arasında anlamlı lineer ilişki gözlemlendi ( $p=0.005$ ). Seröz karsinom olgularının Ki-67 indeksi arttıkça, p21 ekspresyonu da kuvvetlendi (Spearman,  $R=0.008$ ). Aynı lineer ilişki, az/indiferansiye karsinom grubunda da görüldü (Spearman,  $R=0.011$ ).*

Seagusa M. ve meslektaşlarının çalışmalarında, düşük p21 ekspresyonu ile yüksek grade ve ileri evre arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (73). Schmider-Ross A. ve meslektaşlarının çalışmalarında da, p21 overekspresyonu erken evre hastalıkla ilişkili bulunmuştur (31).

Over karsinomlarında p21 ekspresyonunun, sağkalım süresini olumlu yönde etkilediğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. **Scambia G.** ve meslektaşlarının çalışmasında, over karsinomlu olguların (n=78) omental metastazlarında, primer tümörlerinden daha yüksek düzeyde p21 ekspresyonu saptanmıştır (87).

*Çalışmamızda, karsinomların p21 ekspresyonları ile grade ve evre arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, grade I olgularda, Ki-67 indeksi ile p21 ekspresyonu arasında anlamlı pozitif lineer bağıntı saptandı (p=0.044; Spearman, R=0.054). Ki-67 indeksi %50'nin altındaki grade I karsinom olgularının, %65.5'inde p21 ekspresyonu tümüyle negatif, %24.1'inde zayıf pozitif, sadece %10.3'ünde orta/kuvvetli pozitif iken; Ki-67 indeksi %50'nin üzerindeki grupta, olguların %27.3'ünde kuvvetli p21 ekspresyonu saptandı.*

*Erken evre olguların p21 ekspresyonları ile Ki-67 indeksleri arasında anlamlı ilişki saptanırken (p=0.027); geç evre olgularda anlamlı ilişki görülmedi (p=0.882). Erken evre karsinomlarda; negatif/zayıf pozitif p21 ekspresyonu gösterenlerin %65.6'sında, Ki-67 indeksi %50'nin altında iken; orta/kuvvetli p21 ekspresyonu gösteren erken evre karsinom olgularının %72.7'sinde, Ki-67 indeksi de %50'nin üzerindeydi.*

*Histopatolojik subtip gözetilmeksizin, malign tümörlerin lenf nodu tutulumu ile p21 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.023) (Tablo 10a).*

*Histopatolojik subtip gözetilmeksizin, tüm karsinomların, p21 ekspresyonları ile diğer histopatolojik prognostik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05) (Tablo 10a, 10b).*

#### **Özetle;**

*Benign, "borderline" ve malign epitelyal over tümörlerinde ve non-tümöral over epitelinde p21 ekspresyonu değerlendirildiğinde; benign, "borderline" ve malign, tüm tümöral olgular arasında anlamlı fark saptandı.*

*Histopatolojik subtip gözetilmeksizin, malign tümörlerin lenf nodu tutulumu durumları; seröz ve az/indiferansiye karsinomlarda, olguların Ki-67 indeksleri; müsinöz karsinomlarda yaş; non-seröz karsinomlar grubunda, periton sitopatolojisi ile p21 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı.*

### 5.2.3. Malign Epitelyal Over Tümörlerinde p21 Ekspresyonunun Prognostik ve Prediktif Değeri:

**Schimider A.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, kuvvetli p21 ekspresyonu bulunan olguların daha iyi sağkalım (OS) gösterdiği saptanmıştır (86).

**Milde-Langosch K.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, Negatif ya da zayıf p21 immunoreaktivite, kötü klinik gidiş ile güçlü ilişki göstermektedir (28).

**Ferrandia G.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, evre III/IV over karsinomlu hasta grubunda, p21 pozitif olguların, p21 negatif olgularla karşılaştırıldığında, daha iyi prognoz gösterdiği belirlenmiştir (84).

Yapılan başka bazı çalışmalarda, p21 ekspresyonunun tek başına prognostik öneminin bulunmadığı, ancak p21(+)/TP53(-) kombinasyonunun erken evre tümörlerde daha yaygın olduğu ve tüm evrelerde p21(+)/TP53(-) tümörlerin, diğer kombinasyonlara göre belirgin olarak daha iyi 5 yıllık sağ kalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (53).

*Çalışmamızda; p21(+)/TP53(-) immunoprofile sahip evre I'de 3/34 olgu, evre II'de 2/9 olgu, evre III'de 1/44 olgu ve evre IV'de 0/13 olgu bulunmaktadır.*

**Werness BA.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, TP53(+)/p21(-) immunoprofil gösteren over karsinomu olgularının TP53(+)/p21(+) immunoprofile sahip olanlara kıyasla kötü sağkalım gösterdiği gösterilmiştir (85).

**Anttila MA.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, zayıf p21 ekspresyonu, yüksek tümör derecesi, ileri FIGO evresi ve rezidü tümör ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. TP53 ekspresyonu ve yüksek proliferatif aktivitenin, kötü sağkalım belirteçleri olduğu saptanmıştır. P21(-)/TP53(+) immunoprofil gösteren tümörlerin sağkalımlarının daha kötü olduğu ve aynı immunoprofilin nüks riskine de işaret ettiği gösterilmiştir (55).

**Konstantinidou AE.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, P21 ekspresyonunun yokluğu ve yüksek Ki-67 proliferasyon indeksinin, over karsinomlarında olumsuz prognostik göstergeler olduğu saptanmıştır (61).

**Anttila MA.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, over karsinomlarının (n=316) p21 ve TP53 ekspresyonu ile hücre proliferasyonu arasında negatif bağlantı saptanmıştır (55).



*Çalışmamızda, p21 ekspresyonu ile Ki-67 indeksi arasında, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte (p=0.141), pozitif bağıntı izlendi. Ki-67 indeksi %50'nin altındaki olguların (n=57) %84.2'sinde p21 ekspresyonu da negatif/zayıf pozitif. Ki-67 indeksi %50'nin üzerindeki olguların (n=43) ise, %27.9'unda orta/kuvvetli p21 ekspresyonu izlendi (Tablo 10b).*

**Werness BA.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, over karsinomlarının (n=44) %50'sinde TP53 ekspresyonu, %34'ünde p21 ekspresyonu saptanmıştır. Berrak hücreli karsinomların, diğer histopatolojik subtiplerden belirgin olarak daha fazla p21 ekspresyonu gösterdiği gözlenmiştir. Skuamöz diferansiyasyon gösteren tümörlerde, bu diferansiyasyon alanlarında daha yüksek p21 ekspresyonu izlenmiştir. P21 ekspresyonu ile TP53 ya da Ki-67 ekspresyonu arasında ise korelasyon saptanmamıştır. Bu sonuçlarla, P21'in bu tümörlerde, TP53'den bağımsız olarak tetiklendiği ve proliferasyondan çok diferansiyasyonla ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (35).

Öte yandan, **Shimizu M.** ve meslektaşlarının çalışmalarına, p21 ekspresyonu, aynı tümör hücrelerindeki proliferatif aktivite ile ilişkili bulunmamıştır (66).

*Çalışmamızda; histopatolojik subtip gözetilmeksizin karsinom olguları değerlendirildiğinde, olguların TP53 ekspresyonlarının derecesi ile p21 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.011). Karsinomlar subtiplere ayrıldığında, bu anlamlılığın hem seröz hem de non-seröz karsinomlar grubunda belirgin olduğu dikkati çekti. TP53 negatif seröz karsinom olgularının (n=19) %93.3'ünde negatif/zayıf pozitif p21 ekspresyonu görüldü. TP53 negatif non-seröz karsinomların ise %100'ünde p21 ekspresyonu negatif/zayıf pozitif.*

*Çalışmamızda ayrıca, histopatolojik subtip gözetilmeksizin, karsinom olgularından lenf nodu tutulumu gösteren olguların p21 ekspresyonları ile TP53 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.018). Orta/kuvvetli p21 ekspresyonu gösteren lenf nodu metastazlı olguların (n=2) tümünde TP53 overekspresyonu da gözlemlendi. TP53 negatif olguların hepsinde, p21 ekspresyonu da tümüyle negatifti.*

*Histopatolojik subtip gözetilmeksizin, karsinom olgularından lenf nodu tutulumu göstermeyen olguların p21 ekspresyonları ile TP53 ekspresyonları arasında ise anlamlı ters bağıntı bulundu ( $p=0.034$ ). Negatif/zayıf pozitif p21 ekspresyonu gösteren olguların %50'si, tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında TP53 ekspresyonu gösterirken; orta/kuvvetli p21 ekspresyonu gösteren, lenf nodu negatif karsinomların sadece %30'unda, tümör hücrelerinin yarısından fazlasında TP53 ekspresyonu saptandı. Histopatolojik subtip gözetilmeksizin, lenf nodu tutulumu bulunmayan olgularda da, TP53 negatif olguların hiçbirinde orta/kuvvetli p21 ekspresyonu saptanmadı ( $p=0.034$ ).*

*Bu sonuçlar, p21'in karsinom olgularında proliferasyon ve lenf nodu metastazi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.*

Jinekolojik Kanser Grubu'nun (EORTC Gynaecological Cancer Group) çalışmasında (n=169), p21, sağkalım ve progresyonsuz sağkalım için en iyi prognostik faktör olarak saptanmıştır. Daha önceki serilerde de, genelde p21 ekspresyonu ile daha uzun sağkalım arasında ilişki saptanmıştır. Diğer bazı çalışmalarda ise, düşük p21 ekspresyonu ile sağkalım arasındaki ilişki için karşıt sonuçlar bulunmuştur. Bu farklılıklar kısmen, farklı çalışmalarda farklı "cut-off" değerlerinin kullanılmış olmasına bağlı olabilir. Bazı araştırmacılar, p21 ve TP53 ekspresyonu arasında korelasyon olduğunu bildirmişlerdir ancak diğer bazı çalışmalarda, EORTC Gynaecological Cancer Group çalışmasında olduğu gibi, herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Bu uyumsuzluğun açıklaması, p21'in TP53 bağımsız bir başka yoldan aktivasyonu ile yapılabilir (77).

Jinekolojik Kanser Grubu'nun (EORTC Gynaecological Cancer Group) çalışmasında ayrıca, p21 overekspresyonunun, ileri evre over karsinomunda kullanışlı bir prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır. TP53 geni için negatif ("downstream") etkileyici ("efektör") olan p21 ekspresyonu, FIGO evresine ek olarak, sağkalım için olumlu prognostik faktördür. Progresyonsuz sağkalım için, hem p21 hem de Ki-67 anlamlı faktörler olarak saptanmıştır (77).

**Costa MJ.** ve meslektaşlarının çalışmalarında da, TP53 ve p21 arasında güçlü ters bağıntı saptanmış olup; p21'in TP53'e göre hastalığın durumu ve sağkalım açısından daha iyi bir öngörücü olduğu savunulmaktadır. P21 ile Ki-67 immunoreaktivitesi arasında da negatif korelasyon saptanmıştır (62).

**Seagusa M.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, P21 ve p27 ekspresyonu, berrak hücreli karsinomlarda, seröz karsinomlara göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Mitotik indeks değerleri; yüksek TP53 immunoreaktivitesi ve düşük p21 ve p27 değerleri ile anlamlı ilişki göstermiştir. Berrak hücreli/endometrioid karsinomlarda, p21 değerleri, düşük ve yüksek TP53 ekspresyonu gösteren gruplarda anlamlı derecede farklıdır (73).

*Çalışmamızda; geç evredeki karsinomlarda, olguların TP53 ekspresyonları ile p21 ekspresyonları arasında anlamlı pozitif bağıntı saptandı (p=0.008). TP53 negatif olguların hepsinde p21 ekspresyonu da negatif/zayıf pozitif. Geç evre karsinomlardan p21 ekspresyonu orta/kuvvetli pozitif olan olguların %90.0'ında (9/10), TP53 overekspresyonu görüldüğü dikkati çekti. Erken evre olgularda, anlamlı bir ilişki yoktu.*

**Kim KK.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, p27, p21 ile negatif korelasyon göstermektedir. Yazarlara göre, bu çalışmanın sonuçları; deneysel over karsinogenezinde, yüksek p21 ekspresyonu ve düşük p27 ekspresyonunun tümör gelişimine neden olduğunu düşündürmektedir (83).

**Konstantinidou AE.** ve meslektaşlarının çalışmasında da (n=44) karsinomlarda, p21 ve p27 ekspresyon düzeyleri arasında ters bağıntı izlenmiştir (61).

*Çalışmamızda ise; histopatolojik subtip gözetilmeksizin karsinom olgularında, olguların p21 ekspresyonları ile p27 ekspresyonları arasında anlamlı lineer ilişki saptandı (Pearson, p=0.000; Spearman, R=0.000). Negatif ya da zayıf pozitif p21 ekspresyonu gösteren karsinom olgularının %88.6'sında, p27 ekspresyonu da negatif ya da zayıf pozitif (p=0.015). Hem seröz hem de non-seröz karsinomlar grubunda p21 ve p27 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki gözlemlendi (p=0.007 ve p=0.000). Müsinöz karsinom grubunda, negatif ya da zayıf pozitif p21 ekspresyonu gösteren olguların tümünde (n=13), p27 ekspresyonu da negatif ya da zayıf pozitif*

(Pearson,  $p=0.000$ ). Öte yandan seröz karsinomlar grubunda da, negatif/zayıf pozitif p21 ekspresyonu gösteren olguların ( $n=47$ ) %85.1'inin p27 ekspresyonları da negatif/zayıf pozitif ( $p=0.002$ ).

#### Özetle;

Benign, "borderline" ve malign epitelyal over tümörlerinde ve non-tümöral over epitelinde p21 ekspresyonu değerlendirildiğinde; benign, "borderline" ve malign, tüm tümöral olgular arasında anlamlı fark saptandı.

Histopatolojik subtip gözetilmeksizin, malign tümörlerin lenf nodu tutulumu durumları; seröz ve az/indiferansiye karsinomlarda, olguların Ki-67 indeksleri; müsinöz karsinomlarda yaş; non-seröz karsinomlar grubunda, periton sitopatolojisi ile p21 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı.

Non-seröz karsinomlar grubunda, periton sitopatolojisi pozitif olguların %61.5 (8/13)'inde orta/kuvvetli p21 ekspresyonu saptanırken; periton sitopatolojisi negatif olguların %82.4'ünde p21 ekspresyonu negatif ya da zayıf pozitif ( $p=0.013$ ). Batın sıvısında malign tümör hücresi görülen endometrioid karsinomların p21 ekspresyonları, görülmeyenlere göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0.021$ ).

### 5.3. Overin Yüzey Epitelinde p27 Ekspresyonu:

#### 5.3.1. Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Over Tümörlerinde ve Non-Tümöral Over Epitelinde p27 Ekspresyonu:

Normal over, “borderline” tümörler ve primer over karsinomlarında CDK inhibitörü p27 ekspresyonunu ilk kez **Masciullo V.** ve meslektaşları incelemiştir. Bu çalışmanın immunohistokimyasal analiz sonuçları; primer over adenokarsinomlarında (%33), “borderline” tümörlere göre daha sık p27 ekspresyon kaybı olduğunu göstermektedir (7).

**Kim KK.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, P27 ekspresyonu, over tümörlerinde, normal over yüzey epiteline göre daha düşük bulunmuştur. Kanser subtipleri içinde ise anlamlı fark saptanmamıştır (83).

**Konstantinidou AE.** ve meslektaşlarının çalışmasında (n=44) nükleer p27 ekspresyonu “borderline” tümörler için %100, adenokarsinomlar için %98.8 gibi çok yüksek bir oranda saptanmıştır (61).

**Shigemasa K.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, pozitif p27 immunoreaktivitesi, seröz adenomlarda ve seröz “borderline” tümörlerde, seröz karsinomlardan belirgin olarak yüksek bulunmuştur (88).

**Sui L.** ve meslektaşlarının çalışmalarında da, over karsinomunda, p27(kip1) ekspresyonu, benign ve “borderline” tümörlerin tersine azalmış olarak saptanmıştır (89).

*Çalışmamızda; P27 ekspresyonu ile ilgili sonuçlarımız da, literatürle kısmen uyumludur.*

*Malign epitelyal tümörlerin %46.0'ında, “borderline” epitelyal tümörlerin %51.8'inde ve benign epitelyal tümörlerin %19.4'ünde p27 ile değişen derecelerde pozitif immunoreaksiyon gözlenirken; malign ve “borderline” olguların tümörsüz karşı taraf overlerinin hiçbirisinde p27 ekspresyonu saptanmadı. Non-tümöral olguların over dokularında ise, %77.8 oranında, değişen derecelerde pozitif immunoreaktivite gözlendi (p=0.000) (Tablo 12a).*

*Benign tümörlerin %80.6'sında p27 ekspresyonu tümüyle negatif iken; toplam %90.3'ünde negatif/zayıf pozitif immunoreaksiyon saptandı. Malign tümörlerin ise %46'sında değişen derecelerde p27 ekspresyonu gözlendi (p=0.026) (Tablo 12b).*

*Benign, "borderline" ve malign, tüm tümöral olgular karşılaştırıldığında, p27 ekspresyonları açısından, aralarında anlamlı fark saptandı (p=0.044) (Tablo 12a).*

*Malign tümörler ile "borderline" tümörler karşılaştırıldığında ise, p27 ekspresyonları açısından, aralarında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.539).*

### **5.3.2. Malign Epitelial Over Tümörlerinde p27 Ekspresyonu ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi:**

**Sui L., Shimizu M.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, over karsinomlarının histopatolojik subtipleri arasında p27 immunoreaktivitesi açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (**66, 89**). **Schmider-Ross A.** ve meslektaşlarının çalışmasında ise, p27 overekspresyonu, histopatolojik subtip ile ilişkili bulunmuştur (**31**).

**Seagusa M.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, p27 ekspresyonu, berrak hücreli karsinomlarda, seröz karsinomlara göre belirgin olarak yüksektir. Endometrioid ve müsinöz tiplerdeki değerler, kendi arasında, seröz ve berrak hücreli tiplerdekiler ise birbiriyle benzerdir. Yüksek mitotik indeks değerleri; düşük p27 değerleri ile anlamlı ilişki göstermiştir (**73**).

*Çalışmamızda ise, histopatolojik subtipler arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo13a). En yüksek p27 kaybı, müsinöz karsinomlarda gözlemlendi (%85.7). Endometrioid tümörlerde ise p27 kaybı en düşüktü (%33.3).*

*Çalışmamızda ayrıca, histopatolojik subtip gözetilmeksizin, malign tümörlerin lenf nodu tutulumları ile p27 ekspresyonları arasında anlamlı lineer ilişki saptandı (p=0.005). Lenf nodu metastazı gösteren karsinomların (n=15) %73.3'ünde, p27 ekspresyonu tümüyle negatif iken; bu olguların hiçbirisinde orta/kuvvetli p27 ekspresyonu saptanmadı (Tablo 13a, 13b). Lenf nodu tutulumu bulunmayan olguların ise (n=34), %23.5'inde orta/kuvvetli p27 ekspresyonu izlendi.*

**Milde-Langosch K.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, erken evre tümörlerde, ileri evre tümörlere göre anlamlı derecede daha yüksek oranda, zayıf p27 immunoreaktivitesi saptanmıştır (**28**).

**Shigemasa K.** ve meslektaşlarının çalışmalarında ise, seröz over karsinomlarında pozitif p27 immunoreaktivitesi, erken evre tümörlerde, ileri evre tümörlere göre belirgin olarak yüksektir. Negatif p27 ekspresyonunun, seröz over karsinomlarında kötü sağkalım ile anlamlı ilişkisi bulunduğu gösterilmiştir (88).

*Çalışmamızda ise, seröz karsinom grubunda, p27 ekspresyonunun derecesi ile evre arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.004). Evre I seröz karsinom olgularının (n=12) %66.7'sinde p27 ekspresyonu tümüyle negatif ve geri kalanları (%33.3) zayıf p27 ekspresyonu gösterdi. Uzak metastazı bulunan seröz karsinom olgularının %75.0 (3/4)'i orta/kuvvetli p27 ekspresyonu gösterirken; uzak metastazı bulunmayan seröz karsinomların (evre 1+2+3) %55.8 (29/52)'inde p27 ekspresyonu negatif; %32.7 (17/52)'inde ise zayıf pozitif (p=0.003).*

### **5.3.3. Malign Epitelyal Over Tümörlerinde p27 Ekspresyonunun Prognostik ve Prediktif Değeri:**

**Schmider-Ross A.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, hastaliksız sağkalım çok değişkenli analizinde, sadece FIGO evresi ve p27'nin bağımsız prognostik faktörler olduğu saptanmıştır. Düşük p21 ve p27 ekspresyonlu olgularda kötü sağkalım ("overall survival") oranları görülmüştür (31).

**Sui L.** ve meslektaşlarının çalışmalarında da, P27(kip1) ekspresyonu saptanan olgularda, daha uzun sağkalım süresi görülmüştür. P27(kip1) (-)/ cyclin E (++) / cdk2 (++) fenotip görülen olgularda, anlamlı derecede düşük sağkalım süresi saptanmıştır (89).

**Mascuillo V.** ve meslektaşlarının çalışmalarında ise, ileri evre over karsinomlarında, P27 protein kaybı, kısa progresyonsuz hastalık süresi ve azalmış toplam sağkalım ("overall survival") ile ilişkili bulunmuştur. P27 ekspresyonunun, hastalık progresyonu ve sağkalım için bağımsız prediktör olduğu ve ileri evre over karsinomlu olgularda, hastalık progresyonunun ve sağkalımın öngörülmesi için kullanılabilceği sonucuna varılmıştır (7).

**Kerner R.** ve meslektaşlarının çalışmalarında da, yüksek P27 ekspresyonunun, epitelyal over kanserlerinde uzun süreli sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (68).

**Masciullo V.** ve meslektaşlarının çalışmalarında da yine p27 immunoreaktivitesi ile daha uzun progresyonsuz süre arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (7).

Öte yandan, yine **Masciullo V.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, herhangi bir prognostik parametre ile ilişkinin olmayışının, progresyon riskinin saptanmasında p27'nin bağımsız olduğunu gösterdiği savunulmaktadır (7).

*Endometrioid karsinomların sadece %33.3'ü p27 negatif; %44.4'ü zayıf pozitif, %22.2'si orta/kuvvetli p27 ekspresyonu gösterdi (Tablo 13a).*

*Seröz ve non-seröz karsinomların p27 ekspresyonu açısından aralarında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.233$ ) (Tablo 14a).*

*Yine seröz karsinomlarda, lenf nodu tutulumu bulunmayan olguların %26.3'ünde orta/kuvvetli p27 ekspresyonu görülürken; lenf nodu tutulumu gösteren olguların tümünde (%100) p27 ekspresyonu zayıf ya da negatifti.*

*Müsinöz karsinom grubunda, hastanın yaşı ile p27 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.043$ ). Yaşı 50'nin altındaki tüm olgular p27 negatif iken; yaşı 50'nin üzerindeki olguların %40'ında p27 ekspresyonu görüldü.*

*Az/indiferansiye karsinom grubunda, olguların Ki-67 indeksi ile p27 ekspresyonları arasında anlamlı lineer ilişki saptandı ( $p=0.022$ ). Ki-67 indeksi %50'nin altındaki tüm az diferansiye karsinom olgularında p27 ekspresyonu negatif ya da zayıf pozitif iken; Ki-67 indeksi %50'nin üzerindeki az/indiferansiye karsinom olgularının %66.7'sinde orta ya da kuvvetli p27 ekspresyonu izlendi (Spearman,  $p=0.013$ ).*

*Karsinomlar seröz ve non-seröz olarak ayrıldığında, tümörlerin arkitektürel yapıları, pleomorfizm dereceleri ve mitotik aktiviteleri ile, p27 ekspresyonları arasında, ne seröz ne de non-seröz karsinomlar grubunda anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 13b, 13c, 13d).*

**Konstantinidou AE.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, karsinomlarda p21 ve p27 ekspresyon düzeyleri arasında ters ilinti izlenmiştir. Yüksek dereceli adenokarsinomlarda daha yüksek p27 ve TP53 pozitifliği gözlenmiştir. Düşük p27 değerleri ve yüksek Ki-67 proliferasyon indeksinin, over karsinomlarında olumsuz prognostik göstergeler olduğu saptanmıştır (61).



**Kim KK.** ve meslektaşlarının çalışmalarında da, p27, p21 ile negatif korelasyon göstermiştir. Yazarlara göre, bu sonuçlar; deneysel over karsinogenezisinde, yüksek p21 ekspresyonu ve düşük p27 ekspresyonunun tümör gelişimine neden olduğunu düşündürmektedir (83).

*Çalışmamızda; histopatolojik subtip gözetilmeksizin karsinom olgularında, olguların p21 ekspresyonları ile p27 ekspresyonları arasında anlamlı lineer pozitif ilişki saptandı (Pearson,  $p=0.000$ ; Spearman,  $R=0.000$ ). Negatif ya da zayıf pozitif p21 ekspresyonu gösteren karsinom olgularının %88.6'sında, p27 ekspresyonu da negatif ya da zayıf pozitif ( $p=0.015$ ). Hem seröz hem de non-seröz karsinomlar grubunda p21 ve p27 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki gözlemlendi ( $p=0.007$  ve  $p=0.000$ ). Müsinöz karsinom grubunda, negatif ya da zayıf pozitif p21 ekspresyonu gösteren olguların tümünde ( $n=13$ ), p27 ekspresyonu da negatif ya da zayıf pozitif ( $p=0.000$ ). Öte yandan seröz karsinomlarda da, negatif/zayıf pozitif p21 ekspresyonu gösteren olguların ( $n=47$ ) %85.1'inin p27 ekspresyonları da negatif/zayıf pozitif ( $p=0.002$ ).*

*Özetle, çalışmamızda, benign, "borderline" ve malign epitelyal over tümörlerinde ve non-tümöral over epitelinde p27 ekspresyonu açısından, benign, "borderline" ve malign, tüm tümörler arasında anlamlı fark saptandı.*

*Malign tümörlerin histopatolojik subtipleri arasında p27 ekspresyonu açısından anlamlı fark bulunduğu saptandı ( $p=0.037$ ) (Tablo 12a).*

*Malign tümörlerin histopatolojik subtiplerine göre p27 ekspresyonları ve histopatolojik prognostik parametrelerle ilişkisi değerlendirildiğinde, malign tümörlerin lenf nodu tutulumlarına göre; seröz karsinomlarda evre; müsinöz karsinomlarda hastanın yaşı; az/indiferansiye karsinomlarda Ki-67 indeksi ile p27 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı.*

*Bulgularımız, p27'nin de, p21'de olduğu gibi lenf nodu metastazı ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca, malign tümörlerin histopatolojik subtipleri arasında da p27 ekspresyon durumları açısından anlamlı farklılıklar saptanmıştır.*

#### 5.4. Overin Yüzey Epitelinde nm23 Ekspresyonu:

##### 5.4.1. Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Over Tümörlerinde ve Non-Tümöral Over Epitelinde nm23 Ekspresyonu:

Nm23 gen ekspresyonunun over karsinomundaki rolü ya da değeri hakkında yeterli ve tutarlı bilgi bulunmamaktadır. Nm23 polipeptid ekspresyonunun malign tümörlerde benign tümörlere göre iki kat yüksek olduğu gösterilmiştir. “Borderline” tümörlerde daha düşük seviyede nm23 ekspresyonu saptanmıştır. (90).

**Mandai M.** ve meslektaşları, over karsinomlarında (n=45), nm23-H1 ve nm23-H2 genlerinin overekspresyonu tümör progresyonunu ile de ilişkili bulmuştur. Ekspresyon düzeyleri benign tümörler ve normal overe göre, malign tümörlerde daha yüksektir. Bu bulgular; **Leary JA.** ve meslektaşlarının çalışmaları da doğrulanmıştır (91). Aynı çalışmada nm23H1 mRNA düzeyleri ile HER2/neu (c-erb-B2) düzeyleri arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır (91).

**Harlozinska A.** ve meslektaşlarının yaptığı çalışmada da, nm23 ekspresyonu, karsinomlarda, benign tümörlere kıyasla daha yüksek; asit/batın sıvılarında ise, primer tümörlere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (92).

**Schneider J.** ve meslektaşlarının çalışmaları, (24 ileri evre over karsinomu ve 15 “borderline” over tümörü) nm23 ekspresyon düzeyleri yine karsinomlarda belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Over karsinomlarında nm23 overekspresyonunun daha malign fenotip ile de ilişkili olduğu vurgulanmıştır (58).

*Çalışmamızda; malign epitelyal tümörlerin %47.0'sinde ve “borderline” epitelyal tümörlerin %22.2'sinde nm23 ile pozitif immunoreaksiyon gözlenirken; benign over tümörlerinin ve non-tümöral over dokularının hepsi nm23 negatifti. Malign ve “borderline” olguların tümörsüz karşı taraf overlerinin hiçbirisinde de nm23 ile pozitif immunoreaksiyon saptanmadı (p=0.000) (Tablo 15a).*

*Malign tümörler ile “borderline” tümörler karşılaştırıldığında, nm23 ekspresyon dereceleri arasındaki farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte (p=0.084); malign tümörlerde %47.0 oranında, değişen derecelerde pozitif nm23 immunoreaktivitesi saptanırken; “borderline” tümörlerde gözlenen %22.2 oranındaki pozitif olguların tümünde İHK skoru düşüktü (İHK-s:1-4) (Tablo 15b).*

**Ouellet V.** ve meslektaşları, “borderline” tümörleri ve over karsinomlarını aynı çalışmada irdelemişlerdir. Nm23; “borderline” tümörlerde, diğer tüm over karsinomlarıyla karşılaştırıldığında, anlamlı şekilde farklı ekspresyon göstermektedir. Tümör diferansiyasyonunun iki uç noktasını temsil eden, Grade 0 (LMP ya da “borderline”) tümörlerle Grade 3 (az/indiferansiye) tümörler, farklı nm23 ekspresyonu göstermektedir. G1 ve G2 tümörler farklı nm23 ekspresyonu yapmaktadırlar. G1 tümörlerle G3 tümörler arasında da nm23 ekspresyonu farklıdır. Yüksek nm23 ekspresyonu, analiz edilen tüm tümörlerde ileri evre ile ilişkilidir. Bununla birlikte, “borderline” tümörler ve over karsinomları ayrı değerlendirildiğinde bu ekspresyon farklılığı gözlenmemekle birlikte; “borderline” tümörlerde nm23 için bir artış eğilimi saptanmıştır (59).

#### **5.4.2. Malign Epitelyal Over Tümörlerinde nm23 Ekspresyonu ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi:**

**Ouellet V.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, nm23 ekspresyonunun, daha yüksek hücre proliferasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Karsinomlar, “borderline” tümörlere göre genellikle daha yüksek proliferasyon oranlarına sahiptir (59). *Çalışmamızda, karsinom olgularımızın Ki-67 proliferasyon indeksleri ile nm23 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı. Ki-67 indeksi %50'nin üzerinde olan olgularımızın, nm23 ekspresyonu oranları (%53.5) da, Ki-67 indeksi %50'nin altında bulunanlardan (%42.1) anlamlı derecede yüksekti (Tablo 16).*

**Mandai M.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, (n=45) over karsinomlarında, nm23 düzeyleri, Nm23-H1 ile c-erbB-2 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Over karsinomlarında nm23 gen ekspresyon düzeyleri, histopatolojik subtip ya da lokal yayılım veya peritoneal yayılım ile ilişkili bulunmamıştır (91).

Over karsinomunun histopatolojik subtipleri sözkonusu olduğunda ise, bazı çalışmalarda nm23-H1 ve nm23-H2 gen ekspresyonları, müsinöz tiplerde, diğer histopatolojik subtiplere göre daha düşük bulunmuştur; ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (91). *Çalışmamızda ise, histopatolojik subtipten göre en düşük nm23 ekspresyonu düzeyleri endometrioid karsinomlarda gözlemlendi.*

**Qian M.** ve meslektaşlarının çalışmalarında ise, (n=55) over karsinomlarında, nm23 ekspresyonu oranı %23.6'dır. Nm23 immunoreaktivitesi, müsinöz karsinomlarda diğer histolojik tiplere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada, nm23 ekspresyonu primer tümörlerde metastatik tümörlerden daha yüksek oranda saptanmıştır (93). *Çalışmamızda, seröz karsinomlarda daha yüksek nm23 ekspresyonu oranı vardır (Tablo 16).*

**Harlozinska A.** ve **Leary JA.**'nin çalışmalarında ise, nm23 ekspresyonu ile over karsinomlarının histopatolojik alt tipleri arasında korelasyon saptanmamıştır (92). *Çalışmamızda ise, nm23 ekspresyonu ile, tümörlerin histopatolojik alt tipleri arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 16).*

Öte yandan, **Taş F.** ve meslektaşlarının çalışmasında (n=50); nm23 pozitif olguların oranı (%84), önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur (94). Nm23 immünoreaktivitesi ile tümör histolojisi arasında ise anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bununla birlikte, müsinöz tümörlerde diğer histopatolojik subtiplere göre, belirgin olarak daha yüksek nm23 ekspresyonu gözlenmiştir (94). **Taş F.** ve meslektaşlarının çalışmasında; over karsinomlarında nm23 ekspresyonu ile yaş, menapozal durum, histopatolojik subtip, tümörün diferansiyasyon derecesi, evre, serum CA125 ve CEA düzeyleri ya da ikinci bakı cerrahi sonuçları arasında ilişki saptanmamıştır. Öte yandan, nm23 ekspresyonu, normal serum CA19.9 düzeyleri olan, nonrekürren ve hayatta olan hastalarda anlamlı derecede daha yoğun bulunmuştur (94).

*Çalışmamızda, malign tümörlerin histopatolojik subtipleri arasında nm23 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptandı (p=0.024) (Tablo 16). En yüksek nm23 ekspresyonu seröz karsinomlarda gözlemlendi (%62.5).*

*Seröz tipteki karsinomlar ile non-seröz tipteki karsinomların nm23 ekspresyonları arasında anlamlı fark saptandı (p=0.004). Non-seröz karsinomlarda nm23 negatifliği oranı (%72.7), seröz karsinomlarda görülenden (%37.5) (Şekil 25, 26) anlamlı derecede yüksekti. En yüksek nm23 negatifliği endometrioid karsinomlarda saptandı. Endometrioid karsinomların %88.9'u nm23 negatif iken; %11.1 endometrioid karsinom zayıf pozitif İHK-s gösterdi (Tablo 15). Orta/kuvvetli nm23 ekspresyonu gösteren endometrioid karsinom olgusu yoktu (Tablo 16).*

**Harlozinska A.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, nm23 pozitif olguların sayısı ve nm23 ekspresyonunun yoğunluğu ile over karsinomunun klinik evresi arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak, over karsinomlarında metastatik yayılımı olan olgularda nm23 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Yazarlara göre, nm23 ekspresyonu, over kanserinin erken evrelerinde artmaya başlamaktadır ve tümör progresyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (92).

*Çalışmamızda, endometrioid ( $p=0.010$ ) ve müsinöz ( $p=0.018$ ) adenokarsinom tanılı olgularda, nm23 immunoreaktivitesi, hastalığın evresi ile ilişkili bulundu. Seröz adenokarsinomlar içerisinde ise, erken evre (evre I+II) ve geç evre (evre III+IV) olguların nm23 ekspresyonları arasında anlamlı fark gözlemlendi ( $p=0.016$ ). Erken evre olguların %23.5'inde nm23 (-) iken; geç evre olguların %43.6'sında nm23 (-) idi.*

Öte yandan, **Mandai M.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, evre IV karsinomların, evre I-III karsinoma göre daha düşük düzeylerde nm23 ekspresyonu sergiledikleri saptanmıştır. Evre III karsinomlarda, primer tümördeki nm23 mRNA düzeyleri, lenf nodu pozitif olgularda, negatif olgulara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (91).

Evre III over karsinomlarında, nm23 ekspresyonu, lenf nodu metastazı olan tümörlerde, lenf nodu tutulumu olmayan tümörlere göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Evre IV karsinomlarda da, diğer evrelerle karşılaştırıldığında, daha düşük nm23 ekspresyonu saptanmıştır. Bu çalışmanın bulguları, nm23 geninin ekspresyonunun, over karsinomlarının gelişim sürecinin erken evrelerinde aktive olduğunu ve lenf nodu metastazı ve/veya uzak metastazla ilişkili olarak nm23 ekspresyonunun azaldığını göstermektedir (91).

*Çalışmamızda, farklı sonuçlar alındı. Evre IV karsinomlarda, diğer evredekilere göre daha yüksek nm23 ekspresyonu izlendi (Tablo 16). Yine lenf nodu metastazı bulunan karsinomlarda, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, lenf nodu tutulumu bulunmayanlara göre daha yüksek nm23 ekspresyonu görüldü (Tablo 16).*

Yine **Mandai M.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, evre III tümörlerde, lenf nodu metastazı olan karsinomların primer lezyonlarında nm23-H1 ekspresyonu, nodal metastaz olmayan tümörlere göre anlamlı derecede düşüktür. Evre IV karsinomlarda, nm23-H1 ve nm23-H2 gen ekspresyon seviyeleri, diğer evrelerle karşılaştırıldığında, daha düşüktür. Primer tümörde nm23-H1 gen ekspresyon düzeyi, lenf nodu metastazı ve/veya uzak metastaz ile ters orantılıdır. Nm23 ekspresyon düzeylerinde azalma, over karsinom progresyonu sürecinde geç dönemde de meydana gelebilir (91). *Çalışmamızda, uzak metastazı bulunan, evre IV over karsinomlarının (n=13) %61.5'inde nm23 ekspresyonu izlendi. Bu oran, diğer evrelerde gözlenen oranlardan, anlamlı düzeyde olmamakla birlikte, daha yüksektir (Tablo 16).*

**Scambia G.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, (n=106) over karsinomlarının %68'i nm23 ile pozitif immunoreaksiyon göstermiştir. Nm23 pozitiflik yüzdesi, lenf nodu negatif olgularda (%70), lenf nodu pozitif olgulardan (%44) daha yüksektir (87). *Çalışmamızda ise, lenf nodu metastazı bulunan tümörlerin nm23 ekspresyonları, lenf nodu tutulumu bulunmayan tümörlerden daha yüksek orandaydı (Tablo 16).*

**Srivatsa PJ.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, over karsinomu olgularının %88'inde nm23 ekspresyonu saptanmıştır. Nm23 immunoreaktivitesinin yoğunluğu ya da paterni ile histolojik grade ve FIGO evresi arasında ilişki saptanmamıştır (65).

**Leary JA.** ve meslektaşlarının yaptığı çalışmada (n=30), over karsinomlu olguların %73'ünde nm23-H1 lokusunda allel kaybı saptanmıştır. Over kanserinde tümör progresyonunun nm23-H1 geninin aşırı ekspresyonu ile birlikteliği gösterilmiştir (95).

**Schneider J.** ve meslektaşlarının çalışmasında, ileri evre over karsinomları ile nm23 overekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Aynı çalışmada, nm23 ekspresyon düzeyleri ile ileri evre over karsinomunun nodal ya da uzak metastatik yayılımı arasında açık ve net bir ilişki ise saptanmamıştır (58).

**Srivatsa PJ.** ve meslektaşlarının çalışmasının sonuçlarına göre, nm23 protein ekspresyonu bir çok over karsinomunda, klinik evre ya da histolojik grade ile ilişkili olmaksızın güçlü ekspresyon göstermektedir (65).

**Ouellet V.** ve meslektaşlarına göre, nm23, hücre diferansiyasyonunda da önemli bir role sahiptir. Nm23 ekspresyonu, orta (G2) ve yüksek (G3) dereceli tümörlerde, düşük dereceli (G0-G1) tümörlere göre anlamlı derecede yüksektir (59).

**Viel A.** ve meslektaşlarının çalışmalarında da, nodal yayılımı olan olgularda, lenf nodu negatif tümörlere göre daha düşük nm23 ekspresyon düzeyleri saptanmıştır. Yüksek nm23-H1 mRNA ekspresyon düzeyleri G3/G4 tümörlerde görülmüştür. G3/G4 lenf nodu negatif ve G3/G4 lenf nodu pozitif tümörler arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Yüksek nm23-H1 ekspresyonunun, lenf nodu metastazı olmayan yüksek dereceli tümörlerde sınırlı görüldüğü vurgulanmıştır (60). *Çalışmamızda da, grade III tümörlerde, diğer diferansiyasyon derecelerine göre daha yüksek oranda pozitif nm23 immunoreaktivitesi izlendi (Tablo 16).*

*Çalışmamızda, histopatolojik subtip gözetilmeksizin, karsinom olgularından lenf nodu tutulumu göstermeyen olguların nm23 ekspresyonları ile p21 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.017). Orta derecede kuvvetli nm23 ekspresyonu gösteren olguların %40'ı, aynı zamanda kuvvetli p21 ekspresyonu da gösterirken; negatif/zayıf pozitif nm23 immunoreaktivitesi gösteren olguların %87.5'inde (21/24) negatif/zayıf pozitif p21 ekspresyonu gözlemlendi.*

*Çalışmamızda, grade I ve II karsinomlarda, nm23 ekspresyonu açısından, seröz ve non-seröz subtipde olanlar arasında anlamlı fark izlendi (sırasıyla, p=0.032, p=0.036). Seröz karsinomlarda nm23 pozitif olguların oranı, non-seröz karsinomlarda izlenen orandan anlamlı derecede yüksekti (%61.1'e karşılık, %22.7 grade I için; %57.9'a karşılık, %16.7 grade II için).*

*Karsinomlar seröz ve non-seröz olarak ayrıldığında, tümörlerin arkitektürel yapıları, pleomorfizm dereceleri ile nm23 ekspresyonları arasında, ne seröz ne de non-seröz karsinomlar grubunda, anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 17b, 17c). Ancak, non-seröz karsinomların pleomorfizm dereceleri arttıkça, nm23 ekspresyonu gösterme oranlarında da artış dikkati çekti (p=0.112) (Tablo 17c).*

*Non-seröz karsinomların mitotik aktiviteleri ile nm23 ekspresyonları arasında anlamlı lineer ilişki saptandı (p=0.012). Non-seröz karsinomların mitotik aktivite skoru arttıkça, nm23 ekspresyonu gösterme oranlarında da artış izlendi*

(Tablo 17d). Seröz karsinomların mitotik aktiviteleri ile nm23 ekspresyonları arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Malign hücrelerde nm23 ekspresyonuna bakıldığında, over kanserleri; nm23 düzeylerinin artışı ile karakterize olan nöroblastom, kolorektal karsinomlar ve tiroid karsinomları ile aynı grupta gösterilmektedir (90).

#### **5.4.3. Malign Epitelyal Over Tümörlerinde nm23 Ekspresyonunun Prognostik ve Prediktif Değeri:**

Nm23'ün kanser gelişimindeki “dual” ve tartışmalı rolü, bu güne dek çözülememiştir. Örneğin, meme, karaciğer kanseri ve melanomu içeren birkaç kanserde, nm23, metastaz baskılayıcı (“supressor”) olarak görünmektedir. Bununla birlikte, nm23, nöroblastomda, lösemi ve lenfomada bir onkogendir ve akciğer, pankreas ve kolonda nm23 overekspresyonu agresivite ve kötü sağkalım ile ilişkilidir (59).

**Scambia G.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, kemoterapiye tam/kısmi yanıt yüzdesi, nm23 pozitif olgularda (%69), nm23 negatif olgulardan (%44) daha yüksek bulunmuştur. Nm23 pozitif örneklerde, nm23 negatif örneklere göre daha düşük ras/p21 düzeyleri saptanmıştır. Progresyonsuz sağkalım (PFS, “progression free survival”) oranları, nm23 pozitif olgularda %50, nm23 negatif olgularda %12'dir. Çok değişkenli analizde, evre, asit ve nm23'ün bağımsız prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir (87).

**Srivatsa PJ.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, fokal paternde ve güçlü pozitif immunoreaksiyonun, azalan sağkalım ile ilişkili olduğu görülmüştür (65).

**Leary JA.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, nm23 ekspresyonu, metastatik biyopsilerde, primer tümörlere göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Hastaların %73'ünde NME1 lokusunda allel kaybı gözlenmiştir. Klinik evre, histopatolojik subtip ya da sağkalım ile mRNA ve DNA analizleri arasında ilişki bulunmamıştır (95).

**Schneider J.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, %10'dan fazla ve güçlü boyanmanın olduğu tümör gruplarında sağkalım süreleri anlamlı olarak daha kötü bulunmuştur (58).



## Özetle;

*Benign, “borderline” ve malign epitelyal over tümörlerinde ve non-tümöral over epiteline nm23 ekspresyonları anlamlı derecede farklıydı. Malign tümörlerde, %50'nin altında Ki-67 indeksine sahip olanlar ile %50'nin üzerinde Ki-67 indeksi gösterenlerin nm23 ekspresyonu profillerinde anlamlı fark saptandı.*

*Endometrioid ve müsinöz karsinomlarda, tüm evreler; seröz karsinomlarda ise, erken ve geç evre olguların nm23 ekspresyonları arasında anlamlı fark gözlemlendi. Endometrioid karsinomlarda, nm23 ekspresyonu ile lenf nodu tutulumu ve periton yıkama sıvısı sitopatolojisi arasında; berrak hücreli karsinomlarda, olguların Ki-67 indeksi ile nm23 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı.*

*Malign tümörlerin histopatolojik subtiplerine göre nm23 ekspresyonları ve histopatolojik prognostik parametrelerle ilişkisi değerlendirildiğinde; subtipler arasında, seröz tipteki karsinomlar ile non-seröz tipteki karsinomların, nm23 ekspresyonları arasında anlamlı fark saptandı.*

*Sonuçlarımız, nm23'ün, over karsinomlarından non-seröz karsinomlar grubunda, hücre proliferasyonu, lenf nodu tutulumu ve peritoneal yayılım ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.*

### 5.5. Overin Yüzey Epitelinde Ki-67 Ekspresyonu:

Ki-67 proteini, hücre döngüsünün tüm aktif fazlarında (G1, S, G2 ve mitoz) vardır; ancak dinlenme (“resting”) fazındaki (G0) hücrelerde yoktur. Ki-67, dokularda çoğalma oranının saptanmasında çok kullanışlı bir belirteçtir. Over karsinomunda, yüksek Ki-67 ekspresyonu ile kötü prognoz arasında anlamlı ilişki gösteren çalışmalar bulunmaktadır (6).

#### 5.5.1. Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Over Tümörlerinde ve Non-Tümöral Over Epitelinde Ki-67 Ekspresyonu:

**Kerner R.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, Ki-67 antijen immünoaktivitesi, kistadenomlar ve “borderline” tümörlerle karşılaştırıldığında overin kistadenokarsinomlarında belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada, atipi derecesi ile hücre döngüsünü düzenleyici proteinlerin ekspresyonu arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve sadece Ki67 ekspresyonu ile atipinin derecesi arasında dikkate değer pozitif korelasyon saptanmıştır (68).

Yine, **Konstantinidou AE.** ve meslektaşlarının çalışmasında (n=44), adenokarsinomların, “borderline” tümörlere göre daha yüksek oranda Ki-67 pozitifliği gösterdiği görülmüştür (61).

*Çalışmamızda; malign epitelyal tümörlerin %98.0’inde ve “borderline” epitelyal tümörlerin %100’ünde Ki-67 ile pozitif immunoreaksiyon gözlenirken; benign over tümörlerinin %51.6’sı ve non-tümöral over dokularının %88.9’u Ki-67 negatifti. Malign ve “borderline” olguların tümörsüz karşı taraf overlerinde, sırasıyla, %22.2 ve %33.3 oranında Ki-67 ile pozitif immunoreaktivite saptandı (p=0.000) (Tablo 18a).*

*Benign epitelyal tümörlerde, non-tümöral over dokularında, malign ve “borderline” olguların tümörsüz karşı taraf overlerinin hepsinde (%100) Ki-67 indeksinin %50’nin altında bulunduğu gözlemlendi. Öte yandan, malign epitelyal tümörlerin %43.0’ünde, “borderline” tümörlerin ise %11.1’inde Ki-67 indeksleri %50’nin üzerindeydi (p=0.000) (Tablo 17b).*

### 5.5.2. Malign Epitelyal Over Tümörlerinde Ki-67 Ekspresyonu ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkisi:

**Konstantinidou AE.** ve meslektaşlarının çalışmasında (n=44), adenokarsinomların, Ki-67 proliferasyon indeksinin, histolojik derece ile birlikte artış gösterdiği görülmüştür (61).

*Çalışmamızda, malign tümörlerin diferansiyasyon dereceleri ile Ki-67 indeksi arasında anlamlı lineer ilişki gözlemlendi (p=0.016) (Tablo 19). Grade I karsinomların %72.5'inde, Ki-67 indeksi %50'nin altında iken; grade III karsinomların %62.1'inde %50'nin üzerinde Ki-67 indeksi saptandı.*

**Shimizu M.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, over karsinomlarının farklı histolojik subtipleri arasında, ortalama Ki-67 indeksleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Öte yandan farklı evrelerdeki karsinomların ortalama Ki-67 indeksleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Geç (ileri) evredeki (evre III ve evre IV) olguların ortalama Ki-67 indeksleri, erken evredekilerden anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (66, 89).

**Schindlbeck C.** ve meslektaşlarının çalışmalarında da, Ki-67 protein ekspresyonu daha ileri evre ve peritoneal yayılımı olan tümörlerle ilişkili olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, Ki-67 immunoreaktivitesinin, güvenilir bir metod olarak prognozla ilgili verilere eklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (6).

*Çalışmamızda, erken evre tümörlerin arkitektürleri ile Ki-67 indeksleri arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.030). Solid yapılanma gösteren erken evre malign tümörlerin %80'inde Ki-67 indeksi %50'nin üzerindedir. Geç evre tümörlerde farklılık saptanmadı.*

**Saegusa M.** ve meslektaşlarının çalışmalarında, (n=131), Ki-67, için ortalama immunoreaktivite değerleri; seröz karsinomlarda, berrak hücreli karsinoma göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Evre III/IV tümörlerde de evre I/II tümörlere göre daha yüksek Ki-67 indeksleri saptanmıştır (73).

*Çalışmamızda, malign tümörlerin histopatolojik subtiplerine göre Ki-67 ekspresyonları ve histopatolojik prognostik parametrelerle ilişkisi değerlendirildiğinde; seröz karsinomlarda tümörün diferansiyasyon derecesi,*

*pleomorfizm, mitotik aktivite ve arkitektürel yapısı; endometrioid karsinomlarda ise, hastanın yaşı, evre ve Ki-67 indeksi arasında anlamlı ilişki bulundu.*

*Paradoksal olarak, lenf nodu metastazı yapmış malign tümörlerin %80'inin Ki-67 indeksleri %50'nin altında iken; lenf nodu metastazı bulunmayan tümörlerin %55.9'unda Ki-67 indeksi %50'nin üzerindeydi (p=0.061) (Tablo 19).*

### **5.5.3. Malign Epitelyal Over Tümörlerinde, Ki-67 Ekspresyonunun**

#### **Prognostik ve Prediktif Değeri:**

**Konstantinidou AE.** ve meslektaşlarının çalışmasında (n=44), yüksek Ki-67 proliferasyon indeksinin, over karsinomlarında olumsuz prognostik gösterge olduğu saptanmıştır (61).

**Costa MJ.** ve meslektaşlarının çalışmasında da yüksek Ki-67 indeksinin daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. TP53 ve Ki-67 immunoreaktivitesi arasında pozitif, p21 ile Ki-67 immunoreaktivitesi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Platin bazlı kemoterapinin apoptozisi tetiklenmesi nedeniyle, apoptozis mekanizmalarının intakt oluşu, over karsinom hücre kültürlerinin kullanıldığı deneysel modellerde de daha iyi kemoterapi yanıtını göstermiştir (62).

Ki-67 pozitifliğinin nüks gelişmesine işaret edebileceği de belirtilmektedir (6).

#### **Özetle;**

*Benign, "borderline" ve malign epitelyal over tümörlerinde ve non-tümöral over epiteline Ki-67 ekspresyonu değerlendirildiğinde; malign tümörlerin diferansiyasyon dereceleri ve lenf nodu tutulumları; histopatolojik subtipleri dikkate alınmaksızın, malign tümörlerin arkitektürleri, pleomorfizm dereceleri, mitotik indeksleri; erken evre tümörlerin arkitektürleri ile Ki-67 indeksleri arasında anlamlı ilişki saptandı.*

*Malign tümörlerin histopatolojik subtiplerine göre Ki-67 ekspresyonları ve histopatolojik prognostik parametrelerle ilişkisi değerlendirildiğinde; seröz karsinomlarda tümörün diferansiyasyon derecesi, pleomorfizm, mitotik aktivite ve arkitektürel yapısı; endometrioid karsinomlarda ise, hastanın yaşı, evre ve Ki-67 indeksi arasında anlamlı ilişki bulundu.*

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışılan hücre döngüsü ile ilişkili belirteçlerle, over karsinomlarının, farklı histopatolojik subtipleri; farklı diferansiyasyon derecelerindeki aynı ya da farklı subtipleri; lenf nodu tutulumu gösteren ya da göstermeyen aynı ya da farklı subtipleri; farklı evrelerdeki aynı ya da farklı subtipleri arasında; istatistiksel olarak anlamlı bağıntılar saptandı. Aynı zamanda, bazı belirteçlerin, belirli klinikopatolojik durumlarda, kendi aralarında da anlamlı bağıntılarının bulunduğu gözlemlendi.

Bu bulgular, over karsinomlarının gelişiminde, hücre döngüsü ile ilişkili farklı yolların bulunduğunu desteklemektedir. Dolayısıyla, over kanserinin önlenmesinde ve/veya tedavisinde, olguya özgü belirlenmesi gerekebilecek moleküler hedeflerin varlığını düşündürmektedir.

Sonuçlarımız, over karsinomlarında, farklı histopatolojik subtipde, diferansiyasyon derecesi ve evreye sahip olgularda, hücre döngüsü düzenleyici proteinlerden TP53, p21, p27, metastaz baskılayıcı gen nm23, ve proliferasyon belirleyicisi Ki-67'nin ekspresyon profillerinin ve bunun histopatolojik prognostik parametrelerle ve birbiriyle ilişkilerinin farklı olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle, malign epitelyal over tümörlerinin çeşitli histopatolojik ve biyolojik prognostik parametrelere göre stratifikasyonu, gelecekte daha olguya özgün tedavi protokollerinin belirlenmesinde, yararlı olabilir.

Bu sonuçların, standart tedavi protokolleri ile tedavi edilmiş ve hepsinde yeterli izlem süresi bulunan, daha geniş olgu serilerinde, sağkalım ile ilişkilerinin de sınılanması sonrası, daha da değer kazanacağını umuyoruz.

Bulgularımız, güncel literatür bilgileri eşliğinde değerlendirildiğinde, over karsinomlarının rutin histopatolojik incelemesi yapılırken, tümör subtiplemesi ve derecelendirilmesinde standardizasyon sağlanması; geleneksel histopatolojik prognostik parametrelere ek olarak, TP53 ekspresyonunun durumu ve derecesinin ve proliferasyon indeksinin de (Ki-67); günümüz rutininde yerini almasının gerekli olduğu görüşündeyiz.

## 7. ÖZET

Bu çalışmada, benign, “borderline” ve malign tümöral ve non-tümöral over epiteline TP53, p21, p27, nm23 ve Ki-67 ekspresyon paternlerini araştırmak; her bir belirtecin primer histopatolojik parametrelerle ilişkisini sorgulamak; farklı histopatolojik ve prognostik özelliklerdeki olgu gruplarında TP53, p21, p27, nm23 ve Ki-67 ekspresyonlarını birbiri ile karşılaştırmak; elde edilecek bulgu ve sonuçlarla, güncel literatür bilgileri ışığında, overde karsinogenez teorilerini tartışmak amaçlandı.

Çalışmada, 100’ü malign, 27’si “borderline” ve 31’i benign, toplam 158 epitelyal over tümörü ve 42 non-tümöral over dokusu ve standart immunohistokimya tekniği kullanıldı.

Benign, “borderline” ve malign epitelyal over tümörlerinde ve non-tümöral over epiteline TP53 ekspresyonu değerlendirildiğinde; malign ve “borderline” tümörler arasında; malign tümörlü 50 yaş altı ve üstündeki hastalarda; malign tümörlerin farklı diferansiyasyon dereceleri (grade) ve histopatolojik subtipleri arasında; arkitektürel yapıları, pleomorfizm dereceleri ve mitotik indekslerine ve lenf nodu tutulumlarına göre; erken ve geç evre malign tümörler arasında; TP53 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptandı.

Malign tümörlerin histopatolojik subtiplerine göre TP53 ekspresyonları ve histopatolojik prognostik parametrelerle ilişkisi değerlendirildiğinde; seröz ve az/indiferansiye karsinomlarda, tümör hücrelerinin pleomorfizm derecesi ile; müsinöz ve az/indiferansiye karsinomlarda yaş ile; az/indiferansiye ve berrak hücreli karsinomlarda, tümörün evresi ile; endometrioid karsinomlarda tümörün diferansiyasyon derecesi ve mitotik aktivitesi ile; seröz karsinomlarda, Ki-67 indeksleri ile; TP53 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı.

Benign, “borderline” ve malign epitelyal over tümörlerinde ve non-tümöral over epiteline p21 ekspresyonu değerlendirildiğinde; “borderline” ve malign tümörler arasında anlamlı fark saptanmadı. Histopatolojik subtip gözetilmeksizin, malign tümörlerin lenf nodu tutulumu durumları; seröz ve az/indiferansiye karsinomlarda, olguların Ki-67 indeksleri; müsinöz karsinomlarda yaş; non-seröz karsinomlar

grubunda, periton sitopatolojisi ile p21 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı.

Benign, “borderline” ve malign epitelyal over tümörlerinde ve non-tümöral over epiteline p27 ekspresyonu açısından, benign, “borderline” ve malign, tüm tümörler arasında anlamlı fark saptandı.

Malign tümörlerin histopatolojik subtipleri arasında; geç evre karsinomlarda, lenf nodu tutulumu; seröz karsinomlarda evre; müsinöz karsinomlarda hastanın yaşı; az/indiferansiye karsinomlarda Ki-67 indeksi ile p27 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı.

Benign, “borderline” ve malign epitelyal over tümörlerinde ve non-tümöral over epiteline nm23 ekspresyonları anlamlı derecede farklıydı. Malign tümörlerde, %50'nin altında Ki-67 indeksine sahip olanlar ile %50'nin üzerinde Ki-67 indeksi gösterenlerin nm23 ekspresyonu profillerinde anlamlı fark saptandı.

Malign tümörlerin histopatolojik subtiplerine göre nm23 ekspresyonları ve histopatolojik prognostik parametrelerle ilişkisi değerlendirildiğinde; subtipler arasında, seröz tipteki karsinomlar ile non-seröz tipteki karsinomların, nm23 ekspresyonları arasında anlamlı fark saptandı. Endometrioid ve müsinöz karsinomlarda, tüm evreler; seröz karsinomlarda ise, erken ve geç evre olguların nm23 ekspresyonları arasında anlamlı fark gözlemlendi. Endometrioid karsinomlarda, nm23 ekspresyonu ile lenf nodu tutulumu ve periton yıkama sıvısı sitopatolojisi arasında; berrak hücreli karsinomlarda, olguların Ki-67 indeksi ile nm23 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptandı.

Benign, “borderline” ve malign epitelyal over tümörlerinde ve non-tümöral over epiteline Ki-67 ekspresyonu değerlendirildiğinde; malign tümörlerin diferansiyasyon dereceleri ve lenf nodu tutulumları; histopatolojik subtipleri dikkate alınmaksızın, malign tümörlerin arkitektürleri, pleomorfizm dereceleri, mitotik indeksleri; erken evre tümörlerin arkitektürleri ile Ki-67 indeksleri arasında anlamlı ilişki saptandı.

Malign tümörlerin histopatolojik subtiplerine göre Ki-67 ekspresyonları ve histopatolojik prognostik parametrelerle ilişkisi değerlendirildiğinde; seröz karsinomlarda tümörün diferansiyasyon derecesi, pleomorfizm, mitotik aktivite ve

arkitektürel yapısı; endometrioid karsinomlarda ise, hastanın yaşı, evre ve Ki-67 indeksi arasında anlamlı ilişki bulundu.

Çalışılan hücre döngüsü düzenleyicilerinin (TP53, p21, p27) ve nm23 ve Ki-67 ekspresyonunun, farklı histopatolojik subtiplere göre birbiriyle ilişkisi irdelendiğinde; seröz karsinomlarda, olguların TP53 ekspresyonları ile p21 ve Ki-67 indeksleri arasında; müsinöz karsinomlarda, olguların TP53 ile p27 ekspresyonları arasında; seröz ve müsinöz karsinomlarda, olguların p21 ile p27 ekspresyonları arasında; seröz karsinomlarda, olguların p21 ekspresyonları ile Ki-67 indeksleri; endometrioid karsinomlarda, olguların TP53 ile Ki-67 ve p21 ekspresyonları ile nm23 ekspresyonları; berrak hücreli karsinomlarda, olguların Ki-67 indeksleri ile nm23 ekspresyonları; az/indiferansiye karsinomlarda, olguların p27 ekspresyonları ile Ki-67 indeksleri arasında anlamlı ilişki saptandı.

Sonuçlarımız, over karsinomlarında, farklı histopatolojik subtip, diferansiyasyon derecesi ve evreye sahip olgularda, hücre döngüsü düzenleyici proteinlerden TP53, p21, p27, metastaz baskılayıcı gen nm23, ve proliferasyon belirleyicisi Ki-67'nin ekspresyon profillerinin ve bunun histopatolojik prognostik parametrelerle ve birbiriyle ilişkilerinin farklı olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle, malign epitelyal over tümörlerinin çeşitli histopatolojik ve biyolojik prognostik parametrelere göre stratifikasyonu, gelecekte daha olguya özgün tedavi protokollerinin belirlenmesinde, önemli gözükmektedir.

Bu sonuçların, standart tedavi protokolleri ile tedavi edilmiş ve hepsinde yeterli izlem süresi bulunan, daha geniş olgu serilerinde sağkalım ile ilişkilerinin de sınanması sonrası, daha da değer kazanacağı kuşkusuzdur.

**Anahtar sözcükler:** over, ovaryum, tümör, “borderline”, karsinom, kanser, immunohistokimya, TP53, p21, p27, nm23, Ki-67.



## 8. SUMMARY

To investigate the role of cell-cycle regulatory proteins in ovarian cancer, we performed immunohistochemistry for TP53, p21<sup>WAF1</sup>, p27<sup>Kip1</sup>, nm23 and Ki-67 in 100 ovarian carcinomas, 27 borderline and 31 benign ovarian tumors and 42 non-tumoral ovarian epithelia. The results were correlated with histopathological prognostic parameters including age, histopathological subtype, tumor grade, lymph nodal status, peritoneal washings and pTNM – FIGO stage. Another aim of this study was to compare the expression of TP53, p21, p27, nm23, Ki-67, between each other and to discuss the results with the published literature about the ovarian carcinogenesis.

TP53 expression was markedly higher in malignant tumors in contrast to that either in benign or borderline tumors ( $p=0.008$ ) or non-tumoral ovarian epithelia. Age above 50 years was associated with TP53-positive tumors ( $p=0.007$ ). TP53 overexpression was significantly associated with high histologic grade ( $p=0.001$ ) and with serous histopathologic subtype in malignant tumors ( $p=0.037$ ).

The p21 immunostaining level increased remarkably from benign to borderline tumors ( $p=0.032$ ), but no significant difference was noted between the borderline and malignant tumors ( $p=0.311$ ). There was significant correlation of p21 expression in carcinomas with lymph node involvement ( $p=0.023$ ) but there were no significant correlations of p21 expression in carcinomas with histopathological tumor subtype, grading, FIGO stage, age, or Ki-67 index.

There was also significant correlation of p27 expression in carcinomas with lymph node involvement ( $p=0.044$ ) and histopathological tumor subtype ( $p=0.037$ ) but there were no significant correlations of p27 expression in carcinomas with grading, FIGO stage, age, or Ki-67 index.

Out of the 100 carcinomas, 47.0% expressed the nm23, versus 22.2% of the 27 borderline tumours. This difference was not statistically but nearly significant ( $p=0.084$ ). Nm23 positivity correlated with the histopathologic subtype of the carcinoma ( $p=0.024$ ). There was also significant correlation between Ki-67 index, and nm23 expression ( $p=0.038$ ). Nm23 expression did not correlate with other common histopathologic parameters as, grade of differentiation, lymph node

metastasis, peritoneal cytopathology or pTNM – FIGO stage.

Ki-67 index tended to increase with increasing grade ( $p=0.016$ ), and to decrease with lymph node involvement ( $p=0.020$ ). No significant association with age, histopathological subtype, peritoneal cytopathology or stage and the expression of the proliferation marker Ki-67 was found. Significantly higher mitotic index, Ki-67 index and TP53 expression values were observed for high grade and late stage cases.

In addition to histopathological parameters, the expression levels of the cell-cycle regulatory proteins analyzed in ovarian carcinomas were correlated with each other. There was significant association between the expression of TP53 and p21 and Ki-67 in serous carcinomas. There were also significant associations and correlations of TP53 and p27 expressions in mucinous carcinomas; of p21 and p27 expressions in serous and mucinous carcinomas; of p21 and Ki-67 expressions in serous carcinomas; of TP53 and Ki-67 expressions and of p21 and nm23 expressions in endometrioid carcinomas; of Ki-67 and nm23 expressions in clear cell carcinomas and of p27 and Ki-67 expressions in poorly/undifferentiated carcinomas ( $p<0.05$ ).

We analyzed the coexpression of cell cycle proteins by tumor type as well as separately according to their grade, lymph node involvement and stage. There were many significant associations and positive correlations between the groups.

In further studies including larger case numbers, the analysis of combinations of aberrations in cell-cycle regulators might provide more information about the biological role and prognostic values of these proteins in ovarian cancer.

These findings provide a hint to some of the unanswered questions of the biology of ovarian cancers. Especially in early stages, measurement of tumor biological factors could provide additional prognostic information and help to stratify patients for certain therapies.

**Key words:** ovary, tumor, borderline, carcinoma, cancer, immunohistochemistry, TP53, p21, p27, nm23, Ki-67.

## 9. KAYNAKLAR

1. Tavassoli FA, Deville P. (Eds), *World Health Organisation Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon, IARC (International Agency for Research on Cancer) Press, 2003: 9-112.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı web sayfası (<http://www.saglik.gov.tr>).
3. Özkara SK, Gürbüz Y., Müezzinoğlu B., Erçin C., Yıldız K. “Kocaeli Bölgesi’nde Son Yedi Yılda (1996–2002) İzlenen Kadın Genital Sistemi Tümörleri”, *Türkiye Ekopatoloji Dergisi*, **9(1-2)**, 17-24 (2003).
4. Filinte D, S. Kaçar Özkara, “Kocaeli Üniversitesi’nde On Yılda Görülen Over Tümörleri (1996 – 2005 Yılları, 352 Olgu)”, (P – 308) (s: 343) 18. Ulusal Patoloji Sempozyumu, Çeşme, İzmir, 7 – 11. Mayıs. 2006.
5. Auersperg N, Wong AS, Choi KC, Kang SK, Leung PC. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. *Endocr Rev.* 2001 Apr;**22(2)**:255-88. Review.
6. Schindlbeck C, Hantschmann P, Zerzer M, Jahns B, Rjosk D, Janni W, Rack B, Sommer H, Friese K. Prognostic impact of KI67, p53, human epithelial growth factor receptor 2, topoisomerase IIalpha, epidermal growth factor receptor, and nm23 expression of ovarian carcinomas and disseminated tumor cells in the bone marrow. *Int J Gynecol Cancer.* 2007 Sep-Oct;**17(5)**:1047-55. Epub 2007 Apr 12.
7. Masciullo V, Sgambato A, Pacilio C, Pucci B, Ferrandina G, Palazzo J, Carbone A, Cittadini A, Mancuso S, Scambia G, Giordano A. Frequent loss of expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in epithelial ovarian cancer. *Cancer Res.* 1999 Aug 1;**59(15)**:3790-4.
8. Psyrri A, Kountourakis P, Yu Z, Papadimitriou C, Markakis S, Camp RL, Economopoulos T, Dimopoulos MA. Analysis of p53 protein expression levels on ovarian cancer tissue microarray using automated quantitative analysis elucidates prognostic patient subsets. *Ann Oncol.* 2007 Apr;**18(4)**:709-15. Epub 2007 Jan 13.

9. Agarwal R, Kaye SB. Expression profiling and individualisation of treatment for ovarian cancer. *Curr Opin Pharmacol*. 2006 Aug;**6(4)**:345-9. Epub 2006 Jun 5. Review.
10. Scully RE. Pathology of ovarian cancer precursors. *J Cell Biochem (Suppl)*, 1995; **23**:208-218.
11. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Nov 2;**86(21)**:1600-8.
12. Schildkraut JM, Thompson WD. Familial ovarian cancer: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 1988 Sep;**128(3)**:456-66.
13. Stratton JF, Pharoah P, Smith SK, Easton D, Ponder BA. A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998 May;**105(5)**:493-9.
14. Gayther SA, Russell P, Harrington P, Antoniou AC, Easton DF, Ponder BA. The contribution of germline BRCA1 and BRCA2 mutations to familial ovarian cancer: no evidence for other ovarian cancer-susceptibility genes. *Am J Hum Genet*. 1999 Oct;**65(4)**:1021-9.
15. Dong C, Hemminki K. Modification of cancer risks in offspring by sibling and parental cancers from 2,112,616 nuclear families. *Int J Cancer*. 2001 Apr 1;**92(1)**:144-50.
16. Feeley KM, Wells M. Precursor lesions of ovarian epithelial malignancy. *Histopathology*. 2001 Feb;**38(2)**:87-95. Review.
17. Bell DA, Scully RE. Early de novo ovarian carcinoma. A study of fourteen cases. *Cancer*. 1994 Apr 1;**73(7)**:1859-64.
18. Kinzler K, Vogelstein B (1998). *The Genetic Basis of Human Cancer*. McGraw Hill: Toronto.
19. Pothuri B, Leitao M, Barakat R, Akram M, Bogomolny F, Olvera N, Lin O: Genetic analysis of ovarian carcinoma histogenesis. *Gynecol Oncol* 2001, **80**:277

20. Berchuck A, Kohler MF, Marks JR, Wiseman R, Boyd J, Bast RC Jr. The p53 tumor suppressor gene frequently is altered in gynecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Jan;**170(1 Pt 1)**:246-52. Review.
21. Wen WH, Reles A, Runnebaum IB, Sullivan-Halley J, Bernstein L, Jones LA, Felix JC, Kreienberg R, el-Naggar A, Press MF. p53 mutations and expression in ovarian cancers: correlation with overall survival. *Int J Gynecol Pathol*. 1999 Jan;**18(1)**:29-41.
22. Singer G, Kurman RJ, Chang HW, Cho SK, Shih IeM. Diverse tumorigenic pathways in ovarian serous carcinoma. *Am J Pathol*. 2002 Apr;**160(4)**:1223-8.
23. Singer G, Oldt R 3rd, Cohen Y, Wang BG, Sidransky D, Kurman RJ, Shih IeM. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Mar 19;**95(6)**:484-6.
24. Marsden DE, Friedlander M, Hacker NF. Current management of epithelial ovarian carcinoma: a review. *Semin Surg Oncol*. 2000 Jul-Aug;**19(1)**:11-9. Review.
25. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000 Aug;**70(2)**:209-62.
26. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M.(Eds), *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York, Springer-Verlag, 2002: 275-284.
27. Bartek J, Lukas J, Bartkova J. Perspective: defects in cell cycle control and cancer. *J Pathol*. 1999 Jan;**187(1)**:95-9. Review.
28. Milde-Langosch K, Hagen M, Bamberger AM, Loning T. Expression and prognostic value of the cell-cycle regulatory proteins, Rb, p16MTS1, p21WAF1, p27KIP1, cyclin E, and cyclin D2, in ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2003 Apr;**22(2)**:168-74.
29. Nurse P. Ordering S phase and M phase in the cell cycle. *Cell*. 1994; **79**:547-550.

- 30.** Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science*. 1996 Dec 6;**274(5293)**:1672-7. Review.
- 31.** Schmider-Ross A, Pirsig O, Gottschalk E, Denkert C, Lichtenegger W, Reles A. Cyclin-dependant kinase inhibitors CIP1 (p21) and KIP1 (p27) in ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006 Mar;**132(3)**:163-70. Epub 2005 Nov 19.
- 32.** Palazzo JP, Monzon F, Burke M, Hyslop T, Dunton C, Barusevicius A, Capuzzi D, Kovatich AJ. Overexpression of p21WAF1/CIP1 and MDM2 characterizes serous borderline ovarian tumors. *Hum Pathol*. 2000 Jun;**31(6)**:698-704.
- 33.** Santos AM, Sousa H, Pinto D, Portela C, Pereira D, Catarino R, Duarte I, Lopes C, Medeiros R. Linking TP53 codon 72 and p21 nt590 genotypes to the development of cervical and ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2006; **42**:958-963.
- 34.** Lee H, Park G, Jung JH, Ahn WS, Lee JM, Kim BK, Kang CS. Diagnostic approach using the expression profiling of the P53 tumor suppressor gene and its related proteins in ovarian epithelial tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2005 May-Jun;**15(3)**:453-61.
- 35.** Werness BA, Jobe JS, DiCioccio RA, Piver MS. Expression of the p53 induced tumor suppressor p21waf1/cip1 in ovarian carcinomas: correlation with p53 and Ki-67 immunohistochemistry. *Int J Gynecol Pathol*. 1997 Apr;**16(2)**:149-55.
- 36.** Plisiecka-Halasa J, Karpinska G, Szymanska T, Ziolkowska I, Madry R, Timorek A, Debniak J, Ulanska M, Jedryka M, Chudecka-Glaz A, Klimek M, Rembiszewska A, Kraszewska E, Dybowski B, Markowska J, Emerich J, Pluzanska A, Goluda M, Rzepka Gorska I, Urbanski K, Zielinski J, Stelmachow J, Chrabowska M, Kupryjanczyk J. P21WAF1, P27KIP1, TP53 and C-MYC analysis in 204 ovarian carcinomas treated with platinum-based regimens. *Ann Oncol*. 2003 Jul;**14(7)**:1078-85.
- 37.** Dansonka-Mieszkowska A, Ludwig AH, Kraszewska E, Kupryjańczyk J. Geographical variations in TP53 mutational spectrum in ovarian carcinomas. *Ann Hum Genet*. 2006 Sep;**70(Pt 5)**:594-604.
- 38.** Kohler MF, Kerns BJ, Humphrey PA, Marks JR, Bast RC Jr, Berchuck A. Mutation and overexpression of p53 in early-stage epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1993 May;**81(5 ( Pt 1))**:643-50.

39. Milner BJ, Allan LA, Eccles DM, Kitchener HC, Leonard RC, Kelly KF, Parkin DE, Haites NE. p53 mutation is a common genetic event in ovarian carcinoma. *Cancer Res.* 1993 May 1;**53(9)**:2128-32.
40. Okamoto A, Sameshima Y, Yokoyama S, Terashima Y, Sugimura T, Terada M, Yokota J. Frequent allelic losses and mutations of the p53 gene in human ovarian cancer. *Cancer Res.* 1991 Oct 1;**51(19)**:5171-6.
41. Teneriello MG, Ebina M, Linnoila RI, Henry M, Nash JD, Park RC, Birrer MJ. p53 and Ki-ras gene mutations in epithelial ovarian neoplasms. *Cancer Res.* 1993 Jul 1;**53(13)**:3103-8.
42. Cho EY, Choi YL, Chae SW, Sohn JH, Ahn GH. Relationship between p53-associated proteins and estrogen receptor status in ovarian serous neoplasms. *Int J Gynecol Cancer.* 2006 May-Jun;**16(3)**:1000-6.
43. Reles A, Wen WH, Schmider A, Gee C, Runnebaum IB, Kilian U, Jones LA, El-Naggar A, Minguillon C, Schönborn I, Reich O, Kreienberg R, Lichtenegger W, Press MF. Correlation of p53 mutations with resistance to platinum-based chemotherapy and shortened survival in ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2001 Oct;**7(10)**:2984-97.
44. Concin N, Hofstetter G, Berger A, Gehmacher A, Reimer D, Watrowski R, Tong D, Schuster E, Hefler L, Heim K, Mueller-Holzner E, Marth C, Moll UM, Zeimet AG, Zeillinger R. Clinical relevance of dominant-negative p73 isoforms for responsiveness to chemotherapy and survival in ovarian cancer: evidence for a crucial p53-p73 cross-talk in vivo. *Clin Cancer Res.* 2005 Dec 1;**11(23)**:8372-83.
45. Gadducci A, Di Cristofano C, Zavaglia M, Giusti L, Menicagli M, Cosio S, Naccarato AG, Genazzani AR, Bevilacqua G, Cavazzana AO. P53 gene status in patients with advanced serous epithelial ovarian cancer in relation to response to paclitaxel- plus platinum-based chemotherapy and long-term clinical outcome. *Anticancer Res.* 2006 Jan-Feb;**26(1B)**:687-93.
46. Laframboise S, Chapman W, McLaughlin J, Andrulis IL. p53 mutations in epithelial ovarian cancers: possible role in predicting chemoresistance. *Cancer J.* 2000 Sep-Oct;**6(5)**:302-8.

47. Shahin MS, Hughes JH, Sood AK, Buller RE. The prognostic significance of p53 tumor suppressor gene alterations in ovarian carcinoma. *Cancer*. 2000 Nov 1;**89(9)**:2006-17.
48. Fallows S, Price J, Atkinson RJ, Johnston PG, Hickey I, Russell SE. P53 mutation does not affect prognosis in ovarian epithelial malignancies. *J Pathol*. 2001 May;**194(1)**:68-75.
49. Wang Y, Helland A, Holm R, Skomedal H, Abeler VM, Danielsen HE, Tropé CG, Børresen-Dale AL, Kristensen GB. TP53 mutations in early-stage ovarian carcinoma, relation to long-term survival. *Br J Cancer*. 2004 Feb 9;**90(3)**:678-85.
50. Goodheart MJ, Ritchie JM, Rose SL, Fruehauf JP, De Young BR, Buller RE. The relationship of molecular markers of p53 function and angiogenesis to prognosis of stage I epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2005 May 15;**11(10)**:3733-42.
51. Galic V, Willner J, Wollan M, Garg R, Garcia R, Goff BA, Gray HJ, Swisher EM. Common polymorphisms in TP53 and MDM2 and the relationship to TP53 mutations and clinical outcomes in women with ovarian and peritoneal carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007 Mar;**46(3)**:239-47.
52. Kumar V., Cotran RS., Robbins SL. *Robbins Temel Patoloji*. Çevikbaş U. (Çeviri Editörü). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2003: 182, 187.
53. Geisler HE, Geisler JP, Miller GA, Geisler MJ, Wiemann MC, Zhou Z, Crabtree W. p21 and p53 in ovarian carcinoma: their combined staining is more valuable than either alone. *Cancer*. 2001 Aug 15;**92(4)**:781-6.
54. Barboule N, Mazars P, Baldin V, Vidal S, Jozan S, Martel P, Valette A. Expression of p21WAF1/CIP1 is heterogeneous and unrelated to proliferation index in human ovarian carcinoma. *Int J Cancer*. 1995 Nov 27;**63(5)**:611-5.
55. Anttila MA, Kosma VM, Hongxiu J, Puolakka J, Juhola M, Saarikoski S, Syrjänen K. p21/WAF1 expression as related to p53, cell proliferation and prognosis in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*. 1999 Apr;**79(11-12)**:1870-8.



- 56.** Xing H, Wang S, Hu K, Tao W, Li J, Gao Q, Yang X, Weng D, Lu Y, Ma D. Effect of the cyclin-dependent kinases inhibitor p27 on resistance of ovarian cancer multicellular spheroids to anticancer chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2005 Aug;**131(8)**:511-9. Epub 2005 May 28.
- 57.** Steeg PS, Bevilacqua G, Pozzatti R, Liotta LA, Sobel ME. Altered expression of NM23, a gene associated with low tumor metastatic potential, during adenovirus 2 Ela inhibition of experimental metastasis. *Cancer Res*. 1988 Nov 15;**48(22)**:6550-4.
- 58.** Schneider J, Romero H, Ruiz R, Centeno MM, Rodriguez-Escudero FJ. nm23 expression in advanced and borderline ovarian carcinoma. *Anticancer Res*. 1996 May-Jun;**16(3A)**:1197-202.
- 59.** Ouellet V, Le Page C, Guyot MC, Lussier C, Tonin PN, Provencher DM, Mes-Masson AM. SET complex in serous epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2006 Nov 1;**119(9)**:2119-26.
- 60.** Viel A, Dall'Agnese L, Canzonieri V, Sopracordevole F, Capozzi E, Carbone A, Visentin MC, Boiocchi M. Suppressive role of the metastasis-related nm23-H1 gene in human ovarian carcinomas: association of high messenger RNA expression with lack of lymph node metastasis. *Cancer Res*. 1995 Jun 15;**55(12)**:2645-50.
- 61.** Konstantinidou AE, Korkolopoulou P, Vassilopoulos I, Tsenga A, Thymara I, Agapitos E, Patsouris E, Davaris P. Reduced retinoblastoma gene protein to Ki-67 ratio is an adverse prognostic indicator for ovarian adenocarcinoma patients. *Gynecol Oncol*. 2003 Mar;**88(3)**:369-78.
- 62.** Costa MJ, Hansen CL, Walls JE, Scudder SA. Immunohistochemical markers of cell cycle control applied to ovarian and primary peritoneal surface epithelial neoplasms: p21(WAF1/CIP1) predicts survival and good response to platinum-based chemotherapy. *Hum Pathol*. 1999 Jun;**30(6)**:640-7.
- 63.** Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol*. 2000 Jan;**19(1)**:7-15. Review.
- 64.** Willner J, Wurz K, Allison KH, Galic V, Garcia RL, Goff BA, Swisher EM. Alternate molecular genetic pathways in ovarian carcinomas of common histological types. *Hum Pathol*. 2007 Apr;**38(4)**:607-13. Epub 2007 Jan 29.

- 65.** Srivatsa PJ, Cliby WA, Keeney GL, Dodson MK, Suman VJ, Roche PC, Podratz KC. Elevated nm23 protein expression is correlated with diminished progression-free survival in patients with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1996 Mar;**60(3)**:363-72.
- 66.** Shimizu M, Nikaido T, Toki T, Shiozawa T, Fujii S. Clear cell carcinoma has an expression pattern of cell cycle regulatory molecules that is unique among ovarian adenocarcinomas. *Cancer.* 1999 Feb 1;**85(3)**:669-77.
- 67.** Henriksen R, Strang P, Wilander E, Bäckström T, Tribukait B, Oberg K. p53 expression in epithelial ovarian neoplasms: relationship to clinical and pathological parameters, Ki-67 expression and flow cytometry. *Gynecol Oncol.* 1994 Jun;**53(3)**:301-6.
- 68.** Kerner R, Sabo E, Gershoni-Baruch R, Beck D, Ben-Izhak O. Expression of cell cycle regulatory proteins in ovaries prophylactically removed from Jewish Ashkenazi BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: correlation with histopathology. *Gynecol Oncol.* 2005 Nov;**99(2)**:367-75. Epub 2005 Jul 26.
- 69.** Fauvet R, Dufournet C, Poncelet C, Uzan C, Hugol D, Darai E. Expression of pro-apoptotic (p53, p21, bax, bak and fas) and anti-apoptotic (bcl-2 and bcl-x) proteins in serous versus mucinous borderline ovarian tumours. *J Surg Oncol.* 2005 Dec 15;**92(4)**:337-43.
- 70.** Kolasa IK, Rembiszewska A, Janiec-Jankowska A, Dansonka-Mieszkowska A, Lewandowska AM, Konopka B, Kupryjańczyk J. PTEN mutation, expression and LOH at its locus in ovarian carcinomas. Relation to TP53, K-RAS and BRCA1 mutations. *Gynecol Oncol.* 2006 Nov;**103(2)**:692-7. Epub 2006 Jun 21.
- 71.** Hartmann LC, Podratz KC, Keeney GL, Kamel NA, Edmonson JH, Grill JP, Su JQ, Katzmann JA, Roche PC. Prognostic significance of p53 immunostaining in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1994 Jan;**12(1)**:64-9.
- 72.** Geisler JP, Geisler HE, Miller GA, Wiemann MC, Zhou Z, Crabtree W. p53 and bcl-2 in epithelial ovarian carcinoma: their value as prognostic indicators at a median follow-up of 60 months. *Gynecol Oncol.* 2000 May;**77(2)**:278-82.

- 73.** Saegusa M, Machida B D, Okayasu I. Possible associations among expression of p14(ARF), p16(INK4a), p21(WAF1/CIP1), p27(KIP1), and p53 accumulation and the balance of apoptosis and cell proliferation in ovarian carcinomas. *Cancer*. 2001 Sep 1;**92(5)**:1177-89.
- 74.** Ho ES, Lai CR, Hsieh YT, Chen JT, Lin AJ, Hung MH, Liu FS. p53 mutation is infrequent in clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2001 Feb;**80(2)**:189-93.
- 75.** Eltabbakh GH, Mount SL, Beatty B, Simmons-Arnold L, Cooper K. Clinical and molecular differences between clear cell and papillary serous ovarian carcinoma. *J Surg Oncol*. 2006 Apr 1;**93(5)**:379-86.
- 76.** Høgdall EV, Kjaer SK, Blaakaer J, Christensen L, Glud E, Vuust J, Høgdall CK. P53 mutations in tissue from Danish ovarian cancer patients: from the Danish "MALOVA" ovarian cancer study. *Gynecol Oncol*. 2006 Jan;**100(1)**:76-82. Epub 2005 Sep 23.
- 77.** Green JA, Berns EM, Coens C, van Luijk I, Thompson-Hehir J, van Diest P, Verheijen RH, van de Vijver M, van Dam P, Kenter GG, Tjalma W, Ewing PC, Teodorovic I, Vergote I, van der Burg ME; EORTC Gynaecological Cancer Group. Alterations in the p53 pathway and prognosis in advanced ovarian cancer: a multi-factorial analysis of the EORTC Gynaecological Cancer group (study 55865). *Eur J Cancer*. 2006 Oct;**42(15)**:2539-48. Epub 2006 Sep 11.
- 78.** Fraser M, Chan SL, Chan SS, Fiscus RR, Tsang BK. Regulation of p53 and suppression of apoptosis by the soluble guanylyl cyclase/cGMP pathway in human ovarian cancer cells. *Oncogene*. 2006 Apr 6;**25(15)**:2203-12.
- 79.** Yan X, Fraser M, Qiu Q, Tsang BK. Over-expression of PTEN sensitizes human ovarian cancer cells to cisplatin-induced apoptosis in a p53-dependent manner. *Gynecol Oncol*. 2006 Aug;**102(2)**:348-55. Epub 2006 Mar 20.
- 80.** Wang Y, Kristensen GB, Børresen-Dale AL, Helland A. TP53 mutations and codon 72 genotype--impact on survival among ovarian cancer patients. *Ann Oncol*. 2007 May;**18(5)**:964-6.

- 81.** Amikura T, Sekine M, Hirai Y, Fujimoto S, Hatae M, Kobayashi I, Fujii T, Nagata I, Ushijima K, Obata K, Suzuki M, Yoshinaga M, Umesaki N, Satoh S, Enomoto T, Motoyama S, Nishino K, Haino K, Tanaka K; Japanese Familial Ovarian Cancer Study Group. Mutational analysis of TP53 and p21 in familial and sporadic ovarian cancer in Japan. *Gynecol Oncol.* 2006 Feb;**100(2)**:365-71. Epub 2005 Dec 9.
- 82.** Righetti SC, Perego P, Carenini N, Zunino F. Cooperation between p53 and p73 in cisplatin-induced apoptosis in ovarian carcinoma cells. *Cancer Lett.* 2008 May 8;**263(1)**:140-4. Epub 2008 Feb 7.
- 83.** Kim KK, Shim JC, Kim JR. Overexpression of p21, cyclin E and decreased expression of p27 in DMBA (7, 12-dimethylbenzanthracene)-induced rat ovarian carcinogenesis. *Pathol Int.* 2003 May;**53(5)**:291-6.
- 84.** Ferrandina G, Stoler A, Fagotti A, Fanfani F, Sacco R, De Pasqua A, Mancuso S, Scambia G. p21WAF1/CIP1 protein expression in primary ovarian cancer. *Int J Oncol.* 2000 Dec;**17(6)**:1231-5.
- 85.** Werness BA, Freedman AN, Piver MS, Romero-Gutierrez M, Petrow E. Prognostic significance of p53 and p21(waf1/cip1) immunoreactivity in epithelial cancers of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1999 Dec;**75(3)**:413-8.
- 86.** Schmider A, Gee C, Friedmann W, Lukas JJ, Press MF, Lichtenegger W, Reles A. p21 (WAF1/CIP1) protein expression is associated with prolonged survival but not with p53 expression in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2000 May;**77(2)**:237-42.
- 87.** Scambia G, Ferrandina G, Marone M, Benedetti Panici P, Giannitelli C, Piantelli M, Leone A, Mancuso S. nm23 in ovarian cancer: correlation with clinical outcome and other clinicopathologic and biochemical prognostic parameters. *J Clin Oncol.* 1996 Feb;**14(2)**:334-42.
- 88.** Shigemasa K, Shiroyama Y, Sawasaki T, Fujii T, Nagai N, Parmley TH, O'Brien TJ, Ohama K. Underexpression of cyclin-dependent kinase inhibitor p27 is associated with poor prognosis in serous ovarian carcinomas. *Int J Oncol.* 2001 May;**18(5)**:953-8.

- 89.** Sui L, Dong Y, Ohno M, Sugimoto K, Tai Y, Hando T, Tokuda M. Implication of malignancy and prognosis of p27(kip1), Cyclin E, and Cdk2 expression in epithelial ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2001 Oct;**83(1)**:56-63.
- 90.** Alaiya AA, Franzen B, Fujioka K, Moberger B, Schedvins K, Silfversvard C, Linder S, Auer G. Phenotypic analysis of ovarian carcinoma: polypeptide expression in benign, borderline and malignant tumors. *Int J Cancer.* 1997 Nov 27;**73(5)**:678-83.
- 91.** Mandai M, Konishi I, Koshiyama M, Mori T, Arao S, Tashiro H, Okamura H, Nomura H, Hiai H, Fukumoto M. Expression of metastasis-related nm23-H1 and nm23-H2 genes in ovarian carcinomas: correlation with clinicopathology, EGFR, c-erbB-2, and c-erbB-3 genes, and sex steroid receptor expression. *Cancer Res.* 1994 Apr 1;**54(7)**:1825-30.
- 92.** Harłodzińska A, Bar JK, Gerber J. nm23 expression in tissue sections and tumor effusion cells of ovarian neoplasms. *Int J Cancer.* 1996 Oct 21;**69(5)**:415-9.
- 93.** Qian M, Feng Y, Xu L, Zheng S, Zhou X. Expression of antimetastatic gene nm23-H1 in epithelial ovarian cancer. *Chin Med J (Engl).* 1997 Feb;**110(2)**:142-4.
- 94.** Tas F, Tuzlali S, Aydiner A, Saip P, Salihoglu Y, Iplikci A, Topuz E. Prognostic role of nm23 gene expression in patients with ovarian cancer. *Am J Clin Oncol.* 2002 Apr;**25(2)**:164-7.
- 95.** Leary JA, Kerr J, Chenevix-Trench G, Doris CP, Hurst T, Houghton CR, Friedlander ML. Increased expression of the NME1 gene is associated with metastasis in epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer.* 1995 Jun 22;**64(3)**:189-95.

## 10. EKLER

### 10.1. OVER TUMÖRLERİNİN DSÖ 2003 SINIFLAMASI

**Tablo 21.** Over tümörlerinin DSÖ'ne göre sınıflaması (WHO - 2003) (1).

#### **I- Yüzey Epitelyal Stromal Tümörler**

##### **Seröz tümörler**

###### Malign

Adenokarsinom

Yüzey papiller adenokarsinomu

Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)

###### Borderline tümör

Papiller kistik tümör

Yüzey papiller tümörü

Adenofibrom, kistadenofibrom

###### Benign

Kistadenom

Papiller kistadenom

Yüzey papillomu

Adenofibrom, kistadenofibrom

##### **Müsinöz tümörler**

###### Malign

Adenokarsinom

Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)

###### Borderline Tümörler

İntestinal tip

Endoservikal tip

###### Benign

Kistadenom

Adenofibrom, kistadenofibrom

Müsinöz kistik tümör, mural nodüllü

Müsinöz kistik tümör, pseudomiksoma peritonei

##### **Endometrioid tümörler** (skuamöz differansiyasyonlu varyantları içeren)

###### Malign

Adenokarsinom, NOS

Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)

Malign müllerian mikst tümör (karsinosarkom)

Adenosarkom

Endometrioid stromal sarkom (düşük dereceli)

İndiferansiye over sarkomu

###### Borderline tümör

Kistik tümör

Adenofibrom, kistadenofibrom

###### Benign

Kistadenom

Adenofibrom, kistadenofibrom

### **Berrak hücreli tümörler**

#### Malign

Adenokarsinom

Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)

#### Borderline tümör

Kistik tümör

Adenofibrom, kistadenofibrom

#### Benign

Kistadenom

Adenofibrom, kistadenofibrom

### **Tranzisyonel hücreli tümörler**

#### Malign

Tranzisyonel h. karsinom (non-Brenner tip)

Malign Brenner tümörü

#### Borderline

Borderline Brenner tümörü

Prolifere varyant

#### Benign

Brenner tümörü

Metaplastik varyant

### **Skvamöz hücreli tümörler**

Skvamöz hücreli karsinom

Epidermoid kist

### **Mikst epitelyal tümörler (komponentleri belirtiniz)**

#### Malign

#### Borderline

#### Benign

### **İndiferansiye ve sınıflandırılmamış tümörler**

İndiferansiye karsinom

Adenokarsinom, NOS

## **II- *Seks Kord-Stromal Tümörler***

### **Granuloza-stromal hücreli tümörler**

Granuloza hücreli tümör grubu

Erişkin granuloza hücreli tümör

Juvenil granuloza hücreli tümör

Tekom-fibrom grubu

Tekom, NOS

Tipik

Luteinize

Fibrom

Sellüler fibrom

Fibrosarkom

Minör seks kord elementli stromal tümör

Sklerozan stromal tümör

Taşlı yüzük hücreli stromal tümör

Sınıflandırılmamış (fibrotekom)

### **Sertoli stromal hücreli tümörler**

Sertoli-Leydig hücreli tümör grubu (androblastomlar)

İyi diferansiye

İntermedier diferansiyasyonlu  
heterolog elemanlı varyant

Kötü diferansiye (sarkomatoid)  
heterolog elemanlı varyant

Retiform

heterolog elemanlı varyant

Sertoli hücreli tümör

Stromal-Leydig hücreli tümör

### **Seks kord-stromal tümörler** (Mikst ya da sınıflandırılmamış hücre tipli)

Annuler tübüllü seks kord tümör

Gynandroblastom (komponentleri belirtiniz)

Seks kord-stromal tümör, sınıflandırılmamış

### **Steroid hücreli tümörler**

Stromal luteom

Leydig hücreli tümör grubu

Hilus hücreli tümör

Leydig hücreli tümör, non hilar tip

Leydig hücreli tümör, NOS

Steroid hücreli tümör, NOS

İyi diferansiye

Malign

### **III- Germ Hücreli Tümörler**

Primitif germ hücreli tümörler

Disgerminom

Yolk-sac tümörü

Poliveziküler vitellin tümörü

Glanduler varyant

Hepatoid varyant

Embriyonel karsinom

Poliembrioma

Non-gestasyonel koryokarsinom

Mikst germ hücreli tümör (komponentleri belirtiniz)

Bifazik ya da trifazik teratom

İmmatür teratom

Matür teratom

Solid

Kistik

Dermoid kist

Fetiform teratom (homunkulus)



## **Monodermal teratom ve dermoid kistlerle ilişkili somatik tip tümörler**

Tiroid tümör grubu

Struma ovarii

Benign

Malign (tip belirtiniz)

Karsinoid grubu

İnsular

Trabekuler

Müsinöz

Strumal karsinoid

Mikst

Nöroektodermal tümör grubu

Ependimom

Primitif nöroektodermal tümör

Medulloepitelyoma

Glioblastoma multiforme

Diğerleri

Karsinom grubu

Skvamöz hücreli karsinom

Adenokarsinom

Diğerleri

Melanositik grup

Malign melanom

Melanositik nevus

Sarkom grubu (tip belirtiniz)

Sebasöz tümör grubu

Sebasöz adenom

Sebasöz karsinom

Pituiter tip tümör grubu

Retinal 'anlage' tümör grubu

Diğerleri

## **Germ hücreli seks kord stromal tümörler**

Gonadoblastom

Malign germ hücreli tümörle birlikte olan varyant

Mikst germ hücreli-seks kord-stromal tümör

Malign germ hücreli tümörle birlikte olan varyant

## **IV- Rete Ovarii Tümörleri**

Adenokarsinom

Adenom

Kistadenom

Kistadenofibrom

**V- Çeşitli Tümörler**

Küçük hücreli karsinom, hiperkalsemik tip  
Küçük hücreli karsinom, pulmoner tip  
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom  
Hepatoid karsinom  
Primer over mezotelyoması  
Wilms tümörü  
Gestasyonel koryokarsinom  
Hidatiform mol  
Adenoid kistik karsinom  
Bazal hücreli tümör  
Overin wolfian tümörü  
Paraganglioma  
Miksoma  
Yumuşak doku tümörleri (overe spesifik olmayan)  
Diğerleri

**VI- Tümör Benzeri Durumlar**

Gebelik luteomu  
Stromal hipertekozis  
Stromal hiperplazi  
Fibromatozis  
Masif over ödemi  
Diğerleri

**VII- Lenfoid ve Hematopoyetik Tümörler**

Malign lenfoma (tip belirtiniz)  
Lösemi (tip belirtiniz)  
Plazmasitom

**VIII- Sekonder Tümörler**

## **10.2. OVERİN YÜZEY EPİTELYAL - STROMAL TÜMÖRLERİNİN DSÖ'NE GÖRE TANIMLARI VE TANI KRİTERLERİ\***

### ***Seröz Tümörler:***

**Seröz adenokarsinom**, hücreleri, Fallop tüpünün epitelyal hücrelerine benzeyen iyi diferansiye tümörlerle, çok sayıda nükleer atipi içeren, anaplastik epitelyal hücreler bulunduran kötü diferansiye tümörler arasında değişen, overin invaziv epitelyal tümörleridir.

**Mikroinvazyon gösteren seröz “borderline” tümör**, erken stromal invazyon gösteren, düşük malign potansiyelli over tümörüdür. Stroma içinde, sitolojik olarak ilişkili non-invaziv tümöre benzeyen tek tek ya da kümeler halinde neoplastik hücreler ile karakterizedir. Bir veya daha fazla odak görülebilir; bu odaklar 10 mm<sup>2</sup>’den küçüktür.

Mikroinvazyon gösteren düşük malign potansiyelli seröz tümör, mikroinvazyon gösteren “borderline” maligniteli seröz tümör, bu tümör için kullanılan eş anlamlı terimlerdir.

**Seröz “borderline” tümör**, seröz tipte atipik epitelyal hücre proliferasyonu gösteren düşük malign potansiyelli over tümörüdür. Destruktif stromal invazyon yoktur.

Düşük malign potansiyelli seröz tümör, “borderline” maligniteli seröz tümör, bu tümör için kullanılan eş anlamlı terimlerdir. Atipik proliferatif seröz tümör isimlendirmesi önerilmez; çünkü tam cerrahi evreleme yapılamamasına neden olur. Uzun dönem takipler, tipik seröz “borderline” tümörlü bazı olgularda benign gidiş olmadığını göstermektedir.

**Benign seröz tümörler**, fallop tüplerinin epiteline ve bazı olgularda overin yüzey epiteline benzer epitelden oluşan benign tümörlerdir.

**\*Bu bölüm, (1.) no.lu kaynaktan derlenmiştir.**

### ***Müsinöz Tümörler:***

Epitel hücrelerinin bir kısmının veya tamamının intrasitoplazmik müsin içerdiği over tümörleridir. Endoserviks, gastrik pilor ya da barsaktaki tümörlere benzerler. Bazı tümörlerde epitel hücreleri içerisinde tek tük dağılmış halde goblet hücreleri bulunur; ki bu epitel aslında, non-müsinöz epiteldir.

***Müsinöz adenokarsinom ve ilişkili tümörler,*** overin endoservikal ya da intestinal epitele benzeyen, daha iyi diferansiye alanlara sahip malign epitelyal tümürüdür. Overin müsinöz adenokarsinomları, “borderline” tümörlerden stromal invazyonun varlığı ile ayrılır.

***İntestinal tip müsinöz “borderline” tümör,*** benign olandan daha fazla müsinöz tipte hücre proliferasyonu içeren, ancak stromal invazyonun görülmediği, düşük malign potansiyelli over tümürüdür. Epitelyal komponent intestinal epitele benzer; hemen daima goblet hücreleri, genellikle nöroendokrin hücreler ve nadiren Paneth hücreleri bulunur.

Düşük malign potansiyelli müsinöz tümör, intestinal tip; “borderline” maligniteli müsinöz tümör, intestinal tip bu tümör için eş anlamlı olarak kullanılan terimlerdir.

***Endoservikal tip müsinöz “borderline” tümör,*** benign olandan daha fazla müsinöz tipte hücrelerden oluşan epitelyal proliferasyonun olduğu ve destrüktif stromal invazyonun bulunmadığı düşük malign potansiyelli over tümürüdür. Müsinöz epitelyal hücreler endoservikal epitele benzerdir.

Endoservikal benzeri düşük malign potansiyelli müsinöz tümör, endoservikal benzeri “borderline” maligniteli müsinöz tümör, Müllerian müsinöz “borderline” tümör bu tümör için eş anlamlı olarak kullanılan terimlerdir.

***Benign müsinöz tümörler,*** benign müsinöz tümörler endoservikal ya da gastrointestinal epitele benzer epitelden oluşur. Gastrointestinal epitele benzeyenler hemen daima goblet hücreleri, genellikle nöroendokrin hücreler ve nadiren Paneth hücreleri içerirler.

### ***Endometrioid Tümörler:***

Uterin korpusun endometrioid tümörlerinin değişik tiplerine (epitelyal ve/veya stromal) çok benzeyen, benign, düşük malign potansiyelli ya da malign over tümörüdür. Bazı olgularda endometrioizisten köken aldığı gösterilebilmekle beraber bu, tanı için şart değildir.

***Endometrioid adenokarsinom***, uterin korpusun endometrioid karsinomunun yaygın tipine çok benzeyen malign epitelyal over tümörüdür.

***Malign Mikst Müllerian Tümör (MMMT)***, malign epitelyal ve mezenkimal komponent içeren yüksek derecede agresif tümörlerdir. Karsinosarkom, malign mezodermal mikst tümör ve metaplastik karsinom olarak da adlandırılır.

***Adenosarkom***, dominant sarkomatöz mezenkim içine gömülmüş ya da yüzeyini döşeyen, benign ya da nadiren belirgin atipik görünümlü müllerian tip epitel ile karakterize bifazik tümördür.

***Endometrioid stromal ve indifferansiye over sarkomu***, endometrioid stromal sarkom (ESS); proliferatif endometriumun stromal hücrelerine benzeyen neoplastik hücrelerin diffüz proliferasyonu ile karakterize monofazik sarkomatöz tümördür. Tümör, kenarlarda tipik infiltratif büyüme paterni gösterir. Orta ya da belirgin pleomorfizm, belirgin nükleer anaplazi ve endometrial stromal hücrelere göre daha geniş sitoplazma görülen tümörler indifferansiye over sarkomu olarak sınıflandırılır.

***Endometrioid “borderline” tümör***, yoğun fibröz stroma içinde yerleşmiş atipik ya da histolojik olarak malign endometrioid tipte bezler ya da kistlerden oluşan düşük malign potansiyelli over tümörüdür ve stromal invazyon göstermez. Düşük malignite potansiyelli endometrioid tümör, “borderline” maligniteli endometrioid tümör olarak da adlandırılır.

***Benign endometrioid tümörler***, histolojik olarak endometrioid tip iyi diferansiye hücrelerle döşeli bezler ya da kistlerden oluşan over tümörleridir.

### ***Berrak Hücreli Tümörler:***

Sıklıkla berrak ve kabara çivisi (“hobnail”) hücrelerden oluşan ancak diğer hücre tiplerini de içeren bir epitelyal komponentin nadiren baskın olarak bulunabildiği benign, “borderline” ya da malign over tümörleridir.

***Berrak hücreli adenokarsinom***, glikojen içeren berrak hücreler ve “hobnail” hücrelerinden oluşan ve nadiren diğer hücre tiplerini de içerebilen malign over tümörüdür.

***“Borderline” berrak hücreli adenofibromatöz tümör***, stromal invazyon olmaksızın, yaygın fibröz stroma içinde yerleşmiş, berrak hücreler ya da “hobnail” hücreleri ile dōşeli, atipik ya da histopatolojik olarak malign bezler ya da kistlerden oluşan, düşük malign potansiyelli over tümörüdür. Düşük malign potansiyelli berrak hücreli adenofibromatöz tümör, “borderline” maligniteli berrak hücreli adenofibromatöz tümör, bu tümör için kullanılan diğer isimlendirmelerdir.

***Berrak hücreli adenofibrom***, yoğun fibröz stroma içinde yerleşmiş, berrak hücreler ya da “hobnail” hücreleri ile dōşeli histolojik olarak benign bez ya da kistlerden oluşan over tümörüdür.

### ***Transizyonel Hücreli Tümörler:***

Histopatolojik olarak ürotelyum ve over tümörlerine benzer epitelyal elamanlardan oluşan over tümörleridir.

***Transizyonel hücreli karsinom***, histolojik olarak malign ürotelyal neoplazilere benzeyen; benign ya da “borderline” Brenner tümör komponenti bulunmayan over tümörüdür.

***Malign Brenner tümör***, fibromatöz stroma içinde yerleşmiş, benign transizyonel epitel yuvalarının yanı sıra benzer invaziv transizyonel hücre toplulukları da içeren over tümörüdür.

***“Borderline” Brenner tümör***, aşık stromal invazyon olmaksızın epitelde atipik ya da malign özelliklerin bulunduğu, düşük malign potansiyelli, transizyonel hücreli over tümörüdür.

Düşük malign potansiyelli Brenner tümör, prolifer Brenner tümör (düşük dereceli özelliklerin bulunduğu olgular için) kullanılan diğer isimlendirmelerdir.

***Benign Brenner tümör***, belirgin fibromatöz stroma içinde solid ve kistik, iyi sınırlı matür ürotelyal hücre benzeri hücre topluluklarından oluşan transizyonel hücreli over tümörüdür.

### ***Skvamöz Hücreli Lezyonlar:***

***Skvamöz hücreli karsinom***, germ hücre kökenli olmayan skuamöz epitel hücrelerinden oluşan malign over tümörüdür.

***Epidermoid kist***, germ hücre kökeni açık olmayan, skuamöz epitel hücreleriyle döşeli benign over kistidir.

### ***Mikst Epitelyal Tümörler:***

Beş temel epitelyal hücre tipinden (müsinöz, seröz, endometrioid, berrak hücreli ve Brenner/transizyonel) iki veya daha fazlasının bir arada olduğu epitelyal over tümörleridir. İkinci ya da ikinci ve üçüncü hücre tipi tek başına ya da birlikte tümörün en az %10'unu oluşturmalıdır veya mikst Brenner – müsinöz kistik tümör olgularında her iki komponent de makroskopik olarak görünür olmalıdır. Mikst epitelyal tümörler, benign, “borderline” ya da malign olabilir. Skvamöz diferansiyasyonlu endometrioid tümörler ve yüzey epitelyal-stromal tümörlerle ilişkili nöroendokrin tümörler bu tanımlamaya girmezler.

### ***İndiferansiye Karsinom:***

Diferansiyasyonun bulunmadığı ya da sadece küçük bir diferansiyasyon odağının bulunduğu primer over karsinomudur.

### ***Sınıflandırılmayan Adenokarsinom:***

Örtüşen özellikler ya da yetersiz farklılaşma nedeniyle müllerian adenokarsinomun bir tipi olarak sınıflandırılmayan primer over adenokarsinomudur.

### **10.3. OVERİN YÜZEY EPİTELYAL - STROMAL TÜMÖRLERİNİN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE AYIRICI TANI KRİTERLERİ\***

#### ***Seröz Tümörler:***

*Seröz adenokarsinomda*, tümör yapısı glandüler, papiller, solid arasında değişim gösterir. Glandlar tipik olarak yarık benzeri ya da düzensizdir. Papillalar genellikle düzensiz olarak dallanırlar ve hücrelilikleri yüksektir. Kötü diferansiye tümörlerde solid alanlar genellikle yaygındır; miksoid ve/veya hyalin stroma içeren küçük papiller yapılar ve kötü diferansiye hücre topluluklarından oluşur. Psammom cisimcikleri değişen oranlarda görülebilir. Stroma az ya da desmoplastik olabilir. Seröz karsinomlar minör komponent olarak (%10'dan az) diğer hücre tiplerini içerebilirler. Bu durum tanıda sorun yaratabilir ancak klinik gidişi etkilemez. Seröz psammokarsinom seröz karsinomun nadir bir varyantıdır ve masif psammom cisimcik oluşumu ve düşük dereceli sitolojik özellikler içerir. Epitel, küçük yuvalar içinde düzenlenir ve solid epitelyal proliferasyon alanları içermez. Epitelyal yuvaların en az %75'i psammom cisimcik oluşumuyla ilişkilidir.

*Mikroinvazyon gösteren seröz "borderline" tümörlerin* göstergesi tümör stroması içinde komşu noninvaziv tümör hücrelerinden morfolojik olarak ayrılan, genellikle geniş, eozinofilik sitoplazmalı tek hücreler ya da hücre kümeleridir. Mikroinvaziv odak mikropapiller, solid ya da nadiren kribriiform dizilim gösterir; ve stromal ya da hücresel yanıt yoktur veya varsa minimaldir. Bu hücreler genellikle stromal boşluklar içindedir. Ancak vasküler invazyon %10 olguda görülür. Rapor edilen 39 olgunun %87'sinde invaziv hücreler eozinofilik tipte izlenmiştir. Bu tümörlerin evrenmesinde lenf nodları nadiren kullanılır. Tümör hücreleri genel olarak eozinofilik hücre tipinde, obturatuvar, eksternal iliak ve paraaortik lenf nodlarında saptanabilir.

**\*Bu bölüm, (1.) no.lu kaynaktan derlenmiştir.**



**Seröz “borderline” tümör**, kistadenomdan; papilla oluşturan epitel hiperplazisi (fibroödematöz saplı), serbest hücre kümeleri şeklinde mikropapillalar, hafif-orta nükleer atipinin varlığıyla ayrılmalıdır. Seröz karsinomdan destrüktif stromal invazyonun yokluğuyla ayrılır. Prolifere hücreler uniform, hiperkromatik çekirdekli hücreler ile daha büyük eozinofilik çekirdekli hücreler arasında değişir. Mitotik aktivite genellikle düşüktür. Psammom cisimcikleri bulunabilir ancak seröz karsinomdakinden daha azdır.

Seröz “borderline” tümörler tipik ve mikropapiller tiplere ayrılırlar. Tipik seröz “borderline” tümör; seröz “borderline” tümörlerin %90’ını oluşturur ve tipik dallanan papiller yapıları ve papillaları döşeyen epitelyal örtüleri içerir. Mikropapiller tip küçük bir kısmını (%5-10) oluşturur. Bu tipte, kistlerin duvarından direkt olarak, minimal stromal desteği bulunan, ince, uzunca mikropapiller çıkıntılar yapmış, tümör hücrelerinin fokal ya da diffüz proliferasyonu izlenir. Bunlar, non-hiyerarşik patern gösteren büyük papillalardan ya da over yüzeyinden de uzanabilir. Mikropapilla, genişliğine göre en az 5 kat uzundur. Kalın fibröz bir sapla doğrudan papilladan köken alır (non-hiyerarşik dallanma, “Medusa başı” benzeri görünüm oluşturur). Daha az görülen paternler kribriiform ve papiller yapıları döşeyen non-invaziv hücrelerin solid proliferasyonlarıdır. Bu üç paternden her hangi birinin  $\geq 5$  mm. devam eden gelişimi, mikropapiller seröz “borderline” tümör tanısı için yeterlidir. Seröz “borderline” tümörlerin %30’dan fazlası over dış yüzündeki tümörlerle, 2/3’si peritoneal implantlarla ilişkilidir.

**Benign seröz tümörler**, tipik olarak Fallop tüplerindekine benzer silialı ya da daha az oranda siliasız sekretuar hücrelerden oluşan epitelle döşelidirler.

### ***Müsinöz Tümörler:***

***Müsinöz adenokarsinom ve ilişkili tümörler,*** Stromanın belirgin infiltrasyonunun görülmediği durumlarda, kompleks papiller yapılar ya da malign görünümlü hücrelerle döşeli sırt sırta vermiş bezler invazyon olarak kabul edilir. Aşıkır invazyon nitelemesi, en az 10mm<sup>2</sup>'lik alanda ve her iki boyutta en az 3 mm. kaplayacak şekilde olmalıdır. Alternatif olarak invazyon; infiltratif bezler, tubuller, kordonlar ya da hücre yuvaları şeklinde olabilir. Stroma, over stromasına benzeyebilir ya da desmoplastik olabilir. Birçok olguda benign ve “borderline” görünümlü alanlar da vardır. Müsinöz tümörlerde nadiren malign epitelyal hücreler ve stromal invazyon odakları içeren müsinöz adenofibrom alanları vardır.

***İntestinal tip müsinöz “borderline” tümör,*** Müsinöz kistadenoma benzer alanlar yaygındır. “Borderline” alanlarda kistleri döşeyen hücreler tabakalanmıştır (genellikle 3 tabakadan azdır) ve filiform intrakistik papillalar oluşturabilir. Çekirdek, kistadenomlara göre hafifçe büyüktür ve mitotik figürler daha fazladır. Goblet hücreleri ve bazen Paneth hücreleri görülür. Genel görünüm hiperplastik ya da adenomatöz kolonik polipe benzer. İntestinal tip “borderline” tümör kistlerini döşeyen epitel hücrelerinin bir kısmı ya da çoğu sitolojik olarak malign görünümdedir ve solid, papiller ya da kribriform paternde 4 ya da daha fazla tabakalıdır. Bu tip odak içeren tümörlerin non-invaziv karsinom mu, yoksa “borderline” tümör olarak mı sınıflandırılması yıllardır tartışma konusudur. Raporlamada dilbirliği açısından, bunların “borderline” intraepitelyal karsinom olarak sınıflandırılması önerilmektedir.

***Endoservikal tip müsinöz “borderline” tümör,*** İntestinal tip “borderline” tümörlerden farklı olarak, seröz “borderline” tümöre benzer şekilde geniş şişkin papilla şeklinde intrakistik büyüme vardır. Papillayı döşeyen epitelyal hücreler, kolumnar müsinöz hücreler ve eozinofilik sitoplazmalı yuvarlak hücrelerdir. İkincisi, sıklıkla ayrı hücre kümeleri şeklinde ve belirgin olarak tabakalıdır. Çekirdek hafif atipiktir. Tipik olarak, çok sayıda akut inflamatuvar hücre papilla içinde ya da serbest olarak ekstrasellüler alanda bulunur.

***Benign müsinöz tümörler,*** kistadenofibromlar ve adenofibromlardan oluşurlar. Bunlardaki bez ve kistler müsinöz kolumnar epitelle döşelidir. Hücresel tabakalanma minimaldir ve çekirdekler bazalde yerleşmiş olup, eğer varsa, atipi hafiftir. Kistadenomlarda müsin ekstravazasyonu olabilir ve buna stromal yanıt eşlik edebilir. İpsilateral dermoid kistler olguların %3-5'inde görülür. Nadir olan müsinöz adenofibrom, baskın olarak fibröz stromadan oluşur.

### ***Endometrioid Tümörler:***

***Endometrioid adenokarsinom***, uterin korpusun endometrioid karsinomuna çok benzer. İyi diferansiye formlarda; tabakalı, müsin içermeyen epitelle döşeli, yuvarlak, oval ya da tubuler bezler görülür. Kribriiform ya da villoglandüler patern görülebilir. Skuamöz diferansiyasyon olguların %30-50'sinde görülür ve sıklıkla “morul” şeklindedir (Sitolojik olarak benign görünümde skuamöz hücreler). “Adenoakantoma” ya da “adenoskuamöz karsinom” yerine, “skuamöz diferansiyasyonlu endometrioid karsinom” tanımlamasının tercih edilmesi önerilmektedir. İğsi şekilli epitelyal hücre kümeleri, endometrioid karsinomda nadir bir bulgudur. Zaman zaman iğsi hücre kümeleri kolaylıkla tanınabilen skuamöz hücrelere değişim gösterirler; bu, iğsi hücrelerin başarısız skuamöz diferansiyasyon gösteriyor olabileceğini akla getirmektedir.

Tek tük müsinden zengin, sekretuar, silialı hücreli ve oksifilik tipler tanımlanmıştır. Müsinden zengin tipte glandüler lümenler ve hücrelerin apeksinde müsin bulunur. Sekretuar tip, erken sekretuar endometriumdakine benzer vakuollü hücreler içerir. Oksifilik varyant; belirgin nükleollü, yuvarlak, merkezi yerleşimli çekirdeğe sahip, geniş eozinofilik sitoplazmalı, büyük, poligonal hücrelerden oluşur. Nadir tümörler, erişkin granüloza hücreli tümörü taklit eden, tubuler ya da yuvarlak bezler ya da küçük, rozet benzeri bezlerin (mikroglandüler patern) görüldüğü solid alanlar içerir. “Call-Exner” cisimciklerinin tersine, mikroglandlar intraluminal müsin içerirler. Endometrioid karsinomların çekirdekleri genellikle yuvarlak ve hiperkromatiktir; granuloza hücreli tümörde ise yuvarlak, oval ya da köşeli, soluk ve yarıklıdır (“groove”). Nadir endometrioid karsinom olguları, fokal ya da yaygın olarak Sertoli ve Sertoli-Leydig hücreli tümöre benzer alanlar içerir. Bunlar küçük, iyi farklılaşmış, içi boş tubuller, solid tubuller ya da nadiren “seks kord” benzeri ince kordonlar içerirler. Stroma luteinize olduğunda bu varyant, özellikle hastanın virilize olduğu olgularda Sertoli-Leydig hücreli tümör ile karışabilir. Bununla birlikte endometrioid karsinomun tipik bezleri ve skuamöz diferansiyasyon tümörlerin %75'inde görülür ve endometrioid karsinom tanısını kolaylaştırır. Ayrıca alfa-inhibin immünoreaktivitesi Sertoli hücrelerinde pozitif, endometrioid karsinom hücrelerinde negatiftir.

***Malign Mikst Müllerian Tümör (MMMT)***, Histolojik ve immün profil; tümörün uterin karşılığına benzerdir.

***Adenosarkom***, sıklıkla çevre dokuya yapışiktır. Makroskopik ve histopatolojik özellikler uterustaki ile aynıdır.

***Endometrioid stromal ve indifferansiye over sarkomu***, ESS olgularının yaklaşık yarısı, endometriozis ya da endometrial stromanın benzer sarkomatöz lezyonu ya da her ikisi ile ilişkilidir. ESS'nin baskın hücre tipi küçük, yuvarlak-oval ya da tek tük iğsi şekilli hücrelerdir. Çekirdek yuvarlak ve sitoplazma dar, bazen zorlukla seçilebilecek kadar soluktur. Hücreler diffüz bir paternde rastgele dağılmış olabilirler ya da fibromu taklit eden paralel hücre tabakaları oluşturabilirler. Ödematöz görünümlü hiposellüler alanlar bulunabilir. Tümör hücreleri içinde lipid damlacıkları görülebilir; bunlar sıklıkla köpüksü hücrelerle ilişkilidir. ESS'nin belirteci; geç sekretuar endometriumun spiral arteriollerine benzer çok sayıda, küçük, kalın duvarlı damarların bulunmasıdır. Damarlar genellikle neoplastik girdap ile çevrilidir. Retikülin boyasıyla ince fibriller tipik olarak tek tek tümör hücrelerini sarar. Aynı spesimen içinde sellülarite değişken olabilir. Tümör fibröz bantlarla kısmen bölünmüş, nodüllere ayrılmış olabilir. Hyalen plaklar görülebilir. Nadiren tümör hücrelerinde, granüloza hücreli tümör ya da tekoma gibi seks kord tümörlerinin büyüme paternlerine benzer kordon benzeri ya da pleksiform düzenlenme görülebilir. Bu alanlarda retikülin fibrilleri hemen hemen hiç yoktur. Nadiren glandüler yapılar görülür, ancak asla baskın özellik değildir. Tümör periferinde tipik infiltratif büyüme paterni görülür. Over dışı yayılım olan olgularda; çevre dokuya dil şeklinde uzanım gösteren invazyon paterni ve intravasküler gelişim izlenir.

Olguların çoğu düşük derecelidir ancak yaklaşık %10 olgu yüksek derecelidir ve indifferansiye over sarkomu olarak sınıflandırılır. Daha önce her 10 BBA'nda 10'dan az mitozu olan tümörler düşük dereceli ESS, 10'dan fazla mitozu olanlar yüksek dereceli olarak değerlendirilmekteydi. Bununla birlikte mitotik oranın tek başına gidişi değiştirdiğine yönelik bir kanıt bulunmamaktadır ve endometrial stroma benzeri görünüme sahip tümörlerin tümü endometrial stromal sarkom olarak değerlendirilmektedir.

Endometrial stromal diferansiyasyonun olmadığı tümörler ise indiferansiye over sarkomu olarak değerlendirilir. İndiferansiye over sarkomu; şekil ve büyüklükleri değişken, pleomorfik mezenkimal hücrelerden oluşan yüksek dereceli bir tümördür. Çekirdekler ileri derecede atipik, belirgin nükleollüdür ve tek tük hücreler rhabdomyosarkom ya da fibrosarkoma benzer.

**Endometriod “borderline” tümör,** Üç patern tanımlanmıştır. En yaygın olanı adenofibromatöz paterndir. Adenofibromatöz stroma içinde proliferen olan, grade I’den nadiren grade III’e kadar varan derecelerde sitolojik atipi gösteren hücrelerle döşeli, kalabalık endometrioid bez ya da kist adalarından oluşur. Stromal invazyon yoktur. Mitotik aktivite genellikle düşüktür. Skuamöz metaplazi sıktır ve metaplastik epitelde nekroz gelişebilir. İkinci paternde villoglandüler ya da papiller yapılar; fibromatöz zeminde endometriumun atipik hiperplazisine benzer atipik hücrelerle döşelidir. Üçüncü patern villoglandüler ve adenofibromatöz paternlerin kombinasyonudur. Hastaların %15 ile yarısından fazlasında aynı taraf overle birlikte over dışı bölgelerde endometriozis vardır.

**Benign endometrioid tümörler,** endometrioid adenom ve kistadenomların histopatolojik tanısı; iyi diferansiye, benign görümlü ve endometrioid tip hücrelerle döşeli bez ya da kistlerin saptanmasına bağlıdır. Skuamöz diferansiyasyon görülebilir. Adenofibromatöz varyantta fibröz stroma belirgindir. Adenofibromlar minimal periglandüler endometrial stroma içerebilmekle beraber, lezyon boyunca endometrial stromanın dağıldığı olgular endometriozis olarak sınıflandırılmalıdır. Endometrioziste, atipik de dahil olmak üzere endometrial hiperplazinin tüm formları görülür.

### ***Berrak Hücreli Tümörler:***

Baskın olarak epitelyal olabilirler ya da belirgin fibromatöz komponent içerebilirler. Epitel; bir veya daha fazla hücre tipini içerebilir. En yaygın tipler berrak hücreler ve “hobnail” hücrelerdir. Diğer hücreler; küboidal, yassı, oksifilik ve nadiren taşlı yüzük hücreleri olabilir. Berrak hücreli tümörlerin çoğu karsinomlardır ve bir çoğu adenofibromatöz zemin içerir. Benign ve “borderline” berrak hücreli tümörler nadirdir ve hemen daima adenofibromatöz tümörlerdir.

***Berrak hücreli adenokarsinom,*** saf ya da mikst tubulokistik, papiller ve solid paternlerde düzenlenirler. En yaygın paternler papiller ve tubulokistikdir. Nadiren, yolk sac tümöre benzer şekilde retiküler patern görülebilir. Solid paternde, ince fibrovasküler ya da hyalinize stroma ile ayrılmış, geniş, berrak sitoplazmalı polihedral hücre tabakaları tipiktir. Tubulokistik patern için; küboidal ya da düzleşmiş hücreler ve nadir kabara çivisi (“hobnail”) hücreleri içeren epitelle döşeli değişik büyüklüklerdeki tubul ve kistler karakteristiktir. Papiller paternde; fibröz doku ya da geniş hyalin materyal içeren ince ya da kalın papillalar görülür. En yaygın hücre tipi berrak hücreler ve “hobnail” hücreleridir. Berrak hücreler solid yuvalar ya da kitleler içinde düzenlenirler veya kistler, tubuller ve papillaları döşerler. “Hobnail” hücreleri ise tubul ve kistleri döşer ve papiller yapıları örterler. Berrak hücreler; eksantrik yerleşimli çekirdeğe sahip, yuvarlak ya da poligonal hücrelerdir ve sıklıkla belirgin nükleol içerirler. “Hobnail” hücreleri dar sitoplazmalı, hiperkromatik çekirdekli hücrelerdir ve tubul lümeninin içine doğru uzanım gösterirler. Düzleşmiş ya da küboidal hücreler de görülür. Nadiren geniş, eozinofilik sitoplazmalı oksifilik hücreler bulunabilir. Taşlı yüzük hücreleri; sıklıkla bir vakuolün ortasında müsinoz materyal içerir ve bu da “targetoid” olarak nitelendirilen görünümü yaratır. Berrak hücreler bol glikojen ve bazen bir miktar lipid içerirler. Müsin görülebilir; tipik olarak kist ve tubullerin lümeninde ve taşlı yüzük hücrelerinin sitoplazması içinde bulunur.

**“Borderline” berrak hücreli adenofibromatöz tümör**, invazyon göstermeyen atipik ya da karsinomatöz epitel içerirler. Adenofibromatöz tümörlerde “intraepitelyal karsinomlu “borderline” berrak hücreli hücreli adenofibromlar” olarak tanımlanan, malign epitelle döşeli bezler vardır. Bunlar “borderline” adenofibromlara benzemekle beraber nükleer atipi daha belirgindir; kaba kromatin kümelenmesi, belirgin nükleol ve artmış mitotik aktivite görülür. Nadiren; çok küçük invazyon odağı saptanabilir ve bu tümörler “mikroinvaziv” olarak nitelendirilir. Epitel sıklıkla tabakalanma ve tomurcuklanma gösterir, ancak gerçek papiller yapılar nadirdir. Stroma içinde küçük, solid berrak hücre kitleleri invazyon kuşkusunu arttırır.

**Berrak hücreli adenofibrom**, poligonal, “hobnail” ya da düzleşmiş hücrelerden oluşan ve bir veya iki tabakalı epitelle döşeli tubuler bezler ile karakterizedir. Sitoplazma berrak, hafifçe granüler veya eozinofilik olabilir. Nükleer atipi ve mitotik aktivite minimaldir. Stroma yoğun fibrözdür.

### ***Transizyonel Hücreli Tümörler:***

Bu tümör grubu aşağıdaki tümörleri içerir;

1. Benign Brenner tümörler, transizyonel hücre adacıklarına eşlik eden belirgin stromal komponentin varlığı ile ayrılırlar.
2. “Borderline” ve malign Brenner tümörler, benign Brenner tümör komponenti belirgin olarak proliferatif, değişken derecede atipik ancak non-invazif transizyonel epitel içerir. Malign olanda ise tartışmasız stromal invazyon vardır.
3. Transizyonel hücreli karsinom, benign ya da “borderline” Brenner komponent ile ilişkisiz, malign transizyonel hücreli tümördür.

**Transizyonel hücreli karsinom**, üriner sistemde görülenlere benzer ve benign ya da “borderline” Brenner tümör komponenti bulunmaz. Tipik olarak papillerdir; çok tabakalı transizyonel epitel ve düz luminal yüzey vardır (papiller tip). Yuvalanan patern; fibrotik stroma içinde düzensiz dağılım gösteren malign transizyonel hücre yuvaları ile karakterizedir ve malign Brenner-benzeri tip olarak tanımlanmıştır.



Ürotelyal karsinomda olduğu gibi glandüler ve/veya skuamöz farklılaşma odakları görülebilir. Transizyonel hücreli karsinom sıklıkla diğer epitelyal hücre tipleriyle, özellikle seröz adenokarsinomla bir aradadır. Transizyonel hücreli karsinomlarda, bazı benign ve malign Brenner tümörler için tipik olan belirgin stromal kalsifikasyon görülmez.

***Malign Brenner tümör***, benign ya da “borderline” Brenner tümör komponenti ile ilişkili stromal invazyon vardır. İnvaziv eleman; sıklıkla yüksek dereceli transizyonel hücreli karsinom ya da skuamöz hücreli karsinom olmakla beraber; düşük dereceli özelliklere sahip düzensiz, malign transizyonel hücre adaları da olabilir. Glanduler yapılar bir arada olabilir ancak benign Brenner tümör komponenti ile ilişkili saf müsinöz ya da seröz karsinomlar malign Brenner tümör olarak değerlendirilmez. Kalsifikasyon odakları nadiren belirgindir.

***“Borderline” Brenner tümör***, benign Brenner tümörlerden daha yüksek derecede yapısal kompleksite gösterirler; transizyonel epitelle örtülü, sıklıkla kistik boşluklara uzanım gösteren, dallanan fibrovasküler yapılar bulunur. Transizyonel epitel; üriner sistemin ürotelyal lezyonlarında izlenen sitolojik ve yapısal özellikler spektrumunun aynısını gösterir. Tanım olarak; stromal invazyon yoktur. Benign Brenner tümör komponenti tipik olarak gözlenir ancak küçük olabilir ve kolaylıkla gözden kaçabilir. Mitotik oran oldukça değişken olmakla beraber artmış olabilir ve fokal nekroz yaygındır. Müsinöz metaplazi belirgin özellik olabilir. Tanısal kriter ve terminoloji, transizyonel hücreli tümörlerin “intermediate” grubunda oldukça tartışmalıdır. Bazıları ”borderline” yerine, proliferatif özelliklere sahip düşük dereceli tümör olarak sınıflandırılması gerektiğini savunmaktadır ve diğerleri de üriner sistemin intraepitelyal karsinomlu “borderline” grade 2 ya da 3 transizyonel hücreli karsinomuna benzer isimlendirme kullanmaktadır.

***Benign Brenner tümör***, belirgin fibromatöz stroma içinde transizyonel tip epitelyal hücre adaları ve yuvalarıyla karakterizedir. Hücreler merkezi yarıklanma gösteren “kahve çekirdeği” benzeri nukleuslu, geniş amfofilik ya da berrak sitoplazmalıdır ve hücre zarı belirgindir. Yuvalar solid olabilir ya da yoğun eozinofilik, müsün pozitif materyal içeren merkezi lümen bulunabilir. Lümen, transizyonel tip hücrelerle, müsünöz, silialı ya da özelliksiz kolumnar epitelle döşeli olabilir. Değişik boyutlarda kistler benign Brenner tümörlerde yaygındır. Benign Brenner tümörlerde kalabalık transizyonel yuvalar ve kistler, belirgin müsünöz komponent ve bazen kompleks bez oluşumlarıyla bir arada bulunabilir, bu; metaplastik Brenner tümör olarak adlandırılır.

### ***Skvamöz Hücreli Lezyonlar:***

***Skvamöz hücreli karsinom***, genellikle yüksek derecelidir ve papiller, polipoid, kistik, insular, diffüz infiltratif, verruform ya da sarkomatoid paternler gösterirler. Yaygın skvamöz farklılaşma gösteren endometrioid karsinomlardan ve serviks ve diğer bölgelerden metastaz yapan skvamöz hücreli karsinomlardan ayrılmaları gerekir.

***Epidermoid kist***, overde deri ekleri ve teratomatöz elamanların bulunmadığı, benign keratinize skvamöz epitelle döşeli kistler olup, nadirdir. Hepsi küçük (2-46 mm.) ve tek taraflıdır.

### ***Mikst Epitelyal Tümörler:***

Kistadenomda en sık görülen karışım; seröz (silialı) ve müsinöz epitel şeklindedir. Müsinöz epitelde sadece apikal ya da luminal değil, geniş intrasitoplazmik müsin bulunur. Mikst epitelyal “borderline” tümörler; seröz “borderline” tümörlerdeki gibi ayrılmış/gevşek hücre kümeleri bulunan papiller yapılar gösterir ancak bunlarda genel olarak; endoservikal benzeri müsinöz hücreler, fokal skuamöz farklılaşma gösteren endometroid epitel ve indiferansiye eozinofilik epitel bulunur. Akut inflamatuvar infiltrasyon sıklıkla görülür. Mikroinvazyon nadiren görülebilir. Mikst Brenner-müsinöz tümörler genellikle benign ve nadiren “borderline” Brenner komponent içerirler; müsinöz komponent benign, “borderline” ya da malign olabilir. Brenner yuvalarının içinde birkaç müsinöz bez ya da Brenner tümör içinde müsinöz metaplazi alanları sık bir bulgudur ve bu olgular mikst epitelyal tümör değildir. Nadiren, makroskopik olarak müsinöz ve transizyonel epitelin karışımından oluşan bir epitelde döşeli çok sayıda kist görülür ve metaplastik Brenner tümör olarak adlandırılır. Kistadenomlar için sık kombinasyonlar, seröz ve endometroid, seröz ve transizyonel hücreli karsinomlar ve endometroid ve berrak hücreli karsinomdur.

### ***İndiferansiye Karsinom:***

Belirgin sitolojik atipi ve çok sayıda mitotik figür gösteren tümör hücrelerinin oluşturduğu solid gruplardan meydana gelir. İğsi hücreli alanlar, mikrokistik patern ve fokal vasküler invazyon görülebilir. İndiferansiye karsinomda, müllerian karsinomun diğer komponentleri sık olarak bulunur. Genellikle yüksek dereceli seröz karsinom alanları görülür. Transizyonel hücreli karsinom odağı da bulunabilir. Overin indiferansiye karsinomunun spesifik bir immünofenotipi yoktur.

### ***Sınıflandırılmayan Adenokarsinom:***

Silialı müsinöz tümörler gibi örtüşen özelliklerin bulunduğu iyi ya da orta derecede diferansiye tümörlerin veya adenokarsinomun bir müllerian tipinin aşikar özelliklerinin olmadığı az diferansiye tümörlerdir.

#### **10.4. OVERİN YÜZEY EPİTELYAL – STROMAL TÜRÖRLERİNİN SILVERBERG S.G. SİSTEMİ'NE GÖRE DERECELENDİRİLMESİ\*\***

Over türörleri ile ilgili yapılan çalışmalarda yayınlanan sonuçları yorumlamak birkaç nedenden dolayı zordur:

1. Bazı yayınlar, düşük malign potansiyelli (borderline) türörler ile karsinomları bir arada içermektedir ve bunlar her zaman derece I olarak yorumlanmaktadır.
2. Birçok yayında, kullanılan derecelendirme sistemi belirtilmemiştir. Bazılarında arkitektürel, bazılarında sitolojik (nükleer), bazılarında ise her ikisi belirtilmiş olmakla beraber; çoğunda açık olarak belirtilmemiştir.
3. Derecelendirme çoğu zaman tek bir patolog tarafından değil, farklı kurumlardaki, olguyu görmüş birden çok patolog tarafından yapılmıştır.
4. Yayınlanmış serilerde genellikle uniform bir tedavi yoktur.

Epitelyal over karsinomları için dünya çapında en yaygın kullanılan derecelendirme sistemleri; FIGO (Uluslararası Jinekolojik Onkologlar Federasyonu) ve WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından yapılanlardır.

FIGO sistemi yapısal özelliklere dayanır. Derecelendirme her türör içindeki glandüler ya da papiller yapıların, solid alanlara oranına göre belirlenir. Bu sistemde;

- |            |   |                                       |
|------------|---|---------------------------------------|
| Derece I   | = | <%5 solid türör gelişimini,           |
| Derece II  | = | %5 – 50 solid türör gelişimini,       |
| Derece III | = | >%50 solid türör gelişimini gösterir. |

WHO sisteminde derecelendirme, gözlemcinin türör ile ilgili hem yapısal hem de sitolojik özelliklerdeki izlenimine göre belirlenir. Ancak bu ölçülebilir bir yöntem içinde tanımlanmaz. Bu nedenle Brugghe, bu sistemi “sezgisel” metod olarak tanımlamıştır.

**\*\*Bu bölüm, (63.) no'lu kaynaktan uyarlanmıştır**

Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) tarafından oluşturulan diğ er bir derecelendirme sistemi de ABD’de çok yaygın olarak kullanılır. Bu sistemde derecelendirme, tümörün histolojik tipine göre yapılır. Örneğin endometrioid karsinomlar için, aslında FIGO sistemine eŐdeđer bir sistem kullanılır; bu GOG endometrioid karsinom derecelendirme metodu ile aynıdır. Diğer taraftan overin transizyonel hücreli karsinomları, üriner sistemin transizyonel hücreli karsinomlarına benzer Şekilde derecelendirilirler. Berrak hücreli karsinomlar derecelendirilmez. Bu nedenle, gözlemcinin histolojik tip tanısına bağlı olarak, tümöre özgü derecelendirme yapılır. Bu derecelendirme sistemi ile ilgili yapılan birkaç çalışma, patologlar arasındaki tekrarlanabilirliğin kötü olduğunu göstermiştir. GOG, mikst tip ( rneğin endometrioid + berrak hücreli ya da seröz + transizyonel hücreli) karsinom olgularında derecelendirmenin nasıl yapılacağını belirtmemiŐtir.

Bu üç popüler derecelendirme sisteminin eksiklikleri nedeniyle, birkaç farklı derecelendirme sistemi daha denenmiŐtir. 1986’da Baak, mitotik aktivite indeksine dayanan bir derecelendirme metodu önermiŐtir. Sonraki yıllarda Baak, 3 adımdan oluşan başka bir derecelendirme sistemi geliŐtirmiŐtir: Birinci adımda, tümörün stromal invazyon yapıp yapmadığına bakılır. Eğer stromal invazyon yoksa, tümör “borderline” olarak adlandırılır ve sonraki adımlara geçilmez. İkinci adımda, eğer tümör birinci adımda invaziv karsinom olarak tanımlandıysa, solid epitelyal alanlar ve hiperkromatik dev çekirdek varlığı/yokluğu kriterlerine göre derecelendirilir. Eğer bir x40 mikroskopik alan solid epitelyal tabakalarla doluysa ya da hiperkromatik dev çekirdekler varsa tümör “kötü diferansiye” olarak tanımlanır.    nc  adım, ikinci adımda kötü diferansiye olarak tanımlanmayan invaziv karsinomlar için kullanılır. Bu adımda; bir x40 mikroskopik alanda kribriform paternin (yuvarlak [oval ya da poligonal değil] lümenli, arada stroma izlenmeyen patern) görülmesi halinde tümör “orta derecede diferansiye” olarak derecelendirilir. Eğer tümör kötü ya da orta derecede diferansiye olarak derecelendirilmediyse, iyi diferansiyedir.

Diğer bir histopatolojik derecelendirme sistemi Bichel ve Jakobsen'in var olan sisteminden geliştirilmiştir. Bu sistemde 8 farklı parametre değerlendirilmektedir ve her biri 1 ile 3 arasında skorlandırılmaktadır. Değerlendirilen özellikler: 1. Tümörün arkitektürel yapısı (kistik ya da papiller yapıların solid alanlara oranı), 2. Nükleer pleomorfizm (büyüklük, şekil, kromatin yapısı), 3. Çekirdekçik özellikleri (sayı, büyüklük, şekil farklılıkları), 4. Nükleer/sitoplazmik oran, 5. On adet BBA'nındaki (büyük büyütme alanı) mitotik figür sayısı, 6. İnvazyon tarzı (tümörle çevre stroma arasında belirgin ya da infiltratif sınırlar), 7. Kapsüler penetrasyon, 8. Vasküler invazyondur. Değerlendirilen bu parametrelerin her biri 1-3 arasında skorlanır ve bu 8 parametrenin değerlerinin ortalamasıyla bir histolojik derecelendirme indeksi (HGI) saptanır. Bu derecelendirme sisteminde olgular  $HGI \leq 2$  ve  $HGI > 2$  olarak ayrılmış ve ikinci bakı cerrahide, tümörün varlığı ya da yokluğu ve 5 yıllık sağ kalım ile HGI arasında daha iyi derecede ilişkili bulunmuştur.

2000 yılında, Steven G. Silverberg tarafından, aşağıda açıklanan, Nottingham meme kanseri derecelendirme sistemi'ne benzer, 3 aşamalı yeni bir derecelendirme sistemi önerisi getirilmiştir. Bu sistemde arkitektürel patern, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite değerlendirilir.

Glandüler morfoloji, genellikle iyi prognozlu over karsinomu tipleriyle birlikte görülür (endometrioid ve müsinöz). Solid patern, genellikle düşük diferansiyasyon ve agresif davranışla ilişkilidir. Buna göre;

Skor 1 = glandüler morfoloji baskın,

Skor 2 = papiller patern,

Skor 3 = solid paterne karşılık gelmektedir.

Bu modelin prognostik önemi, başlangıçta 461 epitelyal over kanserinden oluşan bir seride çalışılmıştır. Olgular, erken (I/II) ve ileri (III/IV) FIGO evrelerine ve major histolojik tiplere (seröz, berrak hücreli, endometrioid, müsinöz, transizyonel hücreli ve diğerleri) ayrılmıştır. Başlangıçtaki değerlendirmede erken dönem ya da ileri dönem tüm over kanserlerinde, sağ kalımla ilişkili olarak, sadece bu arkitektürel derece değil, FIGO arkitektürel derecelendirme sistemi ve Silverberg sistemindeki diğer parametreler de kullanılmıştır. Nükleer pleomorfizm ya da mitotik aktivite ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Arkitektürel derece seröz, endometrioid ve müsinöz karsinomlar için prognostik olarak anlamlı bulunmuş; ancak berrak hücreli ya da transizyonel hücreli karsinomlarla arkitektürel derece arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Bu sistemde over karsinomlarının arkitektürel derecesinin skorlanmasında kullanılan bazı paternler şunlardır: Glandüler patern, iyi diferansiye endometrioid karsinom olgularında; papiller patern, seröz karsinom ve transizyonel hücreli karsinom olgularında görülebilmektedir. Glandüler paternde uniform ya da değişik büyüklükte yuvarlak bezler göze çarpar. Bununla birlikte yarık benzeri (slit-like) patern bazen seröz karsinomlarda görülür ve papiller olarak yorumlanabilir. Solid paternde çok sayıda boşluk içeren solid hücre tabakaları bulunur. Bunlarda mikrokistik dejenerasyon, yanlışlıkla gland olarak değerlendirilmemelidir. Gerçek glanduler paternde tümör hücreleri merkezi lümen etrafında palizadik dizilim gösterir; uzun eksenleri boyunca lümene ve bazal membrana dikey yerleşirler. Buna karşılık mikrokistik dejeneratif odakta bu orientasyon yoktur; pseudolümenler içinde genellikle hücresel debris vardır.

Silverberg SG. Derecelendirme Sistemi'nin değerlendirme ve skora için ikinci faktörü nükleer derecedir. Nükleer pleomorfizm için skorun belirlenmesinde en az bir küçük büyütme alanının yarısında en yüksek atipi derecesi olan bir alan seçilmelidir.

**Skor 1** = Düzenli, uniform, veziküler çekirdek (çap değişkenliği 2:1'den büyük olmamalı), düşük nükleer/sitoplazmik oran bulunmalı, belirgin nükleol ya da kromatin kümelenmesi olmamalıdır.

**Skor 2** = Nükleer büyüklükte 2:1 – 4:1 arasında değişkenlik, orta derecede şekil farklılıkları, nükleol görülebilir ancak küçük, kromatin kümelenmesi az miktarda olmalı, acayip hücreler görülmemelidir.

**Skor 3** = Nükleer büyüklükte ve şekilde belirgin değişkenlik (> 4:1), yüksek nükleer/sitoplazmik oran, belirgin kromatin kümelenmesi, kalın nükleer membran, büyük eozinofilik nükleol, acayip hücreler sıklıkla bulunur.

Silverberg'in başlangıç çalışmasında, mitotik aktivite, bağımsız değişken olarak kullanılmıştır. Ancak, artmış mitotik oran ile artmış nükleer derece arasında bir miktar ilişki bulunmuştur. Gözlemciler arası uyum açısından, üç histopatolojik değişkenin en zor olanı muhtemelen budur. Tümördeki mitotik aktivitenin en yüksek olduğu alan değerlendirilmelidir ki, bu sıklıkla tümörün periferinde aktif büyümenin olduğu yerdedir. Mitotik figürlerin belirlenmesinde çekirdekte metafaz, anafaz ve telofazın kesin morfolojik özellikleri kullanılmıştır. Hiperkromatik ve apoptotik nükleuslar değerlendirmeye alınmamıştır.

En az 30 alan değerlendirilmiş ve 10 BBA'ndaki en yüksek mitotik figür sayısı kaydedilmiştir. 10 BBA'ndaki mitotik figür sayısı;

$\leq 9$ ise	skor 1,
10 – 24	skor 2,
$\geq 25$	skor 3'dür

Over kanserlerinde mitotik aktivite ileri derecede değişkendir. Bazı tümörlerde mitotik aktivite görülmezken, bazılarında 10 BBA'nda 150 – 200 mitoz olabilir. Genelde mitotik aktivitesi az olanlar berrak hücreli karsinomlardır. Böyle olmakla birlikte sıklıkla en pleomorfik nukleusa da bunlar sahiptir.



Mitotik oran, evre I/II karsinomlarda istatistiksel olarak anlamlı bir belirteçtir. Ancak evre III/IV'de anlamlı değildir ( $p = 0.0715$ ). Mitotik oran, erken ve ileri dönem müsinöz ve seröz karsinomlarda ve erken dönem endometrioid karsinomlarda tek değişkenli prognostik belirteç olarak çalışılmıştır. Zira berrak hücreli karsinomlar, uniform olarak düşük mitotik aktivitelidirler (%82'sinde mitotik figür sayısı  $< 10/10$  BBA); seçilen kritik mitoz sayısı erken ve ileri dönem berrak hücreli karsinomlarda prognozu önceden göstermez; her skor için 10 BBA'daki mitoz sayısı aşağı çekilmelidir.

Üç parametrenin toplam skor olarak skorlanmasıyla;

Toplam skor 3 – 5, derece I, iyi diferansiye

Toplam skor 6 – 7, derece II, orta derecede diferansiye

Toplam skor 8 – 9, derece III, kötü diferansiye tümör olarak değerlendirilir.

Tek tip tedavi ve takip alan 461 over kanserli hastadan oluşan seride yapılan çalışmada, tümörün derecesi, erken ve ileri dönem hastalıkta ve over kanserlerinin tüm majör histolojik tiplerinde (berrak hücreli karsinom hariç) sağ kalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermiştir. Berrak hücreli karsinom için elde edilen sonuçlar klinik öneme sahip değildir. Yaş, performans durumu, histolojik tümör tipi, FIGO derecesi ve Silverberg Derecelendirme Sistemini içeren çok-değişkenli analiz ile sadece Silverberg'in yeni tümör derecelendirme sistemi ve performans durumunun, evre I/II hastalıkta prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Evre III/IV karsinomlarda Silverberg'in Tümör Derecelendirme Sistemi çok-değişkenli analiz ile anlamlı bulunmuştur. Bununla birlikte performans durumu, ilk operasyondan sonraki rezidü tümör büyüklüğü, kemoterapiye yanıt, müsinöz (kötü yönde) ve transizyonel hücreli (iyi yönde) histolojik tiplerde anlamlıdır.

Çalışmalar göstermiştir ki; derece, sağ kalımı, over karsinomunun tipinden daha iyi öngörür. Histopatolojik tip, kemoterapiye yanıtı daha iyi öngörür. Bu nedenle over karsinomu olgularının cerrahi patoloji raporlarında derece ve tümör tipi mutlaka belirtilmelidir.

Sonuç olarak, Silverberg'in Derecelendirme Sistemi ile ilgili ilk yayın ve sunulan çalışmalar sistemin faydalı sonuçlarını göstermektedir. Shaw ve meslektaşları, "hücre döngüsü inhibitörü p27'nin over karsinomlarında prognostik anlamı" sunularında 101 olgudan oluşan serilerinde sağ kalım için evre, Silverberg derecelendirme sistemi, yaş ve DNA indeksinin en dikkat çekici belirteçler olduğunu bildirmişlerdir. Aynı grup, over karsinomlarının BRCA mutasyonu ile ilişkili olanlarıyla sporadik görülenlerinin ayırımında bu derecelendirme sisteminin kullanışlı olduğunu da bildirmiştir. BRCA mutasyonu ile ilişkili olanlar istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek derecelidirler. Bu derecelendirme sisteminin geçerliliği yeni çalışmalar ve gözlemciler arası uyumluluk çalışmaları ile açıklık kazanacaktır.

## **10.5. OVERİN YÜZEY EPİTELYAL - STROMAL TÜMÖRLERİNİN GENETİK BULGULARI VE ETYOPATOGENEZ İLE İLİŞKİSİ\***

### ***Seröz Tümörler:***

**Seröz Adenokarsinom** patogeneziyle ilgili önde gelen görüş, tümörün doğrudan over yüzey epitelinden, invaginasyonlarından ya da epitelyal inklüzyonlardan kaynaklandığı ve hızla geliştiği yönündedir. Bugün için seröz karsinom, patogenezi açısından nispeten homojen bir tümör grubu olarak kabul edilir. Bu tümörlerin, iyi, orta ve kötü diferansiye olarak derecelendirilmekle birlikte; düşük dereceden yüksek dereceli maligniteye doğru ilerleyişin yansıdığı bir diferansiyasyon spektrumunu temsil ettikleri düşünülmektedir. Bununla birlikte, kolorektal karsinomdaki tümör progresyonu modeline benzer moleküler, genetik değişikliklerin öncülük ettiği morfolojik olarak tanınabilir evreler, overin seröz karsinomu için henüz oluşturulamamıştır çünkü iyi tanımlanmış öncü lezyonlar saptanamamıştır.

Erken dönemde saptanan seröz karsinomların, saptandıkları anda yüksek dereceli oldukları ve morfolojik olarak ileri evre karşılıklarına benzedikleri bildirilmiştir. Histolojik benzerlik, çok küçük evre I seröz karsinomlarda ve komşu displastik yüzey epitelinde yeni moleküler genetik bulguların gösterdiği TP53 mutasyonu ile paralellik gösterir. Birçok çalışma göstermiştir ki, ileri evre over seröz karsinomlarının yaklaşık %60'ında mutant TP53 vardır. Erken dönem karsinomlardaki moleküler genetik bulgular göstermektedir ki, çok erken evre seröz karsinom, moleküler düzeyde ileri evre seröz karsinomla benzerdir. Bu da, over seröz karsinomunun klasik tipinin gelişiminde tanınabilen ara basamaklar olmadığı fikrini desteklemektedir. Seröz “borderline” tümörler; noninvaziv ve invaziv mikropapiller tipler sıklıkla KRAS mutasyonu gösterirler ancak TP53 mutasyonu nadirdir. Kromozom 5q'daki artmış allelik dengesizlik tipik mikropapiller seröz “borderline” tümör gelişimi ile, kromozom 1p'deki artmış allelik dengesizlik ise mikropapiller seröz “borderline” tümör – invaziv seröz karsinom gelişimi ile ilişkilidir. Tersine KRAS mutasyonu klasik seröz karsinomda çok nadirdir ancak TP53 mutasyonu yaklaşık %60 oranında görülür.

**\*Bu bölüm, (1.) no.lu kaynaktan derlenmiştir.**

Son zamanlarda BRAF geninde (KRAS'ın mediatörü) mutasyonlar da saptanmıştır. Bu mutasyonlar sadece düşük dereceli seröz over karsinomlarında saptanır. Bunlar seröz karsinomların birden çok tümör oluşum yolağında görülürler. Bir yolakda, yüksek dereceli bir neoplazm olan klasik seröz karsinom yer alır; overin yüzey epitelinden “de novo” gelişir, hızlı büyür ve çok agresiftir. Bu tümörler en erken evrelerinde olsalar bile TP53 mutasyonu gösterir ancak KRAS mutasyonu göstermezler. Diğer bir yolakda, seröz “borderline” tümör yer alır; invaziv hale gelmeden önce bir non-invaziv mikropapiller evre ya da tipik seröz borderline tümör zemininde mikroinvazyon şeklinde adım adım gelişir. Sessiz mikropapiller tümörler sıklıkla KRAS mutasyonu gösterirler ancak TP53 mutasyonu nadiren saptanır. BRCA1 mutasyonlu kadınlarda gelişen tümörler en sık olarak over, Fallop tüpleri ve peritonun seröz karsinomlarıdır.

**Seröz “borderline” tümör** için tanımlanan genetik değişiklik paternleri invaziv karsinomlardan farklıdır. Örneğin TP53 mutasyonları tipik ve mikropapiller seröz “borderline” tümörde hemen hiç yoktur ancak seröz karsinomların %88'den fazlasında vardır. İnaktif X kromozomunun uzun kolunda heterozigote kaybı, seröz “borderline” tümör için tipiktir ve karsinomda nadirdir. Genetik profil, seröz “borderline” tümörün ayrı bir kategori olduğunu ve malign fenotipe transforme olma kapasitesinin düşük olduğunu gösterir.

### ***Müsinöz Tümörler:***

***Müsinöz adenokarsinom ve ilişkili tümörlerde*** tümör heterojenitesi yaygındır. Kodon 12/13 KRAS mutasyonlarının benign, “borderline” ve karsinomatöz müsinöz over tümörlerinde artmış sıklığı, müsinöz over tümörünün gelişiminin erken döneminde KRAS mutasyonel aktivasyonuna işaret eder. Müsinöz “borderline” tümörlerde, müsinöz kistadenomlara göre daha yüksek, müsinöz karsinomlara göre ise daha düşük oranda KRAS mutasyonu görülür.

### ***Endometrioid Tümörler:***

***Endometrioid adenokarsinomda*** sporadik olgularda en sık saptanan genetik anomaliler; beta-catenin (CTNNB1) ve PTEN somatik mutasyonlarıdır. CTNNB1 mutasyon insidansı %38-50 arasındadır. Mutasyonlar ekson 3’de (32, 33, 37 ve 41. kodonlar) tanımlanmıştır ve glikojen sentaz kinaz 3 $\beta$  için fosforilasyon dizisi etkilenir. Bu mutasyonlar muhtemelen hücre beta-cateninin küçük bir miktarını, APC aracılı “down-regülasyona” duyarsız hale getirir ve tümör hücre çekirdeklerinde birikimine neden olur. Beta-catenin, olguların %80’den fazlasında karsinom hücrelerinde immünohistokimyasal olarak saptanabilmektedir. Beta-catenin mutasyonlarının olduğu endometrioid karsinomlar tipik olarak erken dönem tümörlerdir ve prognozları iyidir.

PTEN; endometrioid over tümörlerinin yaklaşık %20’sinde mutasyona uğramıştır ve bunların %46’sında 10q23 heterozigozite kaybı vardır. PTEN mutasyonları 3-8. eksonlar arasında görülür. PTEN mutasyonlu endometrioid karsinomların çoğunluğu iyi diferansiye ve evre I tümörlerdir; bu, over tümörlerinin bu yolağında PTEN inaktivasyonunun erken dönemde meydana geldiğini akla getirmektedir. Benzer genetik değişikliklere sahip endometrioid karsinoma komşu endometrioid kistlerdeki PTEN mutasyonu ve 10q23 heterozigozite kaybı bulguları, over karsinogenezinde endometriozisin öncül rolü için ilave kanıtlardır.

Mikrosatellit instabilite (Mİ), overin sporadik endometrioid karsinomlarında, uterin endometrioid karsinomlardan daha az sıklıkta görülür. Overin endometrioid karsinomlarında Mİ’nin rapor edilme sıklığı %12,5-19 arasındadır.

### ***Over ve endometriumda eş zamanlı gelişen endometrioid karsinomlar:***

Primer odak ayrımı zor olgularda; iki tümörün DNA akım sitometrik ve immünohistokimyasal özelliklerinin karşılaştırmalı analizi yardımcı olabilir. İki ayrı karsinomda aynı anöploid DNA indeksinin bulunması, bunlardan birinin diğer tümörün metastazı olduğunu düşündürür. Tersine; iki tümör farklı DNA indekslerine sahip olduğunda muhtemelen iki bağımsız primer oldukları kabul edilmelidir. Bununla birlikte ikinci durumdaki sonuçlar; tümörlerden birinin metastatik olması durumunu tamamen dışlamaz; çünkü, metastatik tümörler ya da aynı tümördeki farklı alanlar farklı DNA indeksine sahip olabilirler.

Moleküler patoloji teknikleri de ayrımaya yardımcı olabilir. Bunlar; heterozigozite kaybı (LOH), gen mutasyon ve klonal X-inaktivasyon analizleridir. İki ayrı karsinomdaki LOH patern uyumu yaygın bir klonal kökeni kuvvetle düşündürür; örneğin bir tümörün diğerinin metastazı olmasını. Farklı LOH paternlerinin saptanması ise tümörlerin birbirinden bağımsız olduğunu göstermez. Bazı çalışmalar, tümör heterojenitesine bağlı olarak aynı tümörün farklı alanlarında değişik LOH paternlerinin olabileceğini göstermiştir. İki tümördeki uyumsuz PTEN mutasyonları ve farklı Mİ paternleri, birbirinden bağımsız primer karsinomları akla getirir; bununla birlikte, tümör progresyonuna bağlı olarak metastatik karsinomlar primer tümörlerinden farklı gen mutasyonları gösterebilirler. Bunun dışında, iki bağımsız primer karsinom, aynı anatomik bölgenin iki farklı alanında, yaygın karsinojenik ajan aktivasyonu ile aynı genetik anomalilerin indüksiyonunu yansıtan özdeş gen mutasyonları gösterebilirler. Diğer bir deyişle; genetik profil farklı tümörlerde aynı ve metastatik tümörlerde farklı olabilir. Bu nedenle, klonalite analizleri; bağımsız primer karsinomların metastatik karsinomlardan ayrımında yararlıdır ancak sadece moleküler sonuçlara bel bağlanamaz; moleküler veriler, klinik ve patolojik bulguların ışığı altında değerlendirilir.

***Malign Mikst Müllerian Tümör (MMMT)***, BRCA2 mutasyonuna mutasyonuna ait anektodal kanıt vardır.

***Endometrioid stromal ve indiferansiye over sarkomu***, TP53 tümör supressor geninde mutasyon ve bununla ilişkili TP53 protein aşırı üretimi over sarkomlarında sıklıkla saptanır. Bu mutasyonlar, bu tümörlerdeki bozulmuş DNA onarım sistemi zemininde görülebilir.

### ***Benign Brenner tümör:***

Benign Brenner tümörlerde 12q14-21 yüksekliği olduğuna dair yayınlar vardır.

### ***Mikst Epitelyal Tümörler:***

Çalışmalar birkaç olguyla sınırlı olduğundan, genel yargılarda bulunmak olanaksızdır. Kromozom 17' de LOH, seröz tümörlerde yaygındır; mikst endometrial-seröz tümörlerde saptanmıştır. Endometroid tiple ilişkili olan PTEN mutasyonu, mikst müsinöz–endometroid tümörlerde de saptanır. Müsinöz tümörde erken KRAS mutasyonları, mikst Brenner-müsinöz tümörlerde de bildirilmiştir. Müsinöz kistadenokarsinom ve Brenner tümör komponentleri, mikst Brenner tümörde 12q 14-21 yüksekliği gösterilmiştir ve bu bulgu klonal benzerlik olmadığını düşündürmektedir .

## **10.6. OVERİN YÜZEY EPİTELYAL – STROMAL TÜMÖRLERİNDE PROGNOZ VE PREDİKTİF FAKTÖRLER\***

Over kanserli kadınlar kötü prognoza sahiptirler. Avrupa’da, ortalama 5 yıllık sağkalım %32’dir. Bu kötü prognoz, erken semptomların ve erken dönemdeki tanısal testlerin yokluğuna bağlıdır. Bu nedenle, kanser ortaya çıktığında hastaların yaklaşık %70’i ileri bir evrededir; örneğin üst abdomen ya da abdominal kavite dışında metastaz vardır.

### ***Seröz Tümörler:***

**Seröz adenokarsinomlarda**, 5 yıllık sağkalım yaklaşık %40’dır. Bununla birlikte, bu 5 yıllık sağkalımların çoğu hastalıkla birlikte. Olguların %85’den fazlasında yaygın metastatik hastalık vardır. Bu grupta 5 yıllık sağkalım %10-20’dir. Over ya da pelviste sınırlı hastalığı olanlarda 5 yıllık sağkalım %80’dir. Seröz psammokarsinomlu hastalarda yavaş gidiş ve nispeten iyi prognoz görülür. Bunların klinik davranışı, seröz karsinomun genel tipinden daha çok seröz “borderline” tümöre benzerdir.

**Mikroinvazyon gösteren seröz “borderline” tümörlerin** biyolojik davranışı mikroinvazyon göstermeyen seröz “borderline” tümörlere benzerdir. Uzun dönem takipli bir seride, 11 olguda 5 yıllık sağkalım oranı %100, 10 yıllık sağkalım oranı %86’dır. Tek taraflı salpingooferektomi, genç kadınlarda fertilitiyi korumak için son dönemde kabul edilir bir yöntemdir.

**Seröz “borderline” tümörlerde, peritoneal “implantların”** prognostik olarak farklı iki tipi saptanmıştır: non-invaziv ve invaziv. İnvaziv; desmoplastik ve epitelyal tiplere ayrılır. Non-invaziv “implantlar” (tipine bakılmaksızın) 10 yıllık sağkalımda etkisizdir. İnvaziv form kötü prognozludur; %50’den fazla olguda nüks görülür ve 10 yıllık sağkalım oranı sadece %35 civarındadır. Bu nedenle peritoneal “implantların” morfolojisi, evre II-III seröz “borderline” tümörlü hastalarda ana prognostik faktördür.

**\*Bu bölüm, (1.) no.lu kaynaktan derlenmiştir.**



Biyopsi örneğinde epitel altı doku izlenmiyorsa lezyon non-invaziv olarak sınıflandırılır. Önemli nokta, “implantların” heterojen olması ve farklı alanlarda değişik tiplerinin bulunmasıdır. Bu nedenle çok sayıda “implant” örneklenmelidir. Omentum, invaziv “implantların” en fazla görüldüğü bölgedir. Bu nedenle cerrah omentumdan yeteri kadar örnek almalıdır. Patolog da makroskopik olarak normal görünen omentumdan çok sayıda örnek almalıdır.

İnvaziv “implantlar”, benign epitelyal inklüzyonlardan ve endosalpengiozis odaklarından ayrılmalıdır. Endosalpengiozis odakları yaygın değildir. Benign epitelyal inklüzyonlar küçük, genellikle yuvarlak bezlerle karakterizedir. Bunlar tek sıralı, yassı ya da kolumnar epitelle döşelidir. Epitelde atipi ve mitotik aktivite yoktur. Fibröz stroma izlenir. Küçük yuvarlak bezler endosalpengioziste de görülür. Ancak bunlar da papiller olabilir ve epitel hücreleri tubal epitelin tipik görünümüne sahiptir (silialı, sekretuar ve “interkalated” hücreler).

**Evre I seröz “borderline” tümörler** ilerlemez ve 5 yıllık sağ kalım oranı %99’un üzerindedir. Evre III seröz “borderline” tümörler, peritoneal implantlarla abdominal kavite boyunca dağılmıştır ve 5 yıllık sağ kalım oranı %55-75 arasındadır.

### ***Müsinöz Tümörler:***

**Evre I müsinöz karsinomlar** mükemmel prognoza sahiptir. Bununla birlikte ekstraovarian uzanım olan olgularda prognoz çok kötüdür.

Güncel bir seri dışında, müsinöz karsinomların derecelendirilmeleri; prognozu ya da cerrahi evrelemeden bağımsız olarak tedaviye yanıtı öngörmede yetersizdir. İnfiltratif stromal invazyon, ekspansil invazyondan biyolojik olarak daha agresiftir. Tek tek invaziv odakların tümü 10 mm<sup>2</sup>’den küçükse, bunlar mikroinvaziv olarak isimlendirilir ve bu olgular daha iyi gidişlidir.

**İntestinal tip müsinöz “borderline” tümörlerde**, başlangıçtaki evrelemede tümör overe sınırlı ise prognoz mükemmeldir; nadiren nüks görülür. Psödomiksoma peritonei ile ilişkili olan ve intestinal tip “borderline” müsinöz tümör olarak tanı almış olan birçok tümör aslında apendiksteki benzer görünümlü tümörün metastazıdır. İlerlemiş olgularda, metastazlar psödomiksoma peritoneiden çok invaziv pelvik ya da abdominal “implantlar” şeklindedir. Bu olgularda prognoz metastazlı müsinöz over karsinomlarına benzerdir.

**Endoservikal benzeri “borderline” tümörler** abdominal ya da pelvik “implantlarla” ilişkili olabilir; bunların bir kısmı invaziv olabilir ancak klinik gidiş yavaştır. Bununla birlikte, bu kategoride daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### ***Endometrioid Tümörler:***

**Evre I endometrioid karsinomlu** hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %78’dir (FIGO); evre II %63; evre III %24 ve evre IV %6’dır. I. ve II. derece tümörlü olgular grade III tümörlü olgulara göre daha yüksek sağkalım oranına sahiptirler. Skuamöz diferansiyasyonlu endometrioid karsinom olgularında saptanan, keratine karşı peritoneal yabancı cisim granülomları, canlı görünen tümör hücrelerinin yokluğunda prognozu olumsuz yönde etkilememektedir. Mikst berrak hücreli-seröz ya da indiferansiye karsinom komponentleri bulunan endometrioid karsinomlar kötü prognozludur.

**MMMT’de** ilerlemiş sitoredüktif cerrahi ve platinum temelli kemoterapi ortalama 19 aylık sağ kalım sonucu vermektedir ve 5 yıllık sağ kalım oranı %18-27’dir. Sağ kalan hastaların çoğu tanı sırasında hastalığın erken evrelerindedirler ve düşük evre prognoz için istatistiksel olarak önemli bir göstergedir. Prognozu gösteren önemli başka bir histopatolojik gösterge yoktur.

Abdominal kavite içine yayılan ve kötü klinik gidişe sahip **adenosarkomlar** nadiren bildirilmiştir. Stroma sıklıkla baskın olarak fibrotik, ödematöz hyalinizedir ve tipik perivasküler “cuffing” odakları sadece fokal olarak görülür;

bazen odak çok küçüktür. Tümör nüks edebilir ve hastanın ölümüne neden olabilir. Biyolojik davranışı öngörececek bir morfolojik kriter bulunmamaktadır.

Bununla birlikte, hastalığın seyri sırasında sarkomatöz aşırı büyüme gelişirse, bu invaziv potansiyeli gösterir ve hastanın dikkatli izlemine gerektirir. 40 olguluk bir seride; 5 yıllık sağ kalım %64, 10 yıllık sağ kalım %46 ve 15 yıllık sağ kalım %30 olarak bulunmuştur. Yaşın 53'den büyük olması, tümör rüptürü, derecenin yüksek olması ve yüksek dereceli sarkomatöz aşırı büyüme görülmesi nüks ve over dışı yayılım ile ilişkilidir. Over adenosarkomu, uterustakine göre daha kötü gidişlidir; bu peritoneal yayılımın daha kolay olması nedeniyledir.

Tedavi olarak, geniş eksizyonlu agresif cerrahi yaklaşım sıklıkla önerilir. Kemoterapi ve radyasyon bazı olgularda uygulanabilir ancak belirli bir protokolü yoktur.

**ESS** olgularının yarısından fazlasında tanı konduğunda pelvik ya da üst abdominal bölgelere yayılım vardır; tümör evresi majör prognostik kriterdir. Tümörün ESS ya da indifferansiye over sarkomu olması da klinik gidişi etkiler. ESS sıklıkla daha iyi bir gidişe sahiptir ve sağ kalım süresi over dışı uzanımına bağlı olarak 5 yılı geçer. Bununla birlikte 10 yıldan sonra tümöre bağlı ölümler, özellikle over dışı tutulum varsa artar. Tümör nüksü, olumsuz prognostik gösterge olarak kabul edilir. İndifferansiye over sarkomları hızlı gidişli ve kötü prognozluurlar.

Radikal panhisterektomi önerilen tedavidir. Progesteron, non-hormonal sitostatik ilaçlar ya da radyasyonla başarılı tedavi bildirilmiştir.

**Endometrioid “borderline” tümörlerde** prognoz mükemmeldir. Rekürrens ve metastaz nadirdir. Nadiren over dışı tümör nodülü bulunan olgularda kolonik seroza tutulur. Cerrahi, radyasyon ve kemoterapiden sonraki 9 yılda sorun görülmez. Karşı taraf overinde endometrioid karsinom gelişmiş ve tek taraflı salpingo-ooferektomi ile tedavi edilmiş hastalarda hastalığa bağlı ölüm görülmesi nedeniyle, iki taraflı salpingo-ooferektomi, fertilitenin önemli olmadığı durumlarda tercih edilmelidir. Tek taraflı salpingo-ooferektomi, doğurganlık çağındaki ve erken teşhis edilmiş hastalarda kabul edilebilir.

### ***Berrak Hücreli Tümörler:***

Evre olarak bakıldığında, **berrak hücreli adenokarsinomlu** hastalarda sağkalım, seröz karsinomlu olanlara göre hafifçe daha azdır. 5 yıllık sağkalım evre I hastalarda % 69, evre II hastalarda %55, evre III hastalarda %14 ve evre IV hastalarda % 4'tür. Literatürde patern, hücre tipi, mikotik indeks ve derecenin prognostik gösterge olarak değeri hakkında bir konsensus bulunmamaktadır.

İntraepitelyal karsinom ve mikroinvazyon içeren "**borderline**" **berrak hücreli adenofibromatöz tümörler**, overin çıkartılmasını takiben çoğunlukla benign gidiş gösterirler.

### ***Transizyonel Hücreli Tümörler:***

**Transizyonel hücreli karsinomda** 5 yılı geçen sağkalım oranı % 35' tir. Tamamı olmamakla birlikte bazı araştırmacılar, metastatik tümörü; tamamen ya da baskın olarak transizyonel hücreli karsinom olan hastalarda; daha yüksek kemosenitivite ve daha yüksek 5 yıllık sağkalım oranları bildirmişlerdir.

Overde sınırlı olduğunda; **malign Brenner tümörler** mükemmel prognoza sahiptir. Evre IA tümörlü hastalarda 5 yıllık sağkalım % 58' dir. Yüksek dereceli malign Brenner tümörler, eşleştirilmiş evrelerdeki transizyonel hücreli karsinomlardan daha iyi prognoza sahiptir.

Stromal invazyonun olmadığı "intermediate" kategoride, metastaz yapan ya da hastaların ölümüne neden olan **Brenner tümörüne** rastlanmamıştır.

### ***Skvamöz Hücreli Lezyonlar:***

**Skvamöz hücreli over karsinomlarının** bir çoğu bulgu verdiği sırada over dışına yayılmıştır ve prognoz kötüdür.

***Mikst epitelyal-“borderline” tümörlerin*** davranışı, endoservikal benzeri müsinöz “borderline” tümörlere benzer. Baskın hücre tipi genel olarak davranışı belirler. Bir istisna olarak, mikst endometrioid ve seröz karsinomda; seröz komponent minör olduğunda, seröz karsinom için de geçerlidir. Mikst endometrioid ve seröz karsinom; seröz karsinom olarak nüks edebilir. Bu da, endometrioid kistadenokarsinomda mikst seröz komponentin dışlanması için dikkatli örnekleme gerektiğine dikkati çeker.

***İndiferansiye karsinom***lu hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı, overin seröz ya da transizyonel hücreli karsinomundan daha düşüktür. Hastaların sadece %6’sı 5 yıl yaşar.

***Sınıflandırılmayan adenokarsinom*** grubu henüz spesifik olarak çalışılmamıştır; prognoz bilinmemektedir.

1989'da yapılan bir çalışmada, over kanserlerinin histopatolojik prognostik faktörleri gözden geçirilmiş; 12 seri değerlendirilmiş; 8000'den fazla olgu karşılaştırılmış; epitelyal over karsinomlarının histopatolojik tipi ile sağ-kalım arasındaki ilişki yorumlanmıştır. Genel sonuç olarak, müsinöz ve endometrioid karsinomlar daha iyi histolojik tipler; seröz karsinom daha az iyi, indifferansiye karsinom ise en agresif tip olarak saptanmıştır. İlginç olarak, berrak hücreli karsinom (ya da mezonefroid karsinom) intermediate olarak görünmektedir. Yayınların yarısında iyi (favorable), diğer yarısında ise kötü prognozlu (unfavorable) kabul edilmiştir. Yayınların hemen tamamında histopatolojik tipin, klinik-patolojik evreden ve dereceden daha az önemli olduğu görüşü yer almaktadır (çok değişkenli analizde) (**Silverberg SG.**) (63).

Bu değerlendirmeler son yıllarda hafifçe değişmektedir. Çok değişkenli analizler ile karsinomun histopatolojik tipi ve sağ kalım arasında şu dikkat çekici ilişki saptanmıştır: transizyonel hücreli morfoloji için olumlu, evre III/IV tümörlerde müsinöz fenotip için olumsuz etki. Evre I/II karsinomlarda, en yaygın tip olan seröz karsinomla karşılaştırıldığında diğer paternlerin hiç biri için histopatolojik tipin önemi saptanmamıştır. Sağkalım sonuçlarında ileri evre tümörlerde görülen farklılıklar, kemoterapi yanıtından kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle 251 over karsinomlu olguda kemoterapi yanıtı analiz edilmiştir ki, bunların 217'si evre III ve IV tümörlerdir. İleri evre seröz, transizyonel hücreli ve endometrioid karsinomlar cyclofosfamid / doxorubicin / cisplatin'e iyi yanıt vermektedir. Cyclofosfamid/cisplatin'e yanıt seröz ve transizyonel hücreli karsinomlar için yüksek iken; endometrioid karsinom için tam ve parsiyel yanıt oranları düşüktür (%30 - 92,3). Berrak hücreli ve müsinöz karsinom olgularında her iki ajana da yanıt veren tümör saptanmamıştır. Diğer taraftan, derecenin kemoterapiye yanıt üzerinde çok güçlü bir etkisi saptanmamış olmakla beraber (yanıt oranı; derece I olgularda %46, derece II olgularda %57, derece III olgularda %51); sağ kalım ile derece arasında güçlü bir ilişki vardır. İlginç olarak; derece III endometrioid ve seröz karsinomlarda, aynı histopatolojik tiplerin düşük derecelileriyle karşılaştırıldığında yanıt oranı dikkat çekici biçimde daha düşük bulunmuştur.

İlk kemoterapiye tam yanıt vermiş seröz, endometrioid ve transizyonel hücreli karsinom olguları içinde, sonraki progresyonsuz sürenin derece ile dikkat çekici biçimde ilişkili olduğu görülmüştür. Kısmi yanıt verenler içinde, progresyonsuz süre, derece ilerledikçe düşmektedir (**Silverberg SG.**) (63).

Bu nedenle derece, sağ kalımı, over karsinomunun tipinden daha iyi öngörür. Histopatolojik tip, kemoterapiye yanıtı daha iyi öngörür. Bu nedenle over karsinomu olgularının cerrahi patoloji raporlarında derece ve tümör tipi mutlaka belirtilmelidir. Sonuç olarak, Silverberg'in derecelendirme sistemi ile ilgili ilk yayınlar ve sunulan çalışmalar sistemin faydalı sonuçlarını göstermektedir. Shaw PA. ve meslektaşları, "hücre döngüsü inhibitörü p27'nin over karsinomlarında prognostik anlamı" sunularında 101 olgudan oluşan serilerinde sağ kalım için evre, Silverberg Derecelendirme Sistemi, yaş ve DNA indeksinin en dikkat çekici belirteçler olduğunu bildirmişlerdir. Aynı grup, over karsinomlarının BRCA mutasyonu ile ilişkili olanlarıyla sporadik görülenlerinin ayırımında bu derecelendirme sisteminin kullanışlı olduğunu da bildirmiştir. BRCA mutasyonu ile ilişkili olanlar istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek derecelidirler. Bu derecelendirme sisteminin geçerliliği, yeni çalışmalar ve gözlemciler arası uyumluluk çalışmaları ile açıklık kazanacaktır (**Silverberg SG.**) (63).