

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

OVERİN MÜSİNÖZ TÜMÖRLERİNDE PAX2, PAX8 ve CDX2 EKSPRESYONU:
METASTAZ AYIRICI TANISI VE PATOGENEZDEKİ YERİ

Dr. Deniz ATEŞ

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA
2013

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OVERİN MÜSİNÖZ TÜMÖRLERİNDE PAX2, PAX8 ve CDX2:
METASTAZ AYIRICI TANISI VE PATOGENEZDEKİ YERİ**

Dr. Deniz ATEŞ

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Alp USUBÜTÜN

ANKARA
2013

TEŞEKKÜR

Bu araştırma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 524 numaralı bilimsel araştırma projesi olarak etik kurul onayı alındıktan sonra desteklenmiştir.

Jinekopatolojiye olan ilgimin gelişmesinde, makale yazımı ve bilimsel araştırma konusunda hayat boyu unutmayacağım katkılar sağlayan, tezime olan desteğini hiç bir aşamada esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Alp Usubütün'e,

University of California San Francisco'da geçirdiğim zaman boyunca öğretme ve anlatma isteğini benden esirgemeyen, özellikle müsinöz tümörlerle ilgili merakımın gelişmesinde önemli katkıları olan değerli hocam Doç. Dr. Joseph Rabban'a,

Asistanlığım boyunca iyi bir eğitim almamı önemseyen, bana patolojiyi sevdiren değerli hocalarıma ve birlikte çok güzel anılar biriktirdiğimiz asistan arkadaşlarıma,

TMA bloklarımın hazırlanmasında ve kesilmesindeki yardımları için Biyolog Özlem Aksakallı'ya, immünohistokimyasal çalışmaların yapılması sırasında her türlü sorunuma destek veren Biyolog Şenay Korkmaz'a ve Ziya Birinci'ye,

Blokların ve preparatların çıkartılmasında beni hiç kırmayan Lokman Kale'ye

Çalışmanın istatistiksel analizlerini yapan, her gidişimde sorularımı sabırla cevaplayan Eda Öztürk'e,

Patoloji hayatım boyunca her türlü sıkıntıda ve mutluluğumda abla desteğini hissettiğim, vakaya yaklaşımıyla bana örnek olan sevgili hocam Özyay Gököz'e,

"Olmasaydı patoloji de hayat da renksizleşirdi, ikisi de renksiz hiç çekilmezdi" diyeceğim sevgili asistan arkadaşım İbrahim Kulaç'a,

Tezimi yazarken ve sınava çalışırken benimle ofisini ve sıcak çayını paylaşan Tunç Özdemir'e,

Benim fedakar anneme babama

İçtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Deniz A., Overin Müsinöz Tümörlerinde PAX2, PAX8 ve CDX2 ekspresyonu: Metastaz Ayırıcı Tanısı ve Patogenezdaki Yeri, Hacettepe Üniversitesi, Patoloji Tezi, Ankara, 2013. Over kanseri jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebidir. Müsinöz over tümörleri ise, metastatik müsinöz tümörlerin hem morfolojik hem de immünohistokimyasal olarak çok iyi bir taklitçisi olan, patogenezi hala net olarak ortaya koyulamamış, over tümörü histolojik tipidir. PAX2 ve PAX8 belirleyicileri pek çok tümörün metastaz ile ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Literatürde müsinöz tümörlerde PAX2 ve PAX8 ekspresyonu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların hiçbirinde müsinöz tümörün histolojik alt tipine (seromüsinöz veya intestinal oluşuna), metastatik kökenine göre ayrıntılı bir çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışma kapsamında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2000-2013 yılları arasında müsinöz over tümörü tanısı almış 76 hastanın biyopsileri yeniden değerlendirilmiş ve tanıları teyit edilmiştir. 76 vakaya ait en tanısal bölgenin bağımsız 3 alanından 1 mm'lik iğne ile TMA (Doku mikrodizini-Tissue Microarray) hazırlanmıştır. Hazırlanan bloklar PAX2, PAX8 ve CDX2 boyanarak incelenmiştir. Metastatik olguların PAX2 için %91,2'si PAX8 için %86,3'ü 1-5 arası skorda pozitif reaksiyon verirken (çoğu negatif), CDX2 ile 10-15 arası skorda reaksiyon, olguların %68,2'sinde izlenmiştir (çoğu pozitif). Seromüsinöz tümörde CDX2 ekspresyonu yoktur; olguların (1 tanesi hariç) tümü PAX8'i diffüz kuvvetli pozitifdir. Yani seromüsinöz tümörler PAX8 ve CDX2 ile diğer primer müsinöz tümörlerden farklı -tıpkı seröz tümörler gibi- boyanma göstermektedir. Çalışmanın sonuçlarında primer ve metastazı ayırmada PAX8 ve CDX2'nin kullanışlı olabileceği ortaya konmuştur. Ayrıca seromüsinöz tümörlerin PAX8 dominant homojen bir boyanma gösterdiği ancak intestinal primer müsinöz tümörlerin değişken ekspresyonlara sahip heterojen bir grup olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: PAX2, PAX8, CDX2, Müsinöz over tümörü, Seromüsinöz tümörü.

ABSTRACT

Deniz A., PAX2, PAX8 and CDX2 expression in ovarian mucinous carcinomas: Differential diagnosis from Metastasis and its Role in Pathogenesis, Hacettepe University, Thesis of Pathology, Ankara, 2013. Ovarian cancer is the most common cause of gynecologic cancer death. Both morphologically and immunohistochemically, metastatic mucinous tumors are the best mimickers of mucinous ovarian tumors; its pathogenesis still remains a mystery. PAX2 and PAX8 immunohistochemistries are useful for differentiating numerous primary tumour types from metastatic ones. There are few studies in literature about PAX expressions in mucinous tumors. None of these are takes into account the histologic type (whether it is seromucinous or intestinal) or the metastatic origin. With this purpose hematoxylin and eosine slides of ovarian mucinous tumors were re-evaluated and one block was chosen for each case. The study included 76 ovarian mucinous tumors of the ovary reported in Hacettepe University department of pathology between 2000-2013. Tissue microarray (TMA) was designed from the chosen blocks, PAX2, PAX8, CDX2 immunostains was performed to the TMA slides. As a result, most of the metastatic cases (%80-90) were negative for PAX2 and PAX8, many (%65-75) were diffusely and strongly positive for CDX2. Seromucinous tumors were devoid of CDX2 expression; but all cases (except one) displayed strong and diffuse positivity with PAX8. In other words differing from intestinal mucinous tumors seromucinous tumors show strong PAX8 positivity—similar to serous tumors— This study shows that PAX8 and CDX2 could be useful in differentiating primary mucinous from metastatic tumor. Furthermore unlike the homogeneity in seromucinous tumors for PAX-8 and CDX2 intestinal type shows heterogeneity with different expression patterns.

Key words: PAX2, PAX8, CDX2, Mucinous Ovarian Tumor, Seromucinous Ovarian Tumor.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİTELYAL OVER TÜMÖRLERİ:.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri	3
2.1.3. Over Kanseri Patogenezi ve Yenilikler.....	4
2.1.4. Sınıflama.....	6
2.1.5. Ailesel Over Kanseri	6
1.2. MÜSİNÖZ OVER TÜMÖRLERİ:	7
1.2.1. Genel Bilgiler	7
2.2.2. Müsinöz epitel içeren over tümörleri	8
2.2.3. Patogenez.....	8
2.2.4. Makroskopi.....	10
2.2.5. Sınıflama:.....	10
2.2.6. İmmünohistokimya:	13
2.2.7. Psödomiksoma peritonei ve Appendiks karsinom metastazı:.....	13
2.3. PAX TRANSKRİPSİYON FAKTÖRÜ:.....	14
2.3.1- PAX2:	15
2.3.2. PAX8	16
2.3.3. PAX2 ve PAX8'in rutin pratikte kullanımı.....	16
2.3.4. PAX2 ve PAX8'in Non-Müllerien tümörlerde ve Müllerien tümör ve normal dokulardaki ekspresyonu	17

2.4. CDX2 TRANSKRİPSİYON FAKTÖRÜ:	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1 OLGU SEÇİMİ	20
3.2. DOKU MİKRODİZİLERİNİN	20
3.3. İMMÜNOHİSTOKİMYA	21
3.3.1. İmmünohistokimyanın Değerlendirilmesi.....	22
3.4. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR	24
4.1. Klinik ve Makroskopik Bulgular:.....	24
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	26
4.2.1. Metastatik Müsinöz Over Tümörleri.....	26
4.2.2. Primer Müsinöz Over Tümörleri	26
4.2.3. PAX2, PAX8 ve CDX2'nin primer-metastaz intestinal-seromüsinöz ayrımındaki yeri	27
4.3. Uyumsuz olgular –PAX2 veya PAX8 eksprese eden metastatik müsinöz tümörler	32
4.4. İntestinal tip müsinöz tümörlerde PAX8 heterojenitesi:	32
5.TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	38
KAYNAKLAR	39
EKLER	

SİMGELER

TMA	: Doku mikrodizini “Tissue Microarray”
SM	: Seromüsinöz
BOT	: Borderline
SM-BOT	: Seromüsinöz tip Borderline Over Tümörü
M-BOT	: İntestinal tip Borderline Over Tümörü
CA	: Primer Müsinöz İntestinal Tip Adenokarsinom
BRCA	: Breast Cancer
FIGO	: Federation of International Gynecologic Pathology
HNPCC	: Herediter Non-Poliposis Kolorektal Kanser
Mm	: milimetre
Kg	: kilogram
PMP	: Psödomiksoma Peritonei
ROC	: “Reciever Operating Characteristic”
PAX2	: Paired Box Transcription Factor 2
PAX8	: Paired Box Trascrption Factor 8
CDX2	: Kauda ilişkili homeobox gen “Caudal releated homeobox gene”
TTF-1	: Tiroid Transkripsiyon Faktörü-1
CK7	: Sitokeratin-7
CK20	: Sitokeratin-20
GIS	: Gastrointestinal Sistem
Topl	: Toplam
Yay.	: Yaygınlık
Yoğ.	: Yoğunluk

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Pax geni bölgeleri	14
Şekil 3.1. TMA (Tissue microarray-doku mikrodizini) blokları	21
Şekil 3.2. Yoğunluk değerlendirmesi.....	23
Şekil 3.3. Yaygınlık değerlendirmesi	23
Şekil 4.1. PAX8 skoru.....	31

TABLolar

Tablo 2.1. Müsinöz epitel içeren over tümörleri.....	8
Tablo 2.2. PAX8 ekspresyonları, tüm İngilizce literatür özeti.....	18
Tablo 2.3. PAX2 ekspresyonları, tüm İngilizce literatür özeti.....	18
Tablo 3.1. Kullanılan antikörlerin özellikleri	22
Tablo 4.1. Tüm olguların bazı klinik özellikleri.....	25
Tablo 4.2. Metastatik olguların bazı klinik özellikleri.....	26
Tablo 4.3. Tanıya göre PAX2, PAX8 ve CDX2 yoğunlukları.....	28
Tablo 4.4. Tanıya göre PAX2, PAX8 ve CDX2 skorları.....	29
Tablo 4.5. Tanıya göre PAX2, PAX8 ve CDX2 yaygınlıkları	30
Tablo 4.6 İstatistik sonuçlarında elde edilen p değerleri.....	30
Tablo 4-7. Metastaz orijinine göre PAX yaygınlık ve yoğunlukları.....	32
Tablo 4.8. İntestinal tip müsinöz tümörlerin PAX8 ve CDX2 dominansları	33

1. GİRİŞ

Over kanseri tüm dünyada kadınlar arasında altıncı en sık görülen kanseri temsil etmektedir. Over kanseri jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebi olması nedeni ile jinekolojik onkolojide çok önemli bir yer tutar. Bu gün over kanseri patogeneziyle ilgili önemli yollar kat edilmiştir. BRCA mutasyonlu hastalarda ayrıntılı fimbria örnekleme ile, fimbriadan dökülen kanserli hücrelerin overe yapışması sonucunda seröz over kanseri, peritona yapışması ile peritoneal seröz karsinomun olduğu kanısı hakimdir. Tüm bu tümörler, “pelvik seröz karsinom” terminolojisiyle isimlendirilmiştir. Hatta güncel literatür overin epitelyal tümörü diye bir antitenin olmadığını, öncül lezyonunun seröz tümörler için fimbrial uç, endometrioid ve şeffaf hücreli tümörler için endometriozis, Brenner ve müsinöz tümörler için gene fimbria (tubaperitoneal bileşkedeki transisyonel metaplazi) olduğunu söylemektedir⁷. Müsinöz tümörlere gelindiğinde ise tümörün ilk başarılı eksizyonundan sonra (1809) patogenez ve metastastazdan ayırım konusunda önemli adımlar atılmıştır. Önceden primer olarak adlandırılan pek çok tümörün gerçekte metastaz olduğu ortaya konmuştur. Müsinöz tümörlerin %10 kadarı endoservikal tiptedir. Bu tipin %30-50 oranında endometriozis ile ilişkisi ortaya konmuştur. Teratomlara %2-8 oranında müsinöz tümör eşlik eder Teratomlar içerisinde müsinöz tümörlerin görece sık birlikteliği ortaya müsinöz tümörlerin germ hücre kökenli olabileceği hipotezini gündeme getirmiştir. Bir diğer mekanizma da müsinöz epitelin Brenner tümörü ile birlikte sık bulunuşu ile ilgilidir. Brenner tümörün içerisinde %25 oranda değişik bir epitelyal komponent izlenir. Bunun 2/3 kadarı müsinöz epitel oluşturur ve hemen daima benign’dir. Bu birlikteliğin tesadüfi olmadığı, her müsinöz tümörde örneklenmemiş brenner komponenti olabileceği vurgulanmıştır. Brenner ve müsinöz tümörlerin orijininin fimbria’daki tubaperitoneal bileşke olarak tariflenen bölgede gelişen transisyonel metaplazi ⁷ olduğunu öne sürülmüştür ayrıca over tümörlerinin %75’inde K-RAS mutasyonu saptanmıştır. Tüm bu buluşlara rağmen literatür müsinöz tümörlerle ilgili net bir patogenetik mekanizma ortaya atmaktan yoksundur. Son çalışmalarda PAX2 ve PAX8 gen ürünlerinin immünohistokimyasal olarak kullanımı pek çok organda metastazın kökenini araştırmak için kullanışlı

belirleyici olduğu ifade edilmektedir. Örneğin seröz over adenokarsinomlarının meme adenokarsinomlarından ya da mezotelyoma'dan ayrımı için rutin pratiğe girmiş bir belirleyicidir. Müsinöz tümörlerin PAX2 ve PAX8 ekspresyonu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Ayrıca bunların hiçbirinde müsinöz tümörün histolojik alt tipine (seromüsinöz veya intestinal oluşuna) borderline veya adenokarsinom oluşuna, metastatik orijinine göre ayrıntılı bir PAX2 ve PAX8 ekspresyon profili ve primer metastazı ayırt etme konusunda ayrıntılı bir çalışma yapılmamıştır.

Çalışma overde gelişim gösteren ve patogenezi net olarak aydınlatılamamış intestinal veya endoservikal epitelli bu tümörün patogenezi konusunda bir teori ortaya atmayı, bu alanda güncel bir sorun olan primer metastaz ayırımında kullanılabilcek yeni bir belirleyici önermeyi hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epitelyal Over Tümörleri:

Bu kısımda overin epitelyal tümörleri (yüzey epitel ve stromal tümörleri) ile ilgili genel bilgiler aktarılacaktır.

2.1.1. Epidemiyoloji:

Over kanseri tüm dünyada kadınlar arasında altıncı en sık görülen kanseri temsil etmektedir. Kanser ölümünün ise kadınlar arasındaki yedinci en sık sebebidir. İstisnalar olmakla birlikte toplumlar sanayileştikçe over kanserinin sıklığı artmaktadır. Batı toplumlarındaki istatistiklere baktığımızda over kanseri beşinci en sık kanser sebebi, kanser ölümünün ise altıncı en sık sebebidir⁸.

Türkiye'deki over kanseri ile ilgili istatistiklere baktığımızda ise batı toplumlarındaki sıralama ile aynı olduğunu görürüz (İnsidans ve mortalite sırası ile 4,6 ve 5,1/100.000)⁹.

Over kanseri jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebi olması nedeni ile jinekolojik onkolojide çok önemli bir yer tutar.

2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

2.1.2.1. Yaş

Görülme sıklığı yaşla birlikte artar. ABD'de 30 yaş altı kadınlarda %3'den az görülürken 75-79 yaş grubunda görülme sıklığı %54'lere varmaktadır⁸. Yaşa bağlı prognozun bağımsız bir parametre olduğunu söyleyen pek çok çalışma mevcuttur. Ortaya çıkan prognostik farkın, ileri yaşta daha ileri evre tümörlerin görülme durumundan, ileri yaşlarda optimal debulking'in yapılıp yapılmama durumundan, genç hastaların performanslarının daha iyi olmasından, komorbiditeleri olmayan hastalar olmasından, kemoterapi uyumları ve cevapları daha iyi olmasından bağımsız olamayacağı ortaya konulmuştur^{10,11}.

2.1.2.2. Üreme ve Hormonal Faktörler

Artmış paritenin, erken menarş, geç menapozun ve oral kontraseptif kullanımının over kanserinden koruduğu bilinmektedir¹². Özellikle gebeliklerin seröz kanserlerden daha çok endometrioid ve şeffaf hücreli adenokarsinomlardan koruduğu bilinmektedir. Müsinöz tümörler için bu koruyuculuk geçerli değildir.

2.1.2.3. İnflamasyon:

Ovulasyonun tetiklediği yüzey epitel hasarı, retrograd menstrasyona bağlı salfenjit¹³, vajinadan uterin kaviteye giren yabancı cisimlerin yol açtığı iltihap, mukozal demirin varlığı¹⁴, inflamasyonunun da over karsinogenesinde bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

2.1.2.4. Diğer risk faktörleri:

Beden kitle indeksi, ilk çocuğunu doğurma yaşı, emzirme, diyet, talk maruziyeti, sigara, çocuklukta geçirilen bir takım viral enfeksiyonlar, iyonize radyasyon diğer potansiyel risk faktörlerini oluştururlar. Ancak bunların over kanseri gelişimiyle ilişkileri zayıftır ve net bir sonuca ulaşmamıştır.

2.1.3. Over Kanseri Patogenezi ve Yenilikler

Over karsinogenezi, malign transformasyon ve peritoneal disseminasyon olmak üzere iki olayla gerçekleşir. Yakın zamana kadar over tümörünün histolojik tipinden (seröz, müsinöz, endometrioid, şeffaf hücreli vs) bağımsız olarak tüm over tümörlerinin benign-borderline ve malign sekansı ile kanserleştiğine inanılırdı. Malign transformasyon geçiren tümörün “peritoneal disseminasyon” ile, ilk başlangıç yeri olan overden uzak metastaz yapmadan önce peritoneal kavite içerisinde yayıldığı bilinmekteydi. Ancak bugün “malign transformasyon ve peritoneal disseminasyon” görüşünün geçerli olmadığını destekleyen yeni bir model ortaya atılmıştır.

Moleküler biyolojideki gelişmeler ve bunların morfoloji ile korele bir şekilde değerlendirilmesi over kanser patogenezi için yeni bir ufuk açtı. Borderline tümör ve kanser vakaları arasındaki ilişkinin daha iyi çözümlenmesi ile yeni modeller ortaya atıldı.

Yüzey epitel tümörleri, histopatolojik özellikleri dikkate alınmaksızın klinikopatolojik ve moleküler genetik özelliklerini temel alarak **tip 1 ve tip 2 tümörler** olarak iki gruba ayrıldı ⁷.

- **Tip 1 tümörler** düşük dereceli, görece yavaş seyirli neoplazmlar olup öncül lezyon (inklüzyon kisti, borderline tümörler veya endometriozis) içermektedirler. Genellikle evre I'de saptanırlar. Bu grup düşük dereceli seröz (mikropapiller seröz karsinom), düşük dereceli endometrioid, müsinöz ve tartışmalı olmakla birlikte düşük dereceli şeffaf hücreli karsinomları içerirler. Tip 1 tümörler KRAS, BRAF, PIK3CA ve ERBB2 gibi protein kinazları kodlayan genler ve PTEN, B-catenin gibi diğer sinyal moleküllerini kodlayan genlerdeki somatik mutasyonlar sonucu oluşurlar.
- **Tip 2 tümörler** ise agresif seyirli, yüksek dereceli tümörlerdir; çoğunluğunu yüksek dereceli seröz tümörler oluşturur. Önceden bu tümörlerin “de novo” geliştikleri düşünülmekteydi. Bugün yüksek dereceli seröz karsinomların tubal intraepitelyal karsinomlardan geliştiği kabul edilmektedir.

İntraepitelyal karsinomların çoğu tuba fimbria'sında lokalizedir. Tip 2 tümörlerin %75'inden fazlası p53 mutasyonu içermektedir. Bu gün fimbriadan dökülen kanserli hücrelerin overe yapışması ile seröz over kanseri, peritona yapışması ile peritoneal seröz karsinomun oluştuğu kanısı hakimdir ^{7, 15-17}. Tüm bu tümörler, “pelvik seröz karsinom” terminolojisiyle isimlendirilebilir.

Güncel literatür overin epitelyal tümörlerinin öncül lezyonunun seröz tümörler için fimbrial uç, endometrioid ve şeffaf hücreli tümörler için endometriozis, Brenner ve müsinöz tümörler için gene fimbria (tubaperitoneal bileşkedeki transisyonel metaplazi) ⁷ olduğunu söylemektedir.

Mevcut buluşlarla bu gün gelinen nokta, testiste epitelyal tümörün olmaması durumunu, erkekte endometriozis ve tuba uterina olmaması ile açıklamaktadır. Hatta, primer epitelyal over tümörü diye bir antitenin olmadığı, primer over tümörünün yalnızca germ hücreli veya sex-kord stromal tümörler olduğu öne sürülmektedir.

2.1.4. Sınıflama:

Bu grup yüzey epitel tümörlerinin içerisinde değişken oranda stromal bileşen bulunması nedeni ile “yüzey epitel stromal tümörler” olarak adlandırılmaktadır.

Tümörler;

- Epitelyal hücre tiplerine
- Epitelyal ve stromal bileşeni içerme durumlarına göre (Eğer stromal bileşen glandüler bileşenden daha fazla alan işgal ediyor ise fibroma eki eklenir)
- Epitelyal elementin lokalizasyonuna göre (yüzey (ekzofitik), kistik (endofitik)) ya da her ikisi
- Büyüme paterni ve nükleer gradelerine göre benign, borderline, mikroinvaziv veya karsinom olarak sınıflandırılırlar.

2.1.5. Ailesel Over Kanseri

Tüm over kanserlerinin %10'u otozomal dominant genetik predispozisyon ile meydana gelmektedir^{18, 19}. Ailesel over kanseri daha kötü prognozlu olma ve daha erken yaşta ortaya çıkma eğilimlerine sahiptir. 3 majör tipi mevcuttur:

- 1) Organ spesifik over kanseri (Site-specific ovarian cancer)
- 2) Herediter meme-over kanseri (Hereditary breast-ovarian cancer)
- 3) Herediter non-polipozis kolorektal kanser, Lynch Sendromu (Hereditary non-polyposis colorectal cancer-HNPCC, Lynch syndrome II)

Genetik predispozisyon non-müsinöz kanserler için geçerlidir ve müsinöz over tümörleri için bilinen bir genetik yatkınlık sendromu yoktur.

1.2. MÜSİNÖZ OVER TÜMÖRLERİ:

1.2.1. Genel Bilgiler

Over tümörünün ilk başarılı eksizyonu Dr. Ephraim McDowell tarafından 1809 yılında yapılmıştır. Anestetik madde kullanılmaksızın yaklaşık 10 kg ağırlığında kistik over kitlesi çıkarılmıştır. Hasta komplikasyonsuz iyileşmiş ve operasyondan sonra 33 yıl yaşamıştır²⁰. Kitlenin jelatinöz kistik içeriği, büyüklüğü ve hastanın uzun dönem yaşaması, o zamanki kitlenin müsinöz tümör olduğunu, muhtemelen de borderline tümör olduğunu düşündürmektedir. Over tümörlerinin, histopatolojik tiplerine göre ilk sınıflaması 19. yüzyılda yapılmıştır²¹. O zamandan bu zamana geçtiğimiz 40-50 yılda bile konu ile ilgili çok ciddi yol kat edilmiştir;

- Müsinöz borderline tümörün histolojik tanı kriterleri belirlenmiştir²².
- Psödomiksoma peritonei'nin, primer over müsinöz tümör rüptürünün komplikasyonu sonucu olmadığı, nadir istisnaları dışında appendiks kökenli olduğu gösterilmiştir²³.
- Daha önce primer müsinöz over kanseri olarak bilinen pek çok over kanserinin aslında metastaz olduğu ortaya çıkmıştır. Önceden tüm over kanserlerinin %10'u primer müsinöz over kanseri olarak bildirilirken bugün sadece over tümörlerinin %3'ünün primer müsinöz over kanseri olduğu gösterilmiştir²⁴.

Primer müsinöz tümörlerin %80 kadarı benign'dir. Primer müsinöz tümörler hayatın 3. veya 4. dekadlarında sık görülürler. İlk iki dekada nadir olarak izlenirler ancak diğer epitelyal over tümörlerine göre bu yaş grubunda en sık izlenen tümörler olarak bilinirler.

Müsinöz over tümörleri lüteinize stromal hücre içerebilirler. Bu lüteinize hücreler östrojenik veya androjenik klinik bulgular ile karşımıza çıkabilir. Çok ender olarak kistleri çevreleyen nöroendokrin hücrelerinden gastrin salınımı ile Zollinger-Ellison sendromuna yol açabilirler.

Bazı over tümörleri müsinöz epitel içerebilir. Bu durumları bilmek, overin ayrıntılı makroskopik incelenmesini sağlamak, primer metastaz ayrımını doğru yapmak ve tümörün doğru histolojik tipini belirlemek, tedaviyi yönlendirmek açısından son derece önemlidir.

2.2.2. Müsinöz epitel içeren over tümörleri

Pek çok over tümörü müsinöz epitel içerir. Müsinöz epitel görüldüğünde tablo 2.1'deki tümörler muhakkak akılda tutulmalıdır.

Tablo 2.1. Müsinöz epitel içeren over tümörleri.

1. Primer Tümörler
a. Müsinöz kistik tümörler intestinal veya endoservikal tip
b. "Mixed" yüzey epitel tümörleri
c. Müsinöz karsinoid
d. Teratom
e. Heterolog eleman içeren sertoli-leydig hücreli tümör
f. Hiperkalsemik tip küçük hücreli karsinom
g. Brenner tümörü
2. Metastatik Tümörler
a. Jinekolojik orijinli tümörler
i. Serviks
ii. Endometrium
b. Diğer organ metastazları
i. GİS (Kolon, Appendiks, İnce Barsak, Mide, Bilier Traktus)
ii. Akciğer
iii. Meme
iv. Mesane ve urakus
c. Müsinöz karsinoid metastazı

2.2.3. Patogenezi

Müsinöz tümörlerin doğasını aydınlatma ve metastazdan ayıracak yolları bulma çabası neredeyse tümörün keşfinin hemen sonrasında başlamıştır. Tümörün çok farklı yüzlerle (değişik tümörlerin içinde bir komponent olarak) ortaya çıkışı, intestinal ve seromüsinöz alt tiplerin oluşum mekanizmalarının farklılığı, metastazı ayırmadaki güçlükler günümüzde hala konuyla ilgili net bir patogenetik mekanizma ortaya atmaktan yoksundur. Konu halen jinekopatolojinin keşfedilmemiş alanı

olarak kalmaya devam etmekle birlikte araştırmacıların yoğun ilgisiyle ve merakıyla karşılaşmış ve bugün de bu etkisini devam ettirmektedir.

Müsinöz tümör patogeneziyle ilgili ortaya çıkmış veya ortaya atılmakta olan teoriler aşağıda özetlenmiştir.

- Müsinöz tümörlerin %10 kadarı endoservikal tiptedir. Bu tipin %30-50 oranında endometriozis ile ilişkisi ortaya konmuştur. Hatta endometriozis ile ilişkili olan tümörlerde (şeffaf hücreli ve endometrioid tip) %30 ile %57 arasında ARID1A isimli tümör supresör genin mutasyonu ortaya koyulmuştur. Bu mutasyon endometriozis ilişkili olmayan tümörlerde %10'un altında olduğu gösterilmiştir^{25, 26}. Ayrıca söz konusu genin immünoekspresyon kaybı borderline seromüsinöz tümörlerde de %33 oranında izlenmiřtir²⁷.
- Teratomlara %2-8 oranında müsinöz tümör eşlik eder^{28, 29}. Teratom içerisindeki müsinöz tümörler benign, borderline veya malign morfoloji sergileyebilirler. Teratomlar içerisinde müsinöz tümörlerin görece sık birlikteliği ortaya müsinöz tümörlerin germ hücre kökenli olabileceği hipotezini gündeme getirmiştir. Ayrıca müsinöz komponent içeren matür kistik teratomların, tıpkı appendiks ve alt gastrointestinal kökenli maligniteler gibi psödomiksoma peritonei ile birlikte oluşları, hatta sitokeratin 7 negatif / sitokeratin 20 pozitif ve CDX2 pozitifliği gösterebilecek kadar alt gastrointestinal sistem ilişkili tümörleri taklit edebilecekleri ortaya konmuştur^{30, 31}.
- Bir diğer mekanizma da müsinöz epitelin Brenner tümörü ile birlikte sık bulunuşu ile ilgilidir. Brenner tümörün içerisinde %25 oranda değişik bir epitelyal komponent izlenir. Bu değişik epitelin 2/3 kadarı müsinöz epitel oluşturur ve hemen daima benign'dir. Bu birlikteliğin tesadüfi olmadığı, her müsinöz tümörde örnekenmemiş brenner komponenti olabileceği; Walthard adaları ile müsinöz tümörlerin ilişkisinin ortaya konması gerektiği vurgulanmıřtır³². Brenner ve müsinöz tümörlerin orijininin fimbria'daki

tubaperitoneal bileşke olarak tariflenen bölgede gelişen transisyonel metaplazi⁷ olduğu öne sürülmüştür.

- Müsinöz over tümörlerinin %75'inde K-RAS mutasyonu saptanmıştır. Hatta aynı tümör içerisinde izlenen müsinöz kistadenom, borderline ve müsinöz karsinom odaklarının aynı kodondaki (kodon 12 ve 13) K-RAS mutasyonunu içerdikleri ve bu nedenle kistadenomun sırası ile borderline ve karsinoma doğru evrildiği ve bu tümörlerin aynı kökenden geldikleri ortaya konmuştur³³. Ayrıca LGALS4 (galaktin 4) isimli proteoglikan immünohistokimyasal olarak normal epitel yüzey hücresinde eksprese olmazken, kistadenom borderline ve karsinomlarda yüksek oranda eksprese olduğu ve erken müsinöz ovaryan tümör gelişimde sorumlu olabileceği gösterilmiştir³⁴.

2.2.4. Makroskopi

Müsinöz over tümörleri tüm over tümörlerinin boyutça en büyüğünü temsil eder. Bazıları 30 cm'in üzerindedir; ağırlıkları da fazladır. Müsinöz kistadenomların makroskopik olarak borderline tümörden ayırt edilmeleri olanaksızdır. Uniloküler ya da multiloküler olabilirler. Genelde kalınlıkları azdır, müköz-jelatinöz içeriğe sahiptirler.

2.2.5. Sınıflama:

Müsinöz epitel içeren over tümörleri temelde primer ve sekonder tümörler olarak ikiye ayrılır. Primer tümörler diğer epitelyal over tümörlerinde olduğu gibi benign, borderline, malign olarak izlenebilirler. Fibromatöz komponentinin dominansına göre sonuna fibrom eki gelir. Ayrıca morfolojik olarak intestinal tip ve müllerian (serömüsinöz=endoservikal) tip olarak iki grupta toplanırlar.

2.2.5.1. Müsinöz kistadenom:

Müsinöz kistadenomlar benign ovaryan epitelyal neoplazmların %13'ünü oluştururlar. %80'inden fazlası intestinal tiptedir. Değişken çaplara sahiptirler. Ortalama yaş 50'dir. Multikistik veya unistikistik olabilirler. Kapsülleri parlak beyaz

renklidir. Tipik olarak tek sıralı, bazal yerleşimli atipi içermeyen nükleusa sahiptirler . Epitel goblet hücreli intestinal epitele ya da gastrik foveolar epitele benzeyen müsinöz epiteldir. Adenofibromatöz olabilecekleri ve Brenner tümör ile birliktelik gösterebilecekleri akılda tutulmalıdır. İnkomplet cerrahisi yapılırsa rekürrens gösterebilir.

2.2.5.2. Müsinöz borderline tümörler:

Önceden bu grup için “tumor of low malignant potential” “atypical proliferative tumor” gibi terminolojiler kullanılmaktaydı. 2003-Ağustos’ta Bethesda’da konuda otorite olan jinekopatologlar bir çalışma grubu düzenledi. Müsinöz borderline tümörün üst ve alt limitleri tanımlandı, terminoloji ortaklaştırıldı mikrokarsinom ve intraepitelyal karsinom kavramları netleştirildi²².

- a) **Alt limit:** Bir müsinöz kistadenomda izlenen atipi veya sıralanma artışı toplam tümör alanının %10’un üzerinde ise bu grup borderline olarak tanımlanmalıdır.
- b) **Üst Limit:** Stromanın ortadan kalktığı itici (“expansile”) tarzda büyüme paternine ait odağın 5 mm’den küçük olması gereklidir.
- c) **İntraepitelyal karsinom içeren borderline tümör:** Belirgin (grade 3) nükleer atipi içeren borderline neoplazm’dır. İntraepitelyal karsinomlar mikroinvaziv karsinom alanlarının yakınında sıklıkla bulunurlar. Prognostik açıdan etkisi son çalışmalarda tartışmalıdır³⁵.
- d) **Mikroinvaziv karsinom:** Mikroinvaziv karsinom 5 mm’den daha küçük invaziv odaktır. Son literatür derlemesinde, mikroinvaziv odak varlığının invazyon ve rekürrens açısından prognostik parametre olmadığı sonucuna ulaşıldı³⁵.

2.2.5.3. Seromüsinöz (Müllerien = Endoservikal tip) Borderline Tümörler:

“Endoservikal tip” borderline müsinöz tümörler, tüm müsinöz borderline tümörlerin yaklaşık %5 ile %15’i arasında bir sayıya sahiptir. Müsinöz borderline

tümörler intestinal müsinöz tümörlerin aksine goblet hücresi, nöroendokrin hücre veya Paneth hücresi içermezler. Tümörlerin %13 -40'ı bilateraldir. Makroskopik olarak kistik görünümündedirler ve papiller çıkıntılar içerebilirler. Histolojik olarak hiyerarşik papiller dallanma paterni izlenir. Nötrofil ve daha az oranda eozinofil içeren inflamatuvar hücreler eşlik eder. Hücreler müsinde zengin, kolumnar endoservikal hücrelerdir. Mitozdan fakirdirler. Serömüsinöz borderline tümörler ovaryan endometriozisle ilişkilidirler.

2.2.5.4. Mural nodüllü müsinöz tümör:

Bazı müsinöz tümörler içlerinde bir veya daha fazla solid nodül içerirler. Nodüller reaktif ya da neoplastik olabilirler. Reaktif nodüller sarkom benzeri nodüller olarak bilinirler çapları 0,2 ile 4 cm arasında değişir. Neoplastik nodüller ise her zaman maligndirler. Anaplastik karsinom, iğsi hücreli sarkom veya karsinom ve sarkom kombinasyonlarını içerirler.

2.2.5.5. Müsinöz adenokarsinom:

İntestinal tip: Yaş aralığı 14 ile 87 arasında değişir. Borderline tümörler gibi büyük kistler oluşturabilir. Çapları benzer şekilde 8 ile 40 cm arasında değişir,%5 oranında bilateraldirler. Semikistik, solid olabilirler. Yaklaşık %80'i tanı anında overe lokalizedir. İnfiltratif ve ekspansil olmak üzere iki tip invazyon paterninden bahsedilir. İnfiltratif karsinomun ekspansil karsinoma oranla daha kötü seyrettiği gösterilmiştir³⁶.

Müllerien tip: Literatürde çok az sayıda müllerien tip adenokarsinom bildirilmiştir. Bunların çoğu ekspansil büyüme paternine sahiptir. Borderline müllerien tümörler gibi endometriozis ile yakın ilişkileri gösterilmiştir.

2.2.5.6. Metastatik müsinöz karsinomlar:

Bir müsinöz tümör değerlendirilirken mutlaka metastaz ihtimali akılda tutulmalıdır. Gastrointestinal sistemden özellikle kolondan, appendiksten ve pankreastan köken alan tümörler primer özelliklerini kaybederler.

Metastazı düşündüren gros ve mikroskopik bulgular:

- **Bilateralite:** Primer müsinöz over tümörlerinin %95'i unilateraldir, bilateralite metastazı kuvvetle düşündürür.
- **Çap:** Çapın 10-15 cm'den küçük oluşu
- **Yüzey implantları:** Yüzey implantları ve beraberinde infiltratif patern daha çok metastazı düşündürür.
- Lenfovasküler invazyon, hilus tutulumu
- Nodüler büyüme paterni
- Tek hücreli büyüme paterni
- Taşlı yüzük hücresi içeren tümör
- Psödomiksoma peritonei'nin eşlik ediyor olması
- Kirli nekroz içermesi

2.2.6. İmmünohistokimya:

Bugüne kadar immünohistokimya yardımı ile primer-metastatik ayrımı için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak günümüzde bu ayrımın klinik, radyolojik veriler olmadan sadece immünohistokimya ile mümkün olmadığı bilinmektedir ³⁷.

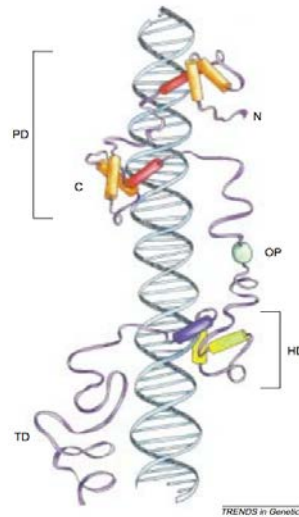
2.2.7. Psödomiksoma peritonei ve Appendiks karsinom metastazı:

Psödomiksoma peritonei (PMP) klinik veya cerrahi sırasında tanınabilen lokalize ya da yaygın, intraperitoneal müsin birikimini tanımlar. Psödomiksoma peritonei %94 oranda bir appendiks karsinomu sonucu meydana gelirken nadir olarak da kolon, urakus ya da gastrointestinal adenokarsinomlarda veya over teratomlarında gelişen müsinöz tümörler sonucu da meydana gelebilir ²³. 2010 gastrointestinal WHO kitabına göre PMP'deki tümör hücrelerinde nükleer grade

düşük ise yaşam beklentisi daha uzun, grade yüksek ve taşlı yüzük hücreli morfoloji hakim ise yaşam beklentisi daha düşüktür²³.

2.3. PAX Transkripsiyon Faktörü:

Tüm canlılardaki gen aileleri için temelde 5 gruptan bahsedilir. Bunlar fonksiyonlarına göre “regülatuar gen ailesi”, “immün sistem proteinleri ailesi”, “motor proteinler ailesi” ve “sinyal iletici proteinler ailesi” ve “sınıflanamayanlardır”. PAX genleri regülatuar protein ailesi içerisinde yer alan “pair box” gen ailesinin üyesidirler. Memelilerde bu güne kadar 9 adet PAX geni gösterilmiştir (PAX1, PAX2, PAX3, PAX4, PAX5, PAX6, PAX7, PAX8 ve PAX9); transkripsiyon faktörü kodlamaktan sorumludurlar. Genin homoloğu kurtlarda, kanatlılarda, kurbağalarda, balıklarda ve kuşlarda tanımlanmıştır. Genomik özelliklerine, sekans benzerliklerine, fonksiyonlarına göre dört farklı alan içerirler. Bu bölgeler şekil 2.1’de gösterilmiştir. Değişik PAX genleri farklı kromozomlarda lokalizedir ve sözü edilen alanlardan bazen bir kısmını bazen bu alanların tamamını içerebilirler



Şekil 2.1: PAX geni bölgeleri – Chi ve arkadaşlarından alınmıştır³⁸. Proteini kodlayan bölge “paired domain”dir (**PD**). Amino ve karboksi uçları içerir 3 tane α -heliks içerir. 3. Heliksten sonra kırmızı ile gösterilen “subdomain” ile devam eder. Daha sonra yeşil ile gösterilen oktapeptit grubu (**OP**) izlenir ve arkasından “homeodomain” (**HD**) gelir. Heliks-dönüş-heliks yapısındadır. Daha sonrasında karboksi terminalinde “transactivation domain” (**TD**) izlenir. Değişik PAX proteinleri ve izoformları bu alanların bazılarını veya tamamını kullanarak DNA ile etkileşime geçer.

Transkripsiyon faktörleri hücrenin nükleusunda bulunan spesifik genlerin transkripsiyonunu kontrol eden proteinlerdir. PAX genlerinin kodladıkları transkripsiyon faktörleri fetal gelişim sırasında eksprese olur. Organların doğru gelişmesinden ve geliştikten sonra doğru fonksiyonlarını sürdürmelerinden sorumludurlar. Organogenez sırasında transkribe olan bu transkripsiyon faktörleri çoğu zaman matür dokularda kaybolurlar, ancak ilginç bir şekilde neoplastik transformasyon sırasında tekrar görülür hale gelirler³⁹. Örneğin nefrogenez sırasında PAX8 renal blastemde bolca eksprese olur sonra matür böbrek dokusunda az sayıda renal parankimal hücrede tespit edilir; böbrekten renal hücreli karsinom gelişirse tekrar eksprese olur^{40,41}. PAX ekspresyonunun matür müllerien organlarda olması PAX'ın hücrenin fonksiyonunun da korunmasında da rolü olduğunu açıklamaktadır. Benzer mekanizma TTF-1 (tiroid transkripsiyon faktörü-1) için de geçerlidir.

2.3.1- PAX2:

Açılımı "paired box 2"dir. PAX2 olarak sembolize edilir. 10. kromozomun uzun kolunda lokalizedir (10q24). PAX2 de diğer PAX ailesi üyeleri gibi organ oluşumunda, embriyonik gelişiminde, doğum sonrası organ fonksiyonunun korunmasında önemli rollere sahiptir.

Embriyonik gelişim sırasında PAX2 göz, kulak, beyin, spinal kord, santral sinir sistemi, böbrek ve genital trakt gelişiminden sorumludur. Doğumdan sonra da selüler stress sırasında hücreyi hücre ölümünden korur.

Pek çok kanserde PAX2 gen ekspresyonunda farklılıklar gösterilmiştir. Bu farklılıklarla hücrenin, hücre ölümünden korunma özelliğinin arttığı ve proliferasyonu olduğu düşünülmektedir. PAX2 proteinin immünohistokimyasal olarak eksprese olmaması gereken dokulardaki ekspresyonu veya normalde eksprese olması gereken dokularda kaybının pek çok kanser tanısında önemi gösterilmiştir.

2.3.2. PAX8

Açılımı “paired box 8” dir. PAX8 olarak sembolize edilir. 2. kromozomun ikinci kolunda lokalizedir (2q13). PAX8 de diğer PAX ailesi üyeleri gibi organ oluşumunda, embriyonik gelişiminde, doğum sonrası organ fonksiyonunun korunmasında önemli rollere sahiptir. PAX8 embriyonik gelişim sırasında böbrek, tiroid, göz, üriner ve üreme organlarının gelişiminden sorumludur. PAX8 gen mutasyonunda tiroid hipoplazisi ve konjenital hipotiroidi meydana gelir. PAX8-PPAR gamma gen rearrangemanı foliküler tiroid karsinomlarında (%58, ⁴²), foliküler adenomlarda (%8, ⁴² foliküler varyant tiroid karsinomlarında (%38 ⁴³) gösterilmiştir.

2.3.3. PAX2 ve PAX8’in rutin pratikte kullanımı

Literatür PAX 2 ve PAX8’in rutin pratikte pek çok önemli roller üstlenebileceği göstermiştir ⁴⁴ :

- PAX8 pozitif tümörlerden (böbrek, müsinöz tümörler hariç primer ya da metastatik müllerien sistem tümörleri, timus, tiroid) PAX8 negatif (adrenal, meme, gastrointestinal sistem, akciğer, prostat) tümörleri ayırmada,
- Prostatik mezonefrik remnant hiperplazisini (PAX8 +), prostatik adenokarsinomdan (PAX8 -) ayırmada,
- Metastatik şeffaf hücreli tümörü (PAX2 +, PAX8 +, inhibin A -) hemanjioblastomdan (PAX2 -, PAX8 -, inhibin A +) ayırmada
- Aksiller lenf nodlarındaki endosalpingiozisi (PAX8+/WT1+) metastatik meme kanserinden (PAX8-, WT1-) ayırmada
- Renal toplayıcı kanal karsinomunu (PAX8+/p63-) ürotelyal karsinomdan (PAX8-/p63+) ayırmada,
- Tiroid anaplastik karsinomunu (PAX8+) baş boyuna ait skuamöz hücreli karsinomdan (PAX8-) ayırmada,
- Nefrojenik adenom marker’ı olarak kullanılır (PAX2 ve PAX8)

2.3.4. PAX2 ve PAX8'in Non-Müllerien tümörlerde ve Müllerien tümör ve normal dokulardaki ekspresyonu

PAX2 ve PAX8 immünoekspresyonu gösteren jinekolojik sistem epitelleri³:

- Over yüzey epiteli
- Over inklüzyon kistleri
- Endoservikal epitel
- Endometrial epitel
- Adenomyozis, endometriozis
- Endosalpingiosis
- Paratubal kist epiteli
- Paraovaryan müllerien artıklar
- Endometrial polipler

PAX2 ve PAX8 Pozitif Müllerien Epitelyal Kanserler³:

- Seröz over, uterin, peritoneal tümörler
- Endometrioid over ve uterus kanserleri
- Müsinöz over kanserleri
- Şeffaf hücreli over kanserleri

Non- Müllerien Kanserler – PAX2 ve PAX8 ekspresyonu:

- Renal hücreli karsinomlar^{1, 2}:
 - Şeffaf hücreli
 - Papiller
 - Kromofob
 - Toplayıcı kanal
 - Müsinöz
- Onkositom^{1, 2}
- Epididim ejakülatuar duktus tümörleri⁴⁻⁶
- Lenfomalar^{1, 2}
- Paratiroid tümörleri^{4, 5}
- Tiroid tümörleri²
- İyi differansiye nöroendokrin tümörler²

Literatürde müsinöz tümörlerin PAX2 ve PAX8 ekspresyonuyla ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Literatür özeti Tablo 2.2'de gösterilmiştir. Bu çalışmalarda müsinöz tümörün histolojik alt tipi belirtilmemiştir. Ayrıca bunların hiçbirinde müsinöz tümörün histolojik alt tipine (seromüsinöz veya intestinal oluşuna) borderline veya adenokarsinom oluşuna, metastatik orijinine göre ayrıntılı bir PAX2 ve PAX8 ekspresyon profili ve primer metastazı ayırt etme konusunda ayrıntılı bir çalışma yapılmamıştır.

Tablo 2.2. PAX8 ekspresyonları, tüm İngilizce literatür özeti.

Çalışma	Tanı	PAX8 pozitif vakaların sayısı	İncelenen Müsinöz Tümör Sayısı	Yüzde (%)
Kobel ve ark (2008) ⁴⁵	Primer müsinöz adenokarsinom	2	31	6,4
Nonaka ve ark (2008) ⁴⁶	Primer müsinöz adenokarsinom	1	12	8,3
Ozcan ve ark (2011) ²	Primer müsinöz adenokarsinom	4	10	4
Ozcan ve ark (2011) ³	Müsinöz borderline tümör / kistadenom	3	13	23
Laury ve arkadaşları (2011) ⁴⁷	Primer müsinöz adenokarsinom	10	25	40
Chu P.G ve ark (2011) ⁴⁸	Primer müsinöz adenokarsinom	3	19	15
Tabrizi ve ark (2010) ³⁶	Primer müsinöz adenokarsinom	0	30	0

Tablo 2.3. PAX2 ekspresyonları, tüm İngilizce literatür özeti.

Çalışma	Tanı	PAX2 pozitif vakaların sayısı	İncelenen Müsinöz Tümör Sayısı	Yüzde (%)
Tabrizi ve ark (2010) ³⁶	Primer müsinöz adenokarsinom	1	30	3,3
Ozcan ve ark (2011) ³	Müsinöz borderline tümör / kistadenom	4	21	19
Ozcan ve ark (2011) ³	Primer müsinöz adenokarsinom	0	9	0

2.4. CDX2 Transkripsiyon Faktörü:

Diğer adı kauda ilişkili homeobox genidir (caudal related homeobox gene). PAX gibi homeobox gen ailesine aittir. İntestinal embriyonik gelişimde çok önemli roller üstlenir. Bu güne kadar CDX2 ile ilgili sayısız çalışma yapılmıştır ve adenokarsinomların gastrointestinal orijinini belirlemede oldukça spesifik bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen değişebilen sıklıklarda diğer başka organların tümörlerinde de pozitif olabilmektedir. Overin müsinöz adenokarsinomu / borderline tümörü, mesane adenokarsinomu, urakal adenokarsinom ve tiroid papiller karsinom CDX2 pozitif olabilecek örneklerdir⁴⁹.

Özellikle intestinal tip primer müsinöz over tümörlerinin CDX2 eksprese ettikleri çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. PAX ile birlikte kullanıldığında ters bir

marker (metastazı destekleyen) olarak panele eklendiğindeki kullanışı merak uyandırıcıdır.

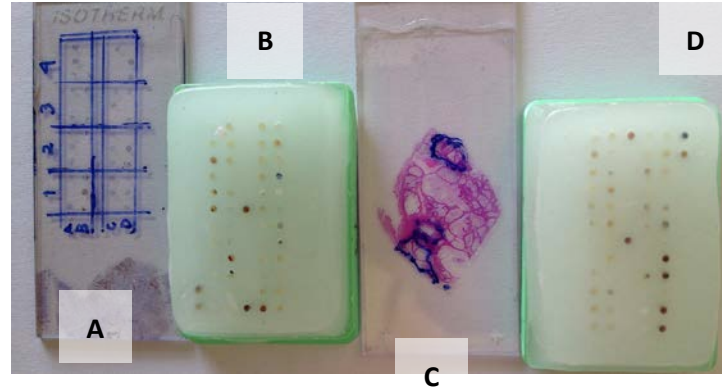
3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Olgu Seçimi

Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 524 numaralı bilimsel araştırma projesi olarak desteklendi ve etik kurul onayı alındı. 2000 ile 2013 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde rapor edilen tüm primer over adenokarsinomları, borderline over tümörleri ve overe metastaz yapan müsinöz adenokarsinomları çalışmaya dahil edildi. Vakalara Hacettepe Üniversitesi bilgi işlem daire başkanlığının patoloji rapor taraması ve jinekolojik onkoloji konseyine çıkan kayıtlı vakaların taranması ile ulaşıldı. Tüm vakalara ait her preparat güncel literatür bilgisi, olguya ait biyopsiler ve klinik-radyolojik veriler ışığında yeniden incelendi. Tanılar yeniden gözden geçirildi. Müsinöz epitel içeren en az borderline morfolojiye sahip olan olgular seçildi. Bölümümüzde blokları olan, tanısız açıdan sorun içermeyen 76 vaka (46 metastatik müsinöz adenokarsinom, 8 seromüsinöz tipte borderline tumor, 15 intestinal tipte borderline tumor ve 7 primer müsinöz adenokarsinom) çalışmaya dahil edildi. Metastatik tümörlerin primer tümörüne yönelik olarak almış oldukları patoloji raporları araştırıldı. Patoloji raporu olmayan 10 vaka da morfolojik özellikleri, multi- alan tutulumu, bilateralite, ve kötü gidiş gibi özelliklere sahip olmalarından bu gruba dahil edildi.

3.2. Doku Mikrodizilerinin ("Tissue Microarray" = TMA) Hazırlanması:

76 hastaya ait formalin tespitli parafine gömülü overe ait preparatlar yeniden değerlendirilerek her vaka için en tanısız tek blok seçildi. Seçilen blokların hematoxilen eosin kesitleri tekrar incelenerek tümörün hücresel olarak en bol bulunduğu 3 bağımsız alan işaretlendi (Şekil 3.1). Her vaka için 1 mm çaplı 3 adet doku Advanced Tissue Arrayer (Ata 100) cihazı ile elde edildi. Her bloğa 16 vaka 48 adet doku yerleştirildi. Yeni oluşturulan TMA bloklarından immünohistokimyasal çalışmalar için 4 mikrometre kalınlıkta kesitler alındı.



Şekil 3.1: TMA (Tissue microarray-doku mikrodizini) blokları.

A-TMA bloğu elde edildikten sonra uygulanan immünohistokimya preparatı. **B-** TMA bloğu **C-** Olgu için seçilmiş en selüler tümör preparatının, en selüler üç bağımsız bölgesi işaretlenmiştir. **D-** Bir başka TMA bloğu.

3.3. İmmünohistokimya

PAX2, PAX8 ve CDX2 ekspresyonları immünohistokimyasal olarak değerlendirildi. Kullanılan antikörlerin özellikleri tablo 3.1’de verildi. PAX2 ve PAX8 için kontrol olarak tuba uterina kesitleri kullanıldı. PAX2 için dilüsyon ayarlaması yapıldı ve tuba uterinanın bazal ve sekretuar hücrelerin koyu nükleer pozitifliği; silyalı hücrelerin negatifliği görüldü. CDX2 için kontrol dokusu olarak kolon adenokarsinomu kullanıldı, uygun dilüsyonda koyu nükleer pozitiflik elde edildi. TMA bloklarına referans doku olarak tiroid dokusu koyuldu. Dış kontrol olarak bahsedilen tuba ve kolon adenokarsinomu kontrolleri kullanıldı. Kesitler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi immünohistokimya laboratuvarında 30 dakika 70 derecelik etüvde bekletildikten sonra Leica –Bond-Max⁵⁰ oto-boyama cihazında boyanmıştır.

Tablo 3.1. Kullanılan antikörlerin özellikleri ER: Epitop Retrieval-2 numaralı solüsyonu

Antikor	Sağlayıcı	Klon / Katalog Numarası	Dilüsyon	Antijen Açığa Çıkarma
PAX2	GeneTex	GTX 62120	1/500	ER2 (EDTA)
PAX8	Biocare	API 438 AA	Ready-To-Use	ER2 (EDTA)
CDX2	Biocare	PM 226 AA	Ready-To-Use	ER2 (EDTA)

3.3.1. İmmünohistokimyanın değerlendirilmesi

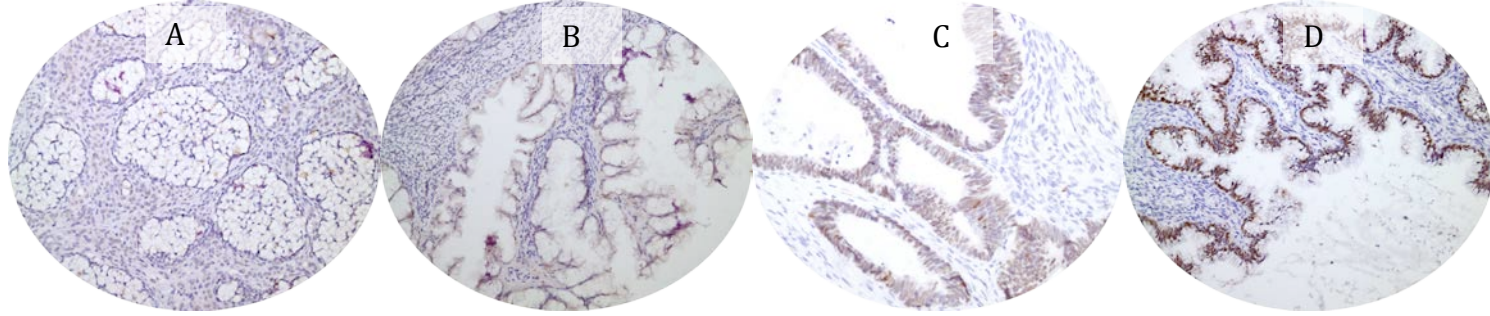
Her vakaya ait 3 doku, boyanma yoğunluğu (intensite) ve boyanma yaygınlığı açısından değerlendirildi. Boyanma yoğunluğu 1,2,3 olarak skorlandı. Yoğunluk açısından değerlendirmenin objektifliği açısından kuvvetli (kontrol kadar) boyanma 3, hiç boyanmama veya zorla seçilebilen boyanma değeri 1 olarak değerlendirildi. Bu iki grup arasındaki her türlü boyanma yoğunluğunun skoru 2 olarak kabul edildi (Şekil 3.2).

Yaygınlık ise 5 grupta değerlendirildi. Hücrelerin %5'inden azı pozitif ise skor 1, hücrelerin %5 ile %25'i arası pozitif ise skor 2, %25-50 arası pozitif ise skor 3, %50-75 arası pozitif ise skor 4, %75-100 arası pozitif ise skor 5 olarak kaydedildi (Şekil 3.3).

Hem yoğunluğu hem de yaygınlığı değerlendirmeye aynı anda alabilmek adına yaygınlık ve yoğunluk skorlarının matematiksel çarpımı ile değeri 1 ile 15 arasında değişen ayrı bir "skor" oluşturuldu.

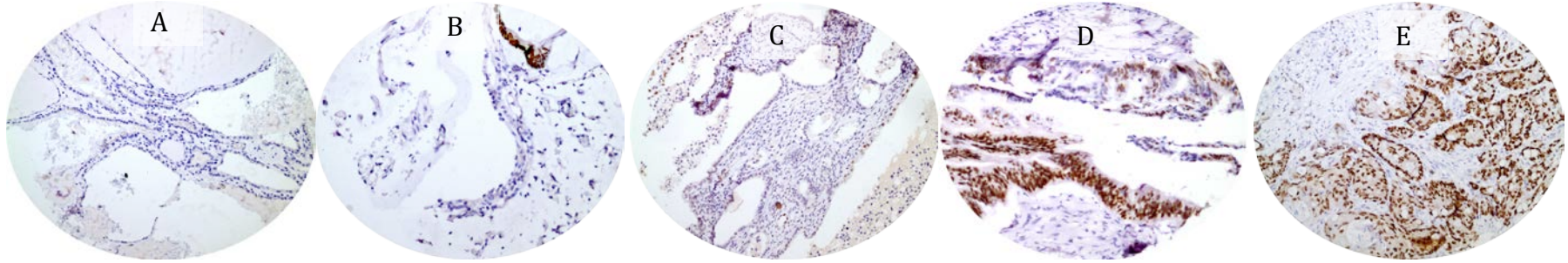
3.4. İstatistiksel Analiz

Boyanın yoğunluğu gibi sayısal olarak atfedilemeyen, nitel değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Ancak boyanma yaygınlığı ve skoru sayısal olarak ifade edilen nicel bir değişken olduğundan, bu değerlendirme, Mann Whitney U-testi ile analiz edildi. Eğer grup sayısı 2 den büyük ve sayısal değişkenler kullanılıyor ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel olarak anlamlı çıkan test sonuçları, testin güvenilirliğini yeniden test etmek ve teste bir eşik değer ("cutoff") vermek amacıyla ROC eğrileri kullanılarak analiz edildi. ROC eğrilerinde eğri altında kalan alan 0,5 civarında ise testin güvensiz olduğu sonucuna varıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 20 paket programı kullanıldı. Pozitif ve negatif prediktif değerler için hesaplamalar MedCalc Version 12.7.7 (deneme sürümü) kullanılarak yapıldı.



Şekil 3.2. Yoğunluk değerlendirmesi

A- yoğunluk 1 - hiç boyanmamış olguyu göstermektedir. **B- yoğunluk 1**- zorla seçilebilen bir boyanma yoğunluğu mevcut. **C- yoğunluk 2**- ne 3 kadar yoğun ne de 1 kadar az boyanmayı temsil etmektedir. **D- yoğunluk 3**-şiddetli boyanmayı göstermektedir.



Şekil 3.3. Yaygınlık değerlendirmesi

A- yaygınlık 1 - hücrelerin %0-5'i arası yaygınlık. **B- yaygınlık 2**- hücrelerin %5-25'i arası yaygınlık. **C- yaygınlık 3**- hücrelerin %25-50'i arası yaygınlık.

C- yaygınlık 4- hücrelerin %50-75'i arası yaygınlık. **D- yaygınlık 5**- hücrelerin %75-100'ü arası yaygınlığı göstermektedir.

4. BULGULAR

4.1. Klinik ve Makroskopik Bulgular:

Çalışmaya dahil edilen 76 olgunun 30'u primer, 46'sı metastatik müsinöz tümördür. Vakaların ortalama yaşları 47 olup serömüsinöz borderline tümörlerde yaş ortalaması 30.5' dir. Çalışmaya alınan hastaların yaş, tümör çapı ve lateraliteleri ile ilgili bilgileri Tablo 4.1'de verilmiştir. Seromüsinöz tümörler diğer primer müsinöz tümörlere göre daha küçük yaşta izlenmektedir ($p=0,02$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber diğer primer tümörlere göre daha sık bilateral oldukları ve tümör çaplarının daha küçük olduğu dikkati çekmiştir ($p>0,05$).

Primer intestinal tip kanserlerde ortalama tümör çapı 15,6 cm iken metastatik tümörlerde ortalama 9 cm'dir (Tablo 4.1). Vakalardan 35 tanesi unilateral , 41 tanesi bilateraldir. Metastatik tümörlerin %82'si bilateral iken primer intestinal tip borderline ve kanserlerde bilateralite sırasıyla %0 ve %14'dür (Tablo 4.1). Sadece 2 olguda endometrium adenokarsinomu saptanırken diğer hastaların endometriumlarında lezyon görülmemiştir. 14 vakada metastatik lenf nodu izlenmiş olup tümü metastatik müsinöz tümörler grubuna aittir.

Primer müsinöz over tümörü olgularından 27 tanesi FIGO evre 1 (25 tanesi evre 1A) 3 tanesi FIGO evre 2'dir.

Tablo 4.1. Metastatik, BOT-SM (Borderline seromüsinöz), BOT-M (Borderline intestinal) , CA (primer intestinal tip adenokarsinom) tanılarına göre sayı, yaş (minimum maksimum ve ortalama değerleri), sağ ve sol over çapı (minimum maksimum ve ortalama değerleri) ve bilateral olan tümör sayı ve yüzdeleri tabloda gösterilmiştir.

Klinik Özellik	Olgu Sayısı %	Yaş	Over Çapı	Bilateralite
Metastaz	46 (%60,6)	Ort: 48 Max: 92 Min: 21	Ort: 9 Max: 25 Min: 2	38 (%82,6)
BOT-SM	8 (%10,5)	Ort: 30,5 Max: 48 Min: 22	Ort: 11,42 Max: 20 Min: 5	2 (%25)
BOT-M	15 (%19,7)	Ort: 55 Max: 87 Min: 21	Ort: 17 Max: 28 Min: 6	0 (%)
CA	7 (%9,2)	Ort: 52 Max: 65 Min: 40	Ort: 15,6 Max: 22 Min: 9	1 (%14)
Toplam	76(%100)	-	-	41 (%100)

46 metastatik müsinöz adenokarsinomun 36 tanesinde metastatik orijin patoloji raporu ile teyit edilmiş vakalardan oluşmaktadır (13 vaka appendiks ve 13 vakada kolon primeri saptanmıştır) (Diğerleri için Tablo 4.2'ye bakınız). 46 tane metastatik müsinöz adenokarsinom olgusunun 38 tanesi bilateraldi. Unilateral olan 8 vakanın 6 tanesinin morfolojik olarak metastaz tanısını teyit edilen biyopsisi mevcut iken 2 tanesinin tanı teyidi yoktur. Bu iki vaka primeri bilinmeyen metastatik tümör olarak değerlendirilmiştir. Olgulardan ikisinin de multi alan tutulumu mevcuttur. Olgulardan bir tanesi yaklaşık 1,5 yıl sonra kaybedildi. Diğer olgu morfolojik olarak appendiks'i anımsatmakta ancak appendektomi materyaline veya raporuna ulaşamamıştır.

Tablo 4.2. Metastaz orijinine, tümörün lateralitesine ve metastatik lenf nodlarına göre olguların sayısal ve yüzde dağılımları gösterilmiştir.

Metastazın Orijini	Sayı	Bilateral Olanlarının Sayısı ve Yüzdesi	Malign Lenf Nodu Sayısı ve Yüzdesi
Mide	6	6 (%100)	1 (%16,67)
Kolon	13	10 (%76,92)	5 (%38,46)
İnce Barsak	1	1 (%100)	0 (%0)
Appendiks	13	11 (%84,61)	3 (%23,07)
Pankreas	2	2 (%100)	0 (%0)
Serviks	1	1 (%100)	0 (%0)
Primeri belli olmayan metastaz	10	8 (%80)	5 (%50)
Toplam	46	38 (%82,60)	14 (%30,43)

4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

PAX2, PAX8 ve CDX2 yoğunluğu (tablo 3.3), “skoru” (tablo 3.4) ve yaygınlığı (tablo 3.5) için elde edilen sonuçlar topluca verilmiştir. TMA hazırlanma ve boyanma sırasında yalnızca metastatik olgularda dökülme izlenmiştir. PAX2 için 2, PAX8 için 3, CDX2 için 4 olguda dökülme izlenmiştir. Tablo incelendiğinde, dikkat çekici noktalar aşağıda sıralanmıştır:

4.2.1. Metastatik müsinöz over tümörleri

Metastatik müsinöz tümör olgularının %80-90’ı PAX2 ve PAX8 ile yaygınlık, yoğunluk ve “skor” için “1” grubunda yer almaktadır. Buna karşın CDX2 ekspresyonu açısından metastatik tümör olgularının %65-75’i yaygınlık “5”, yoğunluk “3” ve “skor” “10-15” olan olgulardır.

4.2.2. Primer müsinöz over tümörleri

Seromüsinöz tümör olgularının (biri hariç) tümü PAX8 ile yaygın kuvvetli nükleer pozitif reaksiyon verirken; tümü CDX2 negatiftir.

Borderline intestinal müsinöz tümörlerin %80-90'ı PAX2 ve PAX8 ile yoğunluk ve yaygınlık için "1" ve "2" grubunda yer alırken, %60-70'i CDX2 ile yoğunluk ve yaygınlık için "1" ve "2" grubunda yer almıştır.

Primer müsinöz adenokarsinomların ise %85,7'si "10-15" arası "skorda" PAX2 eksprese etmektedirler.

4.2.3. PAX2, PAX8 ve CDX2'nin primer-metastaz intestinal-seromüsinöz ayırımındaki yeri

İstatistiksel analiz sonrası elde edilen p değerleri tablo 3.6'da gösterilmiştir. Buna göre primer ve metastatik over tümörünü ayırmada PAX2 yaygınlığı ve "skoru", PAX8 ve CDX2 yaygınlığı, yoğunluğu ve "skoru" istatistiksel olarak anlamlıdır (Bu anlamlılık yaygın PAX8 eksprese eden seromüsinöz grup çıkarıldığında da devam etmektedir). Ayrıca PAX8 ve CDX2'nin boyanma yaygınlığı, yoğunluğu ve skorunun (yaygınlık ve yoğunluk değerlerinin çarpımı) pozitif negatif prediktif değerleri hesaplanmıştır. PAX8 için yoğunluk yaygınlık ve "skor" sırasıyla 75, 68, 69, PAX2 için sırasıyla 65, 53,67, CDX2 için sırasıyla 85, 85, 82 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.3. Metastaz, borderline seromüsinöz, (BOT-SM), Borderline intestinal (BOT-M), primer intestinal tip adenokarsinom (CA) tanılarına göre PAX2, PAX8 ve CDX2 boyanma yoğunluğu skorları sayı ve yüzdeleri gösterilmiştir. 1: zorlukla seçilebilen yoğunlukta boyanma veya hiçbir hücre boyanmadı ise, 2: zorlukla seçilebilen boyanma ile kuvvetli nükleer boyanma arasındaki her türlü yoğunluk 3: kuvvetli nükleer boyanma

Over Tümör Tanısı	PAX2 YOĞUNLUĞU				PAX8 YOĞUNLUĞU				CDX2 YOĞUNLUĞU			
	1	2	3	TOPLAM	1	2	3	TOPLAM	1	2	3	TOPLAM
Metastaz	39 (%88,6)	4 (%9,1)	1 (%2,3)	44 (%100)	38 (%88,4)	1 (%2,3)	4 (%9,3)	43 (%100)	10 (%23,8)	1 (%2,4)	31 (%73,8)	42 (%100)
BOT-SM	6 (%75)	0 (%0)	2 (%25)	8 (%100)	1 (%12,5)	0 (%0)	7 (%87,5)	8 (%100)	8 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	8 (%100)
BOT-M	11 (%73,3)	4 (%26,7)	0 (%0)	15 (%100)	10 (%66,7)	4 (%26,7)	1 (%6,7)	15 (%100)	6 (%40,0)	5 (%33,3)	4 (%26,6)	15 (%100)
CA	5 (71,4)	0 (%0)	2 (%28,6)	7 (%100)	2 (%28,6)	3 (42,9)	2 (28,6)	7 (%100)	4 (57,1)	1 (14,3)	2 (%28,6)	7 (%100)

Tablo 4.4. Metastaz, borderline seromüsinöz, (BOT-SM), Borderline intestinal (BOT-M), primer intestinal tip adenokarsinom (CA) tanılarına göre PAX2, PAX8 ve CDX2 boyanma skorları vaka sayısı ve yüzdeleri gösterilmiştir. Skor yoğunluk ve yaygınlığın çarpımıdır. Tablonun daha çarpıcı olması bakımından 1, 2,3,4, ve 5 skoru, 6,7,8,9 ve 10 skoru ve 11, 12, 13, 14 ve 15 skorları birleştirilerek gösterilmiştir.

Over Tümör Tanısı	<u>PAX2 SKORU</u>				<u>PAX8 SKORU</u>				<u>CDX2 SKORU</u>			
	SKOR	1-5	6-10	11-15	TOPLAM	1-5	6-10	11-15	TOPLAM	1-5	6-10	11-15
Metastaz	40 (%91,2)	3 (%6,4)	1 (%2,4)	44 (%100)	38 (%86,3)	4 (%9,1)	2 (%4,6)	44 (%100)	10 (%23,2)	2 (%4,6)	30 (%68,2)	42 (%100)
BOT-SM	6 (%75)	0 (%0)	2 (%25)	8 (%100)	1 (%12,5)	0 (%0)	7 (%87,5)	8 (%100)	8 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	8 (%100)
BOT-M	12 (%80)	3 (%20)	0 (%0)	15 (%100)	10 (%66,7)	4 (%26,7)	1 (%6,7)	15 (%100)	6 (%40,0)	5 (%33,3)	4 (%26,7)	15 (%100)
CA	6 (%85,7)	0 (%0)	1 (%14,3)	7 (%100)	2 (%28,6)	4 (%57,1)	1 (14,3)	7 (%100)	4 (57,1)	1 (14,3)	2 (%28,6)	7 (%100)

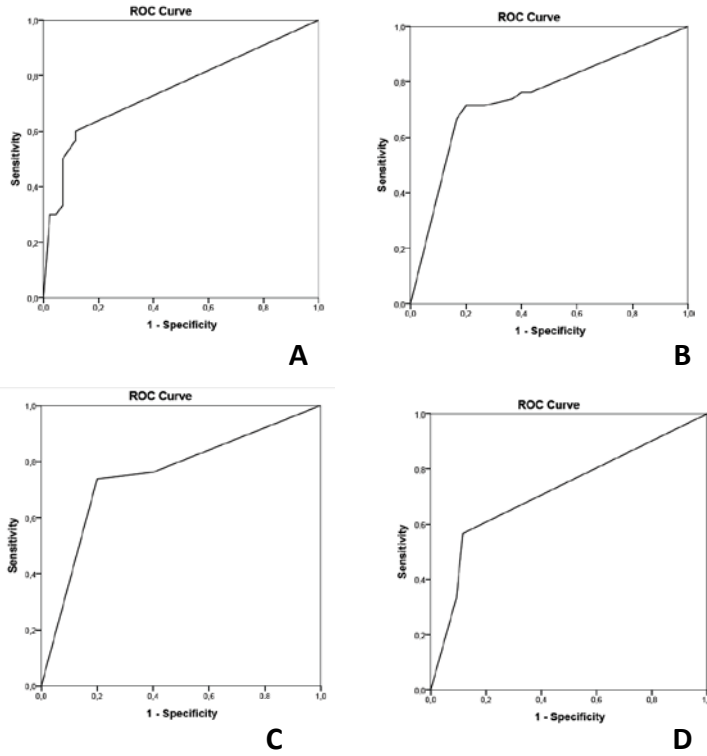
Tablo 4.5. Metastaz, borderline seromüsinöz, (BOT-SM), Borderline intestinal (BOT-M), primer intestinal tip adenokarsinom (CA) tanılarına göre PAX2, PAX8 ve CDX2 boyanma yaygınlığı skorları sayı ve yüzdeleri gösterilmiştir. 1: Hücrelerin %5'inden azı boyandı ise, 2: Hücrelerin %5 ile %25'i arası boyandı ise 3: Hücrelerin %25 ile %50'si arası boyandı ise, 4: Hücrelerin %50'si ile %75'i arası boyandı ise, 5: Hücrelerin %75'inden fazlası boyandı ise.

Over Tümör Tanısı	PAX2 YAYGINLIĞI						PAX8 YAYGINLIĞI						CDX2 YAYGINLIĞI						
	SKOR	1	2	3	4	5	TOPL.	1	2	3	4	5	TOPL.	1	2	3	4	5	TOPL.
MET	37 (%84,1)	2 (%4,5)	2 (%4,5)	1 (%2,3)	2 (%4,5)	44 (%100)	38 (%88,4)	2 (%4,7)	1 (%2,3)	0 (%0)	2 (%4,7)	43 (%100)	10 (%23,8)	1 (%2,4)	0 (%0)	3 (%7,1)	28 (%66,7)	42 (%100)	
BOT-SM	3 (%37,5)	2 (%25,5)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%37,5)	8 (%100)	1 (%12,5)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%87,5)	8 (%100)	8 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	8 (%87,5)	8 (%100)
BOT-M	6 (%40)	5 (%33,3)	2 (%13,3)	0 (%0)	2 (%13,3)	15 (%100)	9 (%60,0)	0 (%0)	2 (%13,3)	3 (%20)	1 (%6,7)	15 (%100)	6 (%40,0)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%26,7)	5 (%33,3)	15 (%100)	
CA	4 (%57,1)	2 (%28,6)	0 (%0)	0 (%0)	1 (14,3)	7 (%100)	2 (%28,6)	0 (%0)	2 (%28,6)	2 (%28,6)	1 (14,3)	7 (%100)	3 (42,9)	0 (%0)	2 (%28,6)	0 (%0)	2 (%28,6)	7 (%100)	

Tablo 4.6 Metastaz, borderline seromüsinöz, (BOT-SM), Borderline intestinal (BOT-M), primer intestinal tip adenokarsinom (CA) tanılarına göre PAX2, PAX8, CDX2 yoğunluk yaygınlık ve skora (yoğunluk ve yaygınlığın matematiksel çarpımı) göre p değerleri.

Over Tümör Tanısı Kıyaslaması	PAX2 yoğunluk p değeri	PAX2 yaygınlığı p değeri	PAX2 skoru p değeri	PAX8 yoğunluk p değeri	PAX8 yaygınlığı p değeri	PAX8 skoru p değeri	CDX2 yoğunluk p değeri	CDX2 yaygınlığı p değeri	CDX2 skoru p değeri
Tüm primer müsinöz tümörler X Metastaz	0,131	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000
BOT-SM X (BOT-M + CA)	Yetersiz sayı	0,475	0,629	0,000	0,001	0,001	0,007	0,013	0,013
(BOT-M + CA) X Metastaz	0,249	0,003	0,001	0,002	0,001	0,001	0,000	0,019	0,004

Çizilen ROC eğrilerinde (Şekil 4.1) PAX2 yaygınlığı primer ve metastazı ayırmada güvenilir bir test değil iken, PAX8 ve CDX2 yaygınlığı ve PAX2, PAX8, CDX2 skoru primer ve metastazı ayırmada güvenilirdir. PAX8 yaygınlığı ve skoru için eşik değer 1; CDX2 yaygınlığı için 2, skoru için ise 10 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.1. A- PAX8 skoruna B- CDX2 skoruna C- CDX2 yaygınlığına, D- PAX8 yaygınlığına ait ROC grafiklerini göstermektedir. Bu dört grafik de söz edilen testlerin primer ve metastazı ayırmada istatistiksel olarak güvenilir olduklarını göstermektedir.

PAX8 ve CDX2 yoğunluğu, yaygınlığı ve “skoru” seromüsinöz borderline tümörü intestinal tip diğer primer over tümörlerinden ayırmada istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.3. Uyumsuz olgular – PAX2 veya PAX8 eksprese eden metastatik müsinöz tümörler

Sonuçların istatistiksel olarak anlamlılığına ve genel eğilimin aksine bazı metastatik müsinöz tümörler PAX2 veya PAX8 eksprese etmektedirler. Tüm metastatik tümörler içerisinde 7 olgu PAX2 ve PAX8 ekspresyonu göstererek uyumsuzluk sergilemektedirler. Tümörlerin PAX2, PAX8 ve CDX2 için ayrı ayrı yoğunluk ve yaygınlık sonuçları tablo 4.7’de gösterilmiştir. Bu metastatik tümörlerin 3 tanesi appendiks, 1 tanesi kolon adenokarsinomu, 1 tanesi mide kökenli iken 2 tanesi de primeri bilinmeyen metastatik gruptandır.

Tablo 4-7. PAX2 veya PAX8 eksprese eden metastatik müsinöz tümörlerin tanılarına göre PAX2, PAX8, CDX2 yaygınlık ve yoğunlukları gösterilmiştir.

<u>Olgu No</u>	<u>Metastaz Orijini</u>	<u>PAX2 Yoğ.</u>	<u>PAX2 Yay.</u>	<u>PAX8 yoğ.</u>	<u>PAX8 Yay.</u>	<u>CDX2 Yoğ.</u>	<u>CDX2 Yay.</u>
1	Appendiks	2	5	2	5	1	1
2	Appendiks	1	1	3	3	3	2
3	Kolon	1	3	1	1	3	5
4	Primeri belli olmayan metastaz	3	5	3	5	3	5
5	Appendiks	1	2	3	2	3	5
6	Mide	2	3	dökülm e	dökülme	3	4
7	Primeri belli olmayan metastaz	2	4	1	1	1	1

Yaygınlık için: 1: Hücrelerin %5’inden azı boyandı ise, 2: Hücrelerin %5 ile %25’i arası boyandı ise 3: Hücrelerin %25 ile %50’si arası boyandı ise, 4: Hücrelerin %50’si ile %75’i arası boyandı ise, 5: Hücrelerin %75’inden fazlası boyandı ise.

Yoğunluk için: 1: zorlukla seçilebilen yoğunlukta boyanma veya hiçbir hücre boyanmadı ise, 2: zorlukla seçilebilen boyanma ile kuvvetli nükleer boyanma arasındaki her türlü yoğunluk 3: kuvvetli nükleer boyanma.

4.4. İntestinal tip müsinöz tümörlerde PAX8 heterojenitesi:

Seromüsinöz tümörlerdeki yaygın ve kuvvetli PAX8 ekspresyonununun (8 seromüsinöz tümörün 7 tanesinde) dökümante edilmesinden sonra tüm intestinal müsinöz tümörler yeniden incelendi. Tümörlerin PAX8 ve CDX2 boyanma yaygınlık ve yoğunlukları tablo 4.8’de gösterilmiştir. Tabloya göre çalışmaya dahil edilen intestinal tip müsinöz tümörlerin 7 tanesi PAX8 ile daha fazla, 9 tanesi ise CDX2 ile daha fazla boyanma göstermektedir. 6 intestinal müsinöz tümörde ise herhangi

CDX2 veya PAX8 dominansını net olarak gösterecek bir boyanma yaygınlık ve yoğunluğu kaydedilmemiştir.

Tablo 4.8. İntestinal tip borderline ve intestinal tip adenokarsinom olgularında CDX2 ve PAX8 yoğunluk / yaygınlığı gösterilmiştir. Buna göre CDX2 veya PAX8'den hangisi ile dominans gösterdiği belirtilmiştir (Olgu CDX2 ağırlıklı boyanıyor ise CDX2 yazılmış; mavi ile işaretlenmiş, olgu PAX8 ağırlıklı boyanıyor ise PAX8 yazılmış; olgu pembe ile işaretlenmiştir. Şayet olgu, CDX2 veya PAX8 yönünde bir boyanma ağırlığı göstermiyor ise “yok” olarak ifade edilmiş; sarı ile işaretlenmiştir).

Olgu No	Tanı	PAX8 intensitesi	PAX8 yaygınlığı	CDX2 intensitesi	CDX2 yaygınlığı	CDX2 PAX8 dengesi
1	Borderline	1	1	1	1	Yok
2	Borderline	1	1	3	4	CDX2
3	Borderline	2	4	1	1	PAX
4	Borderline	1	1	2	4	CDX2
5	Borderline	3	5	2	4	Yok
6	Borderline	1	1	1	1	Yok
7	Borderline	1	1	2	5	CDX2
8	Borderline	2	4	3	5	Yok
9	Borderline	2	3	1	1	PAX
10	Borderline	1	1	3	5	CDX2
11	Borderline	1	3	1	1	PAX
12	Borderline	1	1	2	5	CDX2
13	Borderline	1	1	3	5	CDX2
14	Borderline	2	4	1	1	PAX
15	Borderline	1	1	2	4	CDX2
16	Kanser	2	4	1	3	Yok
17	Kanser	3	5	1	1	PAX
18	Kanser	3	3	3	5	Yok
19	Kanser	1	1	3	5	CDX2
20	Kanser	1	1	2	3	CDX2
21	Kanser	2	3	1	1	PAX
22	Kanser	3	5	1	1	PAX
23	Kanser	2	4	1	1	PAX

Yoğunluk için: 1: zorlukla seçilebilen yoğunlukta boyanma veya hiçbir hücre boyanmadı ise, 2: zorlukla seçilebilen boyanma ile kuvvetli nükleer boyanma arasındaki her türlü yoğunluk 3: kuvvetli nükleer boyanma

Yaygınlık için: 1: Hücrelerin %5'inden azı boyandı ise, 2: Hücrelerin %5 ile %25'i arası boyandı ise 3: Hücrelerin %25 ile %50'si arası boyandı ise, 4: Hücrelerin %50'si ile %75'i arası boyandı ise, 5: Hücrelerin %75'inden fazlası boyandı ise.

5.TARTIŞMA

19. yüzyılda overin epitelyal tümörlerinin ilk sınıflamasının yapılmasından günümüze, özellikle de seröz tümörlerle ilgili çok yol kat edilmiş; seröz tümör patogeneziyle ilgili ciddi değişiklikler yapılmıştır. Geline yer itibariyle overin epitelyal tümörü diye bir antitenin olmadığı; kökeninin seröz tümörler için tuba epiteli, endometrioid ve şeffaf hücreli tümörler için endometriozis, müsinöz tümörler için -bir ihtimal- tubaperitoneal bileşkedeki transisyonel metaplazi olduğunu söylemektedir⁷. Hatta overin homolog organı olan testiste epitelyal “testis” tümörünün olmaması erkekte endometriozis ve tuba uterinanın olmaması ile açıklanmaktadır⁷.

Müsinöz over tümörlerine baktığımızda, gastrointestinal tip epitel içeren over tümörlerinin patogenezi bugün hala gizemini korumaktadır. Ayrıca tümörün overin başka primer tümörleri ile birlikteliği (Brenner, teratom, heterolog eleman içeren sertoli leydig hücreli tümör gibi), overe metastaz yaptığında primer over tümörünü çok iyi taklit ediyor oluşu nedeniyle tanı güçlüğü yaratması, konuyu araştırmacıların yoğun ilgisiyle karşı karşıya bırakmıştır. Dr. Ephraim McDowell’ın ilk müsinöz tümör eksizyonundan²⁰ bu güne patogenezi ve ayırıcı tanı adına ciddi yollar kat edilmiştir. Önceden tüm epitelyal tümörlerin %10’u olarak bilinen müsinöz adenokarsinomun, raporlanan çoğu vakanın başka bir organ tümörünün overe metastazı olduğunun kanıtlanmasıyla, overin oldukça ender bir tümörü (günümüz istatistikleriyle tüm over tümörlerinin %3’ü) olduğu ortaya konmuştur²⁴.

Tanı güçlüğüne aşmak için, metastatik-primer müsinöz tümör ayırımını yapabilmek için er gün yeni belirleyiciler ortaya çıkmıştır ancak bugün morfolojik, klinik ve radyolojik verilerin bir arada değerlendirilmesi ile primer metastatik ayırımının mümkün olabileceği gösterilmiştir³⁷. Son çalışmalarda PAX2 ve PAX8 gen ürünlerinin immünohistokimyasal kullanımının pek çok organda metastazın kökenini araştırmak için kullanışlı belirleyiciler olduğu ifade edilmektedir. Örneğin PAX8 pozitif tümörleri (böbrek, müsinöz tümörler hariç primer ya da metastatik müllerien sistem tümörleri, timus, tiroid) PAX8 negatif tümörlerden (adrenal, meme, gastrointestinal sistem, akciğer, prostat) ayırmada oldukça kullanışlıdır^{2, 21,}

⁴⁷. Hatta seröz over adenokarsinomlarının meme adenokarsinomlarından ya da mezotelyoma'dan ayrımı için rutin pratiğe girmiş bir belirleyicidir ^{2, 3}. Ancak literatürde müsinöz over tümörleri için sınırlı sayıda olguda PAX2 veya PAX8 ekspresyonu çalışılmıştır (tablo 2.2 ve 2.3). Ancak bu çalışmaların hiçbirisi primer metastaz ayırımına yönelmemiştir.

Çalışmamızda seçilen olguların %78'inin, patoloji raporu ile kanıtlanmış primer biyopsi tanısının bulunması çalışmanın gücünü arttırmaktadır. Müsinöz tümörlerde primer ya da metastaz kararı verirken patoloğu rahatlatacak en önemli şey morfolojik olarak birbirine benzer primer tümörünün varlığı olduğundan, çoğu vakanın primer biyopsisinin bulunması güvenilirlik açısından önemlidir. Çalışmamızın sonuçlarına baktığımızda metastatik olguların çoğu (%80-90'ı) PAX2 ve PAX8 ile reaksiyon vermezken, büyük kısmı(%65-75'i) CDX2 ile yaygın ve kuvvetli reaksiyon vermektedir. Sonuçlar istatistiksel olarak da anlamlıdır (Tablo 4.6). Testin güvenilirliğini ölçmek için ROC eğrileri çizilmiş, PAX2 yaygınlığı primer ve metastatik müsinöz tümörü ayırmada güvenilir bulunmamıştır. Buna karşın CDX2 ve PAX8 güvenilirlerdir. Aynı test ile PAX8 hem yaygınlık hem de "skor" için 1, CDX2 yaygınlığı için ve CDX2 "skoru" için 10 eşik değerleri elde edilmiştir. Bu sonuçları elde etmek için kullanılan yöntem TMA olduğundan elde edilen eşik değerler günlük pratikte çok kullanışlı olmayabilir. Bu eşik değerlerin rutin pratikte kullanılabilir olması için tam yüzey kesitlerde araştırılması uygun olur.

Çalışmada her ne kadar PAX8 ve CDX2'nin boyanma yaygınlığı, yoğunluğu ve "skorunun" (yaygınlık ve yoğunluk değerlerinin çarpımı) pozitif/negatif prediktif değerleri birbirine çok yakın bulunsa da (PAX8 için sırasıyla 75, 68, 69, CDX2 için sırasıyla 85, 85, 82) rutin kullanımda hem boyanma yaygınlığı hem de boyanma yoğunluğunu bir arada değerlendirilmesi daha doğru sonuçları ortaya çıkarabilir.

Ayrıca müsinöz tümörlerle ilgili merak uyandırıcı bir başka konu ise "seromüsinöz tip" müsinöz tümör grubudur. Bu grubun intestinal tip müsinöz tümörlerden farklı ve endometriozis ilişkili tümör grubundan olduğu ve ARID1 gen mutasyonu gösterdikleri saptanmıştır^{26, 27, 51}. Ayrıca ender tümörler olduğunu, tüm borderline tümörlerin %15 ini oluşturduğu, diğer primer müsinöz tümörlere kıyasla

erken yaşta görüldüğü, daha sık bilateral olma eğiliminde⁵² olduğu temel kitaplara girmiş bilgilerdir. Bizim vaka serimizde ise seromüsinöz borderline tümörler tüm borderline müsinöz tümör olgularının %34,7'sini oluşturmaktadır; beklenenin neredeyse iki mislinden fazla sayıdadır. Farklı popülasyonlarda değişim gösterip göstermediği araştırılmalıdır. Bilateral olma yönünden diğer primer tümörlere oranla anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatürle çelişmeyecek şekilde diğer primer tümörlerden daha erken yaşta ortaya çıktığı istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Literatürde müsinöz tümör ve PAX ekspresyonu ile ilgili çalışmaların (tablo 2.2 ve 2.3) hiçbirisinde müsinöz tümörün intestinal veya seromüsinöz tipte oluşuna göre ekspresyon farklılıkları ortaya konmamıştır. Kimse PAX2 veya PAX8 ekspresyonlarına göre patogenetik bir mekanizma ortaya atmak için çabalamamıştır. Çalışmanın sonuçlarında seromüsinöz tümörde CDX2 ekspresyonu olmadığı, olguların (1 tanesi hariç) tümünün PAX8'i diffüz kuvvetli pozitif olduğu ortaya konmuştur. Yani seromüsinöz tümörler PAX8 ve CDX2 ile diğer primer müsinöz tümörlerden farklı bir boyanma paterni göstermektedirler (p= 0,000-0,013). Tıpkı pelvik seröz tümörler gibi yaygın ve yoğun müllerien belirleyici olan PAX8 eksprese etmektedirler.

İntestinal tip müsinöz tümörlerin ise seromüsinöz tümörler kadar homojen olmadıklarını görüyoruz. Yani bir kısmı (8 adet) yaygın ve kuvvetli PAX8 eksprese etmekte iken, bir kısmı (9 adet) yaygın ve kuvvetli CDX2 eksprese etmektedirler. Bazı intestinal müsinöz tümörlerde ise ne CDX2 ne de PAX8 dominansı seçilebilmektedir (6 adet) (Tablo 4.8). Bu da aslında intestinal tip müsinöz tümörlerin heterojen bir grup tümör olduğunu düşündürmektedir. Seromüsinöz tümörlerin diğer primer tümörlerden farklı bir yoldan geliştiği bilindiğine göre, belki de bulgularımız, intestinal tip müsinöz tümörlerin bir kısmının tıpkı seromüsinöz tümörler, hatta seröz tümörler gibi müllerien kökenli olabileceğine, bir kısmının, tıpkı kolon tümörleri gibi gelişebileceğine (FAP veya Lynch gibi), bir kısmının ise bambaşka bir yoldan ya da birden fazla yollardan gelişiyor olabileceğine işaret ediyor olabilir.

Çalışmaya yalnızca 76 olgu dahil edilmiş olması ve immünohistokimyanın TMA bloklarına uygulanışı çalışmanın kısıtlayıcı noktalarıdır. TMA için doku seçimi yapılırken her ne kadar bağımsız noktalar seçilmeye çabalansa da bu teknikle yaygınlık bilgisi vermek çok gerçekçi olmayabilir. Ayrıca yoğunluk değerlendirmesinde de dokuların fiksasyon sürelerindeki heterojenite, sonuçların gerçekliğini etkileyebilecektir. Buna karşın çalışma primer ve metastatik tümörü ayırmakla ilgili umut vadettiğinden ve seromüsinöz borderline tümörlerdeki yaygın ve kuvvetli PAX8 ekspresyonunu açığa çıkardığından, patogenezele ilgili de bir yol açmış olabileceğinden ilginçtir. Bulgular sonra yapılabilecek tam kesitli çalışmalara öncü olma niteliği taşımaktadır. Çalışmamız bu güne kadar kullanılmamış, klasikleşmiş -CK7 ve CK20 gibi- belirleyicilerle karşılaştırmalı yapılabilecek geniş serili çalışmaların ön çalışması olarak değerlendirilebilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. PAX2 ve özellikle PAX8 metastatik müsinöz tümörü primer müsinöz tümörden ayırmada kullanışlıdır.
2. Panele CDX2'nin eklenmesi sonuçların güvenilirliğini artıracaktır.
3. Seromüsinöz tipte tümörler hiç CDX2 eksprese etmezken, birisi hariç tümü tıpkı seröz tümörler gibi PAX8 ile diffüz kuvvetli pozitifdir.
4. İntestinal tipte tümörlerin bir kısmı CDX2 dominant (kolon gibi), bir kısmı PAX8 dominant (seröz tümörler gibi) boyanırken; bir kısmı ise ne PAX8, ne de CDX2 baskın boyanma göstermektedir.
5. Bundan sonra PAX8 ve CDX2 ile yapılacak tam yüzey çalışmalarda bu belirleyiciler için eşik değerler ortaya atılabilir ya da konvansiyonel olarak kullanılan CK7 veya CK20 gibi belirleyicilerle kıyaslamalar ile rutin pratiğe dahil edilebilir.
6. İntestinal müsinöz tümörlerin olası farklı patogenezi ileri immünohistokimyasal ve moleküler çalışmalarla aydınlatılabilir.

KAYNAKLAR

1. Zhai QJ, Ozcan A, Hamilton C, et al. PAX-2 expression in non-neoplastic, primary neoplastic, and metastatic neoplastic tissue: A comprehensive immunohistochemical study. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM / official publication of the Society for Applied Immunohistochemistry* 2010; **18**(4): 323-32.
2. Ozcan A, Shen SS, Hamilton C, et al. PAX8 expression in non-neoplastic tissues, primary tumors, and metastatic tumors: a comprehensive immunohistochemical study. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2011; **24**(6): 751-64.
3. Ozcan A, Liles N, Coffey D, Shen SS, Truong LD. PAX2 and PAX8 expression in primary and metastatic mullerian epithelial tumors: a comprehensive comparison. *The American journal of surgical pathology* 2011; **35**(12): 1837-47.
4. Gokden N, Gokden M, Phan DC, McKenney JK. The utility of PAX-2 in distinguishing metastatic clear cell renal cell carcinoma from its morphologic mimics: an immunohistochemical study with comparison to renal cell carcinoma marker. *The American journal of surgical pathology* 2008; **32**(10): 1462-7.
5. Sangoi AR, Karamchandani J, Kim J, Pai RK, McKenney JK. The use of immunohistochemistry in the diagnosis of metastatic clear cell renal cell carcinoma: a review of PAX-8, PAX-2, hKIM-1, RCCma, and CD10. *Advances in anatomic pathology* 2010; **17**(6): 377-93.
6. Quick CM, Gokden N, Sangoi AR, Brooks JD, McKenney JK. The distribution of PAX-2 immunoreactivity in the prostate gland, seminal vesicle, and ejaculatory duct: comparison with prostatic adenocarcinoma and discussion of prostatic zonal embryogenesis. *Human pathology* 2010; **41**(8): 1145-9.
7. Kurman RJ, Shih le M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *The American journal of surgical pathology* 2010; **34**(3): 433-43.

8. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians* 2013; **63**(1): 11-30.
9. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=792> - WOMEN.
10. Alphas HH, Zahurak ML, Bristow RE, Diaz-Montes TP. Predictors of surgical outcome and survival among elderly women diagnosed with ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecologic oncology* 2006; **103**(3): 1048-53.
11. Tetsche MS, Dethlefsen C, Pedersen L, Sorensen HT, Norgaard M. The impact of comorbidity and stage on ovarian cancer mortality: a nationwide Danish cohort study. *BMC cancer* 2008; **8**: 31.
12. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; **371**(9609): 303-14.
13. Ness RB, Modugno F. Endometriosis as a model for inflammation-hormone interactions in ovarian and breast cancers. *European journal of cancer* 2006; **42**(6): 691-703.
14. Seidman JD. The presence of mucosal iron in the fallopian tube supports the "incessant menstruation hypothesis" for ovarian carcinoma. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2013; **32**(5): 454-8.
15. Colgan TJ. Challenges in the early diagnosis and staging of Fallopian-tube carcinomas associated with BRCA mutations. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2003; **22**(2): 109-20.
16. Piek JM, Kenemans P, Verheijen RH. Intraperitoneal serous adenocarcinoma: a critical appraisal of three hypotheses on its cause. *American journal of obstetrics and gynecology* 2004; **191**(3): 718-32.

17. Salvador S, Gilks B, Kobel M, Huntsman D, Rosen B, Miller D. The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2009; **19**(1): 58-64.
18. Prat J, Ribe A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Human pathology* 2005; **36**(8): 861-70.
19. Russo A, Calo V, Bruno L, Rizzo S, Bazan V, Di Fede G. Hereditary ovarian cancer. *Critical reviews in oncology/hematology* 2009; **69**(1): 28-44.
20. Hart WR. Mucinous tumors of the ovary: a review. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2005; **24**(1): 4-25.
21. Pickel H, Tamussino K. History of Gynecological Pathology: XIV. Hermann Johannes Pfannenstiel. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2003; **22**(3): 310-4.
22. Ronnett BM, Kajdacsy-Balla A, Gilks CB, et al. Mucinous borderline ovarian tumors: points of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria, and behavior. *Human pathology* 2004; **35**(8): 949-60.
23. Carr NJ, Finch J, Ilesley IC, et al. Pathology and prognosis in pseudomyxoma peritonei: a review of 274 cases. *Journal of clinical pathology* 2012; **65**(10): 919-23.
24. Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *The American journal of surgical pathology* 2003; **27**(7): 985-93.
25. Jones JM, Cui XS, Medina D, Donehower LA. Heterozygosity of p21WAF1/CIP1 enhances tumor cell proliferation and cyclin D1-associated kinase activity in a murine mammary cancer model. *Cell growth & differentiation : the molecular*

- biology journal of the American Association for Cancer Research* 1999; **10**(4): 213-22.
26. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *The New England journal of medicine* 2010; **363**(16): 1532-43.
 27. Wu CH, Mao TL, Vang R, et al. Endocervical-type mucinous borderline tumors are related to endometrioid tumors based on mutation and loss of expression of ARID1A. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2012; **31**(4): 297-303.
 28. Okada S, Ohaki Y, Ogura J, Ishihara M, Kawamura T, Kumazaki T. Computed tomography and magnetic resonance imaging findings in cases of dermoid cyst coexisting with surface epithelial tumors in the same ovary. *Journal of computer assisted tomography* 2004; **28**(2): 169-73.
 29. Ueda G, Sawada M, Ogawa H, Tanizawa O, Tsujimoto M. Immunohistochemical study of cytokeratin 7 for the differential diagnosis of adenocarcinomas in the ovary. *Gynecologic oncology* 1993; **51**(2): 219-23.
 30. Vang R, Gown AM, Zhao C, et al. Ovarian mucinous tumors associated with mature cystic teratomas: morphologic and immunohistochemical analysis identifies a subset of potential teratomatous origin that shares features of lower gastrointestinal tract mucinous tumors more commonly encountered as secondary tumors in the ovary. *The American journal of surgical pathology* 2007; **31**(6): 854-69.
 31. McKenney JK, Soslow RA, Longacre TA. Ovarian mature teratomas with mucinous epithelial neoplasms: morphologic heterogeneity and association with pseudomyxoma peritonei. *The American journal of surgical pathology* 2008; **32**(5): 645-55.
 32. Seidman JD, Khedmati F. Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Brenner) neoplasms and their relationship with Walthard cell nests: a study of 120 tumors. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2008; **132**(11): 1753-60.

33. Cuatrecasas M, Villanueva A, Matias-Guiu X, Prat J. K-ras mutations in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic and molecular study of 95 cases. *Cancer* 1997; **79**(8): 1581-6.
34. Heinzelmann-Schwarz VA, Gardiner-Garden M, Henshall SM, et al. A distinct molecular profile associated with mucinous epithelial ovarian cancer. *British journal of cancer* 2006; **94**(6): 904-13.
35. Morice P, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *The lancet oncology* 2012; **13**(3): e103-15.
36. Tabrizi AD, Kalloger SE, Kobel M, et al. Primary ovarian mucinous carcinoma of intestinal type: significance of pattern of invasion and immunohistochemical expression profile in a series of 31 cases. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2010; **29**(2): 99-107.
37. Pinto PB, Derchain SF, Andrade LA. Metastatic mucinous carcinomas in the ovary: a practical approach to diagnosis related to gross aspects and to immunohistochemical evaluation. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2012; **31**(4): 313-8.
38. Chi N, Epstein JA. Getting your Pax straight: Pax proteins in development and disease. *Trends in genetics : TIG* 2002; **18**(1): 41-7.
39. Maulbecker CC, Gruss P. The oncogenic potential of Pax genes. *The EMBO journal* 1993; **12**(6): 2361-7.
40. Bouchard M, Souabni A, Mandler M, Neubuser A, Busslinger M. Nephric lineage specification by Pax2 and Pax8. *Genes & development* 2002; **16**(22): 2958-70.
41. Bouchard M. Transcriptional control of kidney development. *Differentiation; research in biological diversity* 2004; **72**(7): 295-306.
42. Nikiforova MN, Biddinger PW, Caudill CM, Kroll TG, Nikiforov YE. PAX8-PPARGgamma rearrangement in thyroid tumors: RT-PCR and

- immunohistochemical analyses. *The American journal of surgical pathology* 2002; **26**(8): 1016-23.
43. Castro P, Rebocho AP, Soares RJ, et al. PAX8-PPARgamma rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006; **91**(1): 213-20.
 44. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/stainspax8.html>.
 45. Kobel M, Kalloger SE, Boyd N, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PLoS medicine* 2008; **5**(12): e232.
 46. Nonaka D, Chiriboga L, Soslow RA. Expression of pax8 as a useful marker in distinguishing ovarian carcinomas from mammary carcinomas. *The American journal of surgical pathology* 2008; **32**(10): 1566-71.
 47. Laury AR, Perets R, Piao H, et al. A comprehensive analysis of PAX8 expression in human epithelial tumors. *The American journal of surgical pathology* 2011; **35**(6): 816-26.
 48. Chu PG, Chung L, Weiss LM, Lau SK. Determining the site of origin of mucinous adenocarcinoma: an immunohistochemical study of 175 cases. *The American journal of surgical pathology* 2011; **35**(12): 1830-6.
 49. Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, Gown AM. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *The American journal of surgical pathology* 2003; **27**(3): 303-10.
 50. http://www.leicabiosystems.com/fileadmin/downloads/Leica_BOND-MAX/Brochures/95.10799_Rev_B_leica_BOND-MAX_brochure_ROW.pdf.
Annual report / Wellcome Institute for the History of Medicine. London, England: Wellcome Institute for the History of Medicine.
 51. Maeda D, Shih Ie M. Pathogenesis and the role of ARID1A mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms. *Advances in anatomic pathology* 2013; **20**(1): 45-52.
 52. Blaustein A, Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract. 6th ed. New York, NY: Springer; 2011.

EK (ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN OLGULARIN DOSYA NUMARALARI)

2765744	
1567133	3197071
2790092	3200792
626110	3211991
2755884	1716881
2903152	3222430
2904676	3226460
1055097	3226057
2539109	2539933
2906735	3241974
2907560	3241150
497468	972209
731445	3260966
2919187	3268487
2938712	346439
712143	3302586
2949358	2942648
308633	3307413
2977499	3304733
2905170	1957546
2981824	3233384
2990899	2758511
3102908	3434635
2959405	3419055
2986973	3505649
3115408	3505750
2976668	3520725
3129352	3475813
3137033	3484117
3137437	3491207
641955	3598892
3151491	3474449
3151485	3710135
40923	3409221
3158991	3706364
494996	3384603
2396594	3829955
3168116	3801693
3175099	3801652
3183494	3796200