



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

**OVERİN YÜZEY EPİTELİ MALİGN TÜMÖRLERİNDE
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER KULLANILARAK
PROGNOZUN BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinan NAZLIM

KAYSERİ-2014



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

**OVERİN YÜZEY EPİTELİ MALİGN TÜMÖRLERİNDE
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER KULLANILARAK
PROGNOZUN BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinan NAZLIM

**Danışman
Prof. Dr. Figen ÖZTÜRK**

KAYSERİ-2014

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, her zaman destek olduğunu hissettiren, bu sayede, aslında zor bir süreç olan asistanlığımı kolaylaştıran saygıdeğer hocalarıma, başta Patoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turhan OKTEN, tez danışmanım Prof.Dr. Figen ÖZTÜRK, değerli hocalarım Prof. Dr. Tahir Ercan PATIROĞLU, Prof. Dr. Süleyman Balkanlı, Prof. Dr. Olgun KONTAŞ, Prof.Dr. Işın SOYUER, Prof. Dr. Özlem CANÖZ, Doç. Dr. Hülya AKGÜN ve Doç. Dr.Kemal DENİZ' e,

Asistanlık sürecini paylaştığım, dostluk ve arkadaşlıklarını unutamayacağım Sıraç ERTEN, Serdal S. ÖZCAN, Leymune YILMAZ, Gülşah ÇUBUKÇU, Ş.Seçil KARABULUT ve Özlem SEÇİLMİŞ'e, benden önce uzman olan değerli arkadaşlarım Ganime ÇOBAN, Ebru AKAY, Fatoş TEKELİOĞLU ve Melike ORDU'ya ve yıllardır birlikte çalıştığımız patoloji çalışanlarına,

Her zaman yanımda ve daimesteğini hissettiğim, bu zorlu süreçte sabrına hayran kaldığım ve çok sevdiğim sevgili eşime, umut kaynağım birtanecik oğlum Ömer Faruk'a, şimdiden varlığını hissettiren küçük kızıma ve benden dualarını esirgemeyen aileme

sonsuz teşekkürler...

Sinan Nazım,

Şubat 2014, KAYSER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLOLAR LİSTESİ.....	vi
GRAFİK, ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EMBRİYOLOJİ	3
2.2. ANATOMİ	4
2.3. HİSTOLOJİ	6
2.4. OVER KANSERİ.....	8
2.4.1. Epidemiyoloji.....	8
2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	9
2.4.2.1. Yaş	9
2.4.2.2. Reprodüktif Faktörler.....	9
2.4.2.3. Ovulasyon ve Hormonal Faktörler.....	10
2.4.2.4. İnflamasyon.....	10
2.4.2.5. Aile Hikayesi.....	10
2.4.2.6. Diğer Risk Faktörleri	11
2.4.3. Morfolojik ve Moleküler Patogenez	11
2.4.4. Varsayılan Histopatolojik Prekürsör Lezyonlar	12
2.4.4.1. Yüzey Epitelyal Displazi.....	12
2.4.4.2. Yüzey Epitelyal İnklüzyon.....	12
2.4.4.3. Endometriozis	13

2.4.4.4. Benign ve Atipik Proliferatif Neoplazmalar	14
2.4.4.5. Seröz Tubal İntraepitelyal Karsinom (STIC).....	15
2.5. OVER YÜZEY EPİTELYAL - STROMAL TÜMÖRLERİ	16
2.5.1. Seröz Tümörler	17
2.5.1.1. Benign Seröz Tümörler	18
2.5.1.2. Seröz Borderine Tümör (Atipik Prolifere Seröz Tümör).....	19
2.5.1.3. Düşük Dereceli Seröz Karsinom (İnvaziv Mikropapiller Seröz Karsinom).....	20
2.5.1.4. Yüksek Dereceli Seröz Karsinom (YDSK).....	21
2.6. Seröz Karsinomlarda Prognostik Faktörler	22
2.6.1. Evre	22
2.6.2. Histolojik Derece ve Hücre Tipi	23
2.6.3. Yaş	25
2.6.4. Peritoneal Sıvı Sitolojisi	25
2.6.5. Serum CA-125 Seviyesi.....	25
2.6.6. Rezidü Tümör Volümü	26
2.6.7. DNA Ploidy	26
2.6.8. Tümör Biyolojisi İle İlgili Belirteçler	26
2.6.8.1. P53	26
2.6.8.2. Growth Diferansiasyon Faktör-15 (GDF-15).....	27
2.6.8.3. Mammalian Target Of Rapamycin (mTOR).....	28
2.6.8.4. eIF4E Binding Protein 1 (4EBP1).....	28
2.6.9. Anti-Müllerian Hormon Tip 2 Reseptörü (AMHR2)	29
3. MATERYAL VE METOD	31
3.1. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA	32
4. BULGULAR	35
4.1. GENEL BULGULAR	35
4.2. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR	40

5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR	65
KAYNAKLAR	67
TEZ ONAY SAYFASI	78

KISALTMALAR

AMHR2	: Anti-müllerian hormon tip 2 reseptörü
ark.	: Arkadaşları
BST	: Borderline seröz tümör
DDSK	: Düşük dereceli seröz karsinom
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
eIF4EBP1	: Ökaryotik translasyon başlama faktörü 4E binding protein
FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics
GDF-15	: Growth diferansiyasyon faktör-15
GSK	: Genel sağ kalım
H&E	: Hematoksilen eozin
HNPCC	: Herediter non polipozis kolorektal kanser
HSK	: Hastalıksız sağ kalım
MDACC	: MD Anderson Kanser Merkezi
mTOR	: Mammalian target of rapamycin
PI3K	: Fosfoinozitol-3 kinaz
SPSS	: Scientific Package for Social Sciences
STIC	: Seröz tubal intraepitelyal karsinom
TGF-β	: Transforming growth faktör- β
WT1	: Wilm's tümör geni-1
YDSK	: Yüksek dereceli seröz karsinom

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1.	DSÖ 2004 Over Yüzey Epiteli-Stromal Tümörleri sınıflaması.....	16
Tablo 2.	Over tümörlerinin raporlanmasında TNM ve FIGO evreleme sistemi	22
Tablo 3.	Silverberg grubunun teklif ettiği over seröz karsinomlarda üçlü histolojik dereceleme sistemi.	24
Tablo 4.	Kullanılan primer antikor ve dilüsyon miktarları.....	32
Tablo 5.	İmmünohistokimyasal boyamalar için kullanılan skora sistemi	34
Tablo 6.	Over seröz karsinom vakalarının klinikopatolojik özellikleri.....	39
Tablo 7.	İmmünohistokimyasal markerların sonuçları ile over seröz karsinom vakalarının klinikopatolojik parametrelerin karşılaştırılması (Pearson Chi-Square test/Fisher's exact test).	52
Tablo 8.	Univariate Kaplan-Meier (log rank) survival analizinde immünohistokimyasal markerların pozitif ve negatif sonuçlarının medyan GSK süreleri.....	53
Tablo 9.	Univariate Kaplan-Meier(log rank) survival analizinde immünohistokimyasal markerların pozitif ve negatif sonuçlarının medyan HSK süreleri.....	54
Tablo 10.	İmmünohistokimyasal markerların birbirleri arasındaki ilişkinin spearman korelasyon testiyle değerlendirilmesi.....	55

GRAFİK, ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

Grafik 1.	Farklı iki histolojik dereceleme sistemine göre p53 ekspresyon oranları ...	47
Grafik 2.	Erken ve ileri evrede p53 ekspresyon düzeyi.....	48
Grafik 3.	Farklı iki histolojik dereceleme sistemine göre 4ebp1 ekspresyon oranları	49
Grafik 4.	Erken ve ileri evrede 4ebp1 ekspresyon düzeyi.....	50
Grafik 5.	Erken ve ileri evrede mTOR ekspresyon düzeyi.....	51
Grafik 6.	Evre III seröz karsinomlarda 4ebp1 ekspresyonunun öngörülen genel sağ kalım oranının Univariate Kaplan-Meier survival analizi ile değerlendirilmesi.	54
Şekil 1.	Overin anatomik komşulukları ve lenfovasküler sistemi.	5
Şekil 2.	Normal over dokusunun histolojik görünümü.	6
Şekil 3.	Normal tubal epitelin overe transferi	13
Şekil 4.	İleri sürülen düşük dereceli endometrioid karsinom ve berrak hücreli karsinom gelişimi	14
Şekil 5.	Düşük derceli ve yüksek derceli seröz karsinom önerilen gelişim şekli.....	15
Şekil 5.	PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağının şematik görünümü ve mTOR'un downstream ve upstream etkileyicileri görülmekte.....	29
Resim 1.	Grade I seröz karsinom (x40, H&E).	36
Resim 2.	Grade II seröz karsinom (x40, H&E).	36
Resim 3.	Grade III seröz karsinom (x40, H&E).	37
Resim 4.	Seröz karsinom vakasında p53 antikoru ile negatif boyanma (x100, immünperoksidaz).....	40
Resim 5.	Seröz karsinom vakasında p53 antikoru ile nükleer zayıf pozitif boyanma (x100, immünperoksidaz).....	40
Resim 6.	Seröz karsinom vakasında p53 antikoru ile güçlü nükleer pozitif boyanma (x100, immünperoksidaz).....	41

Resim 7.	Seröz karsinom vakasında 4EBP1 antikoru ile negatif boyanma (x100, immünperoksidaz).....	41
Resim 8.	Seröz karsinom vakasında 4EBP1 antikoru ile sitoplazmik zayıf pozitif boyanma (x100, immünperoksidaz).....	42
Resim 9.	Seröz karsinom vakasında 4EBP1 antikoru ile sitoplazmik güçlü pozitif boyanma (x100, immünperoksidaz).....	42
Resim 10.	Seröz karsinom vakasında mTOR antikoru ile negatif boyanma (x100, immünperoksidaz).....	43
Resim 11.	Seröz karsinom vakasında mTOR antikoru ile sitoplazmik zayıf pozitif boyanma (x100, immünperoksidaz).....	43
Resim 12.	Seröz karsinom vakasında mTOR antikoru ile sitoplazmik güçlü pozitif boyanma (x100, immünperoksidaz).....	44
Resim 13.	Seröz karsinom vakasında AMHR2 antikoru ile negatif boyanma. Stromal çapraz reaksiyon engellenememiştir (x100, immünperoksidaz)......	44
Resim 14.	Seröz karsinom vakasında AMHR2 antikoru ile sitoplazmik zayıf pozitif boyanma (x100, immünperoksidaz).....	45
Resim 15.	Seröz karsinom vakasında AMHR2 antikoru ile sitoplazmik güçlü pozitif boyanma (x100, immünperoksidaz).....	45
Resim 16.	Seröz karsinom vakasında GDF15 antikoru ile negatif boyanma (x100, immünperoksidaz).....	46
Resim 18.	Seröz karsinom vakasında GDF15 antikoru ile sitoplazmik güçlü pozitif boyanma (x100, immünperoksidaz).....	47

**OVERİN YÜZEY EPİTELİ MALİGN TÜMÖRLERİNDE
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER KULLANILARAK
PROGNOZUN BELİRLENMESİ**

ÖZET

Amaç: Seröz karsinom tanısı alan hastaların çoğu tanı anında ileri evre olup FIGO evre III/IV tür. Radikal cerrahi ve sonrası radyoterapi ve kemoterapi gibi agresif tedaviler verilmesine rağmen 5 yıllık genel sağ kalım ortalama %25-30 da kalmaktadır. Bu nedenle yeni prognostik belirteçlerin ve tedaviye yönelik hedef ajanların araştırılmasına ihtiyaç vardır. Yapmış olduğumuz çalışmada, transforming growth faktör beta (TGF- β) sinyal yolağı ailesinde yer alan p-4EBP1, p53, GDF-15, mTOR ve AMHR2 gibi belirteçler immünohistokimyasal olarak çalışılmış ve klinikopatolojik verilerle karşılaştırılıp, prognostik yönden değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların klinik takipleri elde edilerek yaşam süreleri ile bu belirleyiciler arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmada 2002-2012 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında operasyon materyallerinden over dokusunda Seröz Karsinom tanısı alan, klinik takibi olan ve verilerine ulaşılan 85 olgu incelendi. Olgularda yaş, evre, derece, 10 büyük büyütme sahasında mitoz sayısı, tümörün en büyük çapı, operasyon esnasında elde edilen periton yıkama sitolojisi, operasyon öncesi serum CA-125 seviyesi, bi/unilateralite, genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım süreleri kaydedildi. Tüm seröz karsinom olgularına immünohistokimyasal olarak p53, GDF-15, mTOR, 4EBP1 ve AMHR2 belirteçleri uygulandı.

Bulgular: P53 ile 85 olgunun 22'sinde (%25.9) negatif, 10'unda (%11.8) zayıf pozitif ve 53'ünde (%62.4) ise güçlü pozitif boyanma elde edilmiştir. P53 ekspresyonu ile her iki histolojik gradeleme sistemi arasında istatistiksel olarak güçlü korelasyon bulunmuş olup histolojik grade arttıkça p53 ekspresyon oranı artmaktadır (p=0.000). Ayrıca mitoz sayısı arttıkça p53 ekspresyonu da artmakta olup istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0.000). İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasada ileri evre olguların 46/69 unda

(%66.7) p53 ile güçlü pozitif boyanma görülürken, erken evrelerin 7/9 unda (%43.8) pozitif boyanma görülmüştür (p=0.088).

4EBP1 ile 85 olgunun 5'inde (%5.9) negatif, 26'sında (%30.6) zayıf pozitif ve 54'ünde (%63.5) güçlü pozitif boyanma izlenmiştir. 4EBP1 ekspresyonu ile MDACC ve Silverberg histolojik gradeleme sistemleri arasında istatistiksel olarak güçlü korelasyon bulunmuş olup histolojik grade arttıkça 4EBP1 ekspresyon oranı artmaktadır (p=0.032 ve p=0.029). Mitoz sayısı arttıkça 4EBP1 ekspresyonu da artmakta olup istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0.003). Periton sitolojisi değerlendirilen 71 olgunun, periton sitolojisi pozitif olan 54 vakanın 38'inde (%70.4), 4EBP1 güçlü pozitifliği görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur (p=0.047). Ayrıca FIGO evreleme sistemine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış olsada erken evreye (%43.8) göre ileri evre (%68.1) vakalarda 4EBP1 ekspresyon oranı daha yüksektir (p=0.068).

İstatistiksel olarak mTOR ekspresyonu ile sadece mitoz sayısı ve lenf nodu evresi arasında anlamlı fark bulunmuştur. Mitoz sayısı arttıkça mTOR ekspresyonu da artmakta olup istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0.024). Lenf nodu değerlendirilen 61 olgu içerisinde, lenf nodu tutulumu olmayan vakalarda mTOR ekspresyonu %67.6 iken, lenf nodu tutulumu olan vakaların %88.9'nda mTOR ekspresyonu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.050). mTOR ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmesede ileri evre vakaların %76.8'inde, erken evre vakaların ise %56.3'ünde mTOR ekspresyonu gösterilmiş olup evre arttıkça mTOR ekspresyon oranında artmaktadır (p=0.121).

AMHR2 ekspresyonu ile olguların klinik ve histopatolojik parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark sadece kapsül invazyon durumuyla bulunmuştur. AMHR2 ekspresyonu kapsül invazyonu olan vakaların %43.5'inde, kapsül invazyonu olmayan vakaların ise sadece %10'unda bulunmuştur (p=0.008).

GDF15 ekspresyonu ile olguların klinik ve histopatolojik parametrelerin hiçbiri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Yapılan multivariete ve univariete sağ kalım analiz testlerinde, hiçbir belirteç ile genel ve hastalısız sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Sadece evre III vakalar ele alındığında, tım belirteçler arasında sadece 4EBP1 ekspresyonu ile genel sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. 4EBP1 pozitif olguların medyan genel sağ kalım oranları (68 ay), negatif olanlara (35 ay) göre daha yüksek bulunmuştur (p=0.05).

İmmünohistokimyasal belirteçlerin birbirleri arasındaki korelasyona bakıldığında mTOR-4EBP1 arasında iyi derecede korelasyon olup, AMHR2-4EBP1 arasında ise düşük orta derecede korelasyon görülmüştür. Diğer belirteçler arasındaki korelasyon ise düşük veya önemsizdir.

Sonuç: Seröz karsinom vakalarında immünohistokimyasal olarak gösterilmiş olan p53 ve 4EBP1 ekspresyonu, histolojik grade ve evre ile ilişkili bulunmuş olup kötü prognostik belirteçler olarak değerlendirilebilir.

4EBP1 pozitif FIGO evre III olgularda genel sağ kalımın negatıflere göre daha uzun olması, pozitif olguların adjuvan kemoterapiye daha iyi yanıt verdiği şeklinde açıklanabilir.

Serum GDF-15 seviyesi her ne kadar bazı çalışmalarda kötü prognostik bir belirteç olarak gösterilmişse de, parafin dokuda GDF-15 ekspresyonunun prognoz yönünden bir anlamı bulunamamıştır.

Ayrıca seröz karsinomlarda mTOR ve AMHR2 ekspresyonunun prognostik bir değerı bulunamasa da, yüksek oranda ekspresyon olduğu gösterilmiştir. Bu belirteçlere karşı günümüzde henüz tedavi ajanı olarak Faz II ve Faz III alışmaları olmakla birlikte gelecekte tedavide kemoterapi seçeneği olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Serz karsinom, mTOR, p53, 4EBP1, GDF15, AMHR2

DETERMINING PROGNOSIS OF MALIGNANT TUMORS OF THE OVARY SURFACE EPITHELIUM USING IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS

ABSTRACT

Objective: The majority of patients diagnosed with serous carcinoma are in high stage as FIGO stage III / IV at diagnosis. Despite radical surgery and aggressive treatment such as radiotherapy and chemotherapy 5-year overall survival remains at 25-30%. Therefore, search for the novel diagnostic markers and therapeutic target agents is needed. In the study that we have done, transforming growth factor beta (TGF- β) and markers in the family of the signaling pathway like p-4EBP1, p53, GDF-15, MTR and AMHR2 was studied immunohistochemically and compared with clinicopathological data and also prognostic aspects are evaluated. We also obtained clinical follow-up of the patients with investigated whether the relationship between life expectancy and these determinants.

Materials and Method: In this study, between the years of 2002-2012, Erciyes University Faculty of Medicine Department of Pathology Serous Carcinoma in operation in the diagnosis of ovarian tissue from materials field, with clinical follow-up of 85 patients who achieved and the data were analyzed. Age, stage, grade, 10 in high power fields (BBS), mitotic index, tumor's largest diameter during the operation, resulting peritoneal lavage cytology, preoperative serum CA125 level, bi / unilaterality, overall survival and disease-free survival times were recorded for all cases. Immunohistochemical p53, GDF-15, mTOR, 4EBP1 and AMHR2 markers was performed for all serous carcinomas.

Results: In 22 case (25.9%) were negative, in 10 case (11.8%) weakly positive and in 53 (62.4%) strong positive staining was obtained with p53 within 85 patients. Statistically strong correlation has been found between both the histological grade system and p53 expression ($p = 0.000$). In addition, p53 expression increases with increasing number of mitosis and the difference is statistically significant ($p = 0.000$). In advanced cases 46 of 69 cases (66,7%), in early stage cases 7 of 9 cases positive p53 staining has observed, but there is no statistically difference ($p = 0.088$).

4EBP1 in 5 of the 85 patients (5.9%) were negative, in 26 cases (30.6%) weakly positive, and in 54 cases (63.5%) strong positive staining was observed. Silverberg 4EBP1 expression and histological grading system with the MDACC statistically strong correlation has been found between the histological grade increased 4EBP1 expression rate was increased ($p = 0.032$ and $p = 0.029$). Mitosis is also increasing as the number of 4EBP1 expression differences are statistically significant ($p = 0.003$). Evaluated 71 patients with peritoneal cytology, peritoneal cytology was positive in 38 of 54 cases (70.4%), 4EBP1 has seen strong positive correlation was not statistically significant ($p = 0.047$). Also according to the FIGO staging system, although I have not found statistically significant differences in the early phase (43.8%) compared with advanced stage (68.1%) cases 4EBP1 expression was significantly higher ($p = 0.068$).

only Statistically significant difference was found between the stage and mTOR expression and mitotic count and lymph node. As the number of mitosis is also increasing expression of mTOR is a statistically significant difference ($p = 0.024$). Lymph node evaluation 61 patients who, within lymph node involvement in patients without mTOR expression 67.6%, whereas lymph node involvement of the cases, 88.9% of mTOR expression was observed and no significant difference was found ($p = 0.050$). mTOR and stage a statistically significant difference not appear to advanced stage cases of 76.8% in the early stages of cases while 56.3% mTOR expression is shown phase increased mTOR expression rate was increased ($p = 0.121$).

Among AMHR2 expression and clinical and histopathological parameters of patients a statistically significant difference was found only with capsular invasion. AMHR2 expression was found 43.5% in capsule invasion of the cases and in non-capsular invasion was found in only 10% of cases ($p = 0.008$).

Between GDF15 expression and the patients' clinical and histopathological parameters showed no statistically significant difference.

No statistically significant difference was found on overall and disease-free survival With univariate and multivariate survival analysis. Taking the stage III cases, with only 4EBP1 expression was found a significant relationship between overall

survival. 4EBP1 positive patients's median overall survival rates (68 months) were higher than 4EBP1 negative (35 months) cases ($p = 0.05$).

When we look at the correlation between immunohistochemical markers; there was high correlation between mTOR and 4EBP1, and between AMHR2-4EBP1 a low to moderate correlation was observed. Among other markers there were low or insignificant correlation.

Conclusion: In serous carcinoma cases immunohistochemically shown expression of p53 and 4EBP1, has been related with histological grade and stage and considered as worse prognostic markers.

4EBP1 positive overall survival in patients with FIGO stage III longer than that of negative, positive patients and to respond better to chemotherapy as adjuvant explained.

GDF-15 levels in serum are shown as a poor prognostic marker in some studies. But GDF-15 expression in paraffin tissue prognostic meaning could not be found.

Also in serous carcinomas mTOR and AMHR2 has been shown high expressionis found but value isnt prognostic. Currently there is Phase II and Phase III studies as therapeutic agents against these markers, but treatment options will be available as chemotherapy in the future.

Keywords: serous carcinoma, mTOR, p53, 4EBP1, GDF15, AMHR2

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yüzey epitelyal-stromal tümörler ise overin en sık görülen neoplazmlarıdır [1]. Tüm over tümörlerin yarısını oluştururken, benign tümörlerin %40 ını ve malign tümörlerin ise yaklaşık %90 nını oluştururlar [2].

Seröz neoplazmlar, over tümörlerinin %20-50 sini oluşturmaktadır. Seröz tümörlerin ortalama %70'i benign, %5-10'u borderline ve %20-25'i maligndir. Seröz karsinomlar ise over malign tümörleri içerisinde en sık görülen alt tiptir [3].

Moleküler genetik çalışmaları göstermiştir ki düşük dereceli seröz karsinomların (DDSK) patogeneğinde Ras/Raf/MEK/MAPK sinyal yolağı çok önemlidir. Çoğu borderline seröz tümörler (BST) ve DDSK'lar KRAS ve BRAF mutasyonu ile karakterizedir, tersine yüksek dereceli seröz karsinomlarda (YDSK) %80 oranında p53 mutasyonu görülürken KRAS ve BRAF mutasyonu çok sık değildir [4, 5].

Over tümörlerinin karsinogenezinin daha iyi bir şekilde bilinebilmesi, yeni kemoterapötik ajanların ve prognostik faktörlerin tanımlanması için tümör biyolojisini daha iyi gösterebilecek proto-onkogen, onkogen ve tümör süpresör genleri gibi parametrelerin belirlenmesine ihtiyaç vardır. Epitelyal overyan kanser prognozuyla korele günümüzde çok sayıda biyolojik prognostik faktör belirlenmiştir [6].

Epitelyal over karsinom tanısı alan hastaların ortalama %70 i, tanı anında ileri evre olup FIGO evre III/IV tür [7]. Radikal cerrahi ve sonrası platinium-paklitaxel kombinasyon kemoterapisi gibi daha agresif tedaviler verilmesine rağmen 5 yıllık genel sağ kalım

ortalama %30 da kalmaktadır [8]. Bu nedenle yeni prognostik markerların ve tedaviye yönelik hedef ajanların araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Growth faktör reseptörleri ve hücre sinyal yolları karsinom gelişiminde kritik rol oynamakta olup over kanserlerinde bu yolakla ilgili birçok çalışma vardır. Yapmış olduğumuz çalışmada, transforming growth faktör beta (TGF- β) sinyal yolağı ailesinde yer alan p-4EBP1, p53, GDF-15, mTOR ve AMHR2 gibi belirteçler immünohistokimyasal olarak çalışılmış ve klinikopatolojik verilerle karşılaştırılıp, prognostik yönden değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların klinik takipleri elde edilerek yaşam süreleri ile bu belirleyiciler arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİ

Her ne kadar embriyonun genetik ve kromozomal cinsiyeti, ovumu dölleyen sperm çeşidi ile, fertilizasyon sırasında belirleniyorsa da, erkek ve dişi morfolojik karakteristikleri, embriyonik 7. haftaya kadar gelişime başlamazlar. Genital sistem erken dönemde her iki cinstede birbirine benzer, bu nedenle genital sistemin gelişiminin başlangıç dönemine seksüel gelişimin farklanmamış safhası olarak adlandırılır [9].

Gonadlar (testisler ve overler) üç kaynaktan köken alırlar, posterior abdominal duvarı döşeyen mezotel (mezodermal epitelyum), altındaki mezenkim (embriyonik bağ doku) ve primordiyal germ hücreleri [9].

Gonadal gelişimin ilk safhaları 5. haftada ortaya çıkar, mezonefrozun medialinde, mezotelde bir kalınlaşma meydana gelir. Bu epitelin ve altındaki mezenşimin proliferasyonu ile mezonefrozun medialinde bir kabarıklık (gonadal kabarıntı) oluşur. Parmak şeklindeki epitelyal kordonlar (gonadal kordonlar) altındaki mezenşim içerisine doğru kısa sürede büyürler. Farklanmamış gonad şimdi, dışta yer alan bir korteks ve içte yer alan bir medulladan oluşmaktadır. Eğer embriyo XX seks kromozom kompleksine sahip ise, farklanmamış gonadın korteksi overe diferansiye olur, medullası geriler [9].

İkinci ayda primitif gonadlar over olarak tanımlanabilir, çünkü testisin tersine overler değişmeden kalır. Gestasyonun 7-9. haftalarında overin dış kısmı, korteksi oluşturacak

şekilde genişler. Korteks tabakalar oluşturan primitif germ hücreleri arasında gelişigüzel dağılmış az sayıda ve küçük pregranüloza hücrelerinden (seks cord hücreleri) meydana gelir. Gestasyonun 12-15. haftaları arasında vasküler bağ doku septa medulladan korteksin içine doğru radial bir şekilde gelişim gösterir ve 20. haftada korteksin yüzey kısmına yayılır. Dolayısıyla korteks oositler ve pregranüloza hücreleri (seks kord) olmak üzere iki hücresel gruptan meydana gelir. Eş zamanlı olarak pregranüloza hücreleri, tek tek germ hücrelerini çevrelemeye başlar ve primordial follikülleri oluşturur. Follikülogenezis korteksin iç bölgesinde gestasyonun 14-20. haftaları arasında başlar ve erken neonatal perioda kadar aşama aşama korteksin dış kısmına uzanır. Nadiren folliküller gestasyonun geç dönemlerinde preantral va antral folliküllere dönüşür ki bunların çevresinde teka interna adı verilen mezenkimal hücreler birikir [10].

2.2. ANATOMİ

Overler, uterusun her iki tarafında lateral pelvik duvara yakın yerleşimli çift pelvik organlardır. Broad ligamentin arkasında ve rektumun önünde yerleşimlidir. Overler broad ligamente mezoovaryumla (peritonun çift katlanması), uterin kornuya overian ligamentle ve lateral pelvik duvara da infundibulo pelvik (lig. suspensory) ligamentle bağlanır [11].

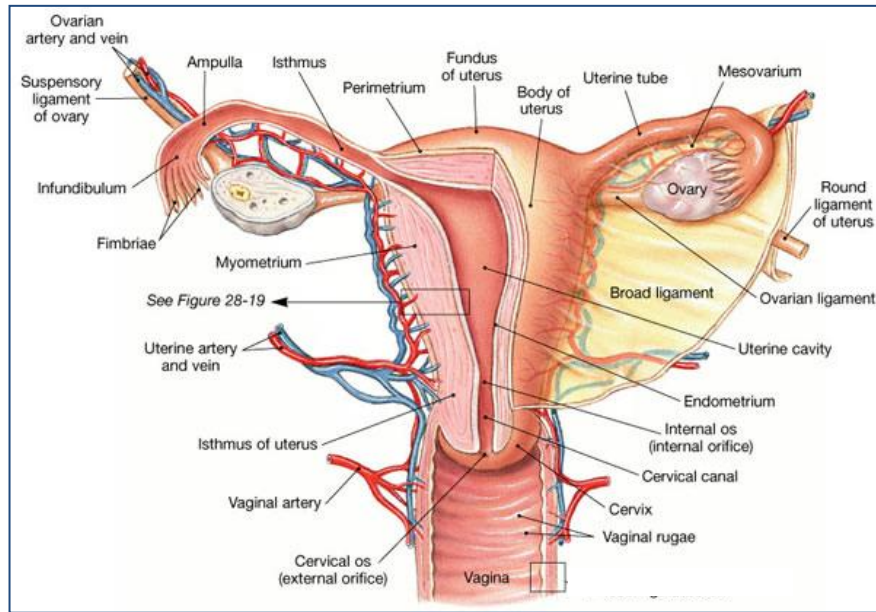
Prepubertal overler, ortalama 1,3x0,5x0,3 cm ölçülerindedir ve 0,3 gr dan daha az ağırlıktadır. Puberte dönemine kadar büyüyüp gelişerek normal erişkin over boyut ve yapısına ulaşır. Erişkin dönemde bir over 3-5x1,5-3x0,6-1,5 cm ölçülerinde ve 5-8 gr ağırlığındadır. Postmenapozal dönemde ise normal boyutunun yarısına kadar küçülür [10].

Overler, pembe-beyaz renktedir. Erken reproduktif hayatta düzgün yüzeye sahipken, ilerleyen dönemlerde yüzeyi kıvrıntılı hale dönüşür. Kesit yüzeyinde keskin bir sınırla ayrılmayan tanımlanmış üç katmandan oluşur. Dışta korteks içte ise medulla ve hilus bölgelerinden oluşur. Folliküler yapılar tipik olarak korteks ve medullada görülür [10].

Overler, küçük pelvisin yan duvarındaki fossa ovarica da otururlar. Bu çukur önden ligamentum umbilicale medialis, arkadan a.iliaca interna ile ureter tarafından sınırlanır.

Çukurun tabanından a.v. obturatoria ile n. obturatorius geçer. Overleri aorta abdominalisin dalları olan a. ovaricalar besler. Hilum ovarii den çıkan venleri, plexus pampiniformis denilen bir venöz ağ oluşturur. Ağı oluşturan venler birleşerek v. ovaricayı yapar. Sol overyan ven, v. renalis sinistraya, sağ overyan ven ise v. cava inferiora açılır. Sempatikleri torakal 10-11 den gelir ve overlerde ağrı duyusunu oluşturur [12].

Overin lenfatikler baskın olarak folliküllerin teka tabakası içinden köken alır ve overyan stromada her tarafa dağılarak hilusta plexus şekline dönüşür. Efferent lenfatikler mezoovariuma girer ve fallopian tüp ve uterin fundustan gelen dallarıyla birlikte subovarian plexusu oluşturur. Plexustan çıkış infundibulopelvik ligamentin serbest kenarı boyunca geçerek olur ve böbreğin alt polü seviyesindeki üst paraaortik lenf nodlarına direne olur. Aksesör kanallar subovaryan plexusu atlayabilir ve broad ligament boyunca giderek internal iliak, eksternal iliak ve interaortik lenf nodlarına ya da round ligament yoluyla iliak ve inguinal lenf nodlarına direne olur [13].

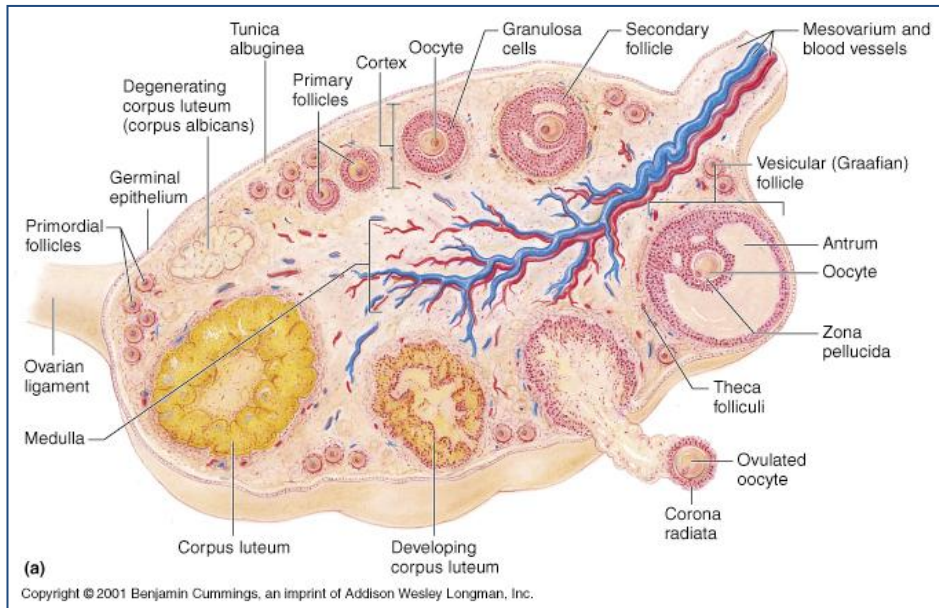


Şekil 1. Overin anatomik komşulukları ve lenfovasküler sistemi.

2.3. HİSTOLOJİ

Over, gevşek bağ dokusu içinde damardan zengin bir yapı gösteren medüller bölge ile oosit içeren ovaryum folliküllerinin bol miktarda bulunduğu kortikal bölgeden meydana gelir. Korteks ve medulla bölgeleri arasında kesin bir sınır görülmez. Embriyonik hayatın birinci ayından sonra, primordiyal germ hücreleri (oogonyumlar) vitellus kesesinin endodermi içinde ortaya çıkarlar. Bu hücreler genital kabartı bölgesine göç ederken birkaç defa mitoz bölünme geçirirler. Oogonyumlar oluşacak ovaryum korteksi içinde toplanırlar. Mitoz bölünmeler fetal hayatın beşinci ayına kadar devam eder. Bu zamanda, her bir over 3 milyonun üzerinde oogonyum içerir. Fetal hayatın üçüncü ayından itibaren bazı oogonyumlar birinci mayoz bölünmenin profazına girerler ve primer oosit haline dönüşürler. İnsan fetusunda bu işlem gebelik sürecinin yedinci ayının sonuna kadar tamamlanır. Bu dönem içinde birçok primer oosit atrezi denilen bir dejeneratif süreç sonucunda ortadan kaybolur [14].

Over, tek katlı yassıdan kısa kübik epitele kadar değişkenlik gösteren bir epitel ve epitelin hemen altındaki tunika albuginea denilen bağ dokusu bir tabaka ile çevrilmiştir. Kesitlerde, korteks ve medulla birbirinden kesin bir çizgiyle ayrılmaz. Eni geniş olan korteks, bağ dokusu ve içinde primer oositlerin bulunduğu primordiyal foliküller içerir. Medulla, hilustan ovaryuma giren; bağ dokusu, interstisyel hücreler, sinirler, lenf ve kan damarlarından oluşmuştur [15].



Şekil 2. Normal over dokusunun histolojik görünümü.

Overin yüzey epiteli, tek sıralı fokal alanlarda ise psödostratifiye modifiye peritoneal hücrelerden oluşur. Hücreler, yassı, kübik, kolumnar veya başka birçok değişik hücre tipi karakterinde olabilir ve hatta aynı overin farklı alanlarında farklı hücre tipiyle örtülü fokal alanlar görülebilir [10].

Histokimyasal çalışmalarda yüzey epitelinde, asit ve nötral mukopolisakkaritlerin yanı sıra glikojen varlığında gösterilmiştir. Ayrıca 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesi ekstraoveryan mezotelyal hücrelerde yokken, over yüzey epitelinde tespit edilmiştir [10, 13].

Yüzey epiteli hücreleri immünohistokimyasal olarak, sitokeratin, vimentin, Ber-EP4, Wilm's tümör geni (WT1), kalretinin, desmoplakin, transforming growth faktör alfa, integrin, katenin, östrojen ve progesteron reseptörü, follikül stimüle eden hormon ve epidermal growth faktör ile pozitif boyanır [10].

Epitelyal inklüzyon bezleri, yüzey epitelinin kortikal invajinasyonu ve sonrasında da yüzey epitelinden bağlantılarının kopmalarıyla oluşur. Sıklıkla kistik yapıda olup her yaş grubunda görülebilirler. Tipik olarak yüzeyel kortekste, daha az sıklıkta derin korteks ya da medullada, dağınık tek tek yada küçük gruplar halinde görülürler. Bu bezler tipik olarak tek katlı silyalı tubal tip kolumnar epitelle örtülüdürler. Daha az sıklıkta diğer mülleryan epitellerle (endometrioid, müsinoz) yada spesifik olmayan basık veya kolumnar hücrelerle dşeli olabilirler. Ayrıca displastik değişiklikler de tanımlanmıştır [10].

Kortikal ve medüller stroma, birbiriyle devam eder ve benzer özelliktedirler. İğsi yapıdaki stromal hücreler, dar sitoplazmalıdır ve storiform ya da whorl yapıları oluşturur tarzda dizilim gösterirler. Özellikle geç reproduktif ve posmenapozal dönemde, özel boyalarla ince sitoplazmik yağ damlacıkları görülebilir. Stromal hücreler immünohistokimyasal olarak vimentin, aktin ve dezmin ile sitoplazmik pozitif boyanırlar [10].

Yoğun retiküler ağa sahip stroma, değişik oranlarda özellikle yüzeyel kortekste daha belirgin olmak üzere kollajen içerir. Stromada değişik oranlarda farklı hücrelerde görülebilir bunların çoğunluğu fibroblastik tipte hücrelerden türemiştir. Luteinize

stromal hücreler, folliküllerden uzakta stroma içinde tek tek ya da küçük gruplar halinde sıklıkla medullada bulunurlar. Bunlar poligonal şekilli, değişik oranda lipid içeren yoğun eozinofilik-şeffaf stoplazmalı, santral yerleşimli yuvarlak nükleuslu ve belirgin nükleoluslu hücrelerdir. Bu hücreler tipik olarak immünohistokimyasal olarak inhibin, kalretinin, melan A, CD 10 ve nadiren de testosteron ile pozitif boyanır. Hamilelikte sayıları artar. Enzimatik aktif stromal hücreler, karakteristik olarak oksidatif ve diğer enzimatik aktiviteleri olan hücrelerdir, tipik olarak medullada görülürler. Yaşla birlikte sayıları artar ve %80 i postmenapozal dönemde görülür. Desidual hücreler tek tek, küçük nodüller ya da geniş tabakalar şeklinde periovaryan yapışıklıklar içinde ya da yüzeyel kortikal stroma içinde görülebilir. Düz kas hücreleride overyan stromada sıklıkla da perimenapozal ve menapozal dönemde fokal olarak görülebilmektedir [10].

2.4. OVER KANSERİ

Öncül temelli yapılan gruplamada over 4 ana tip doku içermekte olup bütün bunlardan değişik neoplazmlar ortaya çıkmaktadır.

- 1- Yüzey, çölemik veya germinal epitelyum
- 2- Germ hücreler
- 3- Sex cord
- 4- Overyan stroma, spesifiye ve non spesifiye [11].

2.4.1. Epidemiyoloji

Dünya genelinde over kanserleri, kadınlarda görülen en sık 6. kanser çeşidi ve ölüme sebep olan ise 7. sıklıktaki kanser türüdür. Batı ülkelerinde kadınlardaki 5. en sık görülen malignite ve 4. en sık kanser nedeni ölüm nedenidir. Avrupa kıtasında kadınlarda görülen kanserlerin %4 ünü oluştururken, jinekolojik kanserler arasında ise ölüme en sık neden olanıdır. Amerikalı kadınlarda ise görülme sıklığı açısından 9. sıradadır, ölüm nedeni olarak 5. sıradadır, kanser tanılarının %3 ünü ve kanserden ölümlerin %5 ini oluşturur [2].

Genel olarak endüstrileşmiş ülkelerde doğurganlık az olmasından dolayı daha sık görülür. Fakat istisna olarak Japon kadınlarda düşük doğurganlık olmasına rağmen görülme sıklığı da diğer endüstrileşmiş ülkelere göre daha düşüktür [2].

Etnik gruplar arasında belirgin farklılıklar görülmekte olup örneğin Japon kadınlarda yaşam boyunca risk %0,45 iken İsviçreli kadınlarda %1,7 dir. Beyaz kadınlarda siyah kadınlara göre risk daha fazladır. Asyalı kadınlar diğer beyaz kadınlara göre %48 oranında daha düşük ölüm oranına sahiptir. İsraili kadınlar arasında, Yahudi olanlarda, Yahudi olmayan kadınlara göre risk 8 kat daha fazladır ve Yahudi kadınların 1/40 ında BRCA-1 mutasyonu vardır [2].

Over kanserlerinin büyük kısmı sporadiktir. Olguların sadece %5-10'u aileseldir. Amerika Birleşik Devletleri'nde aile hikayesi olmayan bir kadında tüm yaşamı boyunca over kanseri gelişme riski %1,4-1,8 iken, aile hikayesi olan bir kadında bu risk %9,4'dür [16].

2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

2.4.2.1. Yaş

Over kanser oranı yaş ile birlikte artar. Amerika Birleşik Devletinde, over kanseri tanısı ortalama 63 yaşında konmakta ve over kanserinden ortalama ölüm yaşı ise 71 dir [2]. Birçok çalışma yaşın bağımsız prognostik bir faktör olduğunu göstermiştir [17, 18], fakat bu verileri değerlendirmek iç içe geçmiş birçok faktör olabileceği için zordur. Genç yaşta, düşük dereceli erken evre Tip 1 tümörler daha yüksek oranda görülmektedir. Yaşlı hastalar ise daha düşük performansla sahip, komorbiditeleri daha yüksek ve kemoterapiye cevapları daha düşük olmaktadır [2].

2.4.2.2. Reprodüktif Faktörler

Elde edilen kanıtlar reproduktif faktörlerin over kanser riski için önemli olduğunu göstermektedir. Kanıtlanmış koruyucu faktörler içerisinde artmış doğurganlık ve oral kontraseptif kullanımı vardır. Erken menarş ve geç menopoz önemli risk faktörleridir. Yüksek sosyoekonomik durum daha düşük fertilitate ve artmış over kanser riskiyle ilişkilidir [2]. Hamilelik, endometrioid ve berrak hücreli karsinomda seröz karsinoma göre daha güçlü koruyucu etkiye sahiptir [19].

Postmenopozal kadınlarda 10 yıl ya da daha fazla yüksek doz östrojen replasman tedavisi over kanser riskini artırmaktadır [1].

Histerektomi, tubal ligasyon ve bilateral salpingooferektomi cerrahi yünden koruyucu faktörlerdir [2].

2.4.2.3. Ovulasyon ve Hormonal Faktörler

Over kanserinin etiolojisinde sıklıkla bahsedilmiş olan hormonal mekanizma devamlı ovulasyon hipotezidir. Bu hipoteze göre ovulasyon, over yüzey epitelinde travmaya ve sonrasında proliferasyonu uyarmaya neden olmakta bu durum devam ettikçe de aktif proliferasyon epitelin malign transformasyonuna neden olmaktadır. Bu hipotezi epidemiyolojik gözlemler desteklemektedir. Gonadotropin hipotezi ise devamlı ovulasyon hipotezine göre daha az kabul görmüş olup, yüksek seviyede gonadotropinin dolaşımında olmasının over kanser riskini artırdığı ileri sürülmüştür. Diğer bir hipotez ise androjen seviyesinin karsinogenezde önemli olduğunun ileri sürülmesidir. Fakat günümüzde overyan karsinogenezde bilinen aydınlatılmış bir hormonal açıklama yoktur [2].

2.4.2.4. İnflamasyon

İnflamasyon overyan karsinogenezde önemli rol oynamaktadır. Ovulasyon nedenli yüzey hasarına, retrograd menstruasyon nedenli salpenjit ya da vajen yoluyla uterin kaviteye yabancı cisim konması inflamasyonun potansiyel tetikleyicileridir [2].

2.4.2.5. Aile Hikayesi

Aile hikayesi over kanseri için en önemli risk faktörüdür. Over kanser riski over veya meme kanseri tanı yaşı kadar, etkilenmiş birinci ve ikinci derece yakınların sayısına bağlıdır. Herediter over kanserlerin büyük bir kısmı BRCA genlerindeki mutasyonlar yüzünden ortaya çıkar. Olguların en az 2/3'ü 17q kromozomundaki BRCA1 gen mutasyonu ve 1/3'ü 13q kromozomunda lokalize BRCA2 mutasyonu ile ilişkilidir. Diğer yandan Herediter Non Polipozis Kolorektal Kanseri (HNPCC) Sendromunun (Lynch II Sendromu) bir parçası olarak over kanserine sahip olgularda DNA mismatch tamir geninde mutasyon vardır [16].

Over kanserine genetik yatkınlığın 3 ana tipi tanımlanmıştır. Bunlar, organ spesifik overyan kanser, herediter meme/over kanseri, ve herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC, Lynch sendromu II) dir [2].

Organ spesifik over kanseri, 1. ve 2. derece akrabalarından, 2 yada daha fazlasında over kanserinin görülmüş olması şeklinde tanımlanmıştır. Bunlarda yaşam boyu over kanseri riski normal popülasyona göre ortalama 3 kat daha fazladır [2].

Hereditör meme ve over kanseri ya BRCA1 ya da BRCA2 mutasyonu ile ilişkilidir. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu taşıyan hastalarda 70 yaşına kadar over kanseri gelişme riski sırayla ortalama %40 ve %18 dir [20].

BRCA1 ve BRCA2 genleri sırasıyla 17q ve 13q kromozomunda lokalize olup bunlar DNA tamiri, hücre siklus kontrol noktalarının denetimi, protein ubiquitinizasyonu ve kromatinin yeniden şekillenmesi gibi önemli rol oynayan proteinlerin kodlanmasında görevlidirler [21].

Over kanseri gelişiminde artmış risk HNPCC hastalarında da gösterilmiştir ve bu over kanserlerinin yaklaşık %2 sini oluşturur [22]. Otozomal dominant sendrom olan bu hastalık, polipozis olmaksızın kolon kanseri, endometrial karsinom ve daha az sıklıkta overi de içeren diğer organlardan gelişebilen artmış kanser riski ile ilişkilidir [2].

Ailesel over kanserleri sporadik vakalara göre daha genç yaşta görülür. Örneğin BRCA1 mutasyonu olan hastalarda 53 yaş civarı iken, HNPCC li hastalarda görülme yaşı 40 dır [2].

2.4.2.6. Diğer Risk Faktörleri

Diğer potansiyel risk faktörleri için birçok çalışma yapılmıştır fakat over kanser gelişim riskiyle yetersiz ya da zayıf ilişki tespit edilmiştir. Vücut kitle oranı, ilk çocuk doğurma yaşı, emzirme, kilo, diyet, talk pudra, sigara içimi, çocuklukta geçirilen viral enfeksiyonlar ve iyonize radyasyon gibi parametreler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Yapılan 49.000 kadının dahil olduğu bir çalışmada postmenopozal kadınlarda yağdan düşük diyetin over kanser riskini azalttığı görülmüştür [2, 23].

2.4.3. Morfolojik ve Moleküler Patogenez

Overyan karsinogenez iki ana fazdan oluşmaktadır; malign transformasyon ve peritoneal disseminasyon. Son zamanlara kadar bazı araştırmacılar tümör tipini (örneğin seröz, müsinöz, endometrioid veya berrak hücreli) dikkate almaksızın malign transformasyonun benign-borderline-malign şeklinde adım adım geliştiğine inanmaktaydılar. Hücre ve moleküler biyoloji literatüründeki birçok çalışma üst üste konularak overyan karsinogenez olayını aydınlatmaya yönelik girişimlerde bulunmuş ve esas farklılığın over tümörlerinin histolojik tipinde olduğu fikri kabul görmüştür [2].

Klinikopatolojik ve moleküler genetik verilerin desteği, overyan karsinogenезisinde yeni bir modelin önerilmesine yol açmıştır. Bu model, yüzey epitelyal tümörleri klinikopatolojik özellikleri ve moleküler genetik değişiklikleri temelinde tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki ana kategoriye ayırır [2, 24-27]. Tip 1 ve tip 2, tümörijenik yollara atfen söylenmiş olup, bu tiplendirme histopatolojik tanısal terimler değildir. Özellikle moleküler değişiklikler üzerinden gelişmeye devam eden bu sınıflandırma, morfolojik yönden overlap gösteren bazı tümörlerin (örneğin yüksek dereceli seröz ve endometrioid karsinomlar) moleküler özelliklerinin farklı olmasıyla daha açık bir şekilde ayırım yapılmasını sağlamaktadır [2].

Tip 1 tümörlerde, sıklıkla KRAS, BRAF, PIK3CA, ERBB2, PTEN ve CTTNB1 (beta-catenin) gibi mutasyonlar bulunmaktadır. Borderline seröz ve müsinöz tümörler kistadenomdan gelişmekte iken, atipik proliferen endometrioid ve berrak hücreli tümörler ise tipik endometrial kist ve endometrioizisten köken almaktadır [2, 5].

Tip 2 tümörlerin %75 inden daha fazlasında TP53 mutasyonu görülmektedir ve büyük bir kısmı YDSK'lerden oluşmaktadır. Eskiden bu tümörlerin “de novo” ortaya çıktığı söylenirdi fakat son veriler yüksek dereceli seröz karsinomların da intraepitelyal karsinomlardan geliştiğini ve bu prekürsör lezyonların büyük bir kısmının da tubal fimbria kaynaklı olduğunu göstermektedir [2, 25].

2.4.4. Varsayılan Histopatolojik Prekürsör Lezyonlar

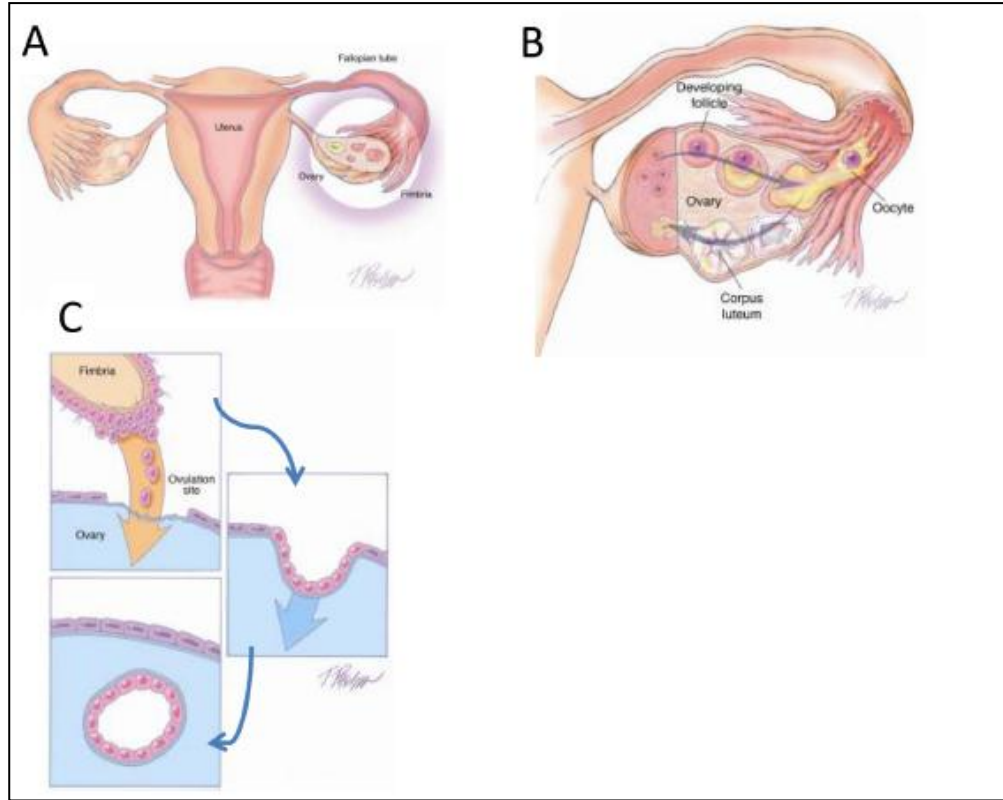
2.4.4.1. Yüzey Epitelyal Displazi

Araştırmacılar karsinoma yakın over yüzey epiteli üzerinde birçok çalışma yapmış ve atipik sellüler ve nükleer özelliklerden oluşan “overyan displazi” antitesini tanımlamaya çalışmışlardır. Bu alanların kontrol over dokularına göre daha sıklıkla karsinomun komşuluğundaki over yüzey epitelinde veya karşı taraf overde görüldüğünü tespit etmişlerdir. Fakat çalışmaların çoğu bir grup araştırmacı tarafından yapıldığı için bu durum bağımsız bir şekilde doğrulanamamıştır [2].

2.4.4.2. Yüzey Epitelyal İnküzyon

Overin yüzeyel korteksinde sıklıkla tek sıralı yassı ya da kübik epitel ile örtülü basit bez yada kistler içerir. Çoğu zaman bunların epitelinde tubal tip epitel metaplazisi görülür. Bu yapılar yüzey epitelyal ya da kortikal inküzyonlar olarak isimlendirilirler ve daha sıklıkla yaşlı kadınlarda görülürler [2]. İnküzyonların orijini tam olarak bilinmesede

tarihsel olarak ovulasyon sonrasında hasara uğramış yüzey epitelinin kaynaklandığı düşünülmüştür fakat bununla ilgili kanıtlar zayıftır [28]. Mantıklı olarak inklüzyonların kökeni, over yüzey epiteliyle yakın ilişkili olduğu için fimbrial epitel olabilir. Tubal fimbria ovulasyon döneminde over yüzeyiyle yakın temas içindedir. Ovulasyon anında bozulan over yüzey epitelinin normal tubal epitelyum hücreleri fimbriadan kopup over içine implante olabilir ve bu da inklüzyon kistlerini oluşturabilir (Şekil 3) [25].



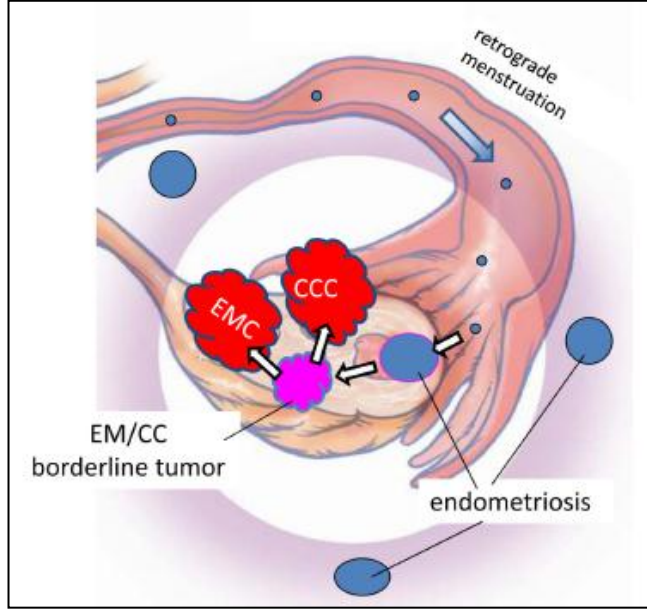
Şekil 3. Normal tubal epitelin overe transferi. A. Ovulasyon döneminde fallop tüpüyle overin anatomik ilişkisi. Fimbria over yüzeyini sarar. B. Ovulasyon anında over yüzeyi rüptüre olur ve oosit fimbria ya atılarak transfer olur. Fimbria overin rüptüre olmuş bölgesiyle yakın temas içindedir. C. Tubal epitelyum hücreleri koparak, over yüzeyinin açılan bölgesinden içeri implante olurlar ve bu hücreler zamanla inklüzyon kistlerini oluştururlar.

2.4.4.3. Endometriozis

Over karsinomu prekürsörlerinin büyük kısmı bilinmesede endometriozis en iyi belirlenmiş ve en kolay tanımlanan prekürsördür. Çünkü endometriozis zemininden gelişen karsinomlar yavaş büyüyen Tip 1 tümörlerdir ve bunların prekürsör lezyonlarını

tespit etmek daha kolaydır. Reprodüktif dönemdeki kadınlarda endometriozis görülme sıklığı %10 dur fakat bunlardan karsinom gelişme oranı çok düşüktür [2].

Endometriozis over kanserlerinin %20 kadarıyla ilişkilidir. Bunların çoğu düşük dereceli endometrioid karsinom ve clear cell karsinom nadiren de müsinöz karsinomla ilişkili olup yapılan araştırmalar endometriozisin prekürsör bir lezyon olduğunu göstermektedir [29, 30]. Endometriozis vakalarının tahminen %0,3-3 ünde karsinom gelişimi olduğu hesaplanmış olup özellikle overyan endometriozislerde (%5), ekstraoveryan bölgelerdekine (%1) göre karsinom gelişim riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür [31].



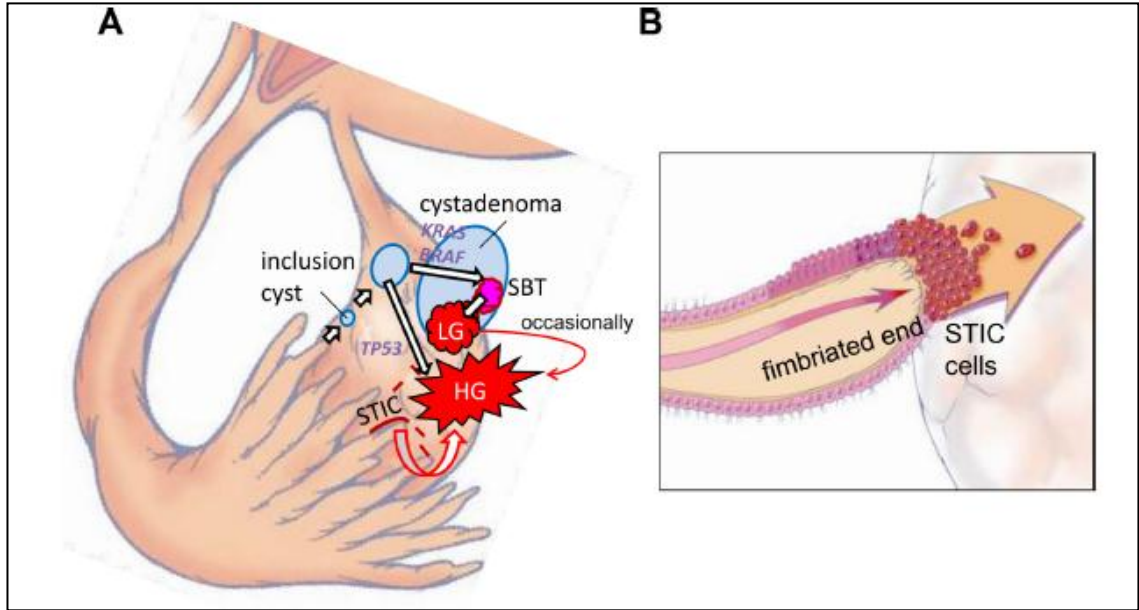
Şekil 4. İleri sürülen düşük dereceli endometrioid karsinom ve berrak hücreli karsinom gelişimi. Retrograd menstrasyon sonucunda endometrial dokunun over yüzeyine implantasyonu ve sonrasında karsinom gelişimi görülmektedir [25].

2.4.4.4. Benign ve Atipik Proliferatif Neoplazmalar

Benign over tümörleri tespit edildikleri anda kesin tanı için tamamen çıkarıldıkları için, doğal süreçleri gözlemlenemeyebilir. Buna rağmen, karsinomlar içinde benign alanların görülmesi ve son dönemdeki moleküler çalışma verileri birlikte değerlendirildiğinde, borderline tümörlerin, Tip 1 tümör grubunda olan düşük dereceli seröz, endometrioid ve müsinöz karsinomların prekürsör lezyonları olduklarını kuvvetle desteklemektedir [2].

2.4.4.5. Seröz Tubal İntraepitelyal Karsinom (STIC)

Son zamanlarda bazı seröz karsinomların tubal fimbriadan kaynaklandığı ileri sürülmüştür [25, 32]. Tipik fallop tüp karsinomları yüksek dereceli seröz karsinomlardır. Epitelyal atipi, karsinoma in situ ve küçük yüksek dereceli seröz tubal karsinomlar, BRCA mutasyonu tespit edilen hastalardan profilaktik amaçlı çıkarılan spesmenlerde tespit edilmiştir. Ek olarak seröz karsinomların tubal veya over kaynaklı olup olmadığını ayırt etmek sıklıkla mümkün değildir. Bazı çalışmalar, overyan seröz karsinomların gerçekte tubal fimbria kökenli olabileceğini göstermiştir[25, 32-35] Ayrıca tubal intraepitelyal karsinomlarda, yüksek dereceli seröz karsinomlarda olduğu gibi TP53 mutasyonunun tespit edilmesi bazı overyan yüksek dereceli seröz karsinomların tubal fimbria kökenli olabileceğini düşündürmekte ve desteklemektedir [2].



Şekil 5. Düşük dereceli ve yüksek dereceli seröz karsinom önerilen gelişim şekli. A. Fimbriadan dökülen normal tubal epitel over stromasına implant olur ve inklüzyon kisti oluşturur. Eğer KRAS/BRAF/ERB2 mutasyonu varsa düşük dereceli, TP53 mutasyonu varsa da yüksek dereceli seröz karsinomlar meydana gelir. Düşük dereceli seröz karsinomlar sıklıkla seröz kistadenomdan kaynaklanan seröz borderline tümörlerden gelişir. Diğer bir mekanizma ise STIC'dan dökülen malign hücrelerin over yüzeyine implantı ve sonrasında bundan gelişen yüksek dereceli seröz karsinomdur. B. STIC'dan dökülen malign hücrelerin şematik gösterimi [25].

Riski azaltıcı salphingooferektomi spesmenlerinin ayrıntılı incelenmesinde, olguların %3 ünde okkült invaziv karsinom tespit edilmiş, bunların %53 ü ovarian, %39 u tubal ve %8 i peritoneal yerleşimli olduğu gösterilmiştir [36]. Yapılan çalışmalarda bulunan tubal karsinoma in situ ve atipik hiperplazi odakları özellikle fimbria bölgesinde tespit edilmiştir [37, 38]. Overyan seröz karsinogenezde fimbrianın önemi son zamandaki çalışmalarda fimbrial epitelle peritonun birleşme yeri şeklinde tanımlanmaktadır. Bazı tümörlerin karsinogenezinde sıcak nokta olarak bilinen gastroözefageal bileşke ve anorektal bileşke gibi fimbrio-peritoneal bileşkede seröz karsinom gelişiminde önemlidir [39].

2.5. OVER YÜZEY EPİTELYAL - STROMAL TÜMÖRLERİ

Yüzey epitelyal stromal tümörler, overyan yüzey epitelinden veya derivasyonlarından köken almakta olup doğurganlık yaşı ve daha ileri dönemlerde görülürler. Histolojik olarak değişik miktarda stromayla birlikte bir ya da daha fazla farklı tip epitelten meydana gelirler. Biyolojik davranışları histolojik tiple birlikte değişiklik gösterir. Over yüzey epitelyal stromal tümörlerin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004 sınıflaması Tablo 1’de verilmiştir [1].

Tablo 1. DSÖ 2004 Over Yüzey Epiteli-Stromal Tümörleri sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü 2004 Over Yüzey Epiteli-Stromal Tümörleri Sınıflandırması	
Seröz Tümörler	Müsinöz Tümörler
Malign	Malign
Adenokarsinom	Adenokarsinom
Yüzey papiller adenokarsinom	Adenokarsinofibrom (Malign adenofibrom)
Adenokarsinofibrom (Malign Adenofibrom)	Borderline tümör
Borderline tümör	İntestinal tip
Papiller kistik tümör	Endoservikal-benzeri
Yüzey papiller tümör	Benign
Adenofibrom, kistadenofibrom	Kistadenom
Benign	Adenofibrom ve kistadenofibrom
Kistadenom	Mural nodüllü müsinöz kistik tümör
Papiller kistadenom	Psödomiksoma peritonei yapan müsinöz kistik tümör
Yüzey papillom	
Adenofibrom ve kistadenofibrom	

Skvamöz Diferansiyonlu Varyantlar İçeren Endometrioid Tümörler	Berrak Hücreli Tümörler
Malign Adenokarsinom, NOS Adenokarsinofibrom (Malign adenofibrom) Malign müllerian miks tümör (karsinosarkom) Adenosarkom Endometrioid stromal sarkom (düşük dereceli) Andiferansiye overyan sarkom Borderline tümör Kistik tümör Adenofibrom ve kistadenofibrom Benign Kistadenom Adenofibrom ve kistadenofibrom	Malign Adenokarsinom Adenokarsinofibrom (Malign adenofibrom) Borderline tümör Kistik tümör Adenofibrom ve kistadenofibrom Benign Kistadenom Adenofibrom ve kistadenofibrom
Transizyonel Hücreli Tümörler	Skvamöz Hücreli Tümörler
Malign Transizyonel hücreli karsinom (Brenner tip olmayan) Malign brenner tümör Borderline tümör Borderline brenner tümör Prolifere varyant Benign Brenner tümör Metaplastik varyant	Skvamöz hücreli karsinom Epidermoid kist
Miks Epitelyal Tümörler	Andiferansiye ve Sınıflandırılmayan Tümörler
Malign Borderline Benign	Andiferansiye karsinom Adenokarsinom, NOS

2.5.1. Seröz Tümörler

Seröz neoplazmlar, over tümörlerinin %20-50'sini oluşturmaktadır. Seröz tümörlerin ortalama %70'i benign, %5-10'u borderline ve %20-25'i maligndir. Borderline ve invaziv seröz karsinomlar birlikte tüm over kanserlerin %30-40'ını oluşturmaktadır.

Benign seröz tümörler her yaşta görülebilmekte olup daha sıklıkla 5. dekat da, borderline seröz tümörler daha sıklıkla 30-60 yaş arasında, seröz karsinomlar ise 40-70 yaş arasında daha fazla görülmektedir [3].

2.5.1.1. Benign Seröz Tümörler

Benign seröz tümörler, kistadenom, adenofibrom, kistadenofibrom ve yüzey papillomları içerir. Bu tümörler sık görülmekte olup benign overyan epitelyal tümörlerin yaklaşık 2/3 ünü ve overyan seröz tümörlerin ise büyük bir kısmını oluşturmaktadırlar. Çoğu erişkin yaşta görülmekte olup ortalama yaş aralığı 40-60 tır. Sıklıkla pelvik ağrı, rahatsızlık hissi veya asemptomatik pelvik kitle şeklinde semptomlar verir. Bilateralite oranı değişken olup kistadenomlar da %12-23'tür [2].

Makroskopik olarak genelde 1-10 cm çapta olup nadiren 30 cm ve üzeri çaplarda da görülmektedirler. Tipik olarak uniloküler ya da multiloküler kistik lezyonlar olup dış yüzleri düzgündür ve iç yüzlerinde ise bazen küçük papiller projeksiyonlar görülebilir. Kist içeriği seröz şeffaf olup bazen opak ya da kanamalı olabilmektedir. Adenofibromlar soliddir ve kesit yüzeyleri süngerimsi görünüme sahip olup az miktarda seröz mayi içeren kistler vardır. Kistadenofibromlar solid ve kistik alanlardan oluşur. Yüzey papillomlar ise değişik büyüklüklerde over yüzeyi üzerinde siğilimsi lezyonlar şeklinde görülür [1].

Kistadenomlar tipik olarak tuba uterina epiteline benzer şekilde psödostratifiye sekretuar hücre ve silyalı hücrelerle döşelidir. Ayrıca uniform bazal nükleuslu tek sıralı basık ya da kübik hücrelerle döşeli kistler de sıklıkla görülür. Her ne kadar hücreler sıklıkla kistik boşluklara sekrete edilen müsin üretse de, müsinöz tümörlerin karakteristik özelliği olan bazofilik sitoplazmik vakuoller içermezler. Büyük kistlerde sıklıkla epitel inceler. Tek katlı olan yüzey epiteli psödostratifikasyon odakları gösterebilir. Mitoz ve nükleer atipi genellikle yoktur. Bu tümörlerde %15 oranında psammom cisimleri görülebilir. Bazen epitelde sıralanma artışı, papiller projeksiyonlar ve hücrelerde atipi görülebilir bu durumlarda seröz borderline tümörden ayırt etmek gerekir. Eğer bu özellikler %10 üzerindeyse seröz borderline tümör denirken %10'un altındaysa fokal atipi gösteren seröz kistadenom tanımı kullanılır. Benign seröz tümörlerin stroması normal over stromasına benzer olabilir fakat genelde daha fibröz

veya ödematözdür. Stroma oldukça sellüler ve fibröz olduğunda, geniş solid alanlarda dağınık bez yapıları veya tek sıralı seröz epitelle döşeli kalın fibröz papiller projeksiyonlar oluşturduğunda tümör adenofibrom olarak isimlendirilebilir veya kistik alanlar içeriyorsa kistadenofibrom denir [1].

2.5.1.2. Seröz Borderine Tümör (Atipik Prolifere Seröz Tümör)

Seröz borderline tümörler (SBT), destrüktif stromal invazyon olmaksızın seröz tipte hücrelerin atipik epitelyal proliferasyonlarından oluşur ve düşük malign potansiyel gösterir. Seröz karsinomlardan ortalama 10-15 yıl daha erken yaşta görülürler. SBT'lerin %30-50 si bilateraldir. Tümör sıklıkla asemptomatik olup nadiren abdominal şişlik veya rüptür ve torsiyona bağlı ağrı şeklinde semptom verebilir. Makroskopik olarak kistik veya solid olabilir, solid alanlar papiller projeksiyonlar oluşturabilir, kistik mesafeler genelde seröz vasıfta nadiren müsinöz özellikte mayi içerir fakat seröz karsinomdan farklı olarak nekroz ve kanama alanları içermezler [1].

Mikroskopik olarak SBT, yaygın epitelyal sıralanma artışı, hücre kümelenmeleri ve tek tek dağınık hücreler, bunlara ek olarak hiyerarşik dallanmalar gösteren papiller yapılardan meydana gelir. Sıralanma artışı ve hücre kümelenmeleri tümörün en az %10'u olduğu zaman SBT den bahsedilir. Kompleks papiller yapılar sıklıkla tanjansiyel kesitlerde stromal invajinasyonlar gösterirki bunu stromal invazyondan ayırt etmek gerekir. Fokal alanlarda epitelyal kümelenmeler birleşerek roman köprüsü veya kribriform yapılar oluşturur. Hücreler epitelyal nadiren mezotelyal diferansiyasyon gösterir. Vakaların 1/3 ünde tuba uterina epiteline benzer silyalı hücreler vardır. Hobnail tip hücreler görülebilir. Nükleuslar oval yuvarlak şekilli olup ince kromatine sahiptir, nükleolusları nadiren belirgindir. Hücreler yoğun eozinofilik stoplazmalıdır ve nükleusları bazalde yerleşimlidir. Hücrelerde atipi hafif düzeydedir, mitoz ise 10 büyük büyütme sahasında 4 ü nadiren geçer [2].

Kribriform ve /veya mikropapiller patern 5mm veya daha fazla alanda varsa veya da tümörün %10 veya üzerindeki bir alanı oluşturuyorsa non invaziv mikropapiller seröz karsinom şeklinde tanımlanır [2].

Mikroinvazyon gösteren SBT tanımını kullanmak için gerekli kriter bir veya birden fazla odakta toplamda 10 mm² aşmayacak şekilde tek tek veya küçük gruplar halinde tümöral hücrelerin stromal invazyon göstermesidir. SBT lerin %10-15 ini oluşturmaktadırlar [1].

SBT lerle ilgili 373 vakalık yapılan bir prospektif çalışmada hastalar ortalama 6,7 yıl takip edilmiş olup sağ kalımları %100 olarak bulunmuştur [40], yine başka bir çalışmada ise 10 yıllık sağ kalım %96.9±2.3 olarak tespit edilmiştir [41].

2.5.1.3. Düşük Dereceli Seröz Karsinom (İnvaziv Mikropapiller Seröz Karsinom)

Mikropapiller seröz karsinom terminolojisi DSÖ tarafından 2000 yılından bu yana kabul edilmiş olup, invaziv olmayan tipi SBT ler içerisinde yer alırken invaziv formu ise düşük dereceli seröz karsinom (DDSK) olarak kullanılmaktadır [2].

Ortalama görülme yaşı 45 olup, %80-90 ı bilateraldir ve %94 ü ileri evredir. Psammomatöz varyantı ise ortalama 54 yaşında görülmektedir. Makroskobik olarak ortalama 11 cm çapında olup, BST de olduğu gibi daha papiller ve kistik görünüme sahiptir. Yüksek dereceli seröz karsinomun tersine az bir nekroz alanı içerebilir [2].

Mikroskobik görünümünde karakteristik olarak hiyerarşik dallanmalar göstermeyen az bir fibrovasküler korla desteklenen, geniş papillalardan aniden çıkan uzun ve ince papiller yapılardan oluşur. Ayrıca geniş papillaların yüzeyinde mikropapiller yapıların birleşmesiyle kribriform yapılar şeklinde de görülebilmektedir. Tanı için 5 mm çaptaki bir alanda veya toplam tümörün en az %10 unda bu mikropapiller paternin görülmesi gerekmektedir. Stromal invazyon alanları gelişigüzel dağınık solid adalar ve mikropapillalar gösteren kompleks gland benzeri yapılardan oluşur. Sitolojik olarak dar sitoplazmalı yuvarlak hücrelerdir, hafif yada orta derecede nükleer atipi içerirler ve sıklıkla da belirgin küçük nükleolusları vardır [2].

İmmünohistokimyasal olarak yapılan çalışmalarda p53 genelde negatif fakat %43 e kadar fokal pozitiflikler görülmüştür [42, 43]. Buna rağmen bazı vakalarda güçlü diffüz kuvvetli pozitif boyanma missense TP53 mutasyonu ile korele bulunmuştur [44].

Moleküler genetik çalışmaları göstermiştir ki DDSK ların patogeneğinde Ras/Raf/MEK/MAPK sinyal yolağı çok önemlidir. Çoğu BST'ler ve DDSK lar KRAS ve BRAF mutasyonu ile karakterizedir, tersine yüksek dereceli seröz karsinomlarda (YDSK) KRAS ve BRAF mutasyonu çok sık değildir [4, 5]. Ayrıca YDSK'larda yüksek oranda görülen TP53 mutasyonu DDSK ve BST lerde çok nadirdir. Bu bulgularda göstermektedir ki BST ler büyük oranda DDSK ların prekürsör lezyonudur [44].

DDSK larda ortalama sağkalım süresi 6-7 yıldır. YDSK lara göre daha iyi prognoza sahiptirler. Yavaş gelişimle karakterize olup kemoterapiye dirençlidirler. Nadiren YDSK'a transformasyon bildirilmiştir [2].

2.5.1.4. Yüksek Dereceli Seröz Karsinom (YDSK)

Yüksek dereceli seröz karsinomlar (YDSK) over kanserlerinin en sık tipidir ve ortalama %50 sini oluşturur. Sıklıkla 6-7. dekatlarda görülmektedirler. Çoğunlukla hastalar ileri evrede yakalanmakta olup abdominal ağrı, asit birikimi yada tümör kitlesindeki büyüme nedeniyle karında distansiyon görülen en sık semptomlardır [2].

Makroskobik olarak, mikroskopik çaplardan 20 cm'nin üzerindeki çaplara kadar geniş bir aralıkta büyüklüğe sahip olabilmektedirler. Tüm vakaların 2/3 ü bilateraldir ve sadece 1/3 ü evre 1 vakalardır. Tümör solid ve kistik, kolaylıkla parçalanabilen, sıklıkla nekroz ve hemoraji alanları içeren multinodüler görünüme sahiptir [1, 2].

YDSK yapısal olarak kompleks papiller ve solid paternler gösteren sitolojik olarak ise belirgin atipiye sahip hücrelerden oluşur. Solid, glandüler ve kribriform yapılar sık görülür. Villoglandüler tip papiller paternde de görülebilir. Hücreler sıklıkla büyük, pleomorfik nükleuslu, belirgin malign özelliktedirler. Multinükleer dev hücreler ve berrak hücre değişiklikleri görülebilir. Mitoz sık görülmekte olup bazıları atipik niteliktedir, geniş alanlarda nekroz sahaları görülür. Vakaların %25 inde psammom cisimcikler görülür [2].

Moleküler genetik çalışmalarda TP53 mutasyonunun YDSK lardaki sıklığı yaklaşık %80 iken diğer BRCA1/2, PTEN ve PIK3CA gibi onkogenlerin mutasyon sıklığı %10 un altında tespit edilmiştir [2].

2.6. Seröz Karsinomlarda Prognostik Faktörler

2.6.1. Evre

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) evreleme en önemli prognostik göstergedir [2].

FIGO evre I vakaların büyük bir kısmı Tip 1 tümörler arasında bulunmaktadır. Müsinöz karsinomların çok büyük bir kısmı, endometrioid karsinomların yaklaşık yarısı, seröz karsinomların ise sadece %3 ü evre I de tanı almaktadır. DDSK lar Tip I tümörlerdir fakat bunlar nadiren evre I de tanı almaktadır [2].

Overyan kanserler en sık olarak evre III de ve bunlarında büyük bir kısmı (%84) ise evre IIIC de görülmektedir [45].

Tablo 2. Over tümörlerinin raporlanmasında TNM ve FIGO evreleme sistemi [1].

TNM evre	FIGO evre	Açıklama
Tx	-	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	-	Primer tümör kanıtı yok
pT1	I	Tümör overlere sınırlı
pT1a	Ia	Tümör bir overe sınırlı, kapsül intakt. Over dış yüzeyinde tümör yok ve asit veya peritoneal yıkamada malign hücre yok.
pT1b	Ib	Tümör iki overe sınırlı, kapsül intakt. Over dış yüzeyinde tümör yok ve asit veya peritoneal yıkamada malign hücre yok.
pT1c	Ic	Tümör bir veya her iki overe sınırlı. Overin dış yüzeyinde tümör var veya kapsül rüptüre. Malign hücreler içeren asit veya pozitif peritoneal yıkama var.
pT2	II	Tümör bir veya her iki overi de tutmuş ancak pelvik yayılım var.
pT2a	IIa	Uterus ve/veya tüplere yayılım, ve/veya implant var. Asit ve peritoneal yıkamada malign hücre yok
pT2b	IIb	Diğer pelvik organlara yayılım var. Asit ve peritoneal yıkamada malign hücre yok

pT2c	IIC	Tümör evre IIa/IIb ve asit veya peritoneal yıkamada malign hücre var
pT3 ve/veya N1	III	Tümör bir veya her iki overi de tutmuş. Histolojik olarak doğrulanmış pelvis dışında peritoneal metastaz ve/veya bölgesel lenf nodu metastazı.
pT3a	IIIa	Pelvis dışına mikroskobik peritoneal metastaz.
pT3b	IIIb	En büyük boyutu 2 cm veya daha az olan pelvis dışına makroskobik peritoneal metastaz.
pT3c ve/veya N1	IIIc	En büyük boyutu 2 cm. den daha fazla olan pelvis dışına peritoneal metastaz ve /veya bölgesel lenf nodu metastazı.
M1	IV	Peritoneal metastaz dışında uzak metastaz

2.6.2. Histolojik Derece ve Hücre Tipi

Tümör derecesi sağ kalımla yakından ilişkilidir fakat buradaki problem standart bir dereceleme sistemi olmamasıdır. Çoğu çalışmada yapısal patern, nükleer atipi ve mitoz sayısı gibi kriterlerin değişik kombinasyonlarından oluşan dereceleme sistemi kullanılmıştır [11]. Son dönemde yapılan geniş hasta grubuna sahip çalışmalarda ise histolojik derecenin multivariate analizinde bağımsız prognostik gösterge olmadığı belirtilmiştir [18, 46].

FIGO dereceleme sisteminde yapısal patern temel alınarak glandüler veya papiller yapıların solid tümöre oranı esas alınmıştır (Derece I:<%5 solid tümör, Derece II:%5-50 solid tümör, Derece III:>%50 solid tümör) ancak sağ kalımla korelasyonu bulunamamıştır [47].

DSÖ dereceleme sisteminde ise yapısal ve nükleer özellikler dikkate alınmış ancak kantitatif değerler tanımlanmamıştır. Ancak tekrarlanabilirliği ve patologlar arasındaki uyumu zorlaştırmıştır [1].

Aşağıdaki tabloda belirtilen yapısal özellik, sitolojik atipi ve mitotik aktiviteyi değerlendiren Silverberg grubunun teklif ettiği üçlü dereceleme sistemi ve daha sonra yapılan geniş çaplı çalışmalarla bu dereceleme sisteminin iyi bir prognostik gösterge olduğu kabul edilmiştir [47-49].

Tablo 3. Silverberg grubunun teklif ettiği over seröz karsinomlarda üçlü histolojik dereceleme sistemi.

Skor	Baskın yapısal özellik	Sitolojik atipi	10 BBA'da mitoz
1	Glandüler	Hafif	0-9
2	Papiller	Orta	10-24
3	Solid	Şiddetli	≥25

Toplam skor: 3-5 derece I, 6-7 derece II ve 8-9 derece III olarak değerlendirilmektedir.

Seröz karsinomların derecelenmesinde iyi, orta ve kötü diferansiye şeklindeki üçlü sistemin yerine günümüzde düşük dereceli ve yüksek dereceliden oluşan ikili sistem kullanımı tercih edilmektedir. Malpica ve arkadaşları tarafından seröz karsinomların derecelenmesi için önerilen mitoz sayısı ve nükleer atipi kriterlerinden oluşan ikili dereceleme sistemi diğer yukarıda bahsedilen dereceleme sistemleriyle prognoz açısından korele bulunmuş olup ayrıca uygulanabilirliğinin kolay olduğu ve üçlü dereceleme sistemindeki grade 2 olarak sınıflandırılan tümörlerin çoğunun aslında yüksek dereceli olduğu gösterilmiştir [50, 51]. Çünkü nükleer alanların morfometrik ölçümü ve nükleer büyüklüklerin direk ölçümü sonucunda seröz karsinomlar bimodal dağılım göstermiştir. Az bir kısmını düşük dereceli seröz karsinomlar oluştururken büyük kısmını ise yüksek dereceli seröz karsinomlar oluşturmaktadır [52, 53]. Malpica ve MD Anderson Cancer Center (MDACC) tarafından önerilen ikili dereceleme sisteminde DDSK hafif-orta derecede nükleer atipi ve $\leq 12/10$ büyük büyütme sahasında (BBS) mitozla karakterizedir. YDSK ise belirgin nükleer atipiyeye sahip pleomorfik hücreler ($>3/1$ oranında nükleer çap ve şekil değişikliği) ve 10 BBS da 12 nin üzerinde mitoz ile karakterizedir. Bu ikili dereceleme sistemi ile ayrılan FIGO evre III YDSK ve DDSK ların 5 yıllık sağ kalım oranları sırayla %35 ve %75 olup ayırırda etkili bir sistemdir [2].

Mikroskopik alt tip (seröz, müsinöz, endometrioid yada diğerleri) histolojik dereceye göre prognoz açısından daha az öneme sahiptir, özellikle daha az diferansiyede [11]. Silverberg yaptığı çalışmada önemli bir noktaya değinmiş olup histolojik derecenin, alt tipe göre hasta sağ kalımı tahmininde daha az öneme sahip olduğunu fakat tedaviye

cevabın tahmininde ve hatta hangi kemoteropatik ajanın gerekliliğine yönlendirmede ise daha değerli olduğunu ortaya koymuştur [11, 49].

Berrak hücreli karsinomlar hariç overyan karsinomların büyük bir bölümünde histolojik alt tip bağımsız bir prognostik faktör değildir. Fakat son dönemdeki büyük çalışmalarda bu genel bilginin tersine ileri evre endometrioid karsinomların aynı evredeki seröz karsinomlara göre daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir [2, 46, 54]

2.6.3. Yaş

Birçok çalışma yaşın bağımsız prognostik bir faktör olduğunu göstermiştir [17, 18]. Daha genç hastaların seyri daha iyi olmaktadır çünkü bu hasta grubu genelde borderline, iyi diferansiye ve evre I dir [11]. Yapılan başka bir çalışmada evre III ve IV overyan karsinomlu hastalar 50 yaş üstü ve 50 yaş altı şeklinde ayrı iki grup halinde değerlendirilmiş ve 50 yaş altındaki hasta grubunun prognozunun 50 yaş üzerine göre anlamlı derecede iyi olduğu görülmüştür [55]. Fakat şu da bir gerçektir ki yaşlı hastalarda prognozu etkileyen ek birçok kronik hastalık bulunmakta, bu hasta grubu ileri evre olup geç tanı almış vakalar olmakta ve agresif tedaviler daha az verilebilmektedir [2].

2.6.4. Peritoneal Sıvı Sitolojisi

Over kanserinin evrelemesinde peritoneal sıvı örneklenmesi rutin uygulanmaktadır. FIGO I ve II erken evre over kanserinde peritoneal yıkama veya asit sıvısında malign hücre varlığında olgunun evresi değişir, Evre IC veya IIC olur. Evre IC olguların prognozu evre IA ve evre IB'den daha kötüdür. Ayrıca peritoneal sitolojisi pozitif olan evre III olguların prognozu, negatif sitolojili olgulardan daha kötüdür [2].

2.6.5. Serum CA-125 Seviyesi

CA-125 ilk defa 1981 yılında tanımlanmış olup epitelyal overyan kanserlerin %80'in üzerinde CA-125 seviyesi artar. CA-125 seviyesi, tümörün malignite riski, evresi ve histolojisiyle korelasyon gösterir. CA-125 seviyesindeki değişiklikler kemoterapi cevabını tahmin etmede kullanılabilir ve yaklaşık 60 gün içinde relapsı gösterebilir. Her

ne kadar yüksek CA-125 seviyeleri inoperabilite ve kötü prognozu gösterebilse de, postoperatif CA-125 seviyesinin prognostik anlamı daha fazladır [56, 57].

Yapılan bir çalışmada preoperatif serum CA-125 seviyesi ile hastaların sağ kalımları arasında anlamlı farklılıkların olduğu görülmüştür. Yine bu çalışmada tümörün histolojik tipi, derecesi ve evresiyle de ilişkili olarak seröz karsinomlarda, histolojik derecesi III olanlarda ve ileri evre vakalarda serum CA-125 seviyelerinin diğerlerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir [58].

2.6.6. Rezidü Tümör Volümü

Cerrahiyi takiben rezidü tümör hacmi önemli bir prognostik faktördür. FIGO evre IIIC ve IV hastalarda, rezidüel hastalığın miktarı ile hasta sağ kalım süresi arasında ters orantı vardır [2].

2.6.7. DNA Ploidy

Flow sitometri yöntemiyle yapılan DNA analizi çalışmalarında görülmüştür ki aneuploid tümörler, diploid tümörlere göre daha yüksek derecelidir ve çok daha agresif davranış göstermektedir. Ayrıca tümör ploidi ve kemoterapi cevabı arasında ilişki bulunmuştur [11].

2.6.8. Tümör Biyolojisi İle İlgili Belirteçler

Over tümörlerinin karsinogenezinin daha iyi bilinebilmesi, yeni kemoterapötik ajanların ve prognostik faktörlerin tanımlanması için tümör biyolojisini daha iyi gösterebilecek proto-onkogen, onkogen ve tümör süpresör genleri gibi parametrelerin belirlenmesine ihtiyaç vardır. Epitelyal overyan kanser prognozuyla korele günümüzde çok sayıda biyolojik prognostik faktör belirlenmiştir [6].

2.6.8.1. P53

TP53, kromozom 17p13'de yerleşim gösteren tümör baskılayıcı ("supressor") genidir ve TP53 proteinini kodlar; büyüme ve bölünmede hücrel bekçi ("gatekeeper") olarak bilinir. TP53, hücrel proliferasyon, apoptozis ve farklılaşmanın düzenlenmesine

katılan “encode” fosfoproteinlerdendir; hücre döngüsünün durması, gen transkripsiyonu ve DNA tamirinde de yer alır. TP53, hücre proliferasyonu üzerinde duraklatıcı (“inhibitör”) etki gösterir. TP53 gen mutasyonu görüldüğünde, hücre döngüsü yollarında aktive olamaz; apoptozis kontrolü kaybedilir ve sonuçta kontrolsüz hücre proliferasyonu olur [59, 60].

Tip II olarak sınıflandırılan ve büyük çoğunluğunu yüksek dereceli seröz karsinomların oluşturduğu agresif seyirli over tümörlerin %75 inden daha fazlasında TP53 mutasyonu tespit edilmiştir [2].

P53 aşırı ekspresyonu birçok çalışmada kötü prognoz ile ilişkili bulunmuşken [59, 61, 62] bazı çalışmalarda ise bulunmamıştır [63, 64].

2.6.8.2. Growth Diferansiyasyon Faktör-15 (GDF-15)

GDF-15 diğer adıyla makrofaj inhibitör sitokin-1, TGF- β ailesinin bir üyesidir. Temel biyolojik rolü bilinmemektedir fakat büyüme inhibisyonu, apoptozis indüksiyonu, hücre ayrılması ve tümör invazifliği gibi birçok değişik fizyolojik durumun düzenlenmesinde görevli olduğu düşünülmektedir [65].

GDF-15 birçok fizyolojik ve patolojik durumda doku ve serumda tespit edilmiştir. Örneğin plasentada [66], hamilelikte 2. ve 3. trimesterde tespit edilmiş olup özellikle serumdaki seviyesinin azalması durumunda düşük riskinin arttığı görülmüştür [67]. Ayrıca inflamasyon ve akut doku hasarı gibi durumlarda, prostat, tiroid, pankreas ve kolon gibi organların kanserlerinde ve malign melanomda GDF-15 aşırı ekspresyonu görülmüştür [65]

GDF-15'in over kanser hücre gelişimini ve invazyonunu stimüle ettiği, bunu da PI3K/mTOR ve MAPK sinyal yolları üzerinden yaptığını destekleyen bulgular elde edilmiştir[68]. Yapılan bazı çalışmalarda over kanseri olan hastaların serum GDF-15 düzeyinin yükseldiği görülmüş olup kanser dokularında da immünohistokimyasal olarak gösterilmiş ve prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür [65, 69].

2.6.8.3. Mammalian Target Of Rapamycin (mTOR)

mTOR, 2549 aminoasitten meydana gelir ve çok sayıda korunmuş yapısal domainler içerir [70]. Fonksiyonel olarak memelilerde, mTORC1 (rapamisin sensitif kompleks) ve mTORC2 (rapamisin insensitif kompleks) olmak üzere iki farklı mTOR kompleksi vardır. mTORC1, mRNA translasyonu ve hücre gelişimini kontrol eder. Bunu ribosomal S6 kinaz 1 (S6K1) ve ökaryotik translasyon başlama faktörü 4E binding protein (eIF4EBP1) ailesi gibi iki ana hedefin fosforilasyonu ile gerçekleştirir [71, 72].

Fosfoinozitol 3-kinaz (PI3K) ilişkili kinaz ailesinin bir üyesi olan 289-kDa Ser/Thr kinaz mTOR birçok hücrel stresör ve hücre gelişim düzenleyicileri tarafından etkilenir. Ayrıca mTOR tuberöz skleroz kompleksi gen ürünleri TSC1 ve TSC2 proteinleri mTOR'un upstream negatif regülatörleridir [71].

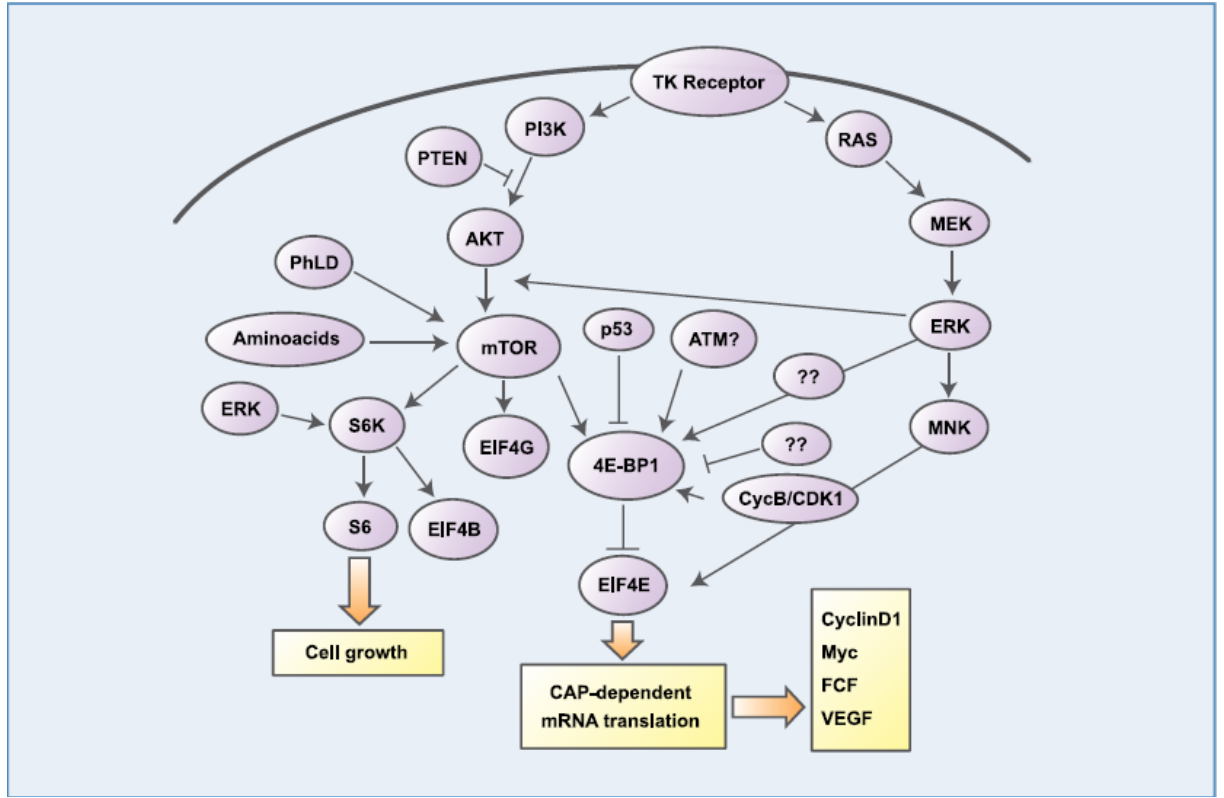
PI3K/mTOR sinyal yolağının aktivasyonu over kanserlerinin büyük bir kısmında gösterilmiştir. Primer over tümörlerinden ve solid metastazlarından oluşan bir çalışmada örneklerin %93'ünde [8], başka bir çalışmada ise over berrak hücreli karsinomların %86'sında ve over seröz karsinomların ise %50'sinde mTOR ekspresyonu tespit edilmiştir [73].

Over kanserlerinde PI3K/mTOR yolağının aktivasyonu, kötü prognostik göstergelerden olan ileri evre, yüksek histolojik derece ve rezidü kitle ile korele bulunmuştur [8, 74]

2.6.8.4. eIF4E Binding Protein 1 (4EBP1)

4EBP1 bir eIF4E-binding proteindir ve protein sentezi, hücre büyümesi ve sağ kalımının kontrolünde kritik rol oynar [75, 76]. 4EBP1 aktive olduğu zaman (fosforile değilken), eIF4E'ye bağlıdır ve başlangıç kompleksinin oluşumunu engeller, translasyon apoptozis lehine bloke olur. Buna karşın 4EBP1 fosforileyken eIF4E'ye bağlanma afinitesi azalır, eIF4E serbest bırakılır ve cap-bağımlı translasyon başlayabilir. Önemli bir nokta 4EBP1'in 7 farklı fosforilasyon bölgesinin olmasıdır. 4EBP1'in Thr 37, Thr 46, Ser 65, Thr 70, Ser 83, Ser 101 ve Ser 112'den oluşan 7 farklı fosforilasyon bölgesi tanımlanmıştır [77]. Thr 37, Thr 46, Ser 65 ve Thr 70 bölgelerinin fosforilasyonu eIF4E salınmaktadır. mTOR'un bu bölgelerden Thr 70 ve Ser 65 bölgelerini fosforile

ettiği bilimektedir. 4EBP1 in fosforilasyonu ve eIF4e nin salınması aşağıda şematik şekilde anlatılmıştır (şekil 5) [70]. mTOR, 4EBP1 in temel fosforilasyon yollarından biridir. Bunun yanı sıra CDC1, ATM, PI3K-AKT, ERK1/2 şu anda bilinen diğer 4EBP1 in fosforilasyonunu sağlayan etkenlerdir. Aynı zamanda aşağıdaki şemada da görüldüğü gibi PTEN, ATM, p53, PI3K veya RAS taki fonksiyon kaybı ve mutasyonlarda diğer onkojenik hücre aktivasyonunun yan mekanizmalarıdır. Sonuç olarak yukarıda bahsedilen birçok upstream-spesifik onkojenik değişikliklere bakılmaksızın onkojenik proliferatif sinyaller bir kanalda toplanmaktadır ki bu da ‘funnel faktör’ diye isimlendirilen 4EBP1 dir [77].



Şekil 5. PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağının şematik görünümü ve mTOR'un downstream ve upstream etkileycileri görülmekte.

2.6.9. Anti-Müllerian Hormon Tip 2 Reseptörü (AMHR2)

Anti-müllerian hormon (AMH), Müllerian inhibiting substans (MIS) olarakta bilinmekte olup 535 aminoasitten oluşan 140 kilodaltonluk bir glikoproteindir ve TGF- β , inhibin, aktivin, bone morfogenezik protein (BMP) ve GDF ile birlikte TGF- β multigen ailesinin

bir üyesidir. AMH/MIS erkeklerde seksüel diferansiasyonda önemli bir rol oynar. Erkek embriyosunda immatür sertolihücrelerinde üretilir ve primordial müllerian duktuslarda ki AMH/MIS reseptörüne bağlanarak, üst vagina, uterus ve fallop tüplerden oluşan kadın genital sistemin prekürsör yapılarının regresyonuna neden olur [78].

MIS/AMH reseptörü heteromerik bir kompleks olup tip I ve tip II transmembran serin/treonin kinazdan meydana gelir. MIS/AMH büyüme inhibisyon fonksiyonunu MIS/AMH tip II reseptörüne bağlanarak başlatır, bu da MIS/AMH tip I reseptörüne bağlanır. Fosforile olan MIS/AMH tip I reseptörü de intrasellüler bir sinyal kaskadına neden olur [78].

MIS/AMH üretimi fetal ve postnatal testiste yüksek seviyedeysen fetal ve postnatal overde saptanamaz. Puberte döneminde, MIS seviyesi kadınlarda düşük düzeyde tespit edilir hale gelir ve bu seviyede menapoza kadar devam eder, menapozdan sonra ise tekrar saptanamaz [79].

Yapılan bir çalışmada, 99/144 (%69) epitelyal over kanserinde immünohistokimyasal olarak AMHR2 ile orta-güçlü pozitif boyanma tespit edilmiş fakat evre ve histolojik dereceyle korelasyon bulunamamıştır [80]. Başka bir çalışmada ise epitelyal over kanserlerinin %50 sinde, germ hücreli over tümörlerinin %76 sında ve seks-cord stromal tümörlerin ise %100 ünde pozitif boyanma izlenmiştir [78].

3. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışma TTU-2013-4534 nolu proje olarak Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi ve 2013/214 numaralı Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından desteklenmiştir.

Çalışmada 2002-2012 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında operasyon materyallerinden over seröz karsinom tanısı alan vakalar içerisinde klinik verilerine ulaşılan 85 olgu incelendi. Olgularda yaş, evre, derece, 10 büyük büyütme sahasında mitoz sayısı, tümörün en büyük çapı, operasyon esnasında elde edilen periton yıkama sitolojisi, operasyon öncesi serum CA-125 seviyesi, bi/unilateralite, genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım süreleri kaydedildi.

Karsinom olgularında evre için FIGO evreleme sistemi, dereceleme için Silverberg üçlü dereceleme sistemi ve MDACC grubunun önerdiği ikili dereceleme sistemi kullanıldı.

Over seröz karsinom tanısı alan olguların patoloji raporunda belirtilen blokları ve hematoksilin eozin boyalı preparatları arşivden çıkarılarak yeniden değerlendirildi. Her iki histolojik dereceleme sistemine göre tekrar dereceleme yapıldı. On büyük büyütme sahasında mitoz sayısı kaydedildi.

Olguların patoloji rapor verilerinden elde edilen hastanın tanı anındaki yaşı, tümör en büyük çapı, kapsül invazyon durumu, lenf nodu durumu, peritoneal yıkama sitoloji

sonucu (klass 1-5 arasında değerlendirilmiş olup klass 1-2 benign sitoloji, klas 3-5 ise malign sitoloji olarak değerlendirilmiştir) not edildi.

Ayrıca olguların hasta takip dosyaları ve kemoterapi kür dosyalarından elde edilen hastanın tanı anındaki FIGO evresi, operasyon öncesi bakılan serum CA125 seviyesi, nüks tarihi, en son kontrol tarihi ve ölen vakaların ölüm tarihi kaydedildi.

Olgularda hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalım değerlendirilmiştir. Hastalısız sağ kalım değerlendirilirken operasyon sonrası ilk nüks zamanına kadarki geçen süre ay olarak hesaplandı. Nüks değerlendirilirken serum CA125 seviyesindeki aşırı artış zamanı veya hastanın patoloji tarafından değerlendirilmiş pozitif biyopsi veya sitoloji tanı tarihi göz önüne alındı. Genel sağ kalım süresi değerlendirilirken ise operasyon sonrasındaki yaşayan hastaların en son kontrol tarihi, ölen hastaların ise ölüm tarihi arasında geçen süre ay olarak hesaplandı.

3.1. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA

Çalışmamızın ikinci aşamasında p53, GDF-15, mTOR, 4EBP1 ve AMHR2 immunohistokimyasal belirteçleri seröz karsinom vakalarında çalışıldı.

Tablo 4. Kullanılan primer antikor ve dilüsyon miktarları

Antikor	Klon numarası	Kaynak	Antikor tipi	Dilüsyon
P53	D01	Abcam	Monoklonal	1/200
mTOR	-	Millipore	Monoklonal	1/100
eIF4EBP1	Y329	Abcam	Monoklonal	1/200
GDF-15	-	Abcam	Poliklonal	1/50
AMHR2	MIG7	Abcam	Monoklonal	1/50

Seksen beş adet formalin fikse parafine gömülü dokudan 5 mikronluk kesitler yapıldı ve dokuların dökülmemesi için poli-L-lizinle kaplı lamlara alındı. Kesitler 60 °C lik etüvde bir saat bekletildikten sonra 15 dakika ksilol ile deparafinize edildi. Derecesi giderek azalan alkollerden geçirilerek hidrate edilip distile suda yıkandı. Primer antikorlar

olarak p53, GDF 15, 4EBP1, mTOR ve AMHR2 uygulandı. Ventana BenchMark XT marka makinede boyama gerçekleştirildi.

Otomatik boyama cihazında boyanan preparatlar derecesi gittikçe artan alkollerden (%96 ve %99.5) sırasıyla beşer dakika geçirildikten sonra 15 dakika ksilolde bekletildi. Kapatma solüsyonu ile kapatıldı.

Pozitif kontrol olarak, p53 için daha önceden p53 pozitifliği gösterilmiş over seröz karsinom dokusu, GDF-15 için plasenta dokusu, mTOR için prostat adenokarsinom dokusu, 4EBP1 için kolon adenokarsinom dokusu, AMHR2 için endometrium dokusu kullanıldı.

Hazırlanan kesitler ışık mikroskopunda incelendi. İmmunohistokimyasal değerlendirmede p53 için nükleer boyanma, GDF-15, mTOR, 4EBP1 ve AMHR2 için ise sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi.

Çalışmamızda Olympus marka mikroskop kullanılarak 40x,100x,200x büyütmede sonuçlar iki patolog tarafından değerlendirildi.

Boyanan hücrelerin yüzde oranı (yaygınlık) ve boyanma şiddeti (yoğunluk) birlikte değerlendirilerek, her belirteç için bir immunohistokimya skoru (İHK-s) hesaplandı (İHK-s = boyanma şiddeti x boyanma yüzdesi). Boyanma şiddeti için: 0 = boyanma yok, 1 = zayıf, 2=orta derecede, 3=kuvvetli boyanma. Boyanma yüzdesi için: 0 = boyanma yok, 1 = %1-5, 2 = %6-25, 3=%26-75, 4 = %76-100 tümör hücresinde boyanma olarak kabul edildi. İHK-skoru, 0 ile 12 arasında değişmektedir; maksimum İHK skoru 12'dir. İHK ekspresyon değerlendirmesinde İHK-s: 0 negatif, 1-6 arası zayıf pozitif, 8-12 arası güçlü pozitif olarak kabul edildi. İstatistiksel analiz yapılırken, negatif-zayıf pozitifler negatif olarak kabul edilirken, güçlü pozitifler pozitif olarak kabul edildi [59, 65].

Tablo 5. İmmünohistokimyasal boyamalar için kullanılan skorlama sistemi

Yoğunluk	Yaygınlık			
	1 (%1-5)	2 (%6-25)	3 (%26-75)	4 (%76-100)
1 (zayıf)	1	2	3	4
2 (orta)	2	4	6	8
3 (şiddetli)	3	6	8	12

İHK-s = Boyanman şiddeti (yoğunluk) x boyanma yüzdesi (yaygınlık)

İHK-s = 0 (negatif), İHK-s = 1-6 (zayıf pozitif), İHK-s = 8-12 (güçlü pozitif)

İstatistiksel çalışma amacıyla olgularda, yaş, batin içi yıkama sıvısı sitolojisi, tümör en büyük çapı, kapsül invazyonu, 10 büyük büyütme sahasındaki mitoz sayısı, derece, evre, operasyon öncesi serum CA-125 seviyesi, lenf nodu metastazı gibi kliniko-patlojik veriler ve immünohistokimyasal boyama sonuçları karşılaştırıldı. Bu amaçla, Pearson korelasyon analizi, ki kare testi, Fisher exact testi ile değerlendirildi. Çalışılan belirteçlerin ekspresyon durumları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) belirlenmesi için ise “Spearman’s rank” testi kullanıldı. Ayrıca Cox regresyon multivariete ve Kaplan-Meier (log rank) univariete survival analizleri ile tüm immunhistokimyasal belirleyicilerin hastalısız ve genel sağ kalım süreleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Yapılan analizlerde $p < 0,05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki/fark bulunduğu kabul edildi. Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesi SPSS (Scientific Package for Social Sciences) 15.00 programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

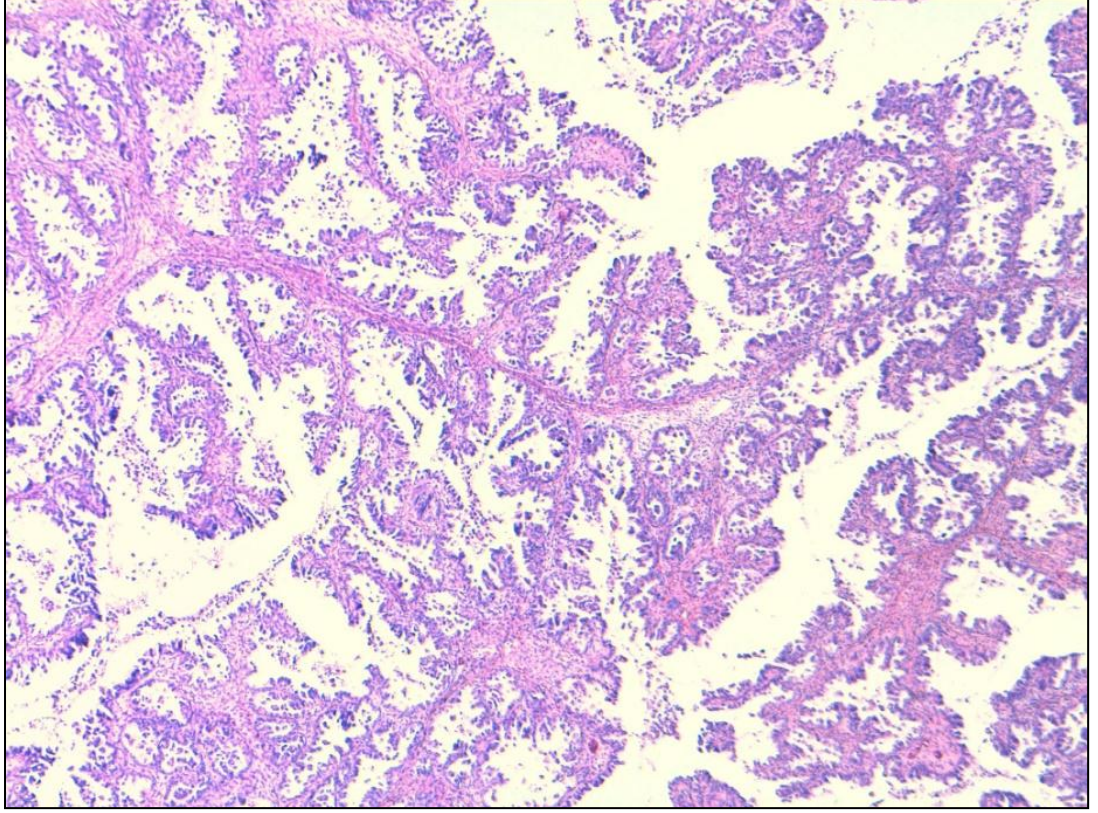
4.1. GENEL BULGULAR

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış ve klinik tarafından takibi yapılmış toplam 85 over seröz adenokarsinom vakası değerlendirilmeye alındı. Olguların tamamı ameliyat materyallerinden seçildi.

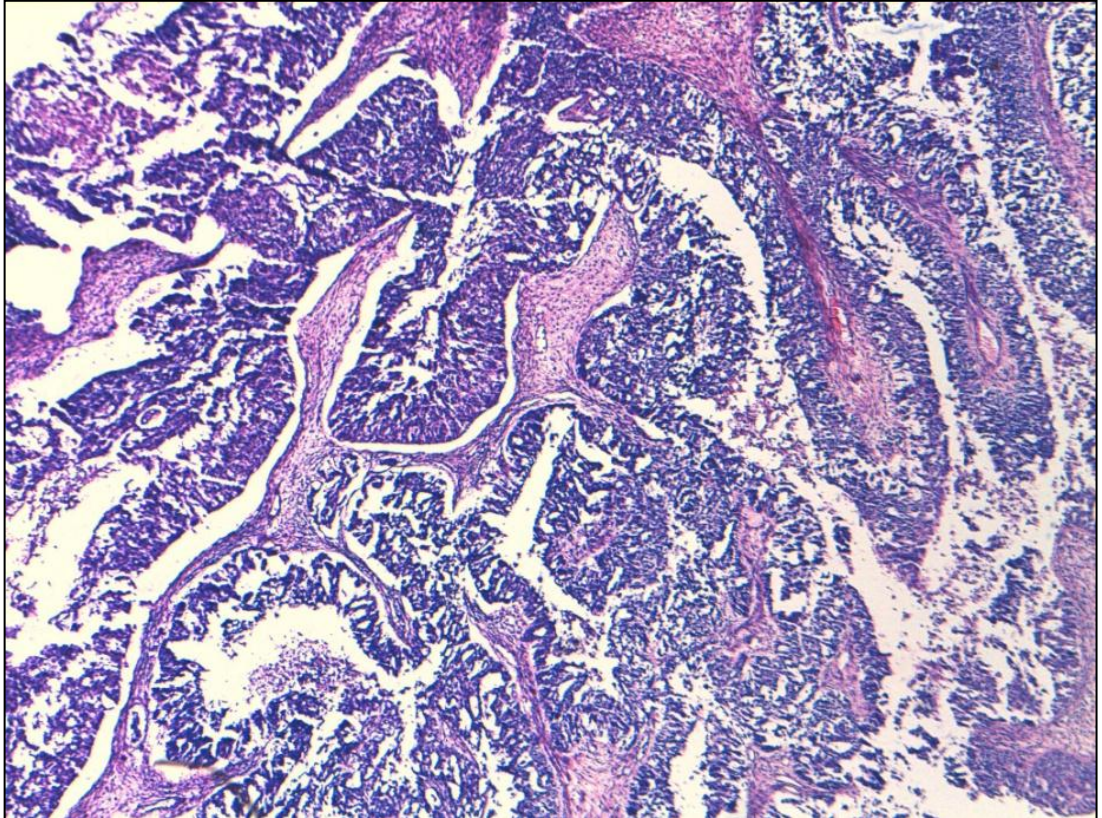
Olguların tanı anında yaşları 31-76 (ortalama 57.36) arasında değişmekteydi. Olguların 49'u (%57.6) 60 yaş ve altında, 36'sı (%42.4) ise 60 yaş üzerindekiydi.

FIGO evreleme sistemine göre 85 olgunun 11'i Evre I (%12.9), 5'i Evre II (%5.9), 55'i Evre III (%64.7) ve 14'ü Evre 4 (%16.5) idi. Evre I ve II ler erken evre, Evre III ve IV ler ise ileri evre olarak kabul edildi. Buna göre olguların 16'sı (% 18.8) erken evre, 69'u (%81.2) ileri evre idi.

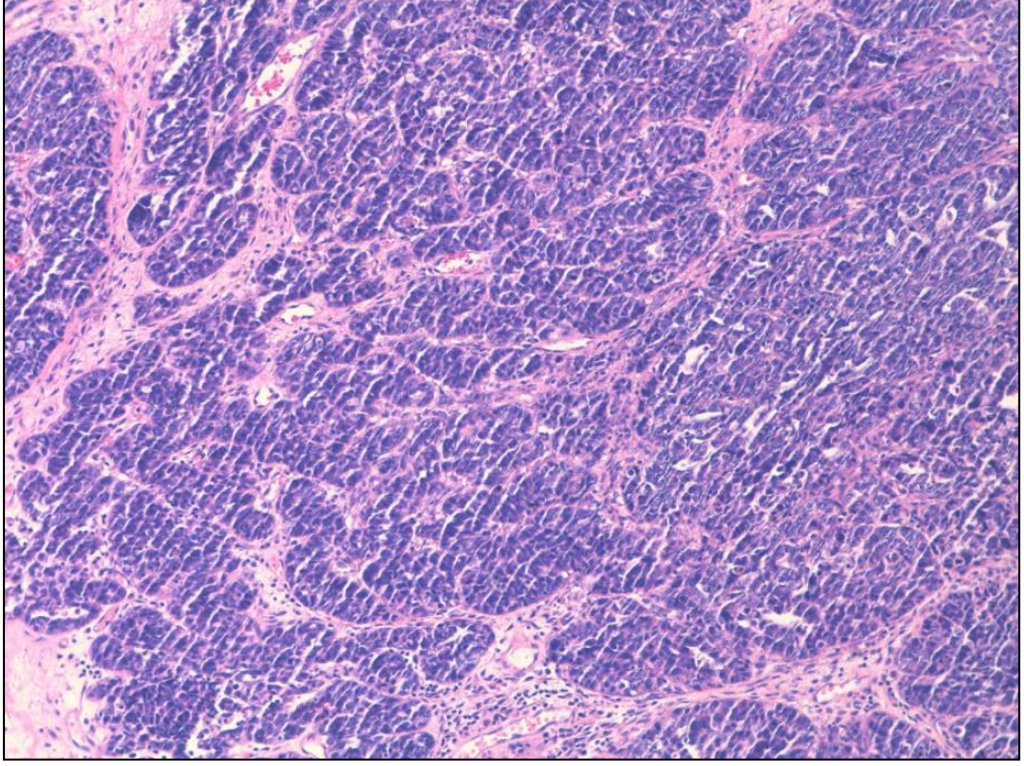
Silverberg grubunun önerdiği üçlü histolojik derecelendirme sistemine göre olguların 10'u (%11.8) grade I, 41'i (%48.2) grade II, 34'ü (%40) grade III iken, MD Anderson Cancer Center (MDACC) ikili histolojik derecelendirme sistemine göre ise 17'si (%20) düşük dereceli, 68'i (%80) ise yüksek dereceliydi. Üçlü derecelendirme sisteminde grade II olarak değerlendirilen 41 olgunun 34 tanesi (%82.9) ikili derecelendirme sistemine göre yüksek dereceli iken bunların sadece 7 tanesi (%17.1) düşük dereceliydi



Resim 1. Grade I seröz karsinom (x40, H&E).



Resim 2. Grade II seröz karsinom (x40, H&E).



Resim 3. Grade III seröz karsinom (x40, H&E).

Mitoz değerlendirilirken rastgele 10 BBS seçilmiş olup, olgular mitoz sayısına göre 3 gruba ayrılmıştır. Buna göre vakaların 14'ü (%16.5) 0-9 arasında mitoz içermekte, 32'si (%37.6) 10-24 arasında mitoz içermekte, 39'u (%45.9) ise 25 ve üzeri mitoz içermektedir.

Operasyon esnasında 85 vakanın 72 sinde periton yıkama sitoloji örnekleme yapılmıştır. Klass I hiç yoktur, olguların 18'i (%25) klass II, 5'i (%6.9) klass III, 30'u (%41.7) klass IV, 19'u (%26.4) ise klass V dir. Klass I ve II olanlar negatif, klass III-V olanlar ise pozitif kabul edilmiştir. Bu değerlendirmeye göre 72 olgunun 54'ü (%75) pozitif, 18'i (%25) ise negatiftir.

Lenf nodu örnekleme yapılan vaka sayısı ise 61 olup, olgularda 3-98 arasında değişen sayıda lenf nodu değerlendirilmiştir. Lenf nodu örnekleme yapılan olguların 27 sinde (%44.3) metastatik lenf nodu varken, 34 ünde (%55.7) ise metastatik lenf nodu görülmemiştir.

Patoloji raporlarında 85 olgunun 66 sında kapsül invazyon durumundan bahsedilmiş olup, bunların 46 sında (%69.7) kapsül invazyonu pozitif, 20 sinde (%30.3) ise kapsül invazyonu negatiftir.

Olguların 69 unda operasyon öncesi serum CA-125 seviyesine ulaşılmıştır. Serum CA-125 seviyesi 10-12000 U/ml arasında değişmektedir (normal referans aralığı 0-35 U/ml). Serum CA-125 seviyesi <35 U/ml ise negatif, 36-600 U/ml arasında ise yüksek, >600 U/ml ise çok yüksek şeklinde gruplandırılmıştır. Negatif olanların sayısı 4 (%5.8), yüksek olanlar 33 (%47.8), çok yüksek olanlar ise 32 (%46.2) dir.

Olguların 55'i (%64.7) bilateral, 17 si (%20) sağ over, 13'ü (%15.3) ise sol over yerleşimlidir.

Olgularda tümör çapı 4-30 cm (ortalama 11.54 cm) arasında değişmektedir. Tümör çapı 10 cm ve altı olanlar 44 (%51.8), 10 cm üzerinde olanlar ise 41 (%48.2) dir.

Olguların kasım 2013 tarihi itibariyle 42'si (%49.4) yaşamakta, 43'ü (%50,6) ise ölmüştür. Genel sağ kalım süreleri tanı tarihinden itibaren 5-138 (ortalama 50.25) aydır. Seksen olgunun klinik takipleri sırasında nüks gelişip gelişmediği bilinmekte olup bunların 56 sında (%76) nüks gelişmiş, 24 ünde (%24) ise nüks yoktur.

Çalışmaya dahil edilen 85 vakanın 4'ü neoadjuvan kemoterapi alırken, tamamı adjuvan kemoterapi almışlardır.

Aşağıdaki tabloda çalışmaya dahil edilen olguların klinikopatolojik özellikleri özetlenmiştir.

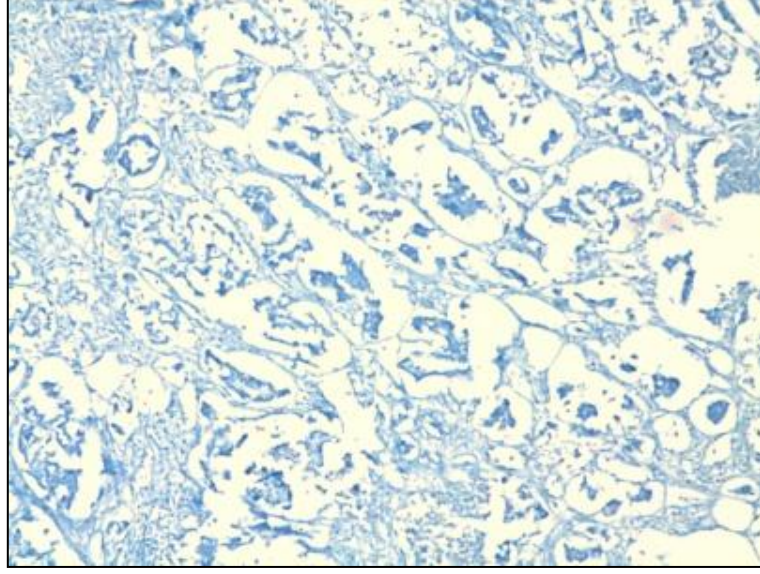
Tablo 6. Over seröz karsinom vakalarının klinikopatolojik özellikleri

Özellikler	Tüm vakalar (%)
Yaş	
≤60	49 (%57.6)
>60	36 (%42.4)
FIGO evre	
I	11 (%12.9)
II	5 (%5.9)
III	55 (%64.7)
IV	14 (%16.5)
Tümör grade (3'lü sistem)	
G1	10 (%11.8)
G2	41 (%48.2)
G3	34 (%40.0)
Tümör grade (2'li sistem)	
Düşük	17 (%20.0)
Yüksek	68 (%80.0)
Mitoz/10BBS	
0 - 9	14 (%16.5)
10-24	32 (%37.6)
≥25	39 (%45.9)
Periton sitolojisi (n= 72)	
Pozitif	54 (%75)
Negatif	18 (%25)
Nodal evre (n= 61)	
pN0	34 (%55.7)
pN1	27 (%44.3)
Kapsül invazyonu (n= 66)	
Var	46 (%69.7)
Yok	20 (%30.3)
Preop. CA-125 seviyesi (n=69)	
Düşük (<35)	4 (%5.8)
Yüksek (36-600)	33 (%47.8)
Çok yüksek (> 600)	32 (%46.4)
Nüks durumu (n= 80)	
Var	56 (%70.0)
Yok	24 (%30.0)
Lokalizasyon	
Bilateral	55 (%64.7)
Sağ	17 (%20.0)
Sol	13 (%15.3)
Tümör çapı	
≤10 cm	44 (%51.8)
>10 cm	41 (%48.2)

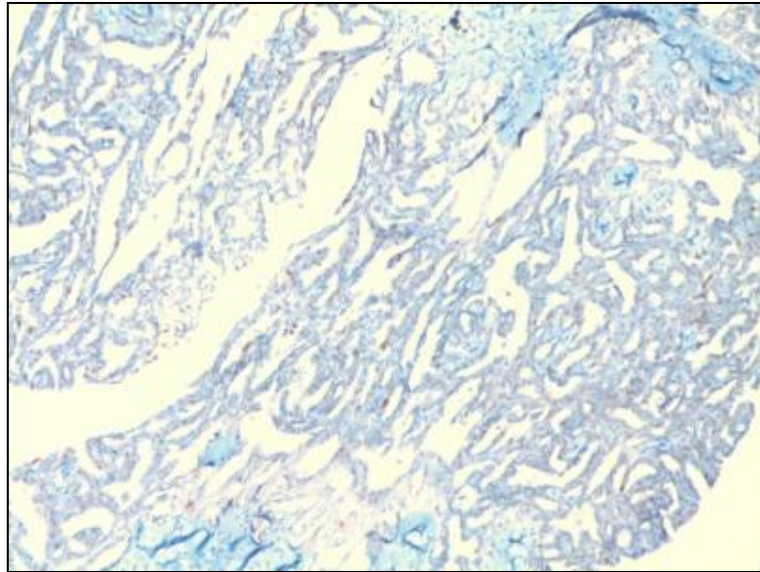
4.2. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

Seksen beş olgunun tamamının parafin bloklarına immunohistokimyasal çalışma yapıldı.

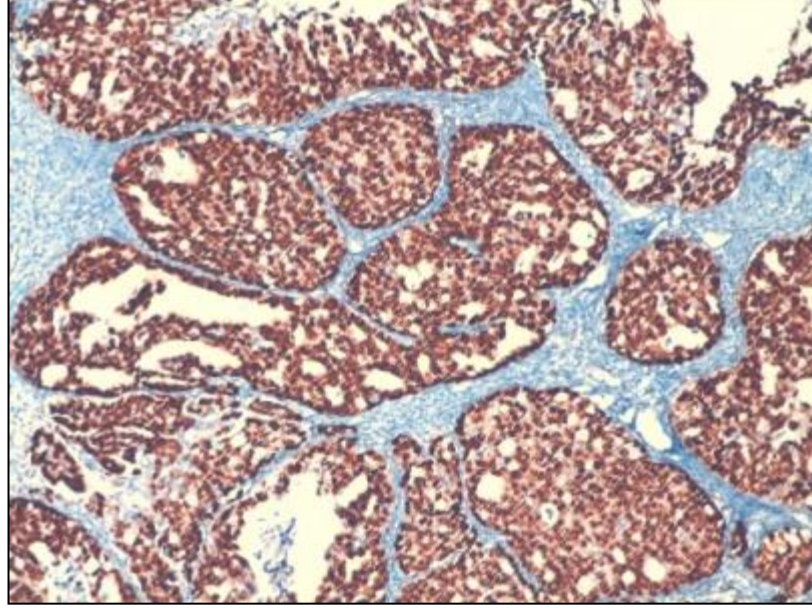
P53 ile 85 olgunun 22'sinde (%25.9) negatif, 10'unda (%11.8) zayıf pozitif ve 53'ünde (%62.4) ise güçlü pozitif boyanma elde edilmiştir.



Resim 4. Seröz karsinom vakasında p53 antikoruna ile negatif boyanma (x100, immünperoksidaz)

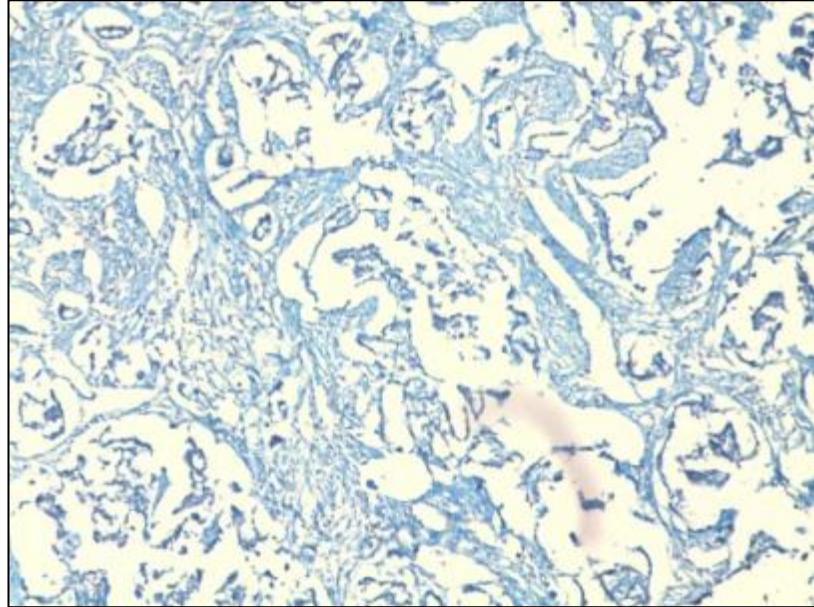


Resim 5. Seröz karsinom vakasında p53 antikoruna ile nükleer zayıf pozitif boyanma (x100, immünperoksidaz)

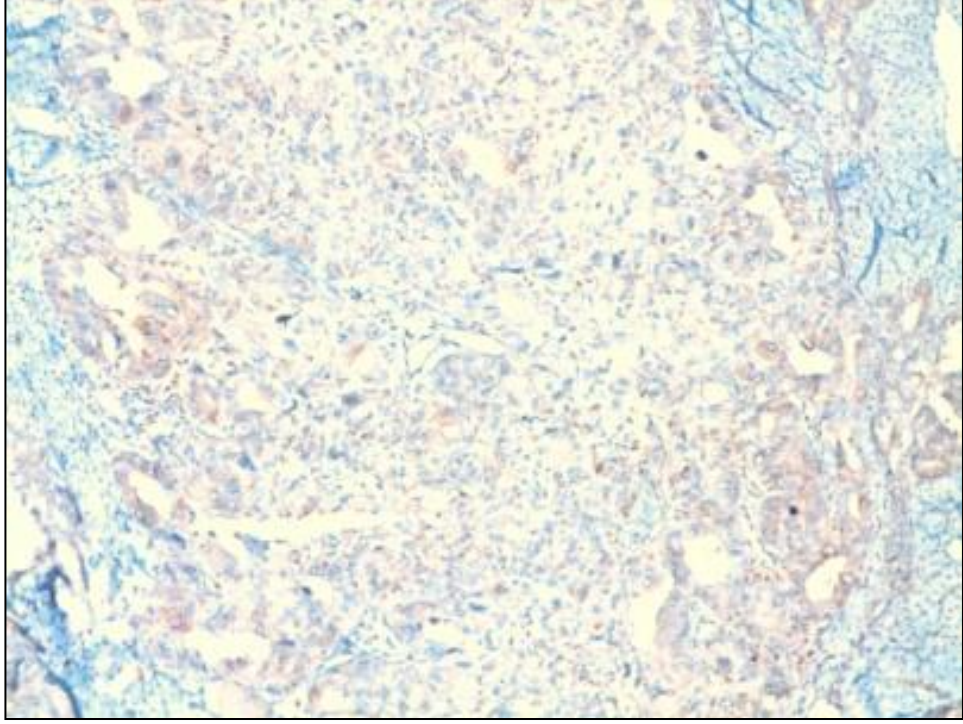


Resim 6. Seröz karsinom vakasında p53 antikoruna ile güçlü nükleer pozitif boyanma (x100, immünperoksidaz)

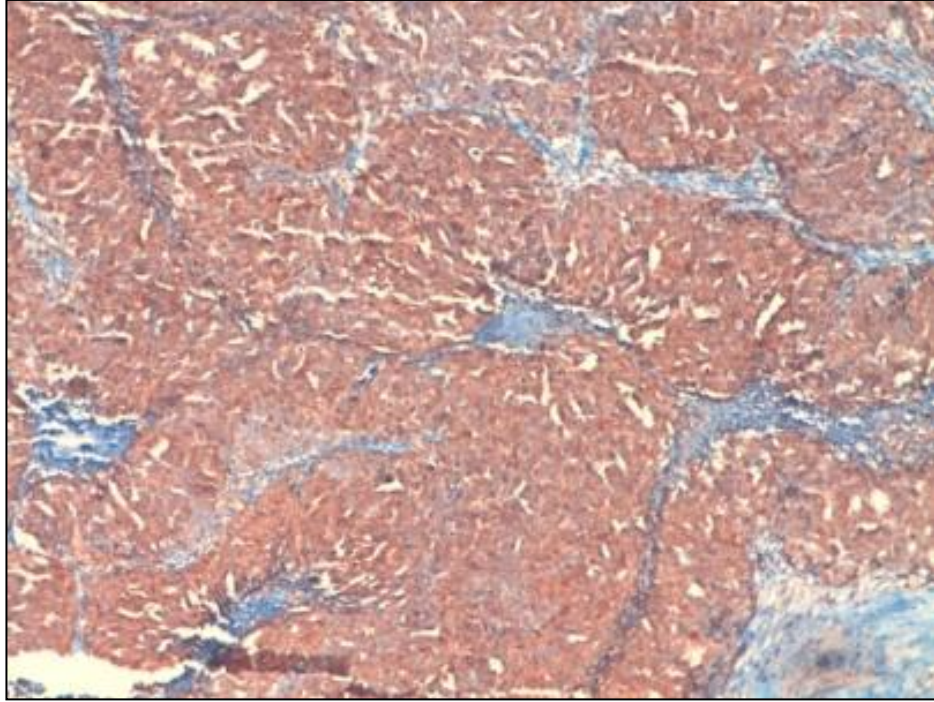
4EBP1 ile 85 olgunun 5'inde (%5.9) negatif, 26'sında (%30.6) zayıf pozitif ve 54'ünde (%63.5) güçlü pozitif boyanma izlenmiştir.



Resim 7. Seröz karsinom vakasında 4EBP1 antikoruna ile negatif boyanma (x100, immünperoksidaz)

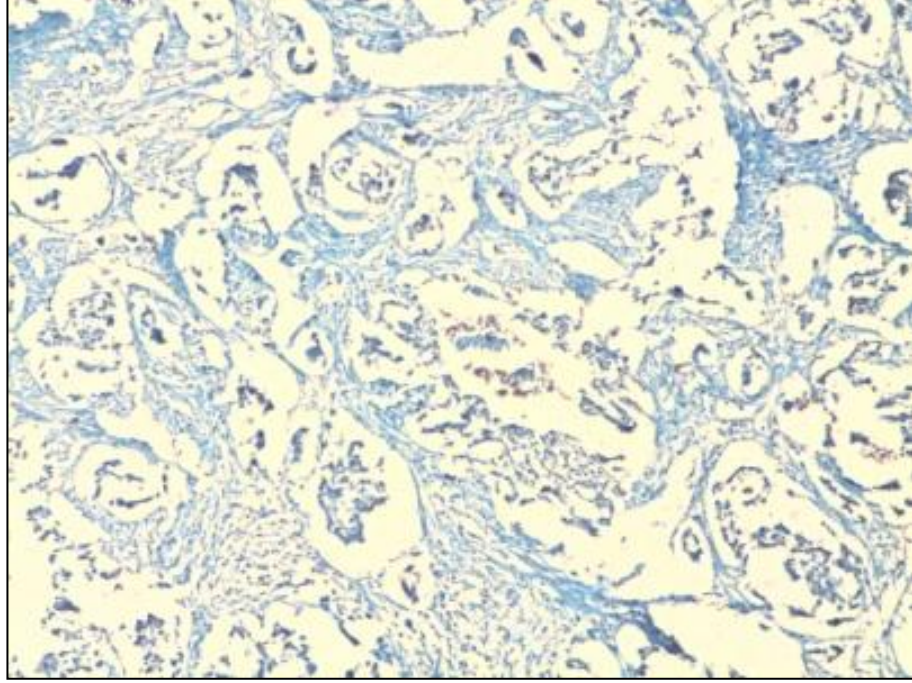


Resim 8. Seröz karsinom vakasında 4EBP1 antikorü ile sitoplazmik zayıf pozitif boyanma (x100, immünperoksidaz)

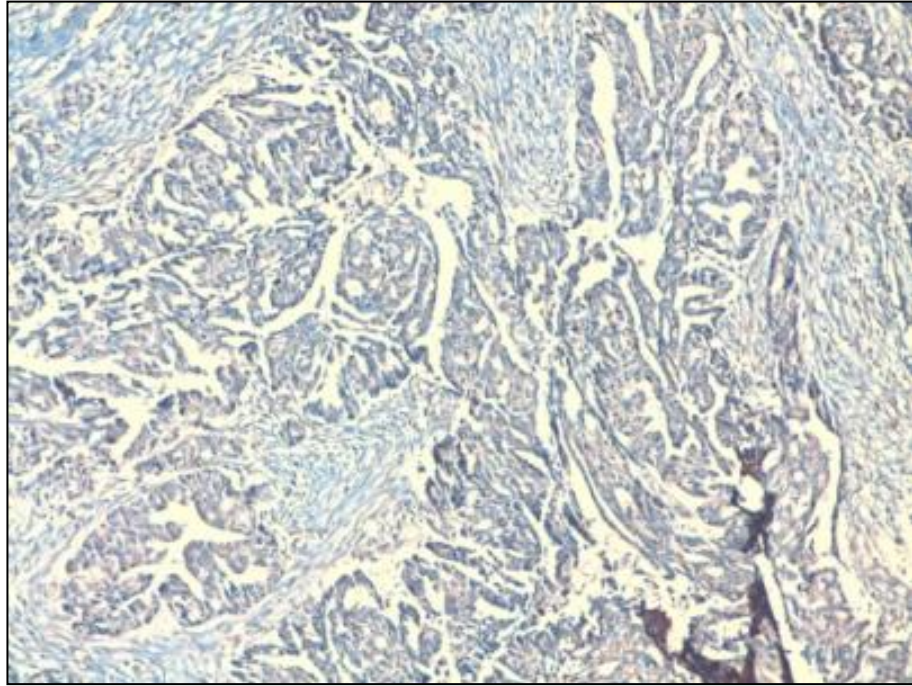


Resim 9. Seröz karsinom vakasında 4EBP1 antikorü ile sitoplazmik güçlü pozitif boyanma (x100, immünperoksidaz)

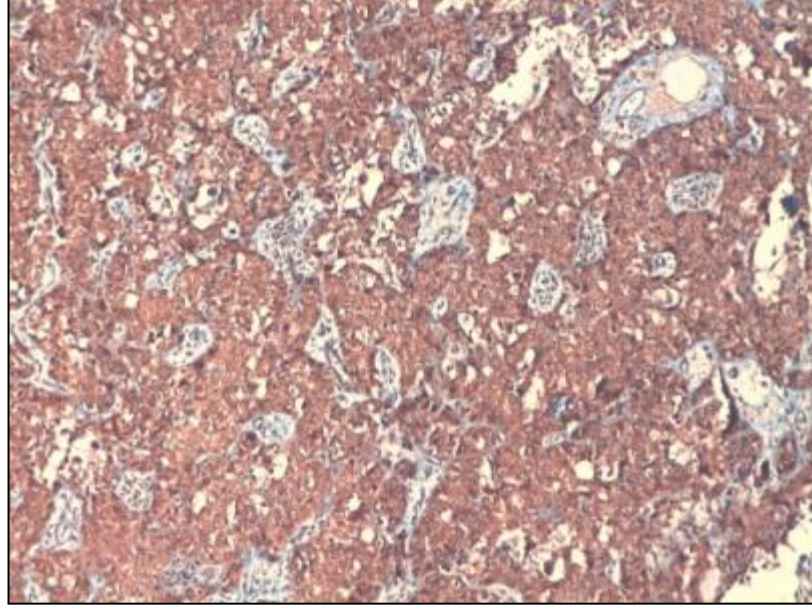
mTOR ile 85 olgunun 8'inde (%9.4) negatif, 8'inde (%9.4) zayıf pozitif ve 62'sinde (%72.9) güçlü pozitif ve 7'inde (%8.2) nükleer pozitif boyanma izlenmiştir.



Resim 10. Seröz karsinom vakasında mTOR antikoru ile negatif boyanma (x100, immünperoksidaz)

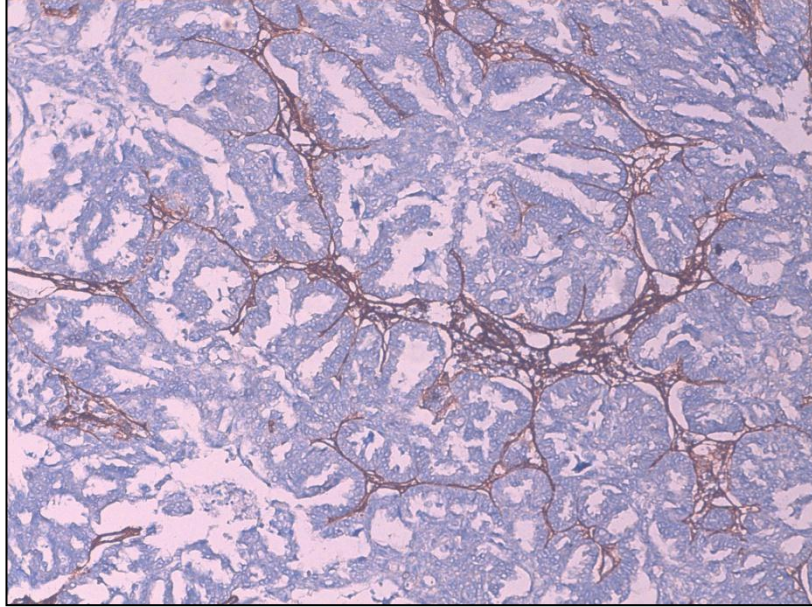


Resim 11. Seröz karsinom vakasında mTOR antikoru ile sitoplazmik zayıf pozitif boyanma (x100, immünperoksidaz)

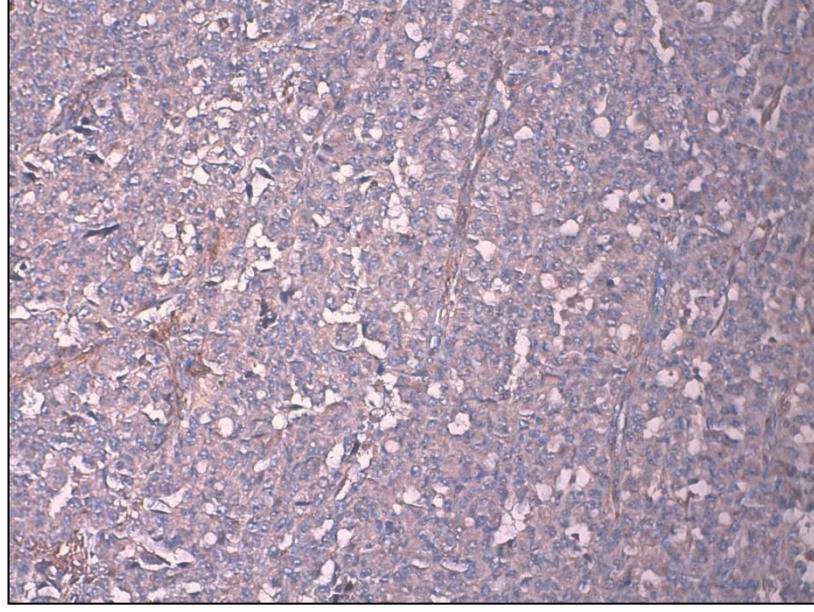


Resim 12. Seröz karsinom vakasında mTOR antikoruna ile sitoplazmik güçlü pozitif boyanma (x100, immünperoksidaz)

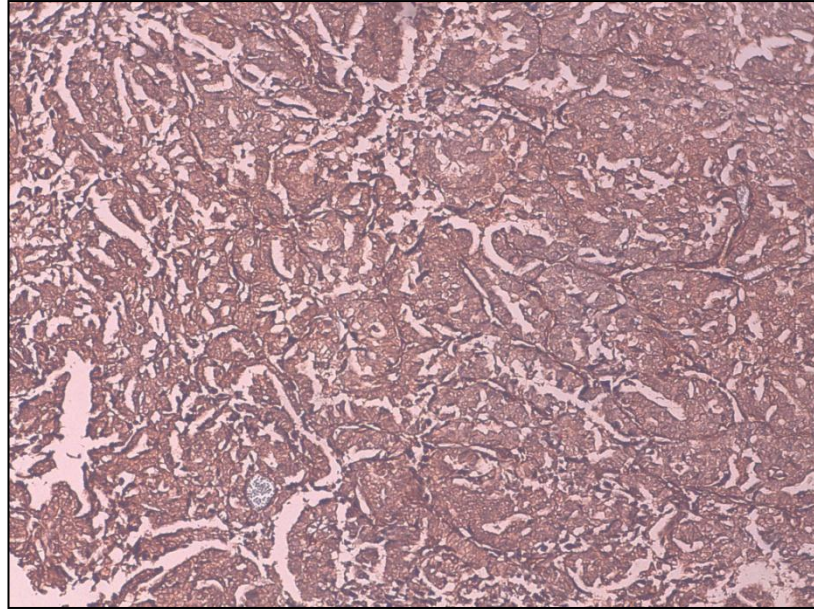
Amhr2 ile 85 olgunun 34'ünde (%40) negatif, 17'sinde (%20) zayıf pozitif, 26'sında (%30.6) güçlü pozitif ve 8'inde (%9.4) ise nükleer pozitif boyanma izlenmiştir.



Resim 13. Seröz karsinom vakasında AMHR2 antikoruna ile negatif boyanma. Stromal çapraz reaksiyon engellenememiştir (x100, immünperoksidaz).

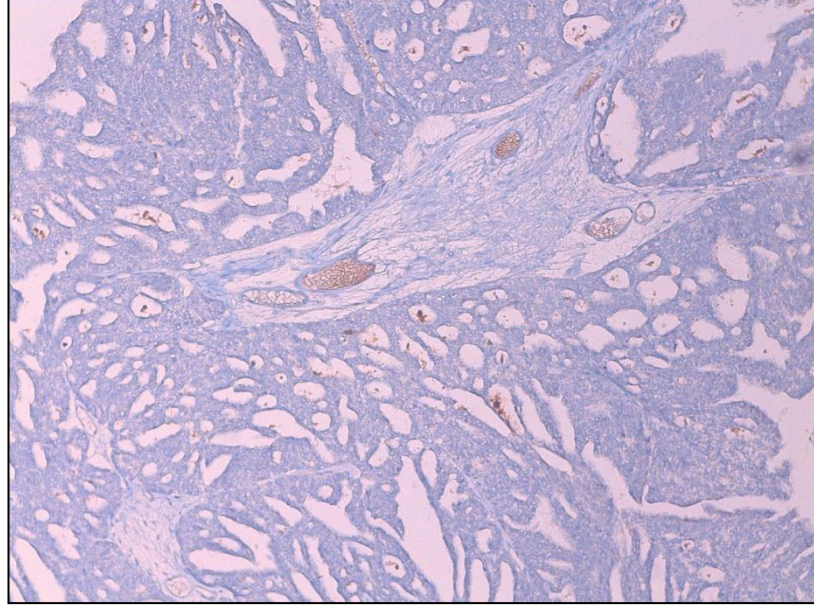


Resim 14. Seröz karsinom vakasında AMHR2 antikoru ile sitoplazmik zayıf pozitif boyanma (x100, immünperoksidaz)

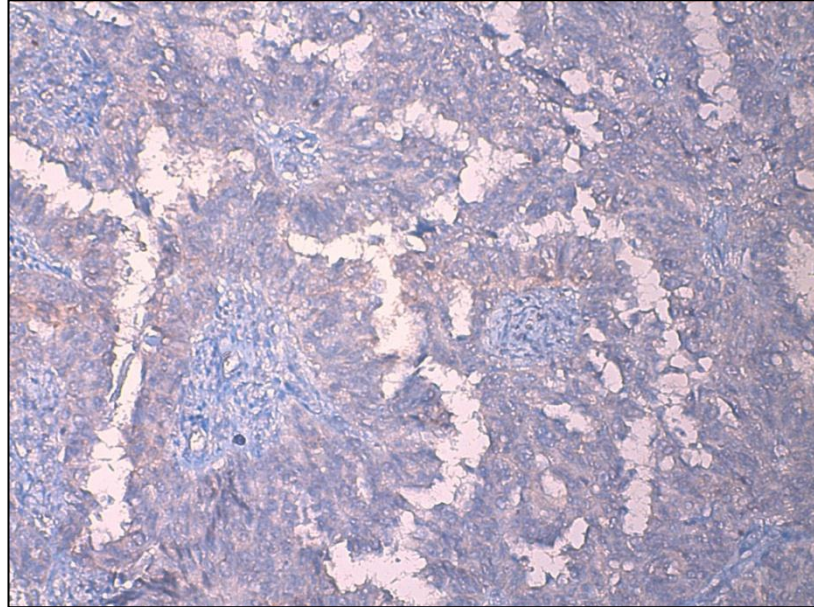


Resim 15. Seröz karsinom vakasında AMHR2 antikoru ile sitoplazmik güçlü pozitif boyanma (x100, immünperoksidaz)

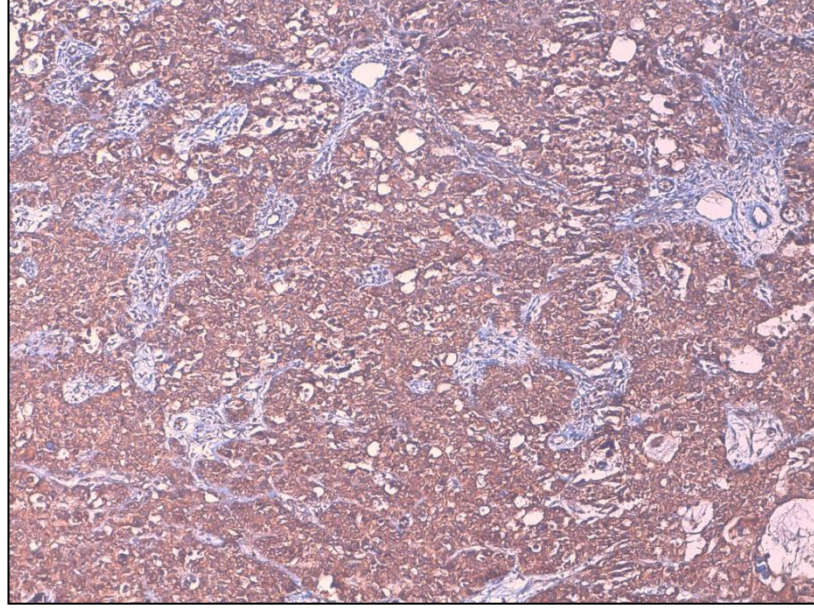
GDF15 ile 85 olgunun 23'ünde (%27.1) negatif, 37'sinde (%43.5) zayıf pozitif ve 25'inde (%29.4) güçlü pozitif boyanma izlenmiştir.



Resim 16. Seröz karsinom vakasında GDF15 antikoru ile negatif boyanma (x100, immünperoksidaz)

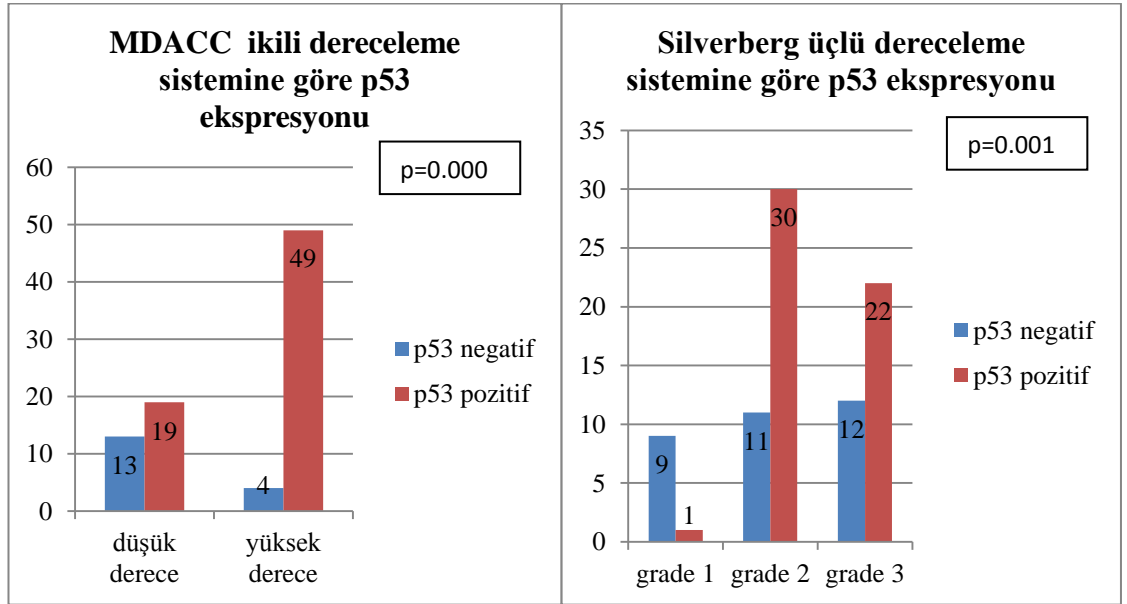


Resim 17. Seröz karsinom vakasında GDF15 antikoru ile sitoplazmik zayıf pozitif boyanma (x100, immünperoksidaz)



Resim 18. Seröz karsinom vakasında GDF15 antikoruna ile sitoplazmik güçlü pozitif boyanma (x100, immünperoksidaz)

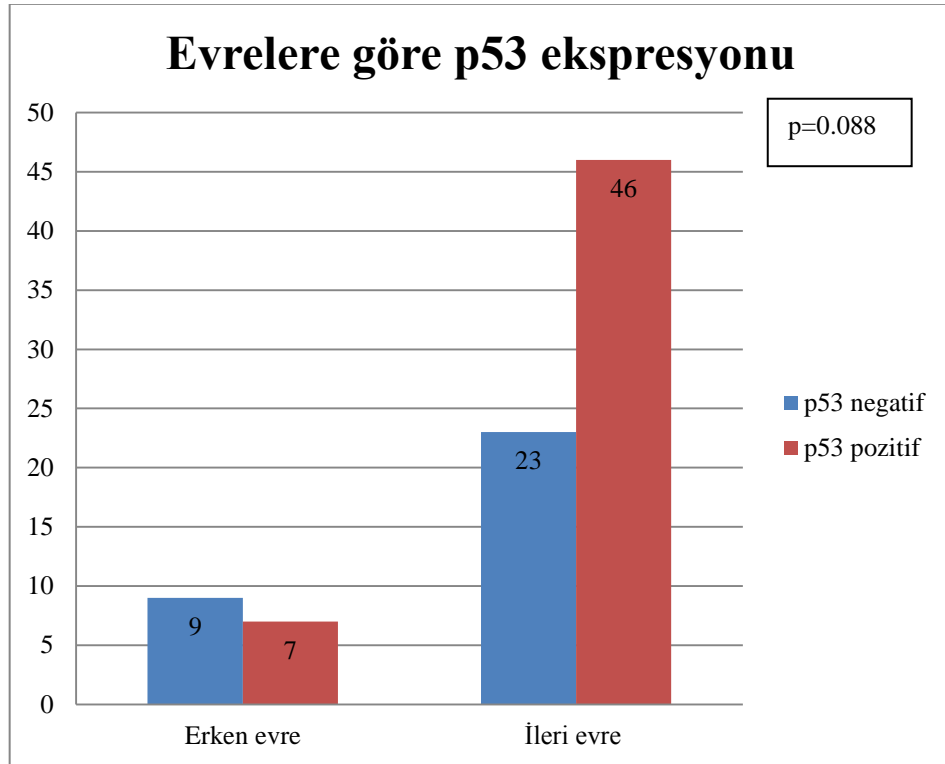
P53 ekspresyonu ile her iki histolojik gradeleme sistemi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup histolojik grade arttıkça p53 ekspresyon oranı artmaktadır (p=0.000 ve p=0.001).



Grafik 1. Farklı iki histolojik dereceleme sistemine göre p53 ekspresyon oranları

Ayrıca mitoz sayısı arttıkça p53 ekspresyonu da artmakta olup istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0.000$).

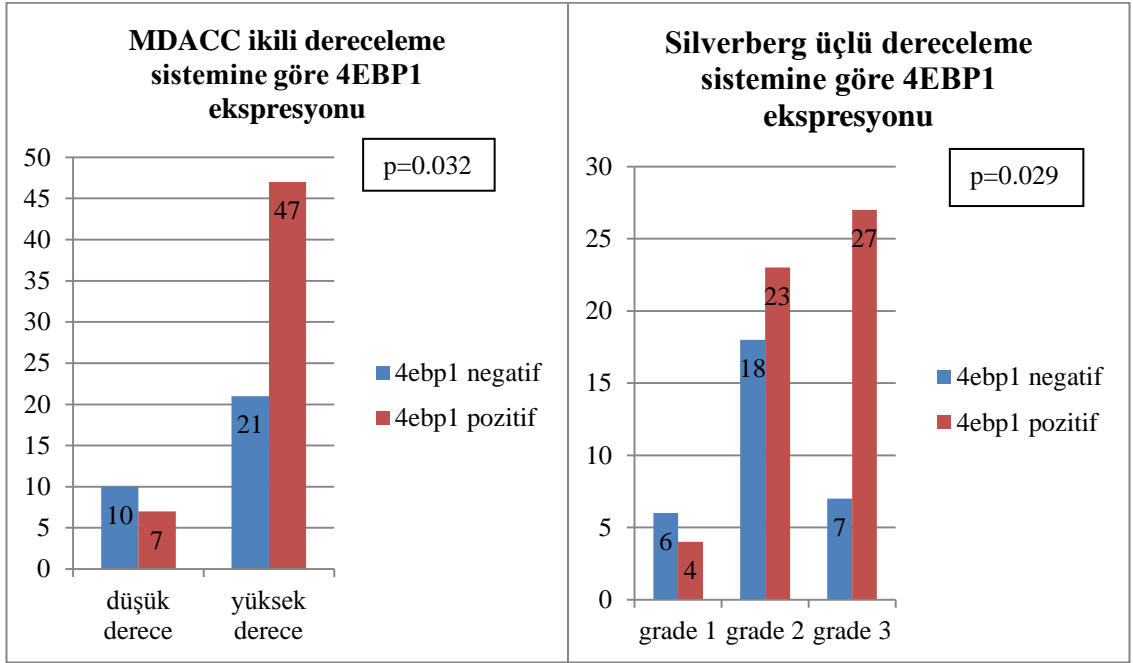
İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasada ileri evre olguların 46/69 unda (%66.7) p53 ile güçlü pozitif boyanma görülürken, erken evrelerin 7/9 unda (%43.8) pozitif boyanma görülmüştür ($p=0.088$).



Grafik 2. Erken ve ileri evrede p53 ekspresyon düzeyi

P53 ekspresyonu ile diğer klinikopatolojik veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

4EBP1 ekspresyonu ile MDACC ve Silverberg histolojik gradeleme sistemleri arasında istatistiksel olarak güçlü korelasyon bulunmuş olup histolojik grade arttıkça 4EBP1 ekspresyon oranı artmaktadır ($p=0.032$ ve $p=0.029$).

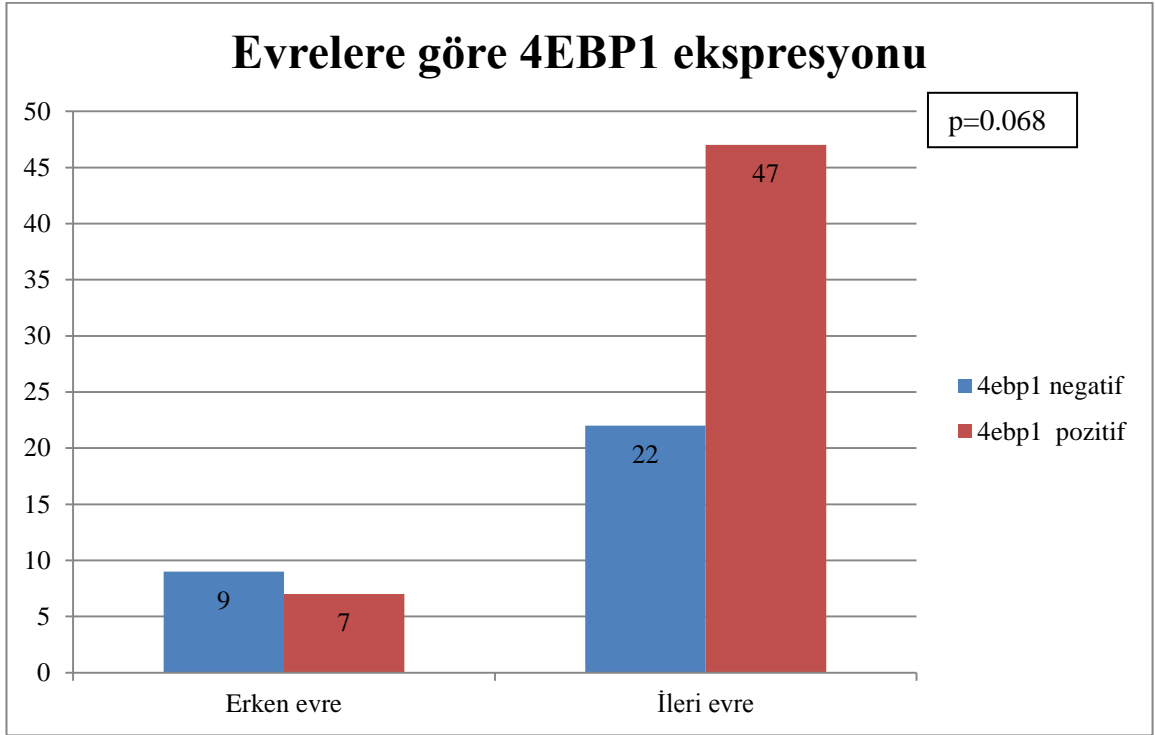


Grafik 3. Farklı iki histolojik dereceleme sistemine göre 4ebp1 ekspresyon oranları

Mitoz sayısı arttıkça 4EBP1 ekspresyonu da artmakta olup istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0.003).

Periton sitolojisi değerlendirilen 71 olgunun, periton sitolojisi pozitif olan 54 vakanın 38'inde (%70.4), 4EBP1 güçlü pozitifliği görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur (p=0.047).

Ayrıca FIGO evreleme sistemine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış olsada erken evreye göre ileri evre vakalarda 4EBP1 ekspresyon oranı daha yüksektir (p=0.068).



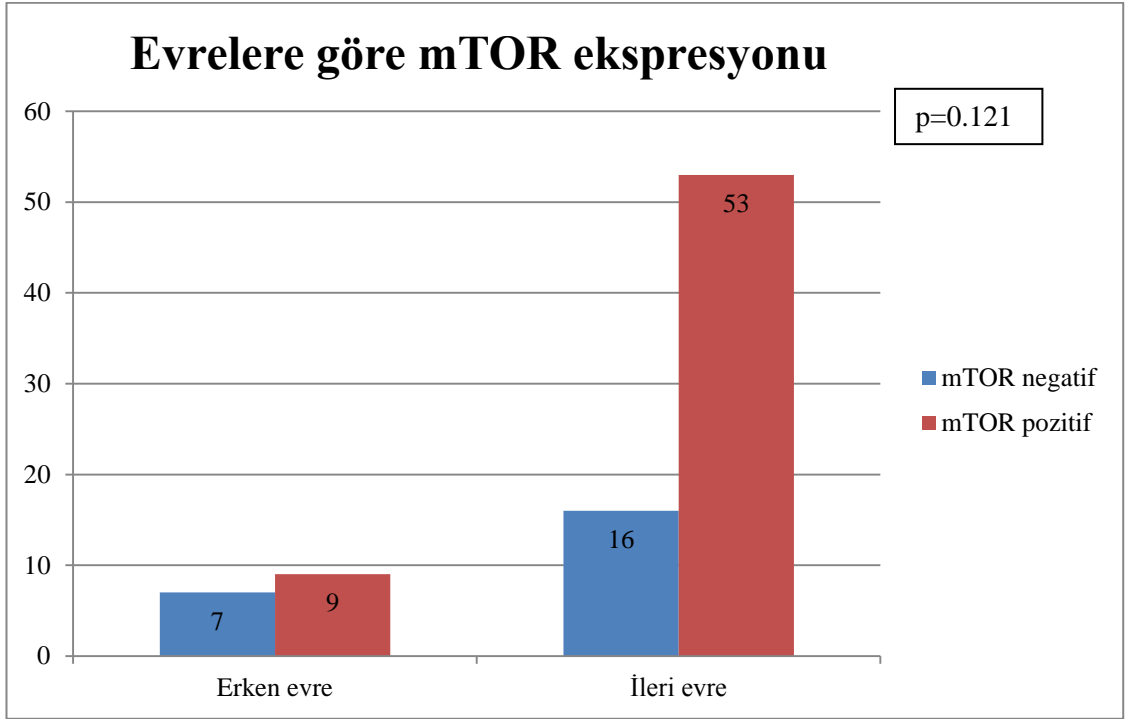
Grafik 4. Erken ve ileri evrede 4ebp1 ekspresyon düzeyi

4ebp1 ekspresyonu ile diğer klinikopatolojik veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Mitoz sayısı arttıkça mTOR ekspresyonu da artmakta olup istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0.024).

Lenf nodu değerlendirilen 61 olgu içerisinde, lenf nodu tutulumu olmayan vakalarda mTOR ekspresyonu %67.6 iken, lenf nodu tutulumu olan vakaların %88.9'nda mTOR ekspresyonu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.050).

mTOR ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmesede ileri evre vakaların %76.8'inde, erken evre vakaların ise %56.3'ünde mTOR ekspresyonu gösterilmiş olup evre arttıkça mTOR ekspresyon oranında artmaktadır (p=0.121).



Grafik 5. Erken ve ileri evrede mTOR ekspresyon düzeyi

mTOR ekspresyonu ile diğer klinikopatolojik veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Amhr2 ekspresyonu ile olguların klinik ve histopatolojik parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark sadece kapsül invazyon durumuyla bulunmuştur. Kapsül invazyonu olan vakaların %43.5'inde Amhr2 güçlü ekspresyonu varken, kapsül invazyonu olmayan vakaların ise sadece %10'unda Amhr2 güçlü ekspresyonu bulunmuştur (p=0.008).

GDF15 ekspresyonu ile olguların klinik ve histopatolojik parametrelerin hiçbiri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo 7. İmmünohistokimyasal markerların sonuçları ile over seröz karsinom vakalarının klinikopatolojik parametrelerin karşılaştırılması (Pearson Chi-Square test/Fisher's exact test).

Özellikler	Olgu	p53	4EBP1	mTOR	AMHR2	GDF15
	n	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
		p	p	p	p	p
		n (%)	n (%)	n(%)	n (%)	n (%)
Yaş		0.482	0.060	0.176	0.630	0.444
≤60	49	29 (%59.2)	27 (%55.1)	33 (%67.3)	16 (%32.7)	16 (%32.7)
>60	36	24 (%66.7)	27 (%75.0)	29 (%80.6)	10 (%27.8)	9 (%25.0)
FIGO evre		0.088	0.068	0.121	0.131	0.769
Erken evre (I-II) 16		7 (%43.8)	7 (%43.8)	9 (%56.3)	2 (%12.5)	4 (%25.0)
İleri evre (III-IV) 69		46 (%66.7)	47 (%68.1)	53 (%76.8)	24 (%34.8)	21 (%30.4)
Tümör grade (3'lü sistem)		0.001	0.029	0.244	0.258	0.314
G1	10	1(%10.0)	4(%40.0)	6(%60.0)	1(%10)	5(%50.0)
G2	41	30(%73.2)	23(%56.1)	28(%68.3)	15(%36.6)	11(%26.8)
G3	34	22 (%64.7)	27 (%79.4)	28(%82.4)	10(%29.4)	9(%26.5)
Tümör grade (2'li sistem)		0.000	0.032	0.220	0.195	0.552
Düşük	17	4 (%23.5)	7 (%41.2)	10(%58.8)	3(%17.6)	6(%35.3)
Yüksek	68	49(%72.1)	47(%69.1)	52(%76.5)	23(%33.8)	19(%27.9)
Mitoz sayısı/10BBS		0.000	0.003	0.024	0.290	0.462
0-9	14	2 (%14.3)	5 (%35.7)	8 (%57.1)	2(%14.3)	6(%42.9)
10-24	32	26 (%81.3)	17 (%53.1)	20 (%62.5)	12(%37.5)	8(%25.0)
≥25	39	25 (%64.1)	32 (%82.1)	34 (%87.2)	12(%30.8)	11(%28.2)
Periton sitolojisi (n= 72)		0.157	0.047	1.000	0.364	0.375
Pozitif	54	37(%68.5)	38(%70.4)	40(%74.1)	16(%29.6)	18(%33.3)
Negatif	18	9(%50.0)	8(%44.4)	14(%77.8)	3(%16.7)	4(%22.2)
Nodal evre (n= 61)		0.640	0.117	0.050	0.785	0.084
pN0	34	22(%64.7)	20(%58.8)	23(%67.6)	9(%26.5)	8(%23.5)
pN1	27	19(%70.4)	21(%77.8)	24(%88.9)	8(%29.6)	12(%44.4)
Kapsül invazyonu (n= 66)		0.751	0.058	0,353	0.008	0.926
Var	46	28(%60.9)	34(%73.9)	35(%76.1)	20(%43.5)	12(%26.1)
Yok	20	13(%65.0)	10(%50.0)	13(%65.0)	2(%10.0)	5(%25.0)
Preop. CA-125 seviyesi (n=69)		0.845	0.514	0.412	0.745	1.000
Düşük (<35)	4	2(%50.0)	3(%75.0)	2(%50.0)	1(%25.0)	1(%25.0)
Yüksek (36-600)	33	22(%66.7)	22(%66.7)	26(%78.8)	11(%33.3)	9(%27.3)
Çok yüksek (>600)	32	21(%65.6)	17(%53.1)	23(%71.9)	7(%21.9)	9(%28.1)

Tümör çapı		0.483	0.169	0.963	0.799	0.978
≤ 10 cm	44	29(%65.9)	31(%70.5)	32(%72.7)	14(%31.8)	13(%29.5)
> 10 cm	41	24(%58.5)	23(%56.1)	30(%73.2)	12(%29.3)	12(%29.3)
Lokalizasyon		0.444	0.352	0.270	0.379	0.187
Bilateral	55	32(%58.2)	32(%58.2)	42(%76.4)	16(%29.1)	18(%32.7)
Sağ	17	11(%64.7)	13(%76.5)	13(%76.5)	4(%23.5)	2(%11.8)
Sol	13	10(%76.9)	9(%69.2)	7(%53.8)	6(%46.2)	5(%38.5)
Yaşam durumu		0.417	0.135	0.248	0.690	0.519
Sağ	42	28(%66.7)	30(%71.4)	33(%78.6)	12(%28.6)	11(%26.2)
Ex	43	25(%58.1)	24(%55.8)	29(%67.4)	14(%32.6)	14(%32.6)
Nüks durumu (n= 80)		0.838	0.171	0.743	0.917	0.241
Var	56	36(%64.3)	33(%58.9)	40(%71.4)	18(%32.1)	19(%33.9)
Yok	24	16(%66.7)	18(%75.0)	18(%75.0)	8(%33.3)	5(%20.8)

Yapılan multivariete ve univariete sağ kalım analiz testlerinde, hiçbir merker ile genel ve hastalısız sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

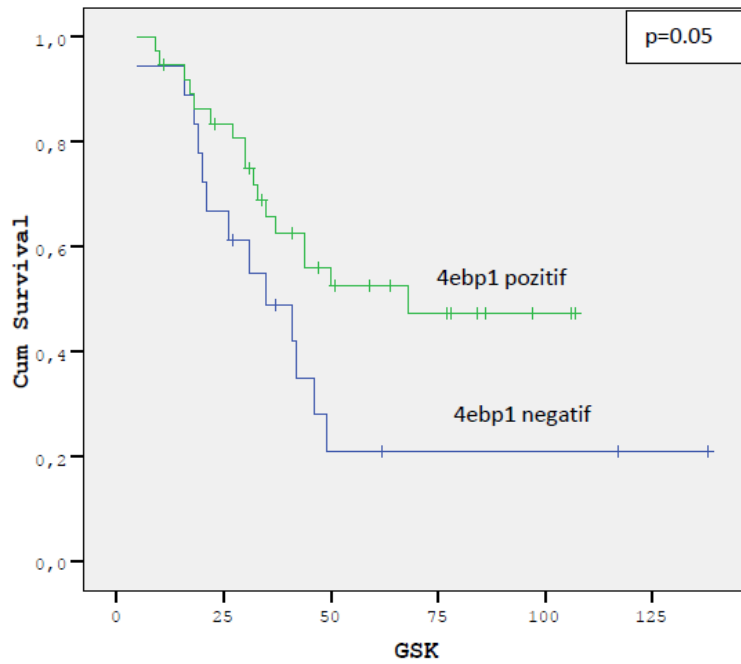
Tablo 8. Univariete Kaplan-Meier (log rank) survival analizinde immünohistokimyasal markerların pozitif ve negatif sonuçlarının medyan GSK süreleri.

Antikorlar	Negatif hastalar	Pozitif Hastalar	p(Long-Rank)
	<i>Medyan GSK Süreleri (ay)</i>		
P53	58	60	0.666
4EBP1	54	68	0.489
mTOR	54	63	0.672
GDF15	60	44	0.630
AMHR2	63	49	0.476

Tablo 9. Univariate Kaplan-Meier(log rank) survival analizinde immünohistokimyasal markerların pozitif ve negatif sonuçlarının medyan HSK süreleri.

Antikorlar	Negatif hastalar	Pozitif Hastalar	p(Long-Rank)
<i>Medyan HSK süreleri(ay)</i>			
P53	22	22	0.851
4EBP1	19	22	0.214
mTOR	22	20	0.958
GDF15	22	19	0.642
AMHR2	22	22	0.979

Fakat hasta grupları içerisinde en çok sayıya sahip olan sadece FIGO Evre III vakalar ele alındığında (n=55), 4ebp1 negatif olan vakaların medyan GSK süresi 35 ay, pozitif olanların ise 68 ay olup univariate sağ kalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.05).



Grafik 6. Evre III seröz karsinomlarda 4ebp1 ekspresyonunun öngörülen genel sağ kalım oranının Univariate Kaplan-Meier survival analizi ile değerlendirilmesi.

İmmünohistokimyasal markerların birbirleri arasındaki korelasyon analiz edilmiştir. mTOR-4ebp1 arasında iyi derecede korelasyon olup AMHR2-4ebp1 arasında ise düşük orta derecede korelasyon görülmüştür. Amhr2-GDF15, Amhr2-mTOR ve mTOR-GDF15, P53-4ebp1, p53-mTOR, p53-GDF15, p53-Amhr2 ve 4ebp1-GDF15 arasındaki korelasyon ise düşük veya önemsizdir.

Tablo 10. İmmünohistokimyasal markerların birbirleri arasındaki ilişkinin spearman korelasyon testiyle değerlendirilmesi.

Spearman korelasyon testi	P53	4ebp1	mTOR	GDF15	AMHR2
P53	1	0,14	0.13	-0.02	0.16
4ebp1	0.14	1	0.63	0.13	0.32
mTOR	0.13	0.63	1	0.26	0.26
GDF15	-0.02	0.13	0.26	1	0.26
AMHR2	0.16	0.32	0.26	0.26	1

	Mükemmel korelasyon ($0.75 \leq \rho \leq 1.00$)
	Çok iyi derecede korelasyon ($0.70 \leq \rho \leq 0.74$)
	İyi derecede korelasyon ($0.60 \leq \rho \leq 0.69$)
	Orta derecede korelasyon ($0.40 \leq \rho \leq 0.59$)
	Düşük orta derecede korelasyon ($0.30 \leq \rho \leq 0.39$)
	Düşük veya önemsiz korelasyon ($0.05 \leq \rho \leq 0.29$)

5. TARTIŞMA

Epitelyal over karsinom tanısı alan hastaların ortalama %70 i, tanı anında ileri evre olup FIGO evre III/IV tür [7]. Radikal cerrahi ve sonrası platinium-paklitaxel kombinasyon kemoterapisi gibi daha agresif tedaviler verilmesine rağmen 5 yıllık genel sağ kalım ortalama %30 da kalmaktadır [8]. Bu nedenle daha iyi prognostik belirteçlerin ve tedavi ajanlarının geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Growth faktör reseptörlerinin downstream yolağı iki ana kola ayrılır. Birincisi PI3K/AKT/mTOR diğeri ise Ras/Raf/MEK/ERK yolağıdır. İkinci yolak özellikle borderline seröz tümörler ve düşük dereceli seröz karsinomlarla ilişkilidir. Birinci yolak ise benign ve borderline tümörlerden daha ziyade karsinomlarla ilişkilendirilmiştir. Karsinomlarda p-AKT ortalama %36-68, mTOR ise %55 ekspresyona sahiptir [81, 82]. Bu yolağın down stream etkileyicilerinden olan 4EBP1 ise daha çok yüksek dereceli seröz karsinomlarda ekspresyona sahip olup kötü prognozla ilişkilendirilmiştir [83].

Son zamanlardaki çalışmalar mTOR yolağının kanser progresyonuyla ilişkili spesifik proteinlerin translasyonunun düzenlenmesinde kritik role sahip olduğunu göstermiştir [84, 85]. MTOR'un majör downstream etkileyicileri ise 4EBP1 ve p70S6K dır. Meme kanseri, serviks kanseri, safra yolları kanseri ve baş boyun kanserlerinde son dönemdeki yapılan çalışmalar mTOR'un downstream etkileyicilerinin bu kanserlerin prognozları ile yakından ilişkili olduğunu desteklemiştir [86-89]. Son zamanlardaki çalışmalarda p-4EBP1 in aşırı ekspresyonunun over seröz karsinomlarında FIGO evre, histolojik grade ve cerrahi esnasındaki rezidü kitle hacmi gibi kötü prognostik faktörlerle ilişkisinin anlamlı olduğunu göstermişlerdir [71, 74, 83]. Yapmış olduğumuz çalışmada seröz

karsinomların PI3K/AKT/mTOR yolağını kullandığı gösterilmiş olup bu yolakta yer alan 4EBP1 ve mTOR ekspresyonu sırayla %63.5 ve %72.9 dur.

Armengol G ve ark. nin meme, over ve prostat kanserleri üzerinde yaptığı bir çalışmada p-4EBP1(Thr70) ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada p-4EBP1 in kötü diferansiye meme kanserlerinde daha yüksek eksprese olduğu görülmüş olup tümör çapı, lenf nodu metastazı ve lokorejyonel rekürrens ile korele olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde over tümörlerinde de tümör progresyonu ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur [77].

No J.H. ve ark. yaptığı çalışmada seröz karsinomlarda ileri evre vakaların %91.9 unda, erken evre vakaların ise % 75.6 sında p-4EBP1 pozitifliğini görmüş olup anlamlı fark bulmuşlardır. Bizim çalışmada da erken evre vakaların 7/16 (%43.8), ileri evre vakaların ise 47/69'unda (%68.1) 4EBP1 pozitifliği görülmüş, ileri evrede pozitiflik oranı daha yüksek olsada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p=0.087).

Rojo F. ve ark. meme kanserleri üzerinde yapmış olduğu çalışmada özellikle HER2/neu overekspresyonu yada amplifikasyonu olan tüm vakalarda p-4EBP1(Thr70) ekspresyonunun kötü prognozu tahmin etmede faydalı olabileceğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada p-4EBP1(Thr70) ekspresyonunun histolojik grade ile korele olduğu ve yüksek dereceli tümörlerde daha fazla artmış olduğu tespit edilmiştir [86].

Castellvi J. ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada, p-4EBP1 (Thr70) over seröz karsinomların %62.1 inde pozitif bulmuşlardır. Histolojik grade ile anlamlı bir ilişki görmüşler, grade 1 vakaların %9.1 i, grade 2 vakaların %38.5 i, grade 3 vakaların ise %68.6 sı pozitif boyanma tespit etmişlerdir. Aynı şekilde Noske A ve ark. yapmış oldukları çalışmada p-4EBP1 ile yüksek histolojik grade ve artmış mitotik indeks arasında anlamlı korelasyon görmüşlerdir. Bizim çalışmada ise benzer şekilde seröz karsinomların %63.5 inde 4EBP1 ile pozitif boyanma izlenmiştir. Her iki histolojik dereceleme sistemi ile güçlü bir korelasyon görülmüştür.

Silverberg dereceleme sistemine göre grade 1 vakaların %40'ı, grade 2 vakaların %56.1'i, grade 3 vakaların ise %79.4'ü pozitif boyanmıştır (p=0.028). MDACC dereceleme sistemine göre ise düşük derecelilerin %41.2, yüksek derecelilerin ise %69.1'inde pozitif boyanma izlenmiştir (p=0.048). Sonuç olarak seröz karsinomlarda

kötü prognostik göstergelerden olan yüksek histolojik derece ile 4EBP1 ekspresyonu arasındaki kuvvetli korelasyon, seröz karsinomlarda artmış 4EBP1 ekspresyonunun kötü prognostik bir belirteç olduğunu göstermektedir.

Seröz karsinomlar üzerinde yapılan çalışmalarda 4EBP1 ekspresyonunun GSK ve HSK arasındaki ilişkiye dair çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda 4EBP1 aşırı ekspresyonu ile kısa sağ kalım ilişkilendirilmiştir, bazı çalışmalarda ise bir ilişki bulunamamıştır. Epitelyal over kanseri üzerinde yapılan bir çalışmada, p-4EBP1 pozitif seröz karsinomların HSK sürelerinin (ortalama 32 ay), negatif olanların ise (ortalama 47 ay) olduğu görülmüş ve sonuçta 4EBP1 ekspresyonundaki artış kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir fakat aynı çalışmada GSK süreleri ise sırayla ortalama 47 ve 52 ay bulunmuş olup anlamlı fark görülmemiştir [74]. Başka bir çalışmada ise p-4EBP1(Thr70) in sadece nükleer pozitif olduğu vakalar ile GSK arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup pozitif vakalarda ortalama sağ kalım süresi 46 ay, negatif vakalarda ise 70 ay olarak bulunmuştur. HSK ile ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [83]. Noske ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise p-4ebp1 ekspresyonu ve sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır[71]. Bizim çalışmada ise tüm vakalar ele alındığında hiçbir belirteçle GSK ve HSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Fakat hasta grupları içerisinde en çok sayıya sahip olan sadece Evre III vakalar ele alındığında (n=55), 4EBP1 negatif olan vakaların medyan GSK süresi 35 ay, pozitif olanların ise 68 ay olup univariete sağ kalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.05) ve yapılan çalışmaların tersine güçlü 4EBP1 ekspresyonu olan vakaların daha uzun sağ kalıma sahip olduğu görülmüştür. Vakalarımızın tamamı adjuvan kemoterapi aldıkları için 4EBP1 güçlü ekspresyonu olan hastaların sağ kalım sürelerinin daha uzun çıkma sebebi, bu hastaların kemoterapiye daha iyi cevap vermeleri şeklinde açıklanabilir.

Noske A. ve ark. seröz karsinomlarda %47 oranında mTOR sitoplazmik ekspresyonu, %30.5 nükleer ekspresyonu bulmuşlardır [71]. mTOR ekspresyonu invaziv meme karsinomlarında %42 [90] ve ileri evre servikal kanserlerde %52 [91] olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmada ise seröz karsinomlarda %72.9 mTOR sitoplazmik ekspresyonu ve %8.2 oranında nükleer ekspresyonu bulunmuştur.

No J.H. ve ark. yaptığı çalışmada, p-mTOR ekspresyonu ile over karsinomlarının klinikopatolojik faktörleri (yaş, evre, grade, histolojik tip ve sağ kalım) arasında anlamlı fark bulamamıştır. Elstrand M.B. ve ark yaptıkları çalışmada ise FIGO evre IV hastalarda, evre III e göre daha yüksek p-mTOR ekspresyonu olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada grade 1-2 ye karşı grade 3 tümörler değerlendirmiş ve düşük grade li grupta mTOR ekspresyonunun daha yüksek olduğu görülmüştür [8]. Mabuchi S. ve ark. yapmış olduğu çalışmada seröz karsinomların %50 sinde mTOR pozitifliği tespit etmişlerdir ve bunların çoğunun ise ileri evre (FIGO evre III-IV) olduğunu görmüşlerdir. Yapmış olduğumuz çalışmada ise mTOR ekspresyonu ile klinikopatolojik özelliklerden sadece mitoz sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiş olup mitoz sayısı arttıkça mTOR ekspresyonunda artmaktadır (p=0.024), ayrıca istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamasa da erken evrelere (%56.3) göre ileri evre vakalarda (%76.8) pozitiflik oranı yüksek bulunmuştur (p=0.121).

Noske A ve ark yaptıkları çalışmada mTOR ekspresyon artışı olan vakalarda univariate analizinde daha iyi GSK tespit etmişler, fakat multivariate analizinde aynı korelasyonu bulamamışlardır. Elstrand M.B. ve ark ise mTOR ekspresyonu ile ne GSK ne de HSK ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamamışlardır. Yapmış olduğumuz çalışmada mTOR ekspresyonu ile GSK ve HSK arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Rapamisin, mTOR inhibitörü olup 4EBP1 ve p70S6K nın defosforilasyonuna neden olarak translasyonun başlamasını ve hücre proliferasyonunu inhibe eder. Rapamisin ve analogu (CCI-779, RAD001) ile yapılan faz II ve faz III çalışmalarında ileri evre böbrek ve meme kanserlerinde anti tümör aktivitesinin olduğu görülmüştür [92, 93], aynı şekilde fareler üzerinde yapılan bir çalışmada rapamisin ve bevacizumabdan oluşan kombinasyonun intraperitoneal over kanser hücrelerinin gelişimini inhibe ettiği tespit edilmiştir [94]. Mabuchi S ve ark. yaptığı iki çalışmada ise RAD001 ile over kanseri ksenograft modelinde, insan over kanser hücrelerinin inhibisyonunu sağlarken aynı zamanda sisplatinin indüklediği apoptozisin etkisini artırdığını göstermişlerdir ve sağ kalım süresini uzattığını tespit etmişlerdir [95, 96]. Sonuç olarak bizim çalışmamızda da özellikle ileri evrelerde mTOR ve downstream efektörü olan 4EBP1 in ekspresyonunun yüksek bulunması seröz karsinomların bu yolağı kullandığını göstermekte ve bu belirteçlere karşı üretilen kemoterapi ajanlarının tedavide yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Kremer C.L. ve ark. prostat kanserleri üzerinde yaptığı çalışmada 4EBP1 aşırı ekspresyonunun özellikle PTEN ve mTOR ekspresyonu olan vakalarla güçlü bir ilişki içerisinde olduğunu göstermişlerdir [97]. Noske A ve ark. seröz karsinomları üzerinde yaptıkları çalışmada p-mTOR ekspresyonu ile p-4EBP1 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Yapılan çalışmada ise mTOR ekspresyonu ile 4EBP1 ekspresyonu arasında iyi derecede korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($p<0.01$, $\rho=0.63$). Bu sonuç da göstermektedir ki seröz karsinom gelişiminde etkili olduğu düşünülen PI3K/AKT/mTOR yolağındaki mTOR ve 4EBP1 aynı yolak üzerinden birbirlerini pozitif yönde etkilemektedir.

GDF-15, TGF- β ailesinin bir üyesi olup ilk kez aşırı ekspresyonu aktive olmuş makrofajlarda tespit edilmiştir [98] ve normal fizyolojik durumlarda çoğu dokuda düşük düzeyde ekspresyon göstermektedir. Fakat patolojik ya da çevresel stres durumlarında salınımı aşırı derecede artmaktadır [99]. Bu nedenle serumda GDF-15 aşırı ekspresyonu, kolorektal karsinomları [100], over kanserleri [65], pankreas adenokarsinomlarda [101] ve prostat adenokarsinomları [102] gibi birçok solid tümör tipinde görülmüş ve klinik açıdan hastalık progresyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Griner S.E. ve ark. nın 122 over karsinom vakası üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada tüm over kanserlerinin %82.7'sinde, seröz karsinomların ise %95,7'sinde GDF-15 pozitifliği tespit etmişlerdir [68]. Bock A.J. ve ark. nın 114 vakalık over kanser effüzyonunda yapmış olduğu çalışmada ise, immünohistokimyasal olarak vakaların %97 sinde GDF-15 in sitoplazmik pozitifliğini tespit etmişlerdir [69]. Yapılan çalışmada ise over seröz karsinomların %72.9 unda GDF-15 pozitifliği tespit edilmiş fakat bunların sadece %29.4 ünde güçlü pozitiflik dikkati çekmiştir.

Griner S.E. ve ark. GDF-15 aşırı ekspresyonunun ve artmış serum GDF-15 değerinin over kanser progresyonunda potansiyel bir prediktör gösterge olduğunu belirlemiştir. GDF-15 in over kanser hücrelerinin invazyon ve büyümesini stimüle ettiği tespit edilmiş olup bunu PI3K/mTOR ve MAPK sinyal yollarını aktive ederek yaptığı görülmüştür. GDF-15 pozitif vakalarla, p- mTOR pozitif vakalar arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür. Bu bulgu over kanserlerinde GDF-15 ekspresyonunun mTOR aktivasyonu ile ilişkili olduğunun göstergesi olarak yorumlanmıştır. Yine bu çalışmada mTOR inhibitörü rapamisininin GDF-15 aracılı overyan kanser hücre

invazyonunu inhibe ettiği görülmüştür. Bu nedenle GDF15-mTOR sinyal yolağının overyan tümör hücre gelişim ve invazyonunda yeni bir mekanizma olduğu ve bu yolağı bloke edecek farmakolojik ajanların geliştirilmesinin over kanser tedavisinde faydalı olabileceği vurgulanmıştır [68]. Yapmış olduğumuz çalışmada, bizde GDF-15 ile mTOR ve 4ebp1 ekspresyonu gösteren vakalar arasındaki korelasyona baktık fakat iki belirteç arasında korelasyon bulamadık ($\rho=0.13$, $\rho=0.26$). Bu nedenle GDF-15'in bu yolakla primer olarak ilişkili olmadığını düşünmekteyiz. Ancak daha geniş kapsamlı yapılacak çalışmalarla aydınlatılabilir.

Bock A.J. ve ark. over kanser vakalarının peritoneal effüzyonunda yapmış olduğu çalışmada, tümör hücrelerinde %97 oranında GDF15 pozitifliği tespit etmişler ve yüksek GDF-15 pozitifliğinin azalmış genel sağ kalımla korele olduğunu görmüşlerdir [69], yapmış olduğumuz çalışmada ise seröz karsinomlarda GSK ile GDF-15 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Staff ve ark. yaptığı bir çalışmada ise over kanser vakalarının preoperatif plazma GDF-15 seviyesine bakmışlar. Evre arttıkça serum GDF-15 seviyesinin de doğru orantılı olarak arttığını görmüşler. Yaş ve FIGO evreden bağımsız olarak, yüksek plazma GDF-15 seviyesinin ise azalmış genel sağ kalımla ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca preoperatif serum Ca125 seviyesi ile serum GDF-15 seviyelerini karşılaştırdıklarında aralarında zayıf bir korelasyon tesbit etmişlerdir. Fakat aynı vakaların parafin bloklarından immünohistokimyasal olarak çalıştıkları GDF-15 ekspresyon sonuçlarıyla ne serum GDF-15 seviyesi ne de genel sağ kalım ile bir ilişki bulamamışlar [65]. Yapmış olduğumuz çalışmada preoperatif serum Ca125 seviyesi ile GDF-15 ekspresyonunu karşılaştırdık fakat ikisi arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Ayrıca immünohistokimyasal olarak değerlendirilen GDF-15 ekspresyonu ile sağ kalım arasında da anlamlı korelasyon yoktu. Sonuç olarak GDF-15 ekspresyonunu önceki yapılan çalışmaların gösterdiği üzere serumda çalışılması tümör progresyonunu tahmin etmede faydalı olabilir fakat immünohistokimyasal olarak GDF-15 ekspresyonunun tümör dokusundan çalışılması gördüğümüz üzere progresyon öngörüsünde faydalı değildir fakat literatürde bu konuyla ilgili çalışma çok azdır. Yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Wallin U. ve ark. nın kolorektal karsinomlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada GDF-15 aşırı ekspresyonu ve yüksek plazma seviyesinin, artmış rekürrens riski ve azalmış sağ kalımla ilişkili olduğunu görmüşlerdir [103]. Yapmış olduğumuz çalışmada seröz karsinomlarda GDF-15 ekspresyonu ile ne GSK ne de HSK arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

MIS/AMH memelilerde reproduktif sistemin gelişmesinde anahtar role sahiptir. Erkeklerde, MIS/AMH sertoli hücrelerden salınarak, Müllerian kanalın regresyonuna neden olur. Leydig hücrelerinden salınan testesteron ise Wolfian kanaldan epididim ve vas deferensin gelişimini sağlar [104]. Kadınlarda ise MIS/AMH nin yokluğu müllerian kanalın gelişimine izin verir ve fallopian tüp, uterus ve üst vajen gelişir. Testesteronun yokluğu ise Wolfian kanalın dejenerasyonuna neden olur [105]. TGF- β ailesinden olan MIS/AMH etkisini heterodimerik transmembran MIS/AMH tip I ve tip II den oluşan serin/ treonin kinaz hücre yüzey reseptör kompleksine bağlanarak yapar [80]. MIS/AMH serum düzeyleri sertoli hücre disfonksiyonunun, seksüel diferansiasyon hastalıklarının, granüloza hücreli tümör ve sertoli-leydig hücreli tümör gibi MIS/AMH salınımı yapan tümörlerin tespitinde yararlı bir biyomarkerdir [106, 107]. Ayrıca bazı çalışmalar göstermiştir ki over tümörlerinde AMHR2 ekspresyonu artmaktadır [78, 80].

Erken evre over kanserleri günümüzde kullanılan sisplatin, paklitaxel, topotekan gibi kemoterapötik ajanlara iyi cevap vermektedir, fakat evre III ve IV over kanserlerinde yüksek rekürrens oranı ve düşük 5 yıllık sağ kalım oranı (ortalama %25) görülmektedir. Bu nedenle yeni terapötik ajanların araştırılmasına ihtiyaç vardır. Çoğu over tümörü çölemik epitelden kaynaklanmaktadır ve MIS/AMH in vitro/in vivo çalışmalarda insan ve farelerde, over kanser hücre dizisinin gelişimini inhibe ettiği görülmüştür [108-111]. Bundan yola çıkarak, Song J.Y. ve ark. over tümörleri üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada epitelyal malign tümörlerde AMHR2 ekspresyonunu %50, seröz karsinomlarda ise %63.6 oranında bulmuşlardır. Bu bulgular göstermektedir ki over kanserlerinin büyük bir kısmında AMHR2 ekspresyonu görülmektedir ve tedavide ek terapötik bir aşan olarak MIS/AMH kullanılabilir [78]. Yapmış olduğumuz çalışmada, önceki çalışmalara benzer şekilde 85 seröz karsinom olgusunun %50.6'sında AMHR2 ekspresyonu olduğunu gösterdik.

Bakkum-Gamez J.N. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada seröz karsinomların 22/29'unda (%76) AMHR2 pozitifliği görülmüştür. Çalışmada pozitif ve negatif olan vakalar arasında evre, grade, kemoterapi alımı ile ilişkisi, optimal debulking olup olmayanlarla ilişkisi, rekürrens zamanları ile ilişkisi değerlendirilmiş fakat anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Sadece GSK sürelerinde anlamlı fark bulunmuş olup AMHR2 pozitif vakalarda ortalama 80 ay iken negatif vakalarda ise 55 ay olarak tespit edilmiştir [80]. Yapmış olduğumuz çalışmada klinikopatolojik parametreler, GSK ve HSK ile AMHR2 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Sadece kapsül invazyon durumu ile istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiş olup kapsül invazyonu olan hastaların %43.5 inde pozitif iken, kapsül invazyonu olmayan vakaların sadece % 10 unda pozitif sonuç elde edilmiştir (p=0.008). Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı fark olmasada ileri evre vakaların %34.8 inde pozitiflik izlenmişken, erken evre vakaların %12.5 inde pozitiflik izlenmiştir (p=0.131). AMHR2 pozitifliği ile ne GSK ne de HSK arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Sonuç olarak seröz karsinomlarda AMHR2 ekspresyonu prognozu önceden tahmin etmede yardımcı bir belirteç değildir.

TP53, insan tümörlerinde en sık rastlanan tümör baskılayıcı gen olduğu gibi over tümörlerinde de en sık saptanan genetik değişikliktir [112]. Lee Y.H. ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada %51.7 YDSK vakasında, %35 DDSK vakasında p53 aşırı ekspresyonu görülmüş [61], Özkara ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada seröz karsinomların %66.1'inde TP53 aşırı-ekspresyonu bulunmuştur. Yine benzer şekilde Kuşçu ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada, epitelyal over kanserlerin %72.5'inde TP53 ekspresyonu saptanmıştır [113]. Bizim çalışmada ise literatürdeki çalışmalara benzer şekilde 85 seröz karsinom vakasının %62.4 ünde güçlü ekspresyon tespit ettik.

Tümör supressör gen TP53'ün mutasyonları, tümör hücresinin çekirdeğinde fonksiyonel olmayan protein artışına, apoptozisin gerçekleşmemesine ve bu transforme hücrelerin öncelikle çoğalmasına neden olur. Over karsinomunda TP53 gen mutasyonu sıklıkla görülür ve immunohistokimya ile TP53 proteininin saptanmasının prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir [59, 114]. Özkara ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada yüksek dereceli ve ileri evre vakalarda daha yüksek p53 ekspresyonu görülmüştür. Artan mitotik aktivite ile p53 ekspresyonunda doğru orantılı olarak artmakta olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir [59]. Geisler ve ark. nın yapmış olduğu 103

vakalık çalışmada, over karsinomlarında, TP53 pozitifliği, yüksek FIGO evresi ve yüksek derece ile ilişkili bulunmuş ve yüksek TP53 ekspresyonunun, sağ kalımı belirleyen bağımsız bir prediktif değer olduğu gösterilmiştir [115]. Doğan ve ark 82 vakalık çalışmasında benzer şekilde p53 aşırı ekspresyonunun seröz karsinom alt tipi, yüksek derece, pozitif sitoloji, rezidüel tümör volümü ve ileri evre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada ise p53 ekspresyonu ile histolojik grade ve mitotik figür artışı arasında istatistiksel olarak güçlü bir ilişki bulunmuştur. YDSK larda p53 ekspresyonu %72.1 iken DDSK larda bu oran sadece %23.5 olup belirgin bir fark vardır (p=0.000). Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da ileri evre vakalarda (%66.7) erken evre vakalara (%43.8) göre daha yüksek p53 ekspresyonuna sahiptir. Bu sonuçlarda göstermektedir ki seröz karsinomlarda p53 ekspresyonu kötü prognostik bir göstergedir.

Köhler ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada sadece erken evre (I/II) over karsinomları ele alınmış fakat erken evre over kanserlerinde kötü klinik seyir ile TP53 aşırı ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [116]. Lee Y.H. ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada p53 aşırı ekspresyonu ile kısa sağ kalım ve kötü prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmuştur [61]. Doğan ve ark 82 vakalık çalışmasında benzer şekilde p53 aşırı ekspresyonunun kısa genel sağ kalım süresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir [117]. Yapmış olduğumuz çalışmada ise p53 ekspresyonu ile ne GSK ne de HSK arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Over karsinomlarında, tümör yükünü azaltıcı (“debulking”) cerrahiye takiben, ileri evre 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/ dirençli tümörler olarak adlandırılırlar. Bu tümörlerde, platin ve diğer ikincil ajanlarla tedavi başarısı düşüktür ve daha kötü prognoz görülür [118]. Tümör baskılayıcı gen TP53, apoptozis ve platin duyarlılığıyla ilişkisi nedeniyle over karsinomunda özellikle önemlidir [119]. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların tamamı ilk önce platin bazlı kemoterapi tedavisi almıştır. Dirençli olanlar ise diğer basamak tedavilerini almışlardır. Alınan tedaviler sağ kalım sürelerini etkilemiş olabileceği için, p53 ekspresyonu ile sağ kalım süreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış olabilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada 85 seröz karsinom olgusunda mTOR, 4EBP1, p53, GDF-15 ve AMHR2 immünohistokimyasal belirteçleri çalışıldı, elde edilen sonuçlarla olguların klinikopatolojik özellikleri ve birbirleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

1. Bulgular seröz karsinomların mTOR yolağını kullandığını gösterebilir. Seröz karsinomlarda 4EBP1 ekspresyonu %63.5, mTOR ekspresyonu ise %72.9 dur.

2. 4EBP1 ekspresyonu ile her iki histolojik dereceleme sistemi arasında anlamlı bir ilişki mevcut olup histolojik derece arttıkça 4EBP1 ekspresyonu artmaktadır ($p=0.029$, $p=0,032$). Ayrıca ileri evrede (%68.1), erken evreye (%43.8) göre daha yüksek oranda pozitiflik mevcuttur ($p=0.087$). Bu nedenle 4EBP1 ekspresyon artışı seröz karsinomda kötü prognostik gösterge olabilir.

3. Evre III seröz karsinom vakalarında, Kaplan Meier univariate survival analizinde 4EBP1 ekspresyonu olan vakaların (medyan: 68 ay), negatif olanlara (medyan: 35 ay) göre genel sağ kalım sürelerini daha uzun bulduk ($p=0.051$). Histolojik grade ve evre gibi bilinen kötü prognostik kriterlerle 4EBP1 ekspresyonunun korele çıkmasına karşın genel sağ kalım sürelerinin bu hastalarda daha uzun çıkması, kullanılan kemoterapötik ajanlara daha iyi yanıt verdiği şeklinde açıklanabilir.

4. Seröz karsinomlarda, spearman's korelasyon testinde mTOR ekspresyonu ve 4ebp1 ekspresyonu arasında iyi derecede bir korelasyon bulduk ($p<0.01$, $\rho=0.63$). Bu sonuç

göstermektedir ki mTOR ve 4EBP1 aynı yoldan seröz karsinom gelişimine etki etmektedir.

5. Belirteçler arasındaki korelasyona bakılmış olup sadece mTOR ve 4EBP1 arasında iyi derecede korelasyon bulunmuştur, özellikle PI3K/AKT/mTOR yoluyla ilişkili olabileceği söylenen p53 ve GDF15 ekspresyonunun mTOR ve 4EBP1 ekspresyonu ile bir ilişkisi saptanamamıştır.

6. TP53, insan tümörlerinde en sık rastlanan tümör baskılayıcı gen olduğu gibi over tümörlerinde de en sık saptanan genetik değişikliktir. Bizde çalışmamızda olguların %62.4 ünde p53 ekspresyonu tespit ettik.

7. Yapmış olduğumuz çalışmada p53 ekspresyonu ile histolojik grade, mitotik figür artışı arasında istatistiksel olarak güçlü bir ilişki bulunmuştur. YDSK larda p53 ekspresyonu %72.1 iken DDSK larda bu oran sadece %23.5 olup belirgin bir fark vardır ($p=0.000$). Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da ileri evre vakalarda (%66.7) erken evre vakalara (%43.8) göre daha yüksek p53 ekspresyonuna sahiptir. Bu sonuçlarda göstermektedir ki seröz karsinomlarda p53 ekspresyonu kötü prognostik bir göstergedir.

8. Çalışmamızda over seröz karsinomların %72.9 unda GDF-15 pozitifliği tespit edilmiş fakat bunların sadece %29.4 ünde güçlü pozitiflik dikkati çekmiştir. Serum GDF-15 seviyesi her ne kadar bazı çalışmalarda kötü prognostik bir belirteç olarak gösterilmişse de, seröz karsinom dokularındaki GDF-15 ekspresyonunun prognoz yönünden bir anlamı bulunamamıştır.

9. İleri evre over kanserlerinde yüksek rekürrens oranı ve düşük 5 yıllık sağ kalım oranı (ort: %25) görülmektedir. Bu nedenle yeni terapötik ajanların araştırılmasına ihtiyaç vardır. Bu amaçla AMHR2 ve mTOR ile ilgili klinik çalışma mevcuttur. Yapmış olduğumuz çalışmada, seröz karsinom olgularının %50.6'sında AMHR2 ekspresyonu ve %72.9 mTOR ekspresyonu olduğunu gösterdik. Seröz karsinomlarda prognostik bir değeri olmasada yüksek oranda ekspresyon varlığı bu markerlara karşı günümüzde henüz hedefe yönelik tedavi ajanı olarak Faz II ve Faz III çalışmaları olmakla birlikte gelecekte tedavide kemoterapi seçeneği olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Lee K.R., T.F.A., Prat J at al, *Tumours of the ovary and peritoneum*, in *World Health Organization Classification of Tumor Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs*, P.D. Fattaneh A. Tavassoli, Editor. 2003, IARC Press: Lyon. p. 113-202.
2. Jeffrey D. Seidman, K.R.C., Brigitte M. Ronnett, Robert J. Kurman, *Surface Epithelial Tumors of the Ovary*, in *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, L.H.E. Robert J. Kurman, Brigitte M. Ronett, Editor. 2011, Springer New York Dordrecht Heidelberg: London. p. 679-784.
3. Robert E. Scully, P.B.C., Robert H. Young, *Ovarian Surface Epithelial-Stromal Tumors*, in *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*, D.C. Stacey E.m Mills, Joel K. Greenson, Harold A. Oberman, Victor E. Reuter, Mark H. Stoler, Editor. 2009. p. 2544-2579.
4. Mayr, D., et al., *KRAS and BRAF mutations in ovarian tumors: a comprehensive study of invasive carcinomas, borderline tumors and extraovarian implants*. *Gynecol Oncol*, 2006. **103**(3): p. 883-7.
5. Singer, G., et al., *Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma*. *J Natl Cancer Inst*, 2003. **95**(6): p. 484-6.
6. de la Torre, F.J., et al., *Apoptosis in epithelial ovarian tumours Prognostic significance of clinical and histopathologic factors and its association with the immunohistochemical expression of apoptotic regulatory proteins (p53, bcl-2 and bax)*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007. **130**(1): p. 121-8.
7. Ozols, R.F., *Treatment goals in ovarian cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2005. **15 Suppl 1**: p. 3-11.
8. Bunkholt Elstrand, M., et al., *Mammalian target of rapamycin is a biomarker of poor survival in metastatic serous ovarian carcinoma*. *Hum Pathol*, 2010. **41**(6): p. 794-804.
9. Keith L. Moore, T.V.N.P., *Ürogenital sistem*, in *Klinik yönleriyle insan embriyolojisi*, Nobel Tıp Kitabevleri LTD. ŞTİ.: İstanbul. p. 243-284.

10. Clement, P.B., *Ovary*, in *Histology for Pathologists*, S.E. Mills, Editor. 2007. p. 1064-1095.
11. Rosai, J., *Female reproductive system*, in *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, R. J, Editor. 2011, Mosby: Toronto. p. 1399-1651.
12. Ozan, H., *Metabolizma-Ürogenital*, in *Ozan Anatomi*. 2005, Klinisyen Tıp Kitabevleri: Ankara. p. 247-320.
13. Julie A. Irving, P.B.C., *Nonneoplastic Lesions of the Ovary*, in *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, L.H.E. Robert J. Kurman, Brigitte M. Ronett, Editor. 2011, Springer New York Dodrecht Heidelberg: London. p. 579-624.
14. *Dişi Üreme Sistemi*, in *Temel Histoloji*, J.C. L. Carlos Junqueira, Robert O. Kelley, Editor. 1998, Barış Kitabevi: İstanbul. p. 423-447.
15. *Folikül Gelişimi ve Menstrual Döngü (Siklus)* in *Histoloji ve Hücre Biyolojisi*, A.L. Kierszenbaum, Editor. 2006, Palme Yayıncılık: Ankara. p. 565-584.
16. Holschneider, C.H. and J.S. Berek, *Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors*. *Semin Surg Oncol*, 2000. **19**(1): p. 3-10.
17. Wimberger, P., et al., *Impact of age on outcome in patients with advanced ovarian cancer treated within a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR)*. *Gynecol Oncol*, 2006. **100**(2): p. 300-7.
18. Gilks, C.B., et al., *Tumor cell type can be reproducibly diagnosed and is of independent prognostic significance in patients with maximally debulked ovarian carcinoma*. *Hum Pathol*, 2008. **39**(8): p. 1239-51.
19. Kurian, A.W., et al., *Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors?* *Gynecol Oncol*, 2005. **96**(2): p. 520-30.
20. Chen, S. and G. Parmigiani, *Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(11): p. 1329-33.
21. Russo, A., et al., *Hereditary ovarian cancer*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009. **69**(1): p. 28-44.

22. Malander, S., et al., *The contribution of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome to the development of ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2006. **101**(2): p. 238-43.
23. Prentice, R.L., et al., *Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial*. *J Natl Cancer Inst*, 2007. **99**(20): p. 1534-43.
24. Cho, K.R. and M. Shih Ie, *Ovarian cancer*. *Annu Rev Pathol*, 2009. **4**: p. 287-313.
25. Kurman, R.J. and M. Shih Ie, *The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory*. *Am J Surg Pathol*, 2010. **34**(3): p. 433-43.
26. Kurman, R.J. and M. Shih Ie, *Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications*. *Int J Gynecol Pathol*, 2008. **27**(2): p. 151-60.
27. Kurman, R.J., et al., *Early detection and treatment of ovarian cancer: shifting from early stage to minimal volume of disease based on a new model of carcinogenesis*. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. **198**(4): p. 351-6.
28. Heller, D.S., P. Murphy, and C. Westhoff, *Are germinal inclusion cysts markers of ovulation?* *Gynecol Oncol*, 2005. **96**(2): p. 496-9.
29. Pearce, C.L., et al., *Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies*. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(4): p. 385-94.
30. Yoshikawa, H., et al., *Prevalence of endometriosis in ovarian cancer*. *Gynecol Obstet Invest*, 2000. **50 Suppl 1**: p. 11-7.
31. Stern, R.C., et al., *Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types*. *Int J Gynecol Pathol*, 2001. **20**(2): p. 133-9.
32. Salvador, S., et al., *The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas*. *Int J Gynecol Cancer*, 2009. **19**(1): p. 58-64.
33. Colgan, T.J., *Challenges in the early diagnosis and staging of Fallopian-tube carcinomas associated with BRCA mutations*. *Int J Gynecol Pathol*, 2003. **22**(2): p. 109-20.

34. Piek, J.M., P. Kenemans, and R.H. Verheijen, *Intraperitoneal serous adenocarcinoma: a critical appraisal of three hypotheses on its cause*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **191**(3): p. 718-32.
35. Kurman, R.J., *Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma*. Ann Oncol, 2013. **24 Suppl 10**: p. x16-21.
36. Casey, M.J., et al., *Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations*. Gynecol Oncol, 2005. **97**(2): p. 457-67.
37. Carcangiu, M.L., et al., *Incidental carcinomas in prophylactic specimens in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers, with emphasis on fallopian tube lesions: report of 6 cases and review of the literature*. Am J Surg Pathol, 2006. **30**(10): p. 1222-30.
38. Kindelberger, D.W., et al., *Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship*. Am J Surg Pathol, 2007. **31**(2): p. 161-9.
39. Seidman, J.D., et al., *The fallopian tube-peritoneal junction: a potential site of carcinogenesis*. Int J Gynecol Pathol, 2011. **30**(1): p. 4-11.
40. Seidman, J.D. and R.J. Kurman, *Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators*. Hum Pathol, 2000. **31**(5): p. 539-57.
41. Sherman, M.E., et al., *Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma: a population-based analysis*. Cancer, 2004. **100**(5): p. 1045-52.
42. O'Neill, C.J., et al., *An immunohistochemical comparison between low-grade and high-grade ovarian serous carcinomas: significantly higher expression of p53, MIB1, BCL2, HER-2/neu, and C-KIT in high-grade neoplasms*. Am J Surg Pathol, 2005. **29**(8): p. 1034-41.
43. Wong, K.K., et al., *Significantly greater expression of ER, PR, and ECAD in advanced-stage low-grade ovarian serous carcinoma as revealed by immunohistochemical analysis*. Int J Gynecol Pathol, 2007. **26**(4): p. 404-9.

44. Singer, G., et al., *Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation*. *Am J Surg Pathol*, 2005. **29**(2): p. 218-24.
45. Heintz, A.P., et al., *Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer*. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006. **95 Suppl 1**: p. S161-92.
46. Winter, W.E., 3rd, et al., *Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(24): p. 3621-7.
47. Shimizu, Y., et al., *Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. I. Prognostic significance of histopathologic features--problems involved in the architectural grading system*. *Gynecol Oncol*, 1998. **70**(1): p. 2-12.
48. Sato, Y., et al., *Prognostic value of histologic grading of ovarian carcinomas*. *Int J Gynecol Pathol*, 2003. **22**(1): p. 52-6.
49. Silverberg, S.G., *Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal*. *Int J Gynecol Pathol*, 2000. **19**(1): p. 7-15.
50. Malpica, A., et al., *Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system*. *Am J Surg Pathol*, 2004. **28**(4): p. 496-504.
51. Bodurka, D.C., et al., *Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study*. *Cancer*, 2012. **118**(12): p. 3087-94.
52. Hsu, C.Y., et al., *Nuclear size distinguishes low- from high-grade ovarian serous carcinoma and predicts outcome*. *Hum Pathol*, 2005. **36**(10): p. 1049-54.
53. Seidman, J.D., et al., *Testing of two binary grading systems for FIGO stage III serous carcinoma of the ovary and peritoneum*. *Gynecol Oncol*, 2006. **103**(2): p. 703-8.
54. Storey, D.J., et al., *Endometrioid epithelial ovarian cancer : 20 years of prospectively collected data from a single center*. *Cancer*, 2008. **112**(10): p. 2211-20.

55. Chudecka-Glaz, A., I. Rzepka-Gorska, and M. Kosmider, *Age at diagnosis and other prognosticators in epithelial ovarian cancers*. Int J Gynaecol Obstet, 2002. **78**(1): p. 65-7.
56. Agarwal, R. and S.B. Kaye, *Prognostic factors in ovarian cancer: how close are we to a complete picture?* Ann Oncol, 2005. **16**(1): p. 4-6.
57. Meyer, T. and G.J. Rustin, *Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer*. Br J Cancer, 2000. **82**(9): p. 1535-8.
58. Ivanov, S., [*Epithelial ovarian cancer--preoperative assessment of Ca 125 levels as an independent prognostic factor*]. Akush Ginekol (Sofia), 2003. **42**(3): p. 16-9.
59. Sevgiye Kaçar Özkara, D.F., *Overin Yüzey Epitelyal-Stromal Tümörlerinde Tp53 Ekspresyonu ve Ki-67 Proliferasyon İndeksi ve Histopatolojik Prognostik Parametrelerle İlişkileri*. Balkan Med J, 2011. **28**: p. 394-408.
60. Santos, A.M., et al., *Linking TP53 codon 72 and P21 nt590 genotypes to the development of cervical and ovarian cancer*. Eur J Cancer, 2006. **42**(7): p. 958-63.
61. Lee, Y.H., et al., *Significance of cell cycle regulatory proteins as malignant and prognostic biomarkers in ovarian epithelial tumors*. Int J Gynecol Pathol, 2011. **30**(3): p. 205-17.
62. Bali, A., et al., *Cyclin D1, p53, and p21Waf1/Cip1 expression is predictive of poor clinical outcome in serous epithelial ovarian cancer*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(15): p. 5168-77.
63. Green, J.A., et al., *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. **42**(15): p. 2539-48.
64. Eltabbakh, G.H., et al., *p53 overexpression is not an independent prognostic factor for patients with primary ovarian epithelial cancer*. Cancer, 1997. **80**(5): p. 892-8.
65. Staff, A.C., et al., *Growth differentiation factor-15 as a prognostic biomarker in ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2010. **118**(3): p. 237-43.

66. Lawton, L.N., et al., *Identification of a novel member of the TGF-beta superfamily highly expressed in human placenta*. *Gene*, 1997. **203**(1): p. 17-26.
67. Tong, S., et al., *Serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC 1) as a predictor of miscarriage*. *Lancet*, 2004. **363**(9403): p. 129-30.
68. Griner, S.E., J.P. Joshi, and R. Nahta, *Growth differentiation factor 15 stimulates rapamycin-sensitive ovarian cancer cell growth and invasion*. *Biochem Pharmacol*, 2013. **85**(1): p. 46-58.
69. Bock, A.J., et al., *Expression and clinical role of growth differentiation factor-15 in ovarian carcinoma effusions*. *Int J Gynecol Cancer*, 2010. **20**(9): p. 1448-55.
70. Hay, N. and N. Sonenberg, *Upstream and downstream of mTOR*. *Genes Dev*, 2004. **18**(16): p. 1926-45.
71. Noske, A., et al., *Activation of mTOR in a subgroup of ovarian carcinomas: correlation with p-eIF-4E and prognosis*. *Oncol Rep*, 2008. **20**(6): p. 1409-17.
72. Thomas, G. and M.N. Hall, *TOR signalling and control of cell growth*. *Curr Opin Cell Biol*, 1997. **9**(6): p. 782-7.
73. Mabuchi, S., et al., *mTOR is a promising therapeutic target both in cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant clear cell carcinoma of the ovary*. *Clin Cancer Res*, 2009. **15**(17): p. 5404-13.
74. No, J.H., et al., *Activation of mTOR signaling pathway associated with adverse prognostic factors of epithelial ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2011. **121**(1): p. 8-12.
75. Heesom, K.J., et al., *Cell cycle-dependent phosphorylation of the translational repressor eIF-4E binding protein-1 (4E-BP1)*. *Curr Biol*, 2001. **11**(17): p. 1374-9.
76. Topisirovic, I., M. Ruiz-Gutierrez, and K.L. Borden, *Phosphorylation of the eukaryotic translation initiation factor eIF4E contributes to its transformation and mRNA transport activities*. *Cancer Res*, 2004. **64**(23): p. 8639-42.
77. Armengol, G., et al., *4E-binding protein 1: a key molecular "funnel factor" in human cancer with clinical implications*. *Cancer Res*, 2007. **67**(16): p. 7551-5.

78. Song, J.Y., et al., *The expression of Mullerian inhibiting substance/anti-Mullerian hormone type II receptor protein and mRNA in benign, borderline and malignant ovarian neoplasia*. *Int J Oncol*, 2009. **34**(6): p. 1583-91.
79. Lee, M.M., et al., *Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. **81**(2): p. 571-6.
80. Bakkum-Gamez, J.N., et al., *Mullerian inhibiting substance type II receptor (MISIIR): a novel, tissue-specific target expressed by gynecologic cancers*. *Gynecol Oncol*, 2008. **108**(1): p. 141-8.
81. Altomare, D.A., et al., *AKT and mTOR phosphorylation is frequently detected in ovarian cancer and can be targeted to disrupt ovarian tumor cell growth*. *Oncogene*, 2004. **23**(34): p. 5853-7.
82. Yuan, Z.Q., et al., *Frequent activation of AKT2 and induction of apoptosis by inhibition of phosphoinositide-3-OH kinase/Akt pathway in human ovarian cancer*. *Oncogene*, 2000. **19**(19): p. 2324-30.
83. Castellvi, J., et al., *Phosphorylated 4E binding protein 1: a hallmark of cell signaling that correlates with survival in ovarian cancer*. *Cancer*, 2006. **107**(8): p. 1801-11.
84. Bjornsti, M.A. and P.J. Houghton, *The TOR pathway: a target for cancer therapy*. *Nat Rev Cancer*, 2004. **4**(5): p. 335-48.
85. Mamane, Y., et al., *mTOR, translation initiation and cancer*. *Oncogene*, 2006. **25**(48): p. 6416-22.
86. Rojo, F., et al., *4E-binding protein 1, a cell signaling hallmark in breast cancer that correlates with pathologic grade and prognosis*. *Clin Cancer Res*, 2007. **13**(1): p. 81-9.
87. Herberger, B., et al., *Activated mammalian target of rapamycin is an adverse prognostic factor in patients with biliary tract adenocarcinoma*. *Clin Cancer Res*, 2007. **13**(16): p. 4795-9.
88. Molinolo, A.A., et al., *Dissecting the Akt/mammalian target of rapamycin signaling network: emerging results from the head and neck cancer tissue array initiative*. *Clin Cancer Res*, 2007. **13**(17): p. 4964-73.

89. Faried, L.S., et al., *Expression of an activated mammalian target of rapamycin in adenocarcinoma of the cervix: A potential biomarker and molecular target therapy*. Mol Carcinog, 2008. **47**(6): p. 446-57.
90. Zhou, X., et al., *Activation of the Akt/mammalian target of rapamycin/4E-BP1 pathway by ErbB2 overexpression predicts tumor progression in breast cancers*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(20): p. 6779-88.
91. Faried, L.S., et al., *Predictive and prognostic role of activated mammalian target of rapamycin in cervical cancer treated with cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy*. Oncol Rep, 2006. **16**(1): p. 57-63.
92. Atkins, M.B., et al., *Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2004. **22**(5): p. 909-18.
93. Chan, S., et al., *Phase II study of temsirolimus (CCI-779), a novel inhibitor of mTOR, in heavily pretreated patients with locally advanced or metastatic breast cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(23): p. 5314-22.
94. Huynh, H., C.C. Teo, and K.C. Soo, *Bevacizumab and rapamycin inhibit tumor growth in peritoneal model of human ovarian cancer*. Mol Cancer Ther, 2007. **6**(11): p. 2959-66.
95. Mabuchi, S., et al., *RAD001 (Everolimus) delays tumor onset and progression in a transgenic mouse model of ovarian cancer*. Cancer Res, 2007. **67**(6): p. 2408-13.
96. Mabuchi, S., et al., *RAD001 inhibits human ovarian cancer cell proliferation, enhances cisplatin-induced apoptosis, and prolongs survival in an ovarian cancer model*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(14): p. 4261-70.
97. Kremer, C.L., et al., *Expression of mTOR signaling pathway markers in prostate cancer progression*. Prostate, 2006. **66**(11): p. 1203-12.
98. Bootcov, M.R., et al., *MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(21): p. 11514-9.

99. Hsiao, E.C., et al., *Characterization of growth-differentiation factor 15, a transforming growth factor beta superfamily member induced following liver injury*. Mol Cell Biol, 2000. **20**(10): p. 3742-51.
100. Brown, D.A., et al., *MIC-1 serum level and genotype: associations with progress and prognosis of colorectal carcinoma*. Clin Cancer Res, 2003. **9**(7): p. 2642-50.
101. Koopmann, J., et al., *Serum macrophage inhibitory cytokine 1 as a marker of pancreatic and other periampullary cancers*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(7): p. 2386-92.
102. Selander, K.S., et al., *Serum macrophage inhibitory cytokine-1 concentrations correlate with the presence of prostate cancer bone metastases*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007. **16**(3): p. 532-7.
103. Wallin, U., et al., *Growth differentiation factor 15: a prognostic marker for recurrence in colorectal cancer*. Br J Cancer, 2011. **104**(10): p. 1619-27.
104. Behringer, R.R., *The in vivo roles of mullerian-inhibiting substance*. Curr Top Dev Biol, 1994. **29**: p. 171-87.
105. Durlinger, A.L., et al., *Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary*. Endocrinology, 1999. **140**(12): p. 5789-96.
106. Gustafson, M.L., et al., *Mullerian inhibiting substance as a marker for ovarian sex-cord tumor*. N Engl J Med, 1992. **326**(7): p. 466-71.
107. Lane, A.H., et al., *Diagnostic utility of Mullerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors*. Gynecol Oncol, 1999. **73**(1): p. 51-5.
108. Ha, T.U., et al., *Mullerian inhibiting substance inhibits ovarian cell growth through an Rb-independent mechanism*. J Biol Chem, 2000. **275**(47): p. 37101-9.
109. Stephen, A.E., et al., *Highly purified mullerian inhibiting substance inhibits human ovarian cancer in vivo*. Clin Cancer Res, 2002. **8**(8): p. 2640-6.
110. Pieretti-Vanmarcke, R., et al., *Mullerian Inhibiting Substance enhances subclinical doses of chemotherapeutic agents to inhibit human and mouse ovarian cancer*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(46): p. 17426-31.

111. Pieretti-Vanmarcke, R., et al., *Recombinant human Mullerian inhibiting substance inhibits long-term growth of MIS type II receptor-directed transgenic mouse ovarian cancers in vivo*. Clin Cancer Res, 2006. **12**(5): p. 1593-8.
112. Dansonka-Mieszkowska, A., et al., *Geographical variations in TP53 mutational spectrum in ovarian carcinomas*. Ann Hum Genet, 2006. **70**(Pt 5): p. 594-604.
113. Kuscu E, O.B., Erkanli S, Haberal A., *HPV and p53 expression in epithelial ovarian carcinoma*. Eur J Gynaecol Oncol, 2005. **26**: p. 642.
114. Schindlbeck, C., et al., *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. **17**(5): p. 1047-55.
115. Geisler, H.E., et al., *p21 and p53 in ovarian carcinoma: their combined staining is more valuable than either alone*. Cancer, 2001. **92**(4): p. 781-6.
116. Kohler, M.F., et al., *Mutation and overexpression of p53 in early-stage epithelial ovarian cancer*. Obstet Gynecol, 1993. **81**(5 (Pt 1)): p. 643-50.
117. Dogan, E., et al., *p53 and mdm2 as prognostic indicators in patients with epithelial ovarian cancer: a multivariate analysis*. Gynecol Oncol, 2005. **97**(1): p. 46-52.
118. Agarwal, R. and S.B. Kaye, *Expression profiling and individualisation of treatment for ovarian cancer*. Curr Opin Pharmacol, 2006. **6**(4): p. 345-9.
119. Fraser, M., et al., *Regulation of p53 and suppression of apoptosis by the soluble guanylyl cyclase/cGMP pathway in human ovarian cancer cells*. Oncogene, 2006. **25**(15): p. 2203-12.

T.C.

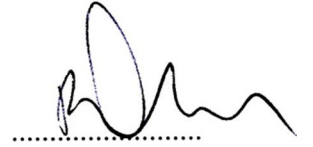
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Sinan Nazım'a ait "Overin Yüzey Epiteli Malign Tümörlerinde İmmünohistokimyasal Markerlar Kullanılarak Prognozun Belirlenmesi " adlı çalışma, jürimiz tarafından Patoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih 28/07/2014

Başkan : Prof. Dr. Figen ÖZTÜRK



Üye : Prof. Dr. Süleyman BALKANLI



Üye : Prof. Dr. Özlem CANÖZ

