T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Ebru TAŞTEKİN

YÜKSEK VE DÜŞÜK DERECELİ SERÖZ OVER KARSİNOMLARINDA SURVİVİN VE HER2/neu EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE SAĞ KALIM İLE İLİŞKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Deniz İNCİ

EDİRNE-2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarını esirgemeyen ve tez çalışmamda derin bir özveri ile beni yönlendiren Sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Ebru TAŞTEKİN'e, bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkı sağlayan Sayın hocalarım Prof. Dr. A. Kemal KUTLU, Prof. Dr. Filiz ÖZYILMAZ, Prof. Dr. Ufuk USTA, Doç. Dr. Fulya ÖZ PUYAN, Doç. Dr. Tülin Deniz YALTA, Yrd. Doç. Dr. Nuray CAN'a, teknik ve immünohistokimyasal çalışmalarda yardımcı olan Muzaffer TUDAN, Erdinç ÖZER ve diğer teknisyen arkadaşlarıma, istatistiksel analizlerdeki katkılarından dolayı Halk Sağlığı AD.'ndan Doç. Dr. Burcu TOKUÇ'a, asistanlık sürecinde dostluklarından güç aldığım asistan arkadaşlarıma, Patoloji Anabilim Dalı'mızın diğer tüm çalışanlarına en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**

GENEL BİLGİLER **3**

EMBRİYOLOJİ **3**

ANATOMİ **3**

HİSTOLOJİ **4**

OVER TÜMÖRLERİ **5**

SERÖZ OVER KARSİNOMLARI **10**

SERÖZ OVER KARSİNOMLARINDA DERECELEME **10**

OVER TÜMÖRLERİNDE MORFOLOJİK VE MOLEKÜLER PATOLOJİ **16**

PROGNOZ İLİŞKİLİ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER **17**

GEREÇ VE YÖNTEMLER **19**

BULGULAR **23**

TARTIŞMA **54**

SONUÇLAR **60**

ÖZET **63**

SUMMARY **64**

KAYNAKLAR **66**

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik devletleri
AJCC : American Joint Committee on Cancer (Amerikan Kanser Komitesi)
BRCA : Breast Cancer gene (Meme kanseri ilişkili gen)
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EGFR : Epitelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
EIGCs : Epitelyal İnklüzyon Gland ve Kistleri
HER2/neu (ERBB2) : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Erb-b2 Reseptör Tirozin Kinaz 2)
FIGO : International Federation of Gynecology and Obstretics (Uluslararası kadın hastalıkları ve doğum federasyonu)
H&E : Hemotoksilen & Eozin
HNPCC : Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser)
İHK : İmmünohistokimya
KT : Kemoterapi
RT : Radyoterapi
SBT : Seröz Borderline Tümör
STIC : Seröz Tubal İntraepitelyal Karsinom

GİRİŞ VE AMAÇ

Epitelyal over kanserleri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde jinekolojik kanserler içinde en önemli mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Amerika Birleşik Devlerleri'nde (ABD) kadınlarda izlenen en sık 5. tümör tipi iken, Türkiye'de 7. sırada yer almaktadır (1,2).

Over kanserleri kadın genital sistem kaynaklı kanserler içerisinde görülme sıklığı açısından üst sıralarda olmamasına rağmen, genellikle geç evrede yakalanması ve prognozunun kötü olması nedeniyle önem kazanmaktadır (3). Bu kanserlerin önemli bir kısmını oluşturan seröz over karsinomlarının etiyoloji ve patogenezi tam aydınlatılabilmiş değildir. Son yıllarda moleküler çalışmalar ve biyolojik davranışlarına bakıldığında yüksek ve düşük dereceli olmak üzere iki tip seröz kanser ayırt edilebilmektedir Bunlardan daha sık görülen yüksek dereceli tümörlerde prognoz daha kötüdür ve genellikle ileri evrede saptanmaktadır (4).

Survivin antiapoptotik bir proteindir ve proliferatif bir belirteç olarak kabul edilmektedir (5). *HER2/neu (ERBB2)* protoonkogeni EGFR ailesinin üyesi olan bir yüzey glikoproteini kodlamaktadır. Meme kanserlerinde *ERBB2* amplifikasyonu veya overekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilidir. HER2/neu ve Survivin'in çeşitli tümörlerde ekspresyonu artmakta ve prognozu olumsuz etkilemektedir. HER2/neu'nun artmış ekspresyonu, HER/neu ekprese eden meme kanserlerinde kullanılan farklı tedavi seçeneklerinin seröz over kanserlerinde de uygulanmasını düşündürebilir (6).

Bizim çalışmamızda düşük ve yüksek dereceli seröz over kanserleri araştırmaya dahil edilmiştir. Bu tümör gruplarındaki hastaların demografik özellikleri, patolojik evreleri, nüks durumları yanı sıra immünohistokimyasal olarak Survivin ve HER2/neu ekspresyon özellikleri belirlenerek, tüm bu parametrelerin prognoz ve sağkalım süreleri ile ilişkilerin ortaya

çıkarılması amaçlanmıştır. Ayrıca düşük ve yüksek dereceli seröz over kanserlerinin bu parametreler açısından farklılıklarına değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

EMBRİYOLOJİ

Fertilizasyondan 5 hafta sonra çölemik epitelden genital ridge oluşur. Genital ridgeden gelişen epitel ve altındaki mezenkim prolifere olmaya devam ederek gonadları oluşturur. Primordiyal germ hücreleri yolk sak endoderminden gonadlara göç ederler. Over dış zonu genişleyerek korteksi oluşturur. 20. haftada primitif germ hücrelerinden gelişen oositler ve pregranüloza hücreleri seks kordlarını meydana getirir. Matür folikülleri çevreleyen mezenkimal hücreler teka interna tabakasını oluşturur (7).

ANATOMİ

Overler pelvik organlardır. Uterusun her iki tarafında lateral pelvik duvara yakın dururlar.

Overler broad ligamanın arkasında, rektumun önündedir. Overler ön kenarlarından broad ligamanlarına, medial polde uteroovarian ligaman ile uterusa, lateral polde infundibulopelvik ligaman ile lateral pelvik duvara tutunurlar

Prepubertal overler bu dönemde gerçek pelvisin üzerinde bulunurlar. Puberte çağına gelindiğinde yetişkin boyutuna ulaşır ve gerçek pelvise yerleşirler.

Yetişkinde overler 3-5 cm çapındadır. Ağırlıkları 5-8 gr arasında değişir ve dışta korteks, içte medulla ve hilus olmak üzere üç tabakadan oluşurlar. Foliküler yapılar (kistik foliküller, korpus luteum, korpus albikanslar) korteks ve medullada izlenir.

Menopoz sonrasında overler hacimlerinin yaklaşık yarısını kaybederler (8).

Overin Damarları

Overlerin arterleri infundibulopelvik ligaman boyunca seyrederler. Aortadan direkt çıkan damarlardır. Damarlar overde birbirleriyle çok sayıda anastomoz yapar. Over venleri arterlere eşlik eder, medullada genişler, kıvrımlı hal alırlar. Hiler bölgede venler pleksus oluştururlar ve buradan over venine drene olurlar. Over venleri uterusun venleri ile de anastomozlaşır (8).

Overin Lenfatikleri

Overin lenfatikleri foliküllerin teka tabakalarından çıkarlar. Hiler bölgede pleksus yapar ve mezoovaryumda subovaryan pleksusu oluştururlar. Burada uterusun ve tuba uterinanın lenfatik damarları ile birleşirler (8).

HİSTOLOJİ

Overin yüzeyi tek sıralı modifiye peritoneal hücreler ile döşelidir (9). Bu epitel 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesi gösterir ve immünohistokimyasal(İHK) olarak keratin, Ber-EP4, WT-1(Wilms Tümör1), kalretinin, desmoplakin, vimentin, TGF-alfa, Beta katenin, ER(Östrojen), PR(Progesteron), FSH(Folikül Uyarıcı Hormon), EGF(Epidermal Büyüme Faktörü) antikorları ile immünreaktiftir (10,11).

Epitelyal inklüzyon glandları ve kistleri (EİGCs) tüm yaş grublarında mikroskobik değerlendirmede görülebilmektedir. Over korteksinde dış yüze yakın lokalize olan genellikle küçük boyutlu kistlerdir. Yaş ile birlikte EİGCs artmaya devam eder. EİGCs tipik olarak silyalı tubal tip kolumnar hücreler ile döşelidir. Bunların lümeninde ve çevresinde nadir psammom cisimleri görülebilir. Over dışında yerleşen benzer glandlara endosalpingiozis denir. Nadir olarak EİGCs farklı tip müllerian epitel (endometrioid, musinöz, nonspesifik kolumnar veya yassı epitel) ile döşeli olabilir. Yüzey epitelinin ürotelyal diferansiyasyon/metaplastik potansiyeli de vardır (12,13).

Yüzey epiteli, EİGCs ile epitelyal over tümörlerinin ilişkisini gösteren belirteçler: E-kadherin, p53, CA125, CA19-9, CEA, hcG, MH99, plasental laktojen, Alfa 2 Glikoprotein, Beta 1 Glikoprotein, Plasental Alkalen Fosfataz ve Integrin/Vitronektindir. Bu antikorlar her üç epitelde ortak olarak pozitiftir (14).

Over stroması iğsi, dar sitoplazmalı, halkasal patern yapan hücrelerden oluşur. Stromal hücreler sitoplazmik vimentin, aktin, dezmin immünreaktiftir. Fibroblastik hücrelerden gelişen farklı hücre tipleri over stromasında bulunur (15,16).

Lüteinize stromal hücreler sıklıkla medüller stromada bulunur. Poligonal hücrelerdir. Geniş eozinofilik/berrak sitoplazmalıdır. Sitoplazmada lipid içerirler. Çekirdek santralde lokalizedir. Belirgin bir çekirdekçik vardır. İnhibin, Kalretinin, Melan-A, CD10, nadiren Testesteron immünreaktiftirler (17).

Desidual hücreler; yüzey korteksinde veya perioveryal adezyonlarda tek tek veya küçük nodüller şeklinde bulunur. Perimenopozal, postmenopozal dönemde düz kas metaplazisi görülür.

Primordiyal foliküller; over korteksinde bulunur. Atrezi ve folikülogenezis süreçleriyle sayı azalır. Oositler doğumda miyotik fazda beklemektedirler. Oositler ince, düzgün dağılımlı kromatin, 1-2 çekirdekçik içerir.

Folikülogenezis; üreme çağında primordial foliküller matürleşmeye başlar. Her siklusta bir preovulatuar (dominant) folikül tam matürleşir. Matürleşmeye başlamış olan diğer foliküller atreziye uğrar. Granuler hücrelerin proliferasyonu ile sekonder/preantral foliküller oluşur. Granüler hücrelerin sekrete ettiği mukopolisakkaritten zengin sıvı folikülde kavite oluşturur. Buna antral/veziküler folikül denir. Kaviteye protrude olan ekzantrik yerleşimli oositin granüler hücrelerin proliferasyonu ile kaviteye doğru protrude olarak matür folikülü oluşturur (18).

Ovulasyon

Preovulator folikül ovulasyon öncesi 15-25 mm çapa ulaşır. Over yüzeyine doğru protrude olarak buradaki yüzey epitelini yassılaştırır, dejenere ve deskuame eder. Stromal hücreler de dejenere olur. Lokal iskemi, proteolitik enzim ve prostoglandin salınımı olur.

Granüler tabaka doğumla birlikte matürleşirler.

Tekal komponent folikül çevresi stromadan diferansiye olur. Teka interna 3-4 hücre tabakasından oluşur. Gebelikle birlikte luteinizasyon belirginleşir.

Teka eksterna sınırları belirsiz değişken kalınlıkta bir tabaka yapar (19).

OVER TÜMÖRLERİ

Over tümörleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2014 sınıflamasına göre; epitelyal tümörler, mezenkimal tümörler, mikst epitelyal/mezenkimal tümörler, sex kord-stromal tümörler, germ hücreli tümörler, miscellaneous tümörler, mezotelyal tümörler, yumuşak doku tümörleri, tümör benzeri lezyonlar, lenfoid ve miyeloid tümörler alt tiplerine ayrılmaktadır. Over tümörleri kadın genital sistemi tümörlerinin %30'unu oluşturmaktadır. Over tümörlerinin bazı tiplerinin makroskopik görünümleri Şekil 10 ve 19'da gösterilmiştir.

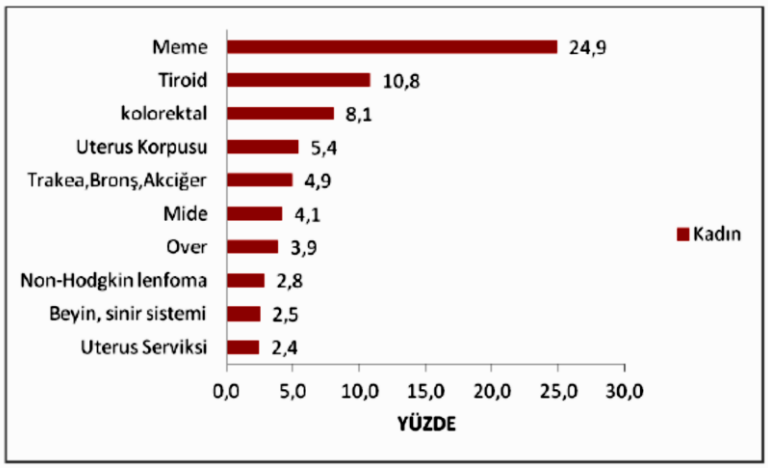
Tüm over tümörlerinin %50'si epitelyal tümörler olup malign tümörlerin %90'ı, benign tümörlerin %40'ı epitelyal over tümörleridir (20). Çalışmamızda overin epitelyal tümörlerinin en sık görülen tipi olan seröz karsinomlar ele alınmıştır.

Overin Epitelyal Tümörleri

Epidemiyoloji: Over kanserleri her yıl 204000 insanı etkilemektedir. İnsidansı nisbeten düşük olsa da kötü seyirli bir tümör olması nedeniyle ölüm oranları çok yüksektir. Dünyada kansere bağlı ölümlerde 7. sıradadır. ABD'de insidansı ortalamanın üzerindedir ve over kanseri görülme sıklığı 5. sıraya yükselmiştir. Ölüm oranının yüksek olmasının en önemli nedeni tanı aldıklarında geç evrede olmalarıdır (21).

5 yıllık sağ kalım over tümörlerinde %90 üzerindedir. Çoğu olgu ileri evre olan evre 3 ve evre 4 de yakalanmaktadır. İleri evre over kanserlerinde sağ kalım %30'dur. Metastatik hastalıkta 5 yıllık sağ kalım %10-20'dir. Cerrahiye ek olarak kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) tedavileri yarar sağlamaktadır ancak bu tümörler sık nüks etmektedir. Sağ kalım oranlarında uzun yıllardır iyileşme sağlanamamıştır (22).

Malign over tümörlerinin %85-90'ı epitelyal kökenlidir. Paritenin düşük olduğu endüstriyel bölgelerde epitelyal over kanserleri daha sık görülür. Bir çok ülkede insidansı giderek artmaktadır (20). Farklı etnik gruplarda insidans değişkendir. İnsidansı yüksek olan bölgelerde tüm hayatı boyunca over kanser riski %1,8'e ulaşmaktadır (23). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı'nın açıkladığı Türkiye kanser istatistikleri 2012 verilerine göre, over kanseri kadınlarda tüm yaş gruplarında % 3,9 ile 7. sırada yer almaktadır (Şekil 1) (2).



Şekil 1. Tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (2)

Over kanserleri için risk ve koruyucu faktörler:

Yaş: Birçok çalışmada yaşın önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Komorbit nedenler ve diğer birçok faktör nedeniyle, yaşı bağımsız bir prognostik değer olarak kabul etmek güç olsa da, daha erken yaşlarda, özellikle 50 yaşın altında, prognozun çok daha iyi olduğu bilinmektedir (24).

Üreme faktörleri: Bulgular üreme faktörlerinin over kanseri riskinde çok önemli olduğunu göstermektedir. Kabul edilen koruyucu faktörler artan parite sayısı ve kontraseptif kullanımıdır. Erken menarş ve geç menopoz önemli risk faktörleridir.

Gebeliğin koruyucu etkisi seröz karsinomdan çok endometrioid ve berrak hücreli karsinomda görülmektedir. Yüksek sosyoekonomik düzeylerde risk artmaktadır. Bu düzeyde parite düşüktür.

Hormon replasman tedavilerin düşük oranda over kanseri riskini arttırdığı birçok çalışma ile gösterilmiştir (25,26).

Cerrahi koruyucu faktörler: Histerektomi, tubal ligasyon, bilateral salpingooferektomi işlemleridir. Tüp ligasyonu endometriozisi önlemektedir. Endometriozis bazı over kanserlerinin öncüsü olup, bu yöntem ile özellikle berrak hücreli karsinom arasındaki ters ilişki belirgindir (27).

Ovulasyon ve hormonal faktörler: Kanser gelişiminde hormonal mekanizmalardan en çok kabul göreni ovulasyon hipotezidir. Tekrarlayan travma yüzey epitelinde malign proliferasyona neden olabilir. Bu tezi ovulasyon sayısı ile kanser gelişimi arasındaki direkt ilişkinin gösterildiği epidemiyolojik veriler desteklemektedir. Oral kontraseptif kullanımı ile kanser gelişimi %50 oranında azalmaktadır (29).

Gonadotropin hipotezi daha az kabul görmekle birlikte yüksek östrojen etkisine bağlanmaktadır. Hormonal etkinin kesin izahı henüz yapılabilmiş değildir (28).

İnflamasyon: Over kanseri gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ovulasyon esnasında yüzey epitelin harabiyeti, retrograt menstruasyon ile veya vajen-uterusta yabancı cisim nedeniyle gelişen salpenjitisin overe yayılması neden olabilir. Tip 1 tümörlerin etyolojisinde yer alan endometrioziste çevre dokuda proinflamatuar yanıtın varlığı bunu desteklemektedir (29).

Diğer risk faktörleri: Vücut kitle indeksi, ilk doğum yaşı, çocukken geçirilen viral enfeksiyonlar, ağırlık, diyet, sigara, iyonize radyasyon sayılabilir (20).

Over Tümörlerinde Prekürsör Lezyonlar

Yüzey epiteli inklüzyonları: Over korteksinde bulunurlar. Yüzey epitelinin invajinasyonundan kaynaklandığına inanılmaktadır. Ovulasyonda yüzey epitelinin zedelenmesiyle, epitel hücrelerinin stromaya geçtiği ve kortekste inklüzyon kistlerine neden olduğu, ovulasyon teorisi ile açıklanmaktadır. Oral kontraseptif kullanımına bağlı seröz over kanseri insidansında düşme görülmüş olmasının ovulasyon teorisini desteklediği düşünülmektedir (30). Bazı çalışmalarda profilaktik ooferektomilerde veya evre 1 tümörlerin karşı overlerinde kontrol gruplarına göre inklüzyon kistleri daha sık bulunmaktadır. Overin kistlerinde kanser gelişme riski artmaktadır (31).

Over kistlerini döşeyen epitel kuboidal (silyalı/ silyasız), sekretuar/ berrak hücreler içerir. 2 mm'den büyük kistler yassı hücreler ile döşelidir. Kist duvarında sıklıkla papiller yapılar bulunur (32). Ancak son yıllarda inklüzyon kistlerinin az bir kısmının bu mekanizma ile oluştuğu, esas olarak bu kistlerin tubanın fimbriyal ucundaki tubal hücrelerin over yüzeyine implantasyonu sonucu oluştukları ve esas olarak bu tip kistlerin over karsinomları için prekürsör lezyon olduğu savunulmaktadır (4).

Endometriozis: Uterin atipik endometriyal hiperplaziye benzer atipik değişiklikler endometrioziste de görülebilmektedir. Moleküler çalışmalar endometriozisin premalign bir lezyon olduğunu kanıtlamaktadır. *PTEN* gen mutasyonları, mikrosatellit instabilite, trizomi ve monozomiler moleküler çalışmalarda gösterilmiştir (29).

Ailesel (Herediter) Over Kanserleri

Over kanserlerinin %10'unda otozomal dominant geçişli herediter hastalık söz konusudur. Üç tip herediter geçişli over kanseri tanımlanmıştır. Bunlar site-spesifik over kanseri, herediter meme/over kanseri ve herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC, Lynch Sendromu 2).

BRCA1 taşıyıcılarında over kanseri gelişme riski %40, *BRCA2* de %18'dir. Bunlar DNA tamirinde görevli proteinlerin kodlanmasında, hücre siklusu kontrol mekanizmalarında önemli rol oynarlar.

BRCA gen mutasyonuna bağlı gelişen over tümörleri içinde müsinöz ve borderline tümörler görülmemiş, nadir peritoneal karsinom görülmüştür. *BRCA* taşıyıcılarından gelişen kanserlerin hemen hepsi yüksek derecelidir (33).

Over kanserlerin %2'sinden HNPCC sorumludur. Otozomal dominant geçişli bu sendromda birçok organda kanser gelişme riski artmıştır. DNA tamir genlerinde defekt vardır. Bu gruptaki over kanserleri genelde düşük evrededir (34).

OVER YÜZEY EPİTELİ KAYNAKLI TÜMÖR TİPLERİ

Overin epitelyal tümörleri içerdikleri epitelin histolojik özelliklerine göre sınıflandırılır. Bu tümörler değişik boyutlarda izlenebilmekte olup genellikle çok hızlı olarak büyük boyutlara ulaşabilmektedir (Şekil 10). En sık görülen tip seröz karsinomlar olup, bunu müsinöz karsinomlar izlemektedir (Şekil 11) Bu tümör tipleri ileri evrelerde sık olarak batın içinde peritoneal yayılım göstermektedirler (Şekil 12).

Dünya Sağlık Örgütü'nün bu tümör grubu için önerdiği son tümör sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmamızda bu tümörlerin büyük çoğunluğunu oluşturan seröz over kanserleri üzerinde çalışılmıştır.

Tablo 1. Dünya sağlık örgütü 2014 sınıflamasına göre overin epitelyal tümörlerinde sınıflama

OVER YÜZEY EPİTELİ KÖKENLİ TÜMÖRLER	
Seröz tümörler Benign: Seröz kistadenom Seröz adenofibrom Seröz yüzey papillomu Borderline: Seröz borderline tümör/ Atipik proliferatif seröz tümör Seröz borderline tümör- mikropapiller varyant/ noninvaziv düşük dereceli seröz karsinom Malign: Düşük dereceli seröz karsinom Yüksek dereceli seröz karsinom **Müsinöz tümörler** Benign: Müsinöz kistadenom Müsinöz adenofibrom Borderline: Müsinöz borderline tümör/ atipik proliferatif müsinöz tümör Malign: Müsinöz karsinom **Endometrioid karsinomlar** Benign: Endometrioid kist Endometrioid kistadenom Endometrioid adenofibrom Borderline: Endometrioid borderline tümör/ atipik proliferatif endometrioid tümör Malign: Endometrioid karsinom	**Berrak hücreli tümörler** Benign: Berrak hücreli kistadenom Berrak hücreli adenofibrom Borderline: Berrak hücreli borderline tümör/atipik proliferatif berrak hücreli tümör Malign: Berrak hücreli karsinom **Brenner tümörleri** Benign: Brenner tümör Borderline: Borderline brenner tümör/atipik proliferatif brenner tümör Malign: Malign brenner tümör **Serömüsinöz tümörler** Benign: Serömüsinöz kistadenoma Serömüsinöz adenofibroma Borderline: Serömüsinöz borderline tümör/atipik proliferatif serömüsinöz tümör Malign: Serömüsinöz karsinom **Undifferansiye karsinom**

SERÖZ OVER TÜMÖRLERİ

Over tümörlerinin bu grubunda malign (düşük dereceli/ yüksek dereceli seröz karsinom), borderline (atipik proliferatif/mikropapiller/ noninvaziv düşük dereceli varyant), benign (seröz kistadenom/adenofibrom/yüzey papillomu) alt grupları yer almaktadır (20).

Seröz Over Karsinomları

Overin epitelyal karsinomlarının %75-80'ini seröz karsinomlar oluşturmaktadır (35).

Seröz karsinomlar morfolojik özellikleri ve son klinikopatolojik/moleküler gelişmeler eşliğinde yüksek ve düşük dereceli karsinomlar olarak ikiye ayrılmaktadır (36). Çalışmalar göstermektedir ki, bu iki tümör tipinin moleküler temeli ve patogenezi farklıdır. Uzun yıllardır bu tümörlerin over yüzey epiteli ve inklüzyon kistlerinden kaynaklandığı savunulmaktadır. Son dönem çalışmalar göstermektedir ki, inklüzyon kistleri over yüzey epitelinden çok tubal epitel ile benzer özellikler sergilemektedir. Bu kistler tubal fimbrialardan kaynaklanan tubal hücrelerin over yüzeyine implantasyonu ile oluşmaktadır. Bu kistlerden sırasıyla seröz kistadenom/adenofibrom, atipikal proliferatif seröz tümör (seröz borderline tümör), non invaziv mikropapiller seröz karsinom ve invaziv düşük dereceli seröz karsinom gelişmektedir. Yüksek dereceli seröz over karsinomları için bu şekilde bir gelişim basamağı tanımlanmamıştır. Yüksek dereceli seröz over tümörlerin farklı bir mutasyon mekanizması ile de novo olarak geliştiği savunulmaktadır (37). Sporadik seröz over karsinomları ve peritonun seröz karsinomlarının % 70'inde seröz tubal intraepitelyal lezyon/karsinom (STIL/STIC) veya STIC öncü lezyonu olduğu düşünülen 'p53 sign' (histopatolojik olarak normal görünümlü tuba hücrelerinde P53 pozitifliği) gibi lezyonlar bulunur. Seröz karsinomların, tuba epiteli sekretuar hücrelerine benzer immunfenotipe sahip olması (müllerian epitel olması), over yüzey epitelinin mezotel hücre özellikleri taşıması (müllerian epitel olmaması) da bu hipotezi desteklemektedir (38,39). Aşağıda öncelikle seröz over karsinomlarında önerilen dereceleme sistemlerinden, sonrasında her iki tipin histopatolojik özelliklerinden söz edilecektir.

Seröz over karsinomlarında dereceleme: Over karsinomlarında değişik dereceleme sistemleri kullanılmaktadır. Uluslararası Kadın Hastalıkları ve Doğum Federasyonu (International Federation of Gynecology and Obstetrics= FIGO)'nun önerdiği derecelendirme sisteminde yapısal özellikler dikkate alınmıştır FIGO dereceleme sisteminde glandüler veya papiller yapıların solid tümöre oranı esas alınmıştır (40).

-Derece I: Solid tümör gelişimi %5 altında

-Derece II: Solid tümör gelişimi%5-50 arası

-Derece III: Solid tümör gelişimi %50'nin üzerinde

Seröz over kanserlerinin derecelenmesinde önerilen bir diğer sistem DSÖ dereceleme sistemidir. Bu dereceleme sistemi üçlü bir sınıflama sistemidir ve hem yapısal hem de nükleer özellikler göz önüne alınmış ancak kantitatif değerler tanımlanmamıştır. Bu da tekrarlanabilirliliğini ve patologlar arasındaki uyumu güçleştirmektedir (20).

Silverberg grubu, yapısal patern, nükleer atipi ve mitotik altiviteyi değerlendiren üçlü bir dereceleme sistemi önermiştir. Daha sonra yapılan geniş çaplı çalışmalarla meme karsinomundaki derecelendirme sisteminin bir modifikasyonu olan bu yeni dereceleme sisteminin prognozu isabetli gösterdiği kabul edilmiştir (41).

Son yıllar da en çok kabul gören sistem ise MD Anderson grubunun (MDACC= Malpica and colleagues from MD Anderson) önerdiği sistemdir. Biz çalışmamızda bu sınıflama sistemini kullandık. Değerlendirmede göz önüne alınan kriterler:

-Düşük dereceli tümörlerde; uniform hücreler, hafif-orta nükleer atipi, mitozun 10 BBA'da < 12 olması,

- Yüksek dereceli tümörlerde pleomorfik hücreler, belirgin nükleer atipi, mitozun 10 BBA'da ≥12'den fazla olması,

5 yıllık sağ kalım düşük dereceli tümörlerde %75, yüksek dereceli tümörlerde %35 olduğu bildirilmektedir (36).

Makroskopik olarak değişik boyutlarda olabilen seröz karsinomlarda yüksek dereceli tümörlerde geniş nekroz ve kanama alanları seçilebilir iken, düşük dereceli tümörlerde nispeten daha az nekroz izlenir (Şekil 13-15). Seröz borderline tümörler ise genellikle kistik kitleler şeklinde olup içinde küçük papiller çıkıntılar içerirler (Şekil 16). Oysa benign lezyonlar genellikle içi düzenli, ince duvarlı kistik lezyonlar şeklinde izlenirler (Şekil 17). Diğer over tümörleri farklı makroskopik bulgular serilemekte olup Şekil 18 ve 19'te gösterilmiştir.

Düşük dereceli seröz kanserler (invaziv mikropapiller seröz karsinom) makroskopik olarak kistik görünümlü, iç kısmında küçük papiller çıkıntılar içeren tümörler olup mikroskobik olarak geniş papiller yapılar çevresinde küçük kompleks papiller stromal yapılardan oluşan tümörlerdir (Şekil 20). Papiller yapıları döşeyen epitelde atipi bulguları özellikle nükleus/sitoplazma oranı belirgin artmıştır. FIGO ve DSÖ kaynaklarında invaziv düşük dereceli karsinomların stromal destruktif invazyonların varlığı ile seröz borderline tümörlerden ayrıldığı ifade edilmektedir. Bilateralite oranı çok yüksektir (20,40). Bu tümörlerin moleküler

temelinde *BRAF, KRAS, ERBB2 ve PIK3CA* genleri sorumlu tutulmaktadır. Over yüzeyinde tubal epitelin invajinasyonu ile oluşan inklüzyon kistleri zemininde oluştukları, seröz kistadenom/adenofibrom, atipikal proliferatif seröz tümör (seröz borderline tümör) sekansından geliştikleri düşünülmektedir (42,43)

Yüksek dereceli seröz over kanserleri: Over kanserlerin yarısı yüksek dereceli seröz over kanserlerdir. Ortalama görülme yaşı 60 tır. Tanı aldığında çoğu pelvis ve batın organlarına yayılmıştır. İleri evrede her iki over tutulumu sıktır (20).

Tümör multilokule, kistik alanlar içermekle birlikte genellikle soliddir. Stroma içeriğine bağlı olarak sert veya yumuşak olabilir (Şekil 15).

Yüksek dereceli seröz karsinomlarda kompleks papiller yapılar ve solid alanlar, belirgin sitolojik atipi temel özellikleridir. Ayrıca glanduler, kribriform patern sıktır. Berrak hücre değişiklikleri olabilir. Nekroz belirgindir. Psammom cisimleri görülebilir. Tamamen solid olanlar andiferansiye kanser olarak adlandırılır (Şekil 21) (20).

Özellikle kalıtsal over karsinomu gelişme riski taşıyan *BRCA1* veya *BRCA2* mutasyonlu kadınlara profilaktik amaçla salpigoooferektomi yapılmaktadır. Bu materyallerin incelenmesi sonucu elde edilen veriler *BRCA1* veya *BRCA2* mutasyonunda gelişen karsinomların çoğunun yüksek dereceli olduğunu desteklemektedir. Yüksek dereceli seröz karsinomları *BRCA* mutasyonları, yüksek oranda *P53* mutasyonu ve kromozom kırıkları içeren tümörlerdir.
BRCA1 mutasyonlu kadınların tubalarında % 5-10 oranında STIC saptanmıştır. Bunların % 80'i fimbria yerleşimlidir. Pelvik seröz karsinomlarda tuba lezyonu % 50'den fazla eşlik etmekdedir. Yüksek dereceli seröz karsinomlar ve STIC'lerde benzer *p53* mutasyonu saptanmıştır.

Çeşitli çalışmalarda, yüksek dereceli seröz karsinomlarında, tuba epitelinde karsinom ile birlikte veya karsinom öncesi, tubada STIL/STIC gibi morfolojik ve moleküler değişiklikler içeren epitelyal atipi bulguları saptanmıştır. Ancak düşük dereceli seröz over karsinomlarının tersine bu karsinomun başka bir lezyondan belli bir sekans ile oluşmadığı, de novo olarak geliştiği kabul edilmektedir (44,45).

İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri CK7 ile sitoplazmik ve EMA ile membranöz %100 oranında boyanır. WT-1, ER antikorları ile %90 nükleer reaksiyon olur. Diğer reaksiyon verebilecek antikorlar; BER-EP4, CK20, vimentin, B72-3, CEA, OC125, S100'dür (46).

Overin seröz karsinomlarında prognostik faktörler: Over kanserlerinde kabul edilmiş risk faktörleri arasında yaş, evre, histolojik derece, batında assit hacmi, tümör ve/veya tümöre bağlı tedavilerden etkilenebilecek komorbitinenin varlığı (performans status), debulking sonrası reziduel tümör yaygınlığı, 2. cerrahi bakıdaki bulgular bulunur.

Tanı anındaki tümör evresi ile tümör prognozu arasında sıkı bağlantı bulunur. Evre 1 hastalarda en önemli prognostik faktör tümörün histolojik derecesidir. Yüksek dereceli seröz karsinomlarda beklenen sağkalım süreleri çok daha kısadır (47)

BRCA1 ve *BRCA2* mutasyonu taşıyıcıların KT yanıtı sporadik gelişenlerden daha iyidir (48).

Over tümörleri raporlanırken Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) tarafından da kullanılan FIGO evreleme sistemi kullanılarak evrelenmektedir. FIGO evreleme sistemi overyan kanserin prognozunu belirlemede en önemli göstergedir (40). Yapılan pek çok çalışmada evre, over kanserlerinde en önemli prognostik faktör olarak gösterilmiş, evre arttıkça toplam yaşam süresi ve hastalıksız sağ kalım süreleri azalmıştır. Diğer olası prognostik faktörler evre ile karşılaştırıldığında çok az öneme sahiptir (49). Tümör evrelemesi cerrahi ve patolojik olarak yapılmaktadır. Tümörün çevre dokulara yapışık olması cerrahi ve patolojik evrenin gerçekçi olmamasına neden olabilir. En sık evre 3 ve evre 3c görülür. Evre 4 uzak metastazı ifade etmektedir. Akciğer ve plevra tutlumu ve solunum yetmezliği bu evrede en sık ölüm nedenidir. Tablo 2'de AJCC 7. Baskısında yer alan FIGO evreleri gösterilmiştir.

Tablo 2. TNM ve FIGO klasifikasyonu

TNM Kategoriler-FIGO Evreleri
Tx - Primer tümör değerlendirilemedi
T0 - Primer tümör kanıtı yok
<u>pT1- I (evre 1) : Tümör overlere sınırlı</u> **-pT1a- IA**: Tümör bir overe sınırlı; kapsül intakt. Over dış yüzeyinde tümör yok ve asit veya peritoneal yıkamada malign hücre yok **pT1b –IB**: Tümör her 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 yüzeyinde tümör var, veya kapsül rüptüre, malign hücreler içeren asit veya pozitif peritoneal yıkama var
<u>pT2 II (evre2) : Tümör bir veya her iki overi de tutmuş, ancak pelvik yayılım var</u> **-pT2a IIA** : Uterus ve/veya tüplere yayım ve/veya implant; asit veya peritoneal yıkamada malign hücre yok **-pT2b IIB** : Diğer pelvik dokulara yayım; asit veya peritoneal yıkamada malign hücre yok **-pT2c IIC** : Tümör evre IIa veya IIb, asit veya peritoneal yıkamada malign hücreler var

pT3 ve/veya N1 III (evre 3): 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 mikroskopik peritoneal metastaz

-pT3b IIIB : En büyük boyutu 2 cm veya daha az olan pelvis dışına makroskopik peritoneal metastaz

-pT3c ve/veya N1 IIIC : En büyük boyutu 2 cmden daha fazla pelvis dışına peritoneal metastaz ve/veya bölgesel lenf nodu metastazı M1

-pT4/ herhangibir T ve M1: Peritoneal metastaz dışında uzak metastaz (klinik bilgiler eşliğinde)

Tedavi: Tedavide cerrahi yöntemler ve ek olarak evre 3 ve evre 4 tümörlerde KT uygulanır. Bunların dışında RT ve hormon tedavileri alternatif yöntemlerdir.

Over kanserlerin üçte birinde *HER2/neu* protoonkogen ekspresyonu veya amplifikasyonu vardır. Meme kanserlerinde tedaviye girmiş olan trastuzumab, HER2/neu ekspresyonu yapan over kanserlerin tedavisinde kullanılabilme potansiyeli henüz yeterli ve sağlıklı verilerin olmaması nedeniyle araştırmaları devam eden bir konudur.

Seröz Borderline Tümör

Seröz boderline tümörler (SBT) düşük malign potansiyel seröz tümör olarak da adlandırılır. Tipik ve mikropapiller tip olarak iki grupta toplanırlar. Tipik olan bunların %90'ını oluşturmaktadır. Seröz karsinoma göre 10-15 yıl erken yaşta görülür. Ortalama yaş 45'dir. %30-50 bilateraldir. Genellikle semptom vermezler. Kistik kitle olup kist duvarında papiller solid alanlar bulunabilir (Şekil 12). Kist rüptürü veya torsiyonuna bağlı semptomlar olabilir (50).

Seröz kanserlerde kullanılan TNM/ FIGO evreleme sistemi bu tümör grubu için de kullanılır.

Tipik seröz borderline tümör: Seröz borderline tümörlerin klasik varyantıdır. Benign seröz tümörler ile seröz karsinomlar arasında konumlandırılır. Karsinomlar gibi invazyon yapmazlar. Benign seröz over tümörlerinden klinik farkı ise lenf nodu metastazı yapıyor olmaları, batın içinde implantlar yapıyor olmalarıdır. İmplant bu tümörlerde en önemli prognostik faktördür. Karsinomlar gibi over yüzeyine çıkabilen, nüks edebilen tümörlerdir. FIGO evrelemesinde periton yayılımı önemli kriter iken, bu borderline tümörlerin peritona yayılmasına rağmen prognozun oldukça iyi olması nedeni ile klinik davranış açısından da karsinomlardan ayrılır. Overin yüzey epiteli tümörlerinden endometrioid, müsinöz, berrak hücreli gibi alt tiplerin de borderline tümörleri tanımlanmıştır (20). Bunlar FIGO evre 1 tümörler olarak kabul edilirler. Epitel hiperplazi/ proliferasyonun yaygın hafif-orta derece atipi

içermesi ile benign lezyonlardan ayrılır. Klasik hiyerarşik dallanma paterni dikkat çekici bulgusudur (Şekil 22). Özellikle invaziv implantlarda gösterdikleri düzenli patern ile karsinom metastazından ayrılırlar (20).

Noninvaziv mikropapiller seröz karsinom: Az görülen SBT varyantıdır. Bilateral oluşması daha sık görülür. Over yüzeyine çıkan SBT lerin çoğunda mikropapiller varyanttır. Tanı için en az bir alanda 5 mm'den fazla mikropapiller veya kribriform büyüme paternin görülmesi gerekmektedir. Nükleer atipi derecesi seröz karsinomlar kadar yüksek dereceli değildir. Tipik varyantta görülen tipik hiyerarşik dallanma paterni mikropapiller varyantta yoktur. Nisbeten daha selülerdir. Proliferasyon indeksi tipiklere göre daha yüksek bulunur. Prolifere hücreler kompleks papiller ya da kalın kribriform paternde tümör oluşturur.

Tipik SBT'lere göre prognozu daha kötüdür. Stromada invazyon yapmaması dışında düşük dereceli tümörlere benzer. Düşük dereceli tümörlere kıyasla prognozunun oldukça iyi olması onu diğerlerinden ayırır. Sağ kalım %100'dür (52).

Seröz borderline tümörlerde mikroinvazyon terimi: Seröz borderline tümörlerde mikroinvazyon beklenen bir bulgudur. Bu invazyon için bir sınırlama getirilmiştir. Genellikle 5 mm'ye kadar ve altı veya 10 mm^2'yi geçmeyen küçük solid veya papiller tümör adaları mikroinvazyon olarak kabul edilir. Mikroinvazyon alanında stromal reaksiyon izlenmez. Nondestriktif invazyon olarak da tanımlanır (53).

Beş farklı mikroinvaziv patern tanımlamıştır. Bunlar tek tek eozinofilik hücre veya kümeler, basit ve kompleks olmayan papiller dallanma, inverted makropapilla, kribriform ve mikropapilla. İlk üçü klasik mikroinvaziv paternleri temsil ederken, son iki tanesi genellikle düşük dereceli seröz over karsinom odağı olarak kabul edilmektedir (20).

Periton implantları: Seröz borderline tümörler invaziv ve invaziv olmayan implantlar yaparlar. İnvaziv implantlar kötü prognozu işaret ederler. İnvaziv implant yapmış SBT'lerde %50 oranında nüks ile karşılaşılmaktadır. Yine bu tümörlerde 10 yıllık sağ kalım %35'dir. Bu nedenle SBT'lerde implant varlığında bu implantın morfolojisi prognoz tayininde en önemli parametredir (54).

Lenf nodu tutulumu: SBT lerin %20 sinde pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu olur. SBT lere bağlı lenf nodu tutulumunun klinik bir önemi yoktur. Zaten bunlar gerçek

metastaz olabileceği gibi bazen pelvik ve paraaortik lenf nodlarında izlenen inklüzyon glandlarından veya endosalpingiozisten gelişen SBT de olabilir (55).

Benign Seröz Tümörler

Bu grupta seröz kistadenom ve kistadenofibrom bulunmaktadır. Çoğu seröz kistadenom aslında gerçek bir tümör değildir. Dilate olmuş kistik hal almış inklüzyon kistidir. Tüm over epitel tümörlerin %16 sını oluştururlar. Genellikle 4. ve 6. dekadlar arasında görülür. Overin korteksinde bulunurlar. Sıklıkla bilateraldir. Karın ağrısı, vajinal kanama en sık görülen bulgulardır. Makroskopik olarak 1-10 cm arasındadırlar (Şekil 15). Kistadenomlarda kistik ve soid komponent vardır. Adenofibromlar ise soliddir. Kistadenomlar psödostratifiye epitel ile döşelidir. Silyalı ve silyasız hücreler tuba uterina epitel hücrelerine benzemektedir. Epitelin bu lezyonlarda henüz proliferasyon yeteneği yoktur. Epitelde atipi yoktur veya çok az bir alanda görülmelidir. Immünreaksiyonları over yüzey epiteli veya tubal epitel ile benzerdir (20).

OVER TÜMÖRLERİNDE MORFOLOJİK VE MOLEKÜLER PATOLOJİ

Yeni kanser modelinde tümör patogenezi 2 farklı mekanizma ile açıklanmaktadır. Bunlar tip 1 ve tip 2 patogenetik yollardır. Bu sınıflamanın klinik yaklaşımda önemli olduğu gösterilmiştir. İki sınıfa ait mutasyonlar, kromozomal instabilite ve prekürsör lezyon açısından anlamlı farklar vardır (56).

Tip 1 tümörler düşük derecelidir. Atipik proliferatif (borderline) tümör ve endometriozis gibi prekürsör lezyonlardan gelişirler. Sıklıkla evre 1 tümörlerdir. Bu gruptaki epitelyal over kanserleri; düşük dereceli seröz (invaziv mikropapiller seröz karsinom), düşük dereceli endometrioid, müsinöz ve berrak hücreli karsinomdur. Sık görülen somatik mutasyonlar; protein kinaz kodlayan genler olan *KRAS, BRAF, PIK3CA, ERBB2* ve sinyal moleküllerini kodlayan *PTEN, Beta Katenin* mutasyonlarıdır (57).

Tip 2 tümörlerin çoğu yüksek dereceli seröz kanserlerdir. Bu yoldan gelişen tümörler daha kötü seyirlidir. Tubal fimbriyanın intraepitelyal karsinomlarından geliştiğini gösteren ciddi kanıtlar var. Tip 2 tümörlerin yüzde kaçının tubal epitelden geliştiği ayrı bir sorundur. Tip 2 tümörlerin % 75 inden fazlasında *TP53* mutasyonu saptanmıştır. Erken evre ile geç evre tip 2 tümörler morfoloji ve moleküler açıdan benzer özelliktedir. Tubal intraepitelyal karsinomlarda da *TP53* mutasyonu var. Tubal intraepitelyal karsinomların prekürsör lezyonu tanımlanmıştır. Buna P53 imzası denilmektedir. Morfolojisi normal epitelde P53 overekspresyonuna denir.

Neticede Tip 2 tümörlerin erken gelişim aşamasında P53 mutasyonu önemli rol oynamaktadır (58).

PROGNOZ İLİŞKİLİ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER

HER2/neu

HER2/neu proto-onkogeni intrinsik protein kinaz aktivitesi olan transmembran reseptör glikoproteinidir. Tirozin kinaz reseptörünün ErB/ Epidermal büyüme faktörü (EGFR) class 1 ailesinin bir parçasıdır. Sinyal transdüksiyonunda görev alır. Genellikle heterodimer yapılar yapar. Amplifikasyonla ya da protein ekspresyonu ile bazı tümörlerde artmış HER2/neu ekspresyonu görülür. Artması over kanserlerinde kötü prognozu gösterir. Meme ve over kanserlerinin %25-30'unda artar. HER2/neu'nun overekspresyonu sonucunda; DNA sentezi artar, hücreyi büyümeye yöneltir, klonlama gibi tümörojeniteyi arttırır. HER2/neu ekspresyonun niteliği membran proteini veya nükleik asit seviyelerine bakılarak belirlenir. Protein seviyeleri için en sık İHK yöntemi kullanılır. Reseptörün hücre membranı dışındaki kısmı reaksiyona girmektedir. Nükleik asit seviyeleri için en sık FİSH tekniği uygulanır ve gen amplifikasyon düzeyine bakılır. İHK'sal teknikte reaksiyon seviyeleri değişiklik göstermektedir. Takip işlemleri ve tümör derecesi yanında kullanılan antikor da bu değişikliğin kaynağıdır. Meme kanserlerinde *HER2/neu* gen amplifikasyonu sağ kalım ve nüks görülme süresini kısaltmaktadır. Bu tümörlerin biyolojik davranışı üzerinde etkisi bulunmakta ve tümör patogenezinde de rol oynamaktadır. Over tümörlerinin meme kanserine benzeyen özellikleri mevcuttur. Hormon reseptörleri her iki tümörde bulunur. Çoğu tümörün epitelyal orijinli olması, etiyolojik ve genetik faktörlerde ortak noktaların olması diğer benzer bulgulardır (59,60).

Survivin

Apoptozis, hem hücresel homeostazisin devamlılığı hem de hücre çoğalması ve farklılaşmasında çok önemli olan hücre eliminasyonu için gerekli fizyolojik bir işlemdir. Apoptozis, genetik yolaklarla düzenlenmekte ve malign hücrelerde bu yolakların denetimi

bozulabilmektedir. Bu da kontrolsüz hücre büyümesine ve tümör gelişimine neden olmaktadır. Yakın zaman önce bulunan ve *BIRC5* geninde kodlanan survivin, apoptozisi inhibe edici (Inhibitör of Apoptozis Proteins - IAPs) proteinlerdendir. Anti-apoptotik özeliğinin yanı sıra survivin proteini, hücre proliferasyonunda ve anjiyogenez de rol oynar. Hücre döngüsünün G2/M fazında ifade edilerek hücrenin bölünmesini sağlar. Survinin geninin en önemli özeliklerinden biri kanser dokusunda normal dokuya göre çok daha fazla oranda ifade edilmesidir. Genellikle embriyonik dokuda ve fetal dokuda aşırı ifade edilen survivin normal dokuda tayin edilemeyecek kadar az ifade edilir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda mesane, kolon, kolorektal, akciğer, mide ve meme kanserlerinde survivin genin aşırı ifade edildiği bulunmuştur. Survivin proteininin, apoptozisi inhibe ederek ve hücre proliferasyonunu arttırarak tümör oluşumunu ve ilerlemesini sağladığı düşünülmektedir (61,62).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 1999-2013 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında seröz over kanseri tanısı alan hastalar dahil edildi. 88 adet hastaya ait biyopsi örneklerine ait hematoksilen eozin (H&E) boyalı eski preparatlar biri uzman patolog, diğeri araştırma görevlisi iki kişi tarafından ortak olarak tekrar değerlendirildi. Tüm olgular güncel değerlendirme kriterlerine göre derece, evre ve diğer patolojik özellikleri açısından incelendi. Dereceleme sistemi olarak MD Anderson tarafından önerilen dereceleme sistemi kullanıldı. Olgular yüksek ve düşük dereceli seröz over kanseri olarak sınıflandırıldı (36).

Evreleme sistemi olarak Amerika Birleşik kanser komitesi (AJCC) 7. Baskısında yer alan evreleme sistemi kullanıldı (40).

Hastanemiz bilgi sisteminden ve Medikal Onkoloji Anabilim Dalından her hastanın klinik takip bilgilerine ulaşılarak nüks ve metastaz özellikleri, sağkalım süreleri, son yaşam durumları belirlendi.

İmmünhistokimyasal olarak uygulanacak antikorlar için tüm olgulardan uygun özelliklerde birer blok seçilerek, geride parçası kalacak şekilde 4 mikronluk birer adet kesit alındı. İşlemler bölümümüzde İHK laboratuvarında yapıldı. İşlem sonrası sonuçlar aynı patologlar tarafından ışık mikroskobunda değerlendirildi.

Çalışmamız 2014/120 protokol numarası ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 25.06.2014 tarih ve 13/04 sayılı oturumunda görüşülmüş ve onaylanmış olup buna ilişkin yazı ekte sunulmuştur (EK-1). Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (TÜBAP) tarafından 111/2015 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

İMMÜNHİSTOKİMYASAL BOYAMA

İmmunohistokimya; immunolojik ilkelere dayanarak, varlığı araştırılan antijenlere karşı geliştirilmiş, poliklonal veya monoklonal antikorlar aracılığı ile dokudaki antijeniteyi gösteren bir yöntemdir. Çalışmamızda indirekt immunperoksidaz yöntemi uygulanmıştır.

Yöntemin Uygulanışı

Survivin Rabbit Monoclonal Antibody, c-erbB-2 Ab-17 (cocktail), antikorları kullanılarak İHK'sal olarak 88 lam boyandı (Tablo 3).

1. Doku bloklarından 4 mikron kalınlığında kesitler yapılıp polizinli lamlara alındı.
2. Bir gece boyunca 37 ^{0}C'lik etüvde ve sabah 1,5-2 saat 56 ^{0}C'lik etüvde inkübasyon yapıldı.
3. 60 °C etüvde üç kez onar dakika ksilende bekletildi.
4. Üç kez onar dakika sırası ile 96, 80, 70 derecelik etil alkol banyosu uygulandı.
5. Lamlar 3 kez distile su banyosuna tabi tutuldu.
6. Antijenin yeniden kazanılması için, antijen geri kazanımı işlemi yapıldı. Bu işlem için 1/10 oranında distile su ile dilüe edilen (90 ml distile su + 10 ml EDTA buffer), ''EDTA buffer 10X pH 8,0'' (Kod: 15-M820, Lot.50930) solüsyonu kullanıldı.
    a) Kesitler antijen geri kazanım solüsyonunda mikrodalga fırında maksimum watt' ta 20 dakika, 600 watt'ta 10 dakika kaynatıldı.
    b) Dışarıda oda sıcaklığına gelene kadar 20 dakika bekletildi.
    c) Lamlar 3 kez distile sudan geçirildi
7. Dokularda bulunan endojen peroksiti bloke etmek için 10 dakika 37^{0}C etüvde metanolde hazırlanmış %3'lük H_2O_2 uygulaması yapıldı.
8. Lamlar 3 kez distile sudan geçirildi.
9. Lamlar pH 7,4 olarak hazırlanmış PBS solüsyonunda 10 dakika bekletildi.
10. Reaktiflerin kesit dışına taşmasını engellemek için lamlardaki kesitlerin etrafı Pap-pen ile çizildi.
11. Her bir lama Large Volume Ultra V Blok (Kod No: TA-125-UB, Neomarkers, Fremont, CA, ABD) damlatıldı ve 7 dakika bekletildi. Sonra solüsyon lamlar üzerinden PBS ile uzaklaştırıldı.
12. Her bir vaka için ayrı ayrı numaralandırılmış lamlara Survivin ve HER2/neu antikorları damlatılarak oda sıcaklığında, ancak nemli ortamda ("chamber" içinde) 45 dakika inkübasyon yapıldı.

13. Lamlar üzerindeki antikorlar distile su ile uzaklaştırılıp PBS solüsyonuna alınarak 5 dakika bekletildi.
14. Zemin boyanmasını engellemek için, Super Block Sensi Tek Anti Polyvalent HRP kitinin (Scy Tek, Kod. SHP 125, Utah, USA) 1 nolu Super Block (Ref: AAA125, lot. 18325) solüsyonu damlatıldı ve 10 dakika bekletildi.
15. PBS solüsyonu ile 5 dakika yıkanan lamlara, yukarıda tanımlanan kitin 2 nolu biotine bağlanacak olan işaretleyici solüsyonu Anti-Polyvalent Biotinylated antibody, (Ref: ABF125, Lot. 18452) damlatıldı ve 20 dakika daha bekletildi.
16. Tekrar PBS solüsyonu ile 5 dakika yıkanan lamlara, yine aynı kitin 3 nolu solüsyonu, Sensi Tek HRP Streptavidin biotinylated peroxidase-complex, (Ref: ABG125, Lot.18452) damlatıldı ve 20 dakika bekletildi.
17. Lamlar PBS ile 3 dakika yıkandı.
18. Renkli reaksiyon ürünün oluşması için 5 dakika 3,3'-Diaminobenzidine, tetrahydrochloride, dihydrate (DAB) (Invitrogen, D22187) kromojen ile inkübe edildikten sonra distile su ile yıkandı.
19. Harris hematoksilen solüsyonunda 1.5- 2 dakika tutularak zıt boyama yapıldı.
20. Lamlar tekrar musluk suyunda yıkandı.
21. Lamlar %5'lik amonyak solüsyonunda 15 saniye tutularak, morartma işlemine tabi tutuldu.
22. Lamlar musluk suyunda yıkandı.
23. Aqueous-Mount (Ref: AML030, Lot. 13457) kullanılarak lamel ile kapatıldı.

Tablo 3. Çalışmamızda kullanılan immünohistokimyasal belirteçler

ANTİKOR	CİNS	KAYNAK/KOD
Rb Anti-Survivin	Poliklonal, tavşan	Spring Bioscience (REF e 3774)
HER-2 / neu (RTU-CB11)	Monoklonal, fare	Novocastra (MS-1350-P0, -P1)

İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Çalışmaya alınan vakalar boyanmadan önce, özellikle yeni araştırma antikorlarının çalışıp çalışmadığını kontrol etmek amacıyla, katalogda belirtilen kontrol dokuları arşivden temin edilerek test boyama yapıldı. Survivin antikoru için kolon adenokarsinom, HER2/neu antikoru için meme insutu ve invaziv duktal karsinom örnekleri kullanıldı.

Survivin reaksiyonu verileri 400'lük büyütmede 100 hücrede nükleer boyanan hücreler pozitif kabul edilerek yüzde oranları değerlendirildi. Bu oranlara göre aşağıda belirtildiği gibi boyanma skorları belirlendi (63) (Şekil 23-26).

0: Boyanma yok

1: %1-25 oranında boyanma

2: %26-50 oranında boyanma

3: % 50'den fazla boyanma

HER2/neu antikoru için meme ve mide karsinomlarında olduğu gibi memranöz boyanma dikkate alındı. Komplet ve bazolateral membranöz boyanma anlamlı olarak kabul edildi ve aşağıda belirtildiği gibi skorlama yapıldı (59)(Şekil 27-30).

0 : Hiç boyanma yok

+/+++ (1+) : Sitoplazmik ya da zayıf inkomplet boyanma

++/+++ (2+) : %10' dan az kuvvetli veya %10'dan fazla orta dereceli komplet ya da bazolateral membranöz boyanma

+++/+++ (3+) : %10'dan fazla kuvvetli komplet ya da bazolateral membranöz boyanma

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Yapmış olduğumuz çalışmadan elde edilen verilerin analizi SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma ve yüzde dağılımlar verilmiştir. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Evre grupları arasındaki farklılığı belirlemek amacı ile Post-Hoc (TukeyHSD) testi yapıldı. Parametrik olan ve iki parametreli değişkenleri karşılaştırılmasında bağımsız değişkenler t testi (Independent Samples t-test) kullanıldı. Elde edilen sonuçlar % 95'lik güven aralığında, $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık değeri olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 33-85 arasında değişmekte olup ortalama yaş 57.34±13.09 olarak hesaplanmıştır. Hastaların ortalama sağ kalım süresi ise 35.95±31.01 aydır (Tablo 3).

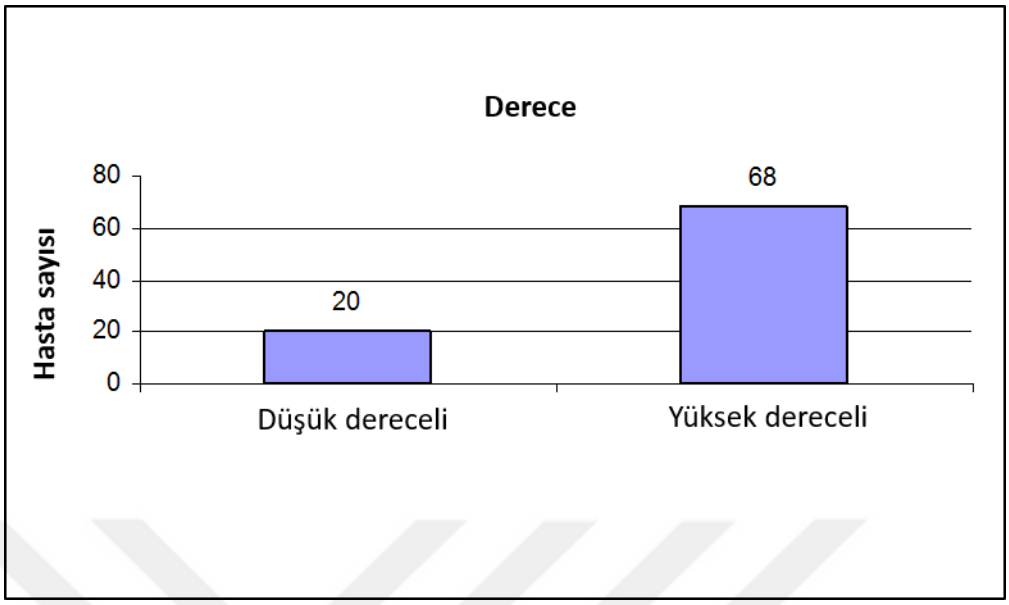
Tablo 3. Hastaların yaş ve sağkalım sürelerine ilişkin değerler

	n	Minimum	Maksimum	Ort.	SS (±)
Yaş	88	33	85	57.34	13.09
Sağkalım (Ay)	88	0	168	35.95	31.01

Yapmış olduğumuz çalışmada tümör derecesi yüksek ve düşük dereceli olarak ikiye ayrıldı. Bu bağlamda araştırma kapsamında değerlendirilen hastalardan 20'si düşük dereceli iken 68'i ise yüksek dereceli idi (Tablo 4, Şekil 2).

Tablo 4. Hastaların tümör derecelerine göre sınıflaması

		n	Yüzde (%)
Derece	Düşük dereceli	20	22.7
	Yüksek dereceli	68	77.3
	Toplam	88	100.0

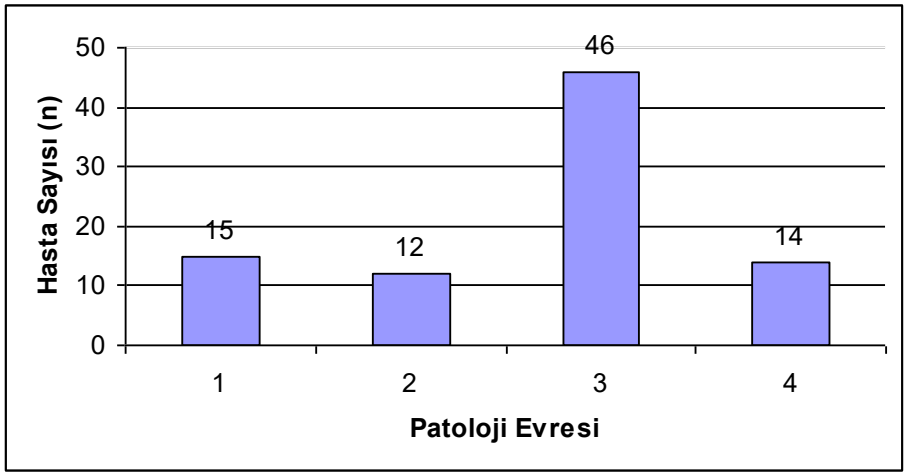


Şekil 2. Hastaların tümör derecesine göre sınıflaması

Tümör evresi FIGO evreleme sistemine göre evre 1, evre2, evre 3 ve evre 4 olarak kategorize edildi. Çalışmaya dahil edilen 88 hastadan 46'sı (%52.3) üçüncü evrede iken, 15'i (%17) birinci evre, 14'ü (%15.9) dördüncü evre, 12'si (%13.6) de ikinci evredeydi. Bir olguda yetersiz cerrahi nedeniyle hastanın evresi net belirlenemediğinden evre analizleri 87 hasta üzerinden değerlendirildi (Tablo 5; Şekil 3).

Tablo 5. Hastaların patolojik evresine göre dağılımı

		n	Yüzde (%)
Patoloji Evresi	1	15	17.0
	2	12	13.6
	3	46	52.3
	4	14	15.9
	Toplam	87	98.9
Missing	System	1	1.1
Toplam		88	100.0

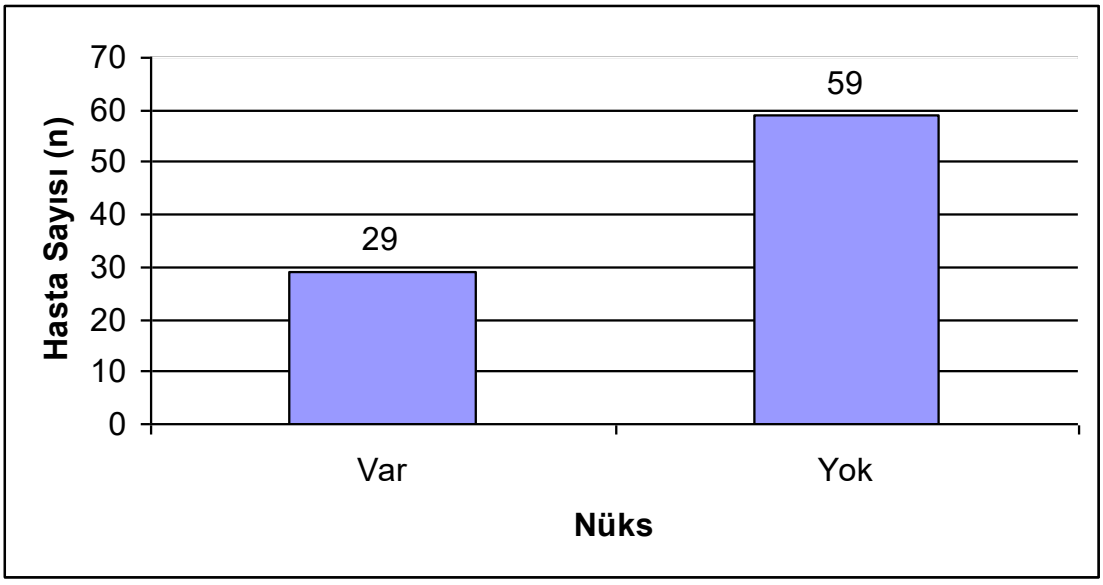


Şekil 3. Hastaların patolojik evresine göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların nüks olup olmamaya göre dağılımları incelenmiş olup hastalardan 29'unda (%33) nüks olduğu, 59'unda ise (%67) nüks olmadığı görülmüştür (Tablo 6, Şekil 4).

Tablo 6. Nüks varlığına göre hastaların dağılımı

		n	Yüzde (%)
Nüks	Var	29	33.0
	Yok	59	67.0
	Toplam	88	100.0

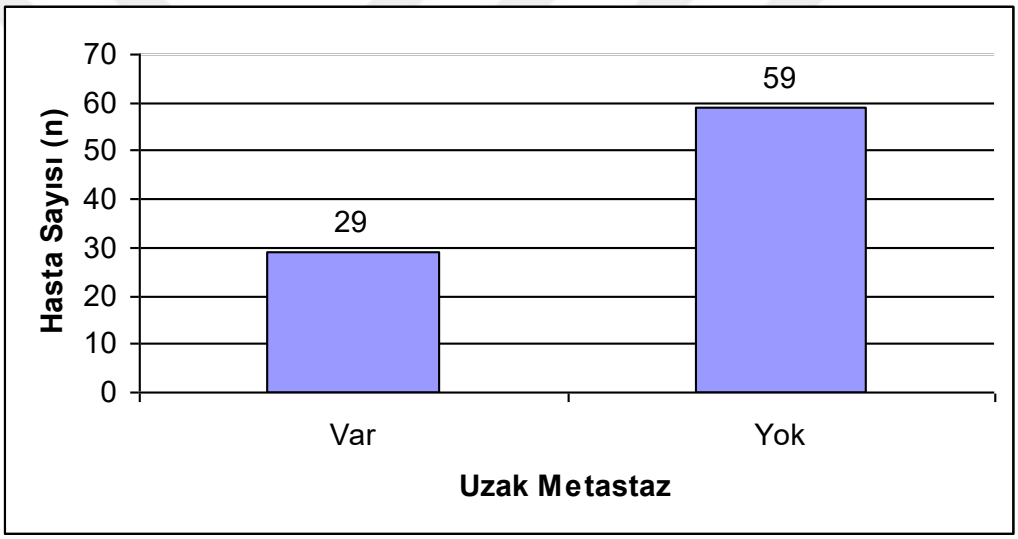


Şekil 4. Nüks varlığına göre hastaların dağılımı

Çalışma boyunca değerlendirilen hastalarda uzak metastaz olup olmama durumları incelenmiş olup bunun neticesinde hastalardan 29'unda (%33) uzak metastaz olduğu, 59'unda (%67) ise uzak metastaz olmadığı görülmüştür (Tablo 7, Şekil 5).

Tablo 7. Uzak metastaz durumuna göre hastaların dağılımı

		n	Yüzde (%)
Uzak metastaz	Var	29	33.0
	Yok	59	67.0
	Toplam	88	100.0

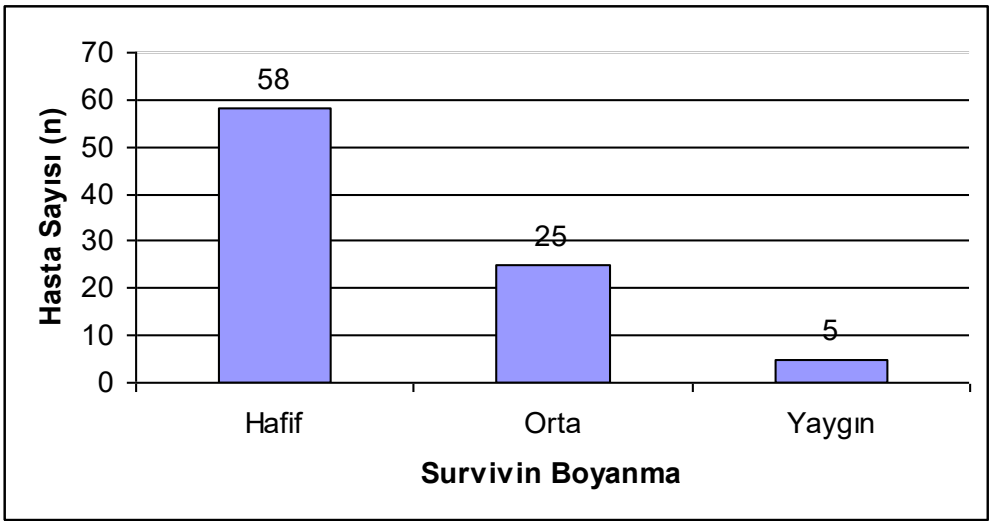


Şekil 5. Uzak metastaz durumuna göre hastaların dağılımı

Seröz over karsinomu olan hastalarda survivin nükleer boyanma durumlarına bakılmış olup yapılan çalışma neticesinde hastaların 58'inde (%65.9) hafif, 25'inde (%28.4) orta ve geri kalan 5'inde de (%5.7) yaygın boyanma gözlenmiştir (Tablo 8; Şekil 6, 23-26)).

Tablo 8. Survivin boyanma durumuna göre hastaların dağılımı

		n	Yüzde (%)
Survivin boyanma	Hafif	58	65.9
	Orta	25	28.4
	Yaygın	5	5.7
	Toplam	88	100.0

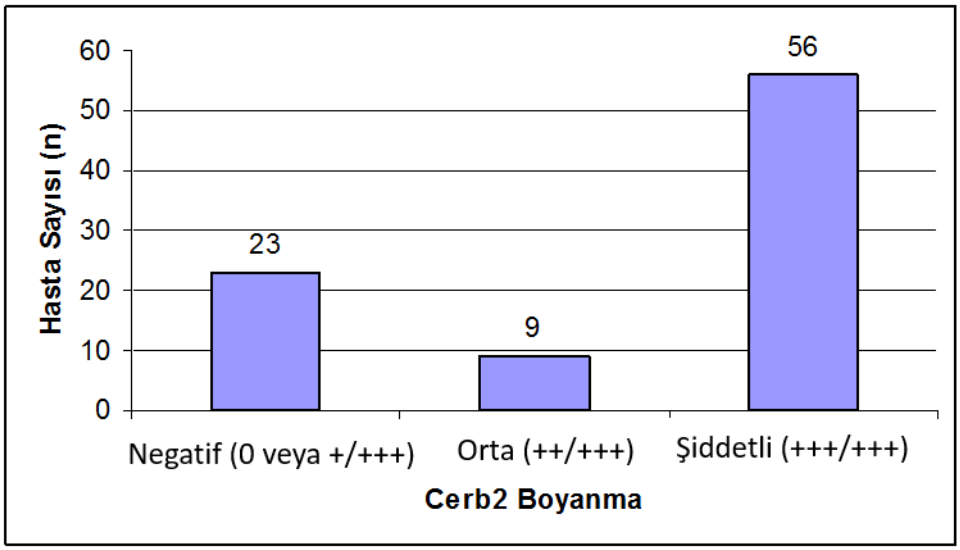


Şekil 6. Survivin boyanma durumuna göre hastaların dağılımı

Seröz over karsinomu olan hastalarda HER2/neu boyanma durumlarına bakılmış olup yapılan çalışma neticesinde hastaların 23'ünde (%26.1) boyanma gözlenmemiş, 56'sında (%63.6) +++/+++ ve 9'unda da (%10.2) ++/+++ boyanma gözlenmiştir (Tablo 9; Şekil 7, 27-30).

Tablo 9. HER2/neu boyanma durumuna göre hastaların dağılımı

		n	Yüzde (%)
HER2/neu	Negatif (0 vaya +/+++)	23	26.1
	Orta (++/+++)	9	10.2
	Şiddetli (+++/+++)	56	63.6
	Toplam	88	100.0

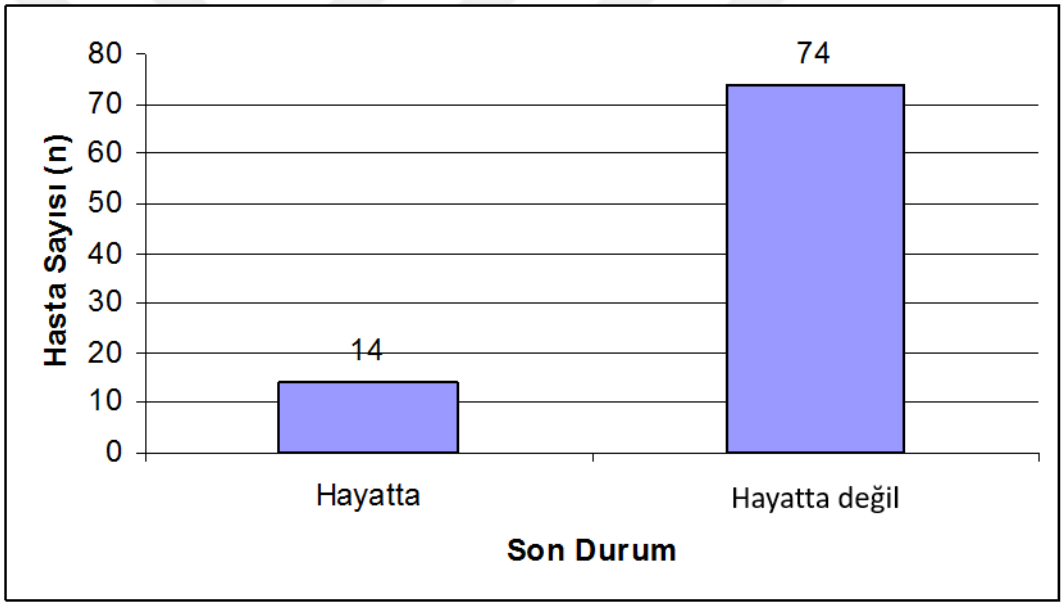


Şekil 7. HER2/neu boyanma durumuna göre hastaların dağılımı

Çalışma sonunda hastaların son durumlarına bakıldığında hastalardan 74'ünün (%84.1) yaşamlarını yitirdiği, buna karşılık 14 hastanın (%15.9) ise hayatta kaldığı görülmüştür (Tablo 10, Şekil 8).

Tablo 10. Son duruma göre hastaların dağılımı

		n	Yüzde (%)
Son Durum	Hayatta	14	15.9
	Hayatta değil	74	84.1
	Toplam	88	100.0



Şekil 8. Son sağkalım duruma göre hastaların dağılımı

Gruplar Arası Karşılaştırmalar

Çalışma süresince takip edilen hastaların yaşları ile sağkalım süreleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. Yapılan analiz neticesinde yaş ile sağkalım süresi arasında negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (r = -.405; **p<0.05**) (Tablo 11).

Tablo 11. Yaş ile sağkalım süresi arasındaki ilişki

		Yaş	Sağkalım (ay)
Yaş	r	1	-.405**
	p		.000
	n	88	88

Pearson korelasyon, r: İlişki katsayısı, n: tekrarlanan işlem sayısı (vaka sayısı)

Tümör derecesine bağlı olarak hastaların son durumları değerlendirildiğinde düşük dereceli olan 20 hastadan 17'sinin (%85) yaşamlarını kaybettiği, 3'ünün (%15) ise hayatta kaldığı; yüksek dereceli olan 68 hastadan da 57'sinin (%83.8) yaşamlarını yitirdiği, 11'inin (%16.2) ise hayatını kaybettiği görüldü (Tablo 12).

Tablo 12. Tümör derecesi ile son durumun karşılaştırılması

			Son durum		Toplam
			Hayatta	Ex	
Derece	Düşük dereceli	n	3	17	20
		%	15.0	85.0	100.0
	Yüksek dereceli	n	11	57	68
		%	16.2	83.8	100.0
	Toplam	n	14	74	88
		%	15.9	84.1	100.0

Yukarıdaki bulguyla ilişkili olarak dereceye bağlı olarak hastaların sağkalım süreleri arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek amacıyla yapılan istatistiksel analiz neticesinde düşük dereceli hastaların ortalama yaşam süresi ile yüksek dereceli olanların yaşam süreleri hemen hemen yakın olup gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür ($t = -.188$; $p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Tümör derecesi ile ortalama sağkalım süresinin karşılaştırılması

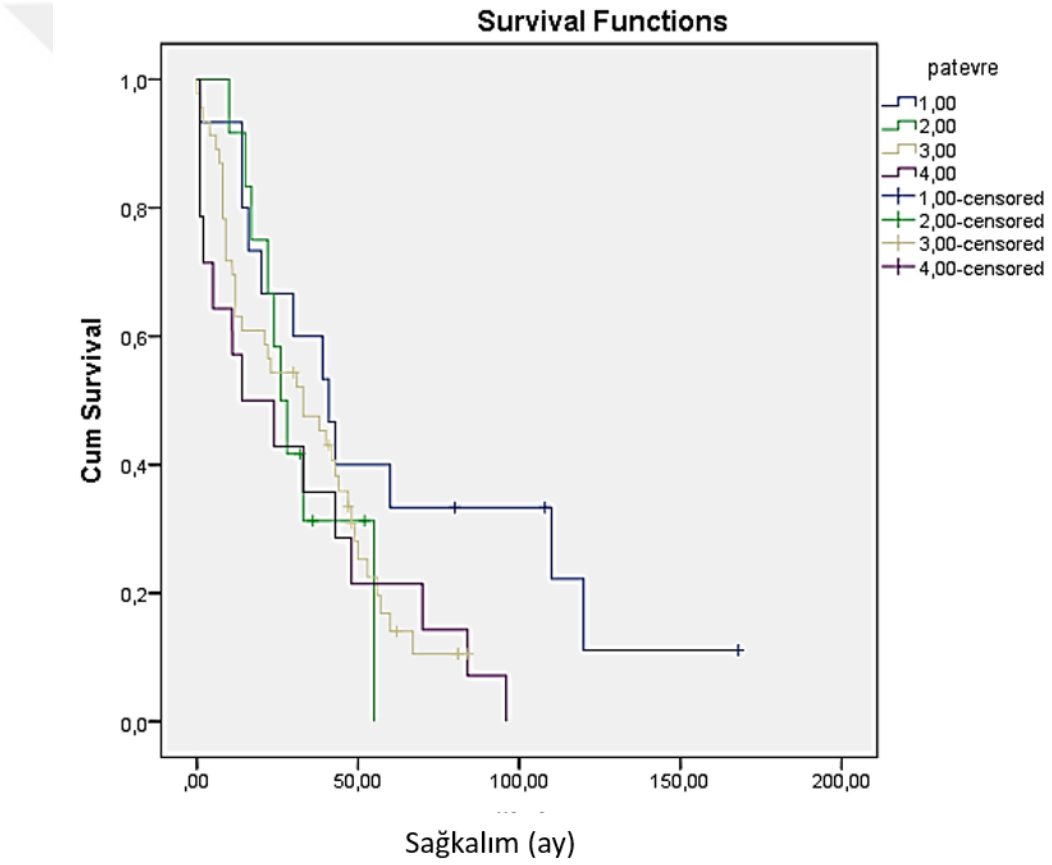
	Derece	n	Ortalama	SS (±)	p
Sağkalım (ay)	Düşük dereceli	20	34.800	28.09	.851
	Yüksek dereceli	68	36.29	32.01	

Çalışmaya dahil edilen hastaların patoloji evreleri değerlendirildiğinde patoloji evresi 1 olan 15 hastadan 12'sinin (%80), patoloji evresi 2 olan 12 hastadan 9'unun (%75), patoloji evresi 3 olan 46 hastadan 38'inin (%82.6) ve patoloji evresi 4 olan 14 hastanın ise tamamının (%100) hayatını kaybettiği görülmüştür (Tablo 14).

Tablo 14. Patoloji evresi ile son durumun karşılaştırılması

			Son durum		Toplam
			Hayatta	Ex	
Patoloji Evresi	1	n	3	12	15
		%	20.0	80.0	100.0
	2	n	3	9	12
		%	25.0	75.0	100.0
	3	n	8	38	46
		%	17.4	82.6	100.0
	4	n	0	14	14
		%	.0%	100.0	100.0
Toplam		n	14	73	87
		%	16.1	83.9	100.0

Yukarıdaki bulguyla ilişkili olarak, hastaların patoloji evresine göre ortalama yaşam süreleri arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek amacıyla yapılan istatistiksel analiz neticesinde patoloji evresi 1 olan hastaların ortalama sağkalım süresi 57.60 ±49.005 ay, patoloji evresi 2 olanların ortalama sağkalım süresi 29.16±13.696; patoloji evresi 3 olanlarındaki 31.97±23.717 ve patoloji evresi 4 olanların ortalama sağkalım süresi de 30.92±32.754 ay olarak tespit edilmiş olup gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (F = 3.197; **p<0.05**) (Şekil 9, Tablo 15). Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için yapılan Post-Hoc (Tukey HSD) testi neticesinde patoloji evresi 1 olanlar ile 3 olanlar arasında olduğu görülmüştür. Düşük evreli hastalarda sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu belirlenmiştir.



Şekil 9. Evre sağkalım ilişkisi.
Cum survival: Kümülatif sağkalım

Tablo 15. Patoloji evresi ile ortalama sağkalım süresinin karşılaştırılması

Patoloji Evresi	n	Ortalama (ay)	SS (±)	p
1	15	57.60	49.005	
2	12	29.16	13.696	
3	46	31.97	23.717	**.028***
4	14	30.92	32.754	
Toplam	87	35.83	31.179	

Çalışmaya dahil edilen hastalar nüks olup olmama durumuna değerlendirildiğinde nüks olan hastalardan 25'inin (%86.2), nüks gözlenmeyen hastalardan da 49'unun (%83.1) yaşamlarını yitirdiği tespit edilmiştir (Tablo 16).

Tablo 16. Nüks durumu ile son durumun karşılaştırılması

			Son durum		Toplam
			Hayatta	Ex	
Nüks	Var	n	4	25	29
		%	13.8	86.2	100.0
	Yok	n	10	49	59
		%	16.9	83.1	100.0
Toplam		n	14	74	88
		%	15.9	84.1	100.0

Yukarıdaki bulgu ile ilişkili olarak hastalarda nüks durumuna bağlı olarak ortalama sağkalım süreleri arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan istatistiksel analiz neticesinde, nüks olmayan hastaların ortalama yaşam süresinin nüks olmayanlara göre daha yüksek olduğu, ancak bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür ($t = 1.474$; $p>0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Nüks ile ortalama sağkalım süresinin karşılaştırılması

	Nüks	n	Ortalama (ay)	SS (±)	p
Sağkalım (ay)	Var	29	32.55	23.55	.144
	Yok	59	42.86	33.76	

Çalışmaya dahil edilen hastalarda uzak metastaz olup olmama durumuna göre değerlendirme yapıldığında, uzak metastazlı hastaların 25'inin (%86.2), uzak metastaz gözlenmeyen hastalarınn da 49'unun (%83.1) yaşamlarını yitirdiği tespit edilmiştir (Tablo 18).

Tablo 18. Uzak metastaz durumu ile son durumun karşılaştırılması

			Son durum		Toplam
			Hayatta	Ex	
Uzak Metastaz	Var	n	4	25	29
		%	13.8	86.2	100.0
	Yok	n	10	49	59
		%	16.9	83.1	100.0
Toplam		n	14	74	88
		%	15.9	84.1	100.0

Yukarıdaki bulguyla ilişkili olarak çalışmaya dahil edilen hastalarda uzak metastaz varlığına bağlı olarak ortalama sağkalım süresi açısından farklılık olup olmadığını tespit etmek amacıyla yapılan istatistiksel analiz neticesinde uzak metastaz olmayan hastaların ortalama sağkalım süresinin uzak metastaz olan hastalara göre daha yüksek olduğu ancak bu farkın anlamlı olmadığı görülmüştür ($t = -1.073$; $p>0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Uzak metastaz durumuna göre ortalama sağkalım süresinin karşılaştırılması

	Uzak Metastaz	n	Ortalama	SS (±)	t	p
Sağkalım (ay)	Var	29	30.89	23.52	-1.073	.286
	Yok	59	38.44	34.013		

Çalışmaya dahil edilen hastalarda survivin boyanma düzeyine bağlı olarak son durum açısından farklılık olup olmadığını tespit etmek amacıyla yapılan istatistiksel analiz neticesinde hafif boyanma olan 58 hastadan 48'inin (%82.8), orta düzeyde boyanma olan 25 hastadan 22'sinin (%88.0) ve yaygın boyanma olan 5 hastadan 4'ünün (%80) yaşamlarını kaybettiği görülmüş olup gruplar arasında ilgili kriter açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 20).

Tablo 20. Survivin ekspresyonu ile son durumun karşılaştırılması

			Son durum		Toplam	p
			Hayatta	Ex		
Survivin Ekspresyonu	**Hafif**	n	10	48	58	.809
		%	17.2	82.8	100.0	
	Orta	n	3	22	25	
		%	12.0	88.0	100.0	
	Yaygın	n	1	4	5	
		%	20.0	80.0	100.0	
Toplam		n	14	74	88	
		%	15.9	84.1	100.0	

Yukarıdaki bulguyla ilişkili olarak survivin ekspresyonuna bağlı olarak hastaların ortalama yaşam süreleri arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan istatistiksel analiz neticesinde survivin ekspresyonunun düşük olduğu vakalarda ortalama yaşam süresi en düşük iken, yaygın olanlarda ise yüksek olduğu tespit edilmiş olup gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (F=.812; p>0.05) (Tablo 21).

Tablo 21. Survivin ekspresyonu ile ortalama sağkalım süresinin karşılaştırılması

Survivin ekspresyonu	n	Ortalama	SS (±)	p
Hafif	58	34.53	28.28	.447
Orta	25	35.84	28.45	
Yaygın	5	53.00	65.40	
Toplam	88	35.95	31.01	

Çalışmaya dahil edilen hastalarda HER2/neu boyanma düzeyine bağlı olarak hayatta kalma durumları açısından farklılık olup olmadığını tespit etmek amacıyla yapılan istatistiksel analiz neticesinde boyanma gözlenmeyen 23 hastadan 22'sinin (%95.7), orta düzeyde boyanma gözlenen 9 hastadan 7'sinin (%77.8) ve şiddetli boyanma gözlenen 56 hastadan 45'inin (%80.4) hayatını kaybettiği görülmüş olup gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 22).

Tablo 22. HER2/neu ile son durumun karşılaştırılması

			Son durum		Toplam	p
			Hayatta	Ex		
HER2/neu Ekspresyonu	**Negatif** (0 veya +/+++)	n	1	22	23	.207
		%	4.3	95.7	100.0	
	Orta (++/+++)	n	2	7	9	
		%	22.2	77.8	100.0	
	Şiddetli (+++/+++)	n	11	45	56	
		%	19.6	80.4	100.0	
Toplam		n	14	74	88	
		%	15.9	84.1	100.0	

Yukarıdaki bulguyla ilişkili olarak HER2/neu ekspresyonuna bağlı olarak çalışma kapsamında değerlendirilen hastaların ortalama sağkalım sürelerinin farklılık arz edip etmediğini tespit etmek amacıyla yapılan istatistiksel analiz neticesinde, boyanma olmayan hastalarda ortalama sağkalım süresinin düşük, şiddetli boyanmanın olduğu grupta ise ortalama sağkalım süresinin ise yüksek olduğu görülmüş olup gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (F = 2.727; p>0.05) (Tablo 23).

Tablo 23. HER2/neu ile ortalama sağkalım süresinin karşılaştırılması

HER2/neu	N	Ortalama (ay)	SS (±)	p
Negatif (0 veya +/+++**)**	23	23.47	19.55	.071
Orta ++/+++	9	36.00	32.24	
Şiddetli +++/+++	56	41.07	33.55	
Total	88	35.95	31.01	

Olgularımızda tümör derecesi ile evre, nüks durumu ve metastaz durumu karşılaştırıldığında derece grupları arasında evre açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p<0.05)

Yapmış olduğumuz çalışmaya dahil edilen vakaların derecesine göre survivin ekspresyon düzeyleri arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan analiz neticesinde düşük dereceli olan 20 vakanın 13'ünde (%65) hafif düzeyde survivin ekspresyonu söz konusu iken, 6'sında (%30) orta düzeyde ve 1'inde de (%5) yaygın düzeyde survivin ekspresyonu tespit edilmiştir. Buna karşın yüksek dereceli olan 68 vakanın 45'inde (%66.2) hafif düzeyde survivin ekspresyonu, 19'unda (%27.9) orta düzeyde ve 4'ünde de (%5.9) yaygın düzeyde survivin ekspresyonu saptanmıştır. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0.05) (Tablo 24).

Tablo 24. Survivin ekspresyonu ve tümör derecesi karşılaştırması

			Survivin			Toplam	p
			Hafif	Orta	Yaygın		
Grade	Düşük dereceli	n	13	6	1	20	.977
		%	65.0	30.0	5.0	100.0	
	Yüksek dereceli	n	45	19	4	68	
		%	66.2	27.9	5.9	100.0	
	Toplam	n	58	25	5	88	
		%	65.9	28.4	5.7	100.0	

Yapmış olduğumuz çalışmada nüks gözlenen 29 vakanın 21'inde (%72.4) survivin ekspresyonu hafif düzeyde, 7'sinde (%24.1) orta düzeyde ve 1'inde de (%3.4) yaygın düzeyde tespit edilmiştir. Buna karşın nüks gözlenmeyen 59 vakanın 37'sinde (%62.7) survivin ekspresyon düzeyi hafif, 18'inde (%30.5) orta ve 4'ünde de (%6.8) yaygın düzeydedir. Yapılan istatistiksel analiz neticesinde gruplar arasında ilgili kriter açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 25).

Tablo 25. Survivin ekspresyonu ve nüks karşılaştırması

			Survivin			Toplam	p
			Hafif	Orta	Yaygın		
Nüks	Var	n	21	7	1	29	.627
		%	72.4	24.1	3.4	100.0	
	Yok	n	37	18	4	59	
		%	62.7	30.5	6.8	100.0	
Toplam		n	58	25	5	88	
		%	65.9	28.4	5.7	100.0	

Yapmış olduğumuz çalışmaya dahil edilen ve patoloji evresi 1 olan 15 hastanın 8'inde (%53.3) survivin ekspresyon düzeyi hafif, 6'sında (%40) orta ve 1'inde (%6.7) yaygın; patoloji evresi 2 olan hastaların 9'unda (%75) hafif, 3'ünde (%25) orta düzeyde; patoloji evresi 3 olan

46 hastanın 29'unda (%63) hafif, 14'ünde (%30.4) orta ve 3'ünde (%6.5) yaygın; patoloji evresi 4 olan 14 hastanın 11'inde (%78.6) hafif, 2'sinde (%14.3) orta ve 1'inde de (%7.1) yaygın düzeydedir. Yapılan istatistiksel analiz neticesinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 26).

Tablo 26. Survivin ekspresyonu ve patoloji evresi karşılaştırması

			Survivin			Toplam	p
			Hafif	Orta	Yaygın		
Patoloji Evresi	1	n	8	6	1	15	.744
		%	53.3	40.0	6.7	100.0	
	2	n	9	3	0	12	
		%	75.0	25.0	.0	100.0	
	3	n	29	14	3	46	
		%	63.0	30.4	6.5	100.0	
	4	n	11	2	1	14	
		%	78.6	14.3	7.1	100.0	
Toplam		n	57	25	5	87	
		%	65.5	28.7	5.7	100.0	

Uzak metastazlı 29 vakanın 19'unda (%65.5) survivin ekspresyon düzeyi hafif, 8'inde (%27.6) orta ve 2'sinde ise (%6.9) yaygın; uzak metastaz gözlenmeyen 59 vakanın 39'unda (%66.1) survivin ekspresyon düzeyi hafif, 17'sinde (%28.8) orta ve 3'ünde de (%5.1) yaygın düzeydedir. Yapılan istatistiksel analiz neticesinde gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 27).

Tablo 27. Survivin ekspresyonu ve uzak metastaz karşılaştırması

			Survivin			Toplam	p
			Hafif	Orta	Yaygın		
Uzak Metastaz	Var	n	19	8	2	29	.940
		%	65.5	27.6	6.9	100.0	
	Yok	n	39	17	3	59	
		%	66.1	28.8	5.1	100.0	
Toplam		n	58	25	5	88	
		%	65.9	28.4	5.7	100.0	

Çalışmaya dahil edilen ve düşük dereceli olan 20 vakadan 6'sında (%30) HER2/neu boyanması gözlenmemiş olup 4'ünde (%20) orta şiddette ve 10'unda (%50) ise şiddetli HER2/neu ekspresyonu saptanmış olup kötü diferansiye olan 68 hastadan 17'sinde boyanma tespit edilmemiş iken 5'inde (%7.4) orta ve 46'sında ise (%67.6) şiddetli HER2/neu ekspresyonu tespit edilmiştir. Yapılan analiz neticesinde gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 28).

Tablo 28. HER2/neu ekspresyon düzeyi ile grade karşılaştırması

			HER2/neu			Toplam	p
			Boyanma yok	Orta ++/+++	Şiddetli +++/+++		
Grade	Düşük dereceli	n	6	4	10	20	.190
		%	30.0	20.0	50.0	100.0	
	Yüksek dereceli	n	17	5	46	68	
		%	25.0	7.4	67.6	100.0	
Toplam		n	23	9	56	88	
		%	26.1	10.2	63.6	100.0	

Çalışmaya dahil edilen vakalardan nüks gözlenen 29 hastanın 7'sinde (%24.1) HER2/neu boyanması tespit edilmemiş iken, 3'ünde (%10.3) orta şiddette, 19'unda (%65.5) ise şiddetli HER2/neu ekspresyonu tespit edilmiştir. Buna karşın nüks gözlenmeyen 59 vakanın 16'sında (%27.1) HER2/neu boyanması saptanmamış iken, 6'sında (%10.2), 37'sinde ise (%62.7) şiddetli HER2/neu ekspresyonu saptanmıştır. Yapılan analiz neticesinde gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 29).

Tablo 29. HER2/neu ekspresyon düzeyi ile nüks karşılaştırması

			HER2/neu			Toplam	p
			Boyanma yok	Orta ++/+++	Şiddetli +++/+++		
Nüks	Var	n	7	3	19	29	.956
		%	24.1	10.3	65.5	100.0	
	Yok	n	16	6	37	59	
		%	27.1	10.2	62.7	100.0	
Toplam		n	23	9	56	88	
		%	26.1	10.2	63.6	100.0	

Çalışmaya dahil edilen ve patoloji evresi 1 olan 15 hastadan 3'ünde HER2/neu boyanması tespit edilmemiş olmakla birlikte 1'inde (%6.7) orta ve 11'inde ise (%73.3) şiddetli HER2/neu ekspresyonu saptanmıştır. Patoloji evresi 2 olan 12 hastanın 3'ünde (%25) HER2/neu boyanması gözlenmemiş olup, 3'ünde (%25) orta ve 6'sında ise (%50) şiddetli; patoloji evresi 3 olan 46 hastanın 14'ünde (%30.4) HER2/neu boyanması saptanmamış olup, 4'ünde (%8.7) orta ve 28'inde de (%60.9) şiddetli; patoloji evresi 4 olan 14 hastanın 3'ünde HER2/neu boyanması tespit edilmemiş olup, 1'inde (%7.1) orta ve 10'unda da (%71.4) şiddetli HER2/neu ekspresyonu tespit edilmiştir. Yapılan analiz neticesinde gruplara arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 30).

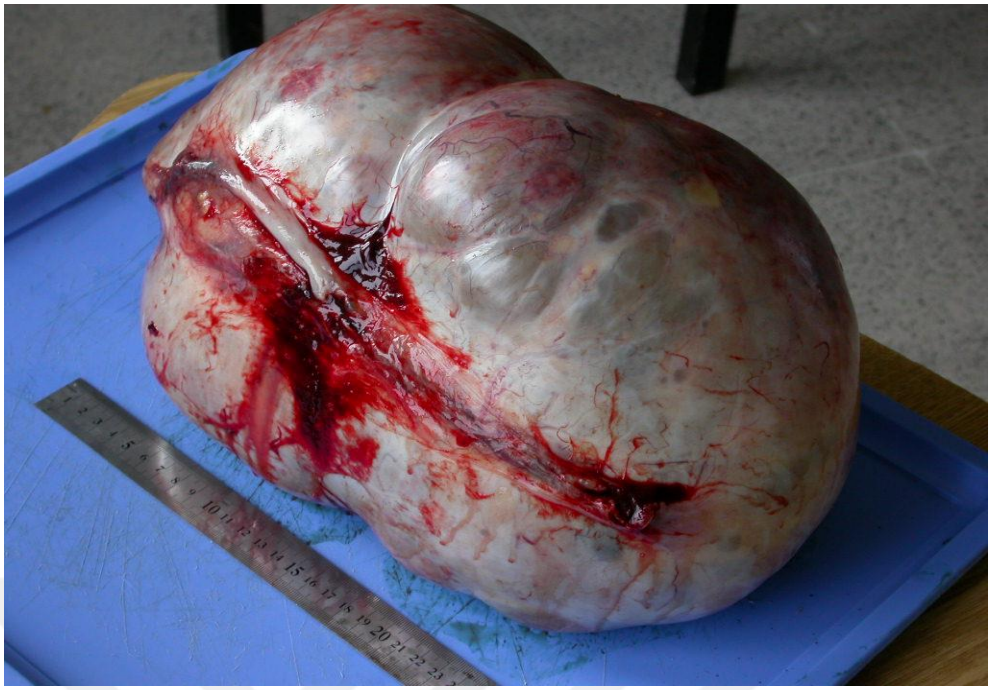
Tablo 30. HER2/neu ekspresyon düzeyi ile patoloji evresi karşılaştırması

			HER2/neu			Toplam	p
			Boyanma yok	Orta (++/+++)	Şiddetli (+++/+++)		
Patoloji Evresi	1	n	3	1	11	15	.627
		%	20.0	6.7	73.3	100.0	
	2	n	3	3	6	12	
		%	25.0	25.0	50.0	100.0	
	3	n	14	4	28	46	
		%	30.4	8.7	60.9	100.0	
	4	n	3	1	10	14	
		%	21.4	7.1	71.4	100.0	
Toplam		n	23	9	55	87	
		%	26.4	10.3	63.2	100.0	

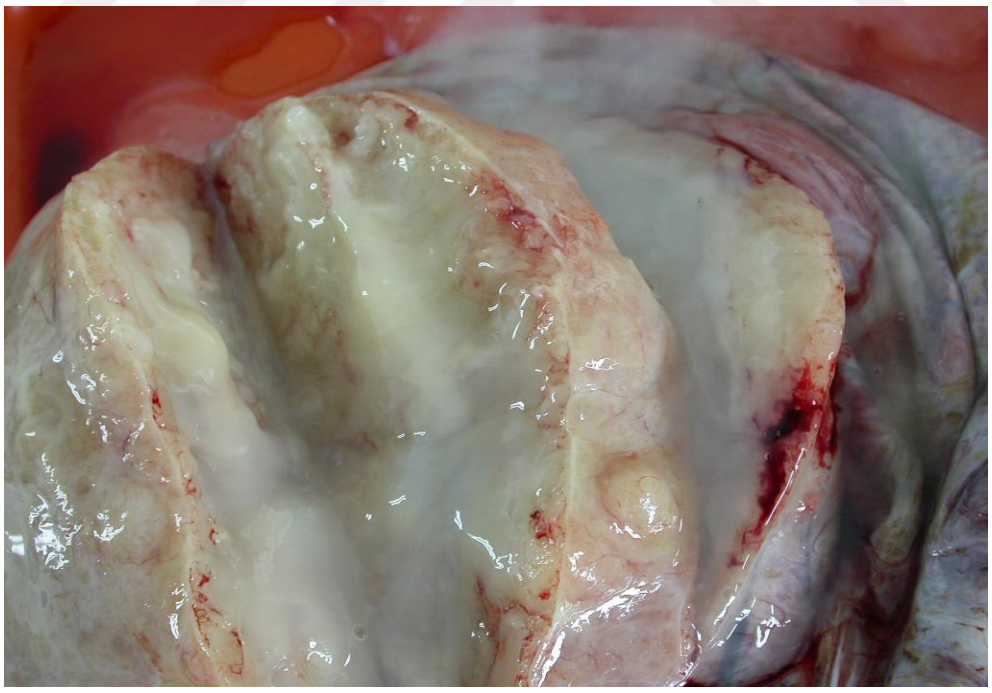
Uzak metastazlı 29 hastanın 8'inde (%27.6) HER2/neu ekspresyonu gözlenmemiş olup 3'ünde (%10.3) orta ve 18'inde (%62.1) şiddetli ekspresyon gözlenmiştir. Buna karşın uzak metastazı olmayan 59 hastanın 15'inde HER2/neu ekspresyonu tespit edilmemiş olup 6'sında (%10.2) orta ve 38'inde de (%64.4) şiddetli HER2/neu ekspresyonu tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz neticesinde gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 31).

Tablo 31. HER2/neu ekspresyon düzeyi ile uzak metastaz karşılaştırması

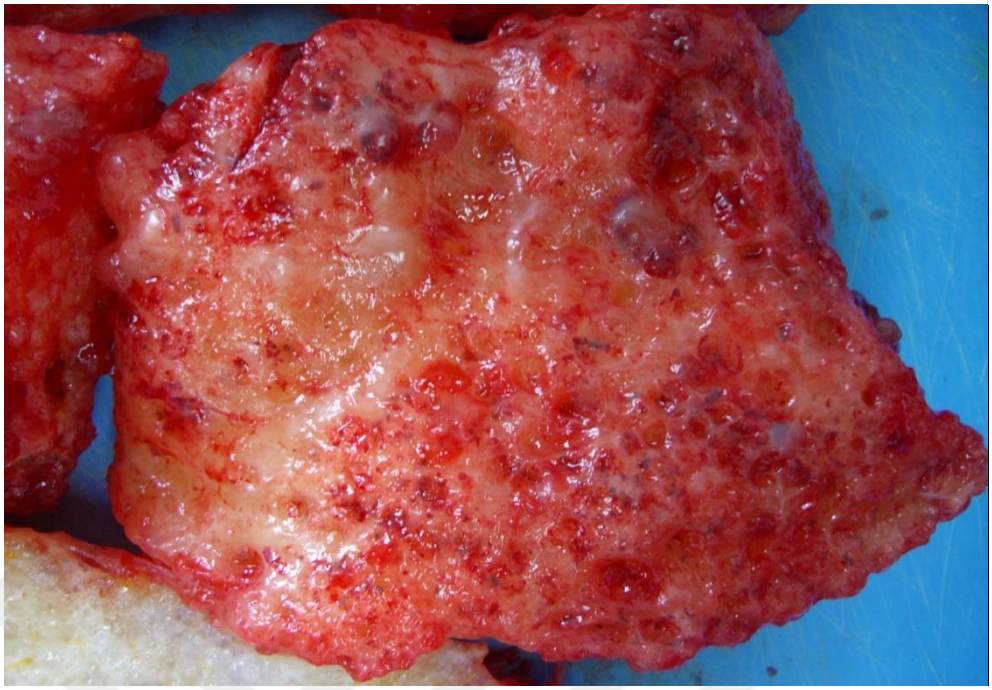
			HER2/neu			Toplam	p
			Boyanma yok	Orta (++/+++)	Şiddetli (+++/+++)		
Uzak Metastaz	Var	n	8	3	18	29	.974
		%	27.6	10.3	62.1	100.0	
	Yok	n	15	6	38	59	
		%	25.4	10.2	64.4	100.0	
Toplam		n	23	9	56	88	
		%	26.1	10.2	63.6	100.0	



Şekil 10. Over karsinomu makroskopik görünüm. Overin epitelyal tümörleri çok hızlı büyüyerek dev boyutlara ulaşabilmektedir (TÜTF Tıbbi Patoloji arşivinden alınmıştır).



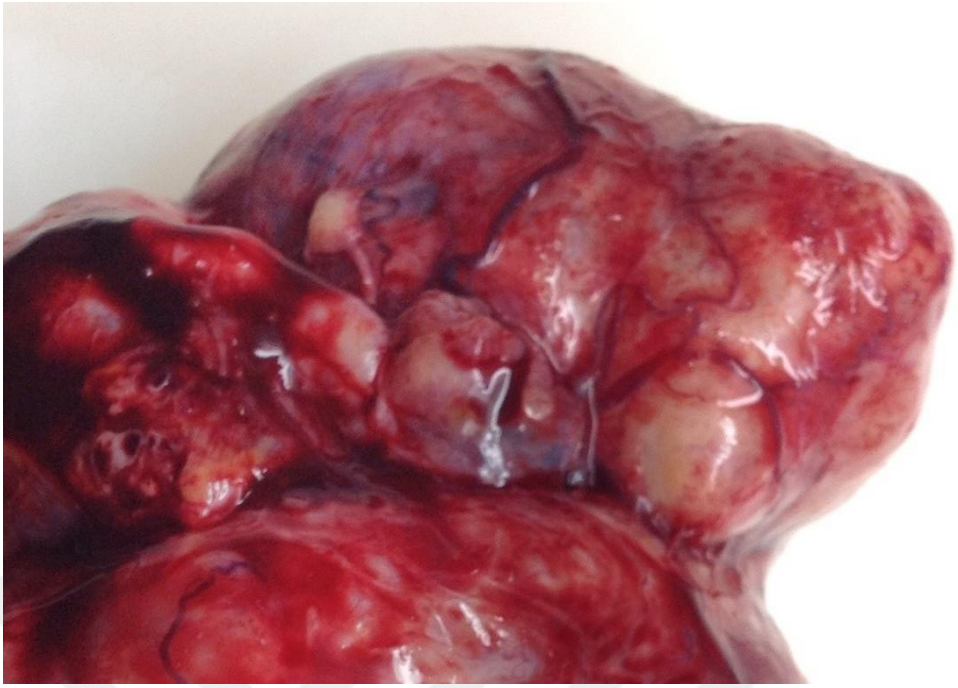
Şekil 11. Overin müsinöz karsinomunun makroskopik görünümü. Kesit yüzü geniş alanda solid yapılanma gösteren tümör çok miktarda müsinöz materyal içermektedir (TÜTF Tıbbi Patoloji arşivinden alınmıştır).



Şekil 12. Over tümörlerinde sık olarak peritoneal yayılım izlenmektedir. Yukarıdaki resimde overin müsinöz karsinomunun yaygın peritoneal tutulumu izlenmektedir (Psödomiksoma peritonei) (TÜTF Tıbbi Patoloji arşivinden alınmıştır).



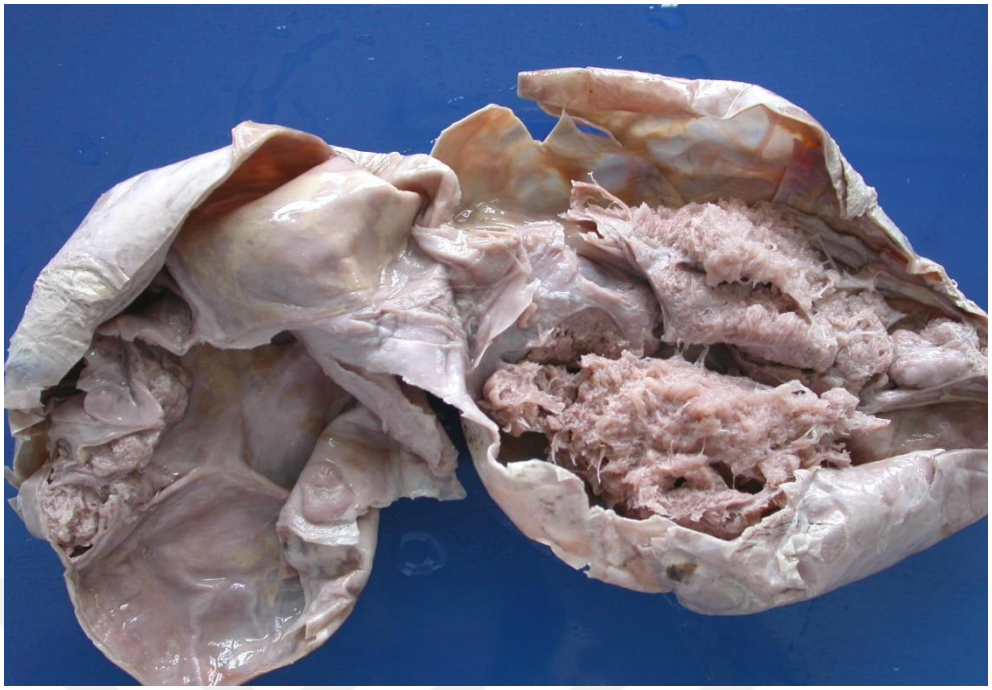
Şekil 13. Seröz over karsinomu makroskopik görünümü. Genellikle solid ve yer yer kistik görünümde olan kısmen kanamalı alanlar içeren bu lezyonun mikroskopik tanısı düşük dereceli seröz karsinom olarak verilmiştir (TÜTF Tıbbi Patoloji arşivinden alınmıştır).



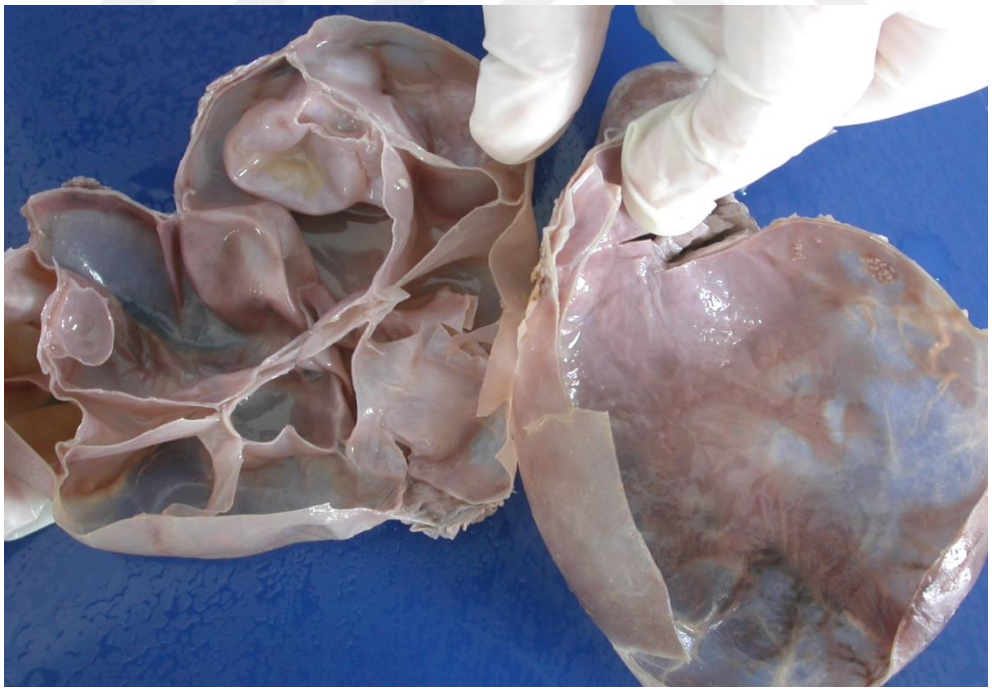
Şekil 14. Seröz over karsinomu kanama ve nekroz alanları içermekte olup makroskopik olarak over dış yüzüne ulaştığı izlenmektedir (TÜTF Tıbbi Patoloji arşivinden alınmıştır).



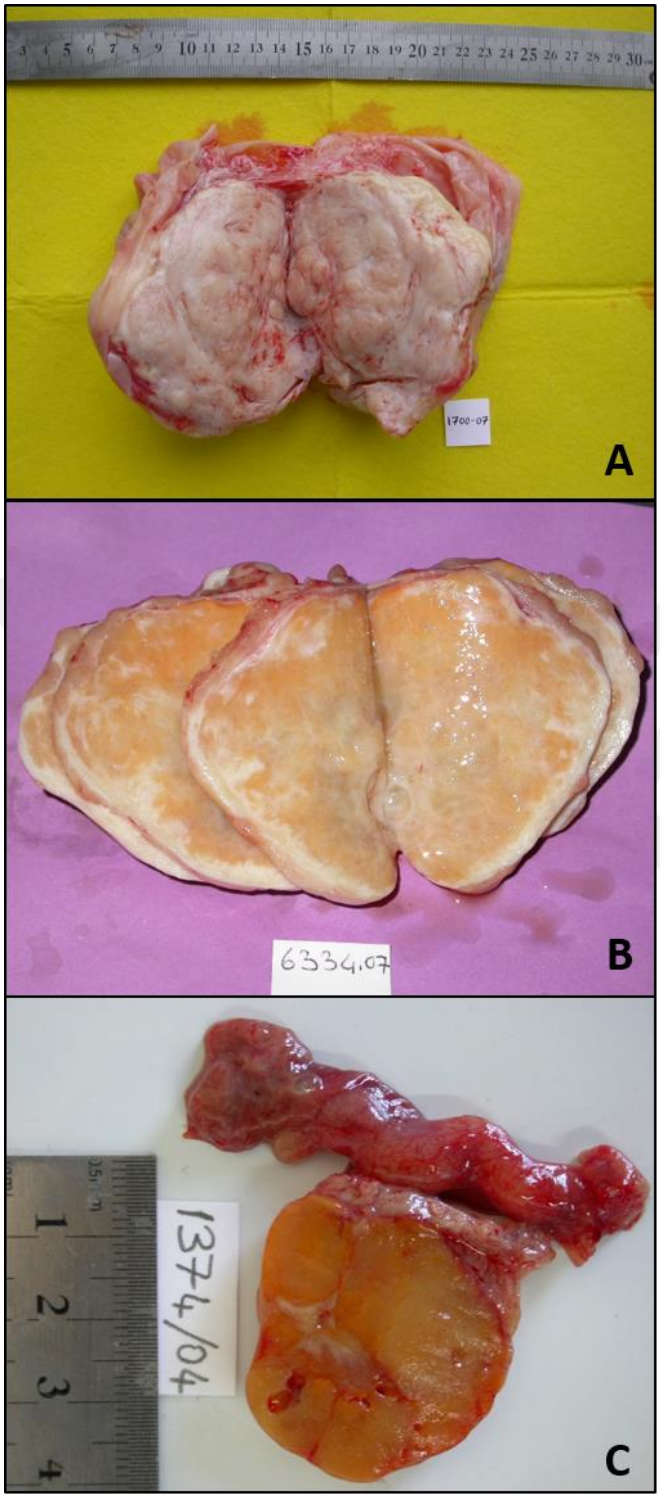
Şekil 15. Seröz over karsinomu makroskopik görünümü. Oldukça büyük boyuttaki bu lezyon solid ve papiller yapılanma göstermekte olup geniş nekroz ve kanama alanları içermektedir. Over kapsülünü aşarak dış yüze ulaşmış olan bu tümör mikroskobik olarak yüksek dereceli seröz over karsinomu tanısı almıştır (TÜTF Tıbbi Patoloji arşivinden alınmıştır).



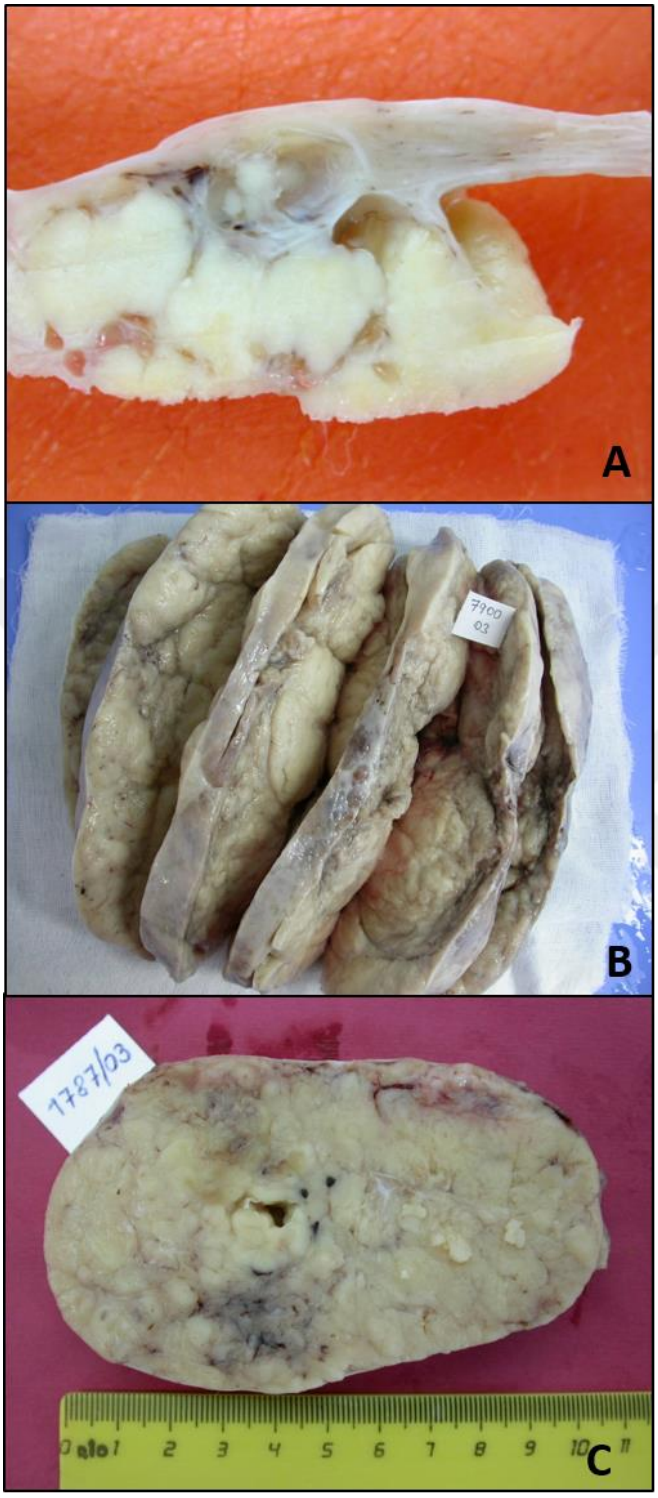
Şekil 16. Overin borderline seröz karsinomu makroskopik görünümü. Kistik lezyonun iç yüzünde değişik boyutlarda papiller çıkıntılar izleniyor (TÜTF Tıbbi Patoloji arşivinden alınmıştır).



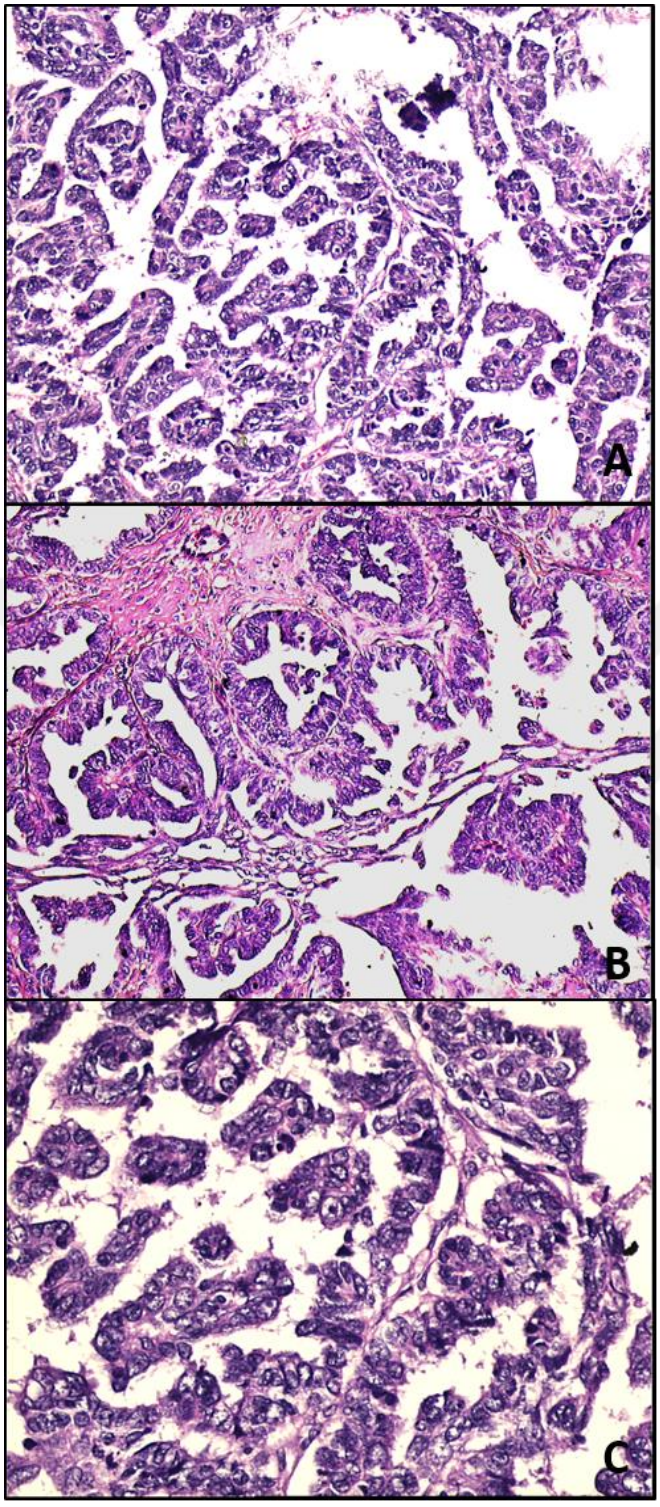
Şekil 17. Overin benign epitelyal tümörlerinde seröz kistadenomun makroskopik görünümü. Multiloküle görünümdeki kistik lezyonun kist duvarı ince olup solid/ papiller lezyon içermemektedir (TÜTF Tıbbi Patoloji arşivinden alınmıştır).



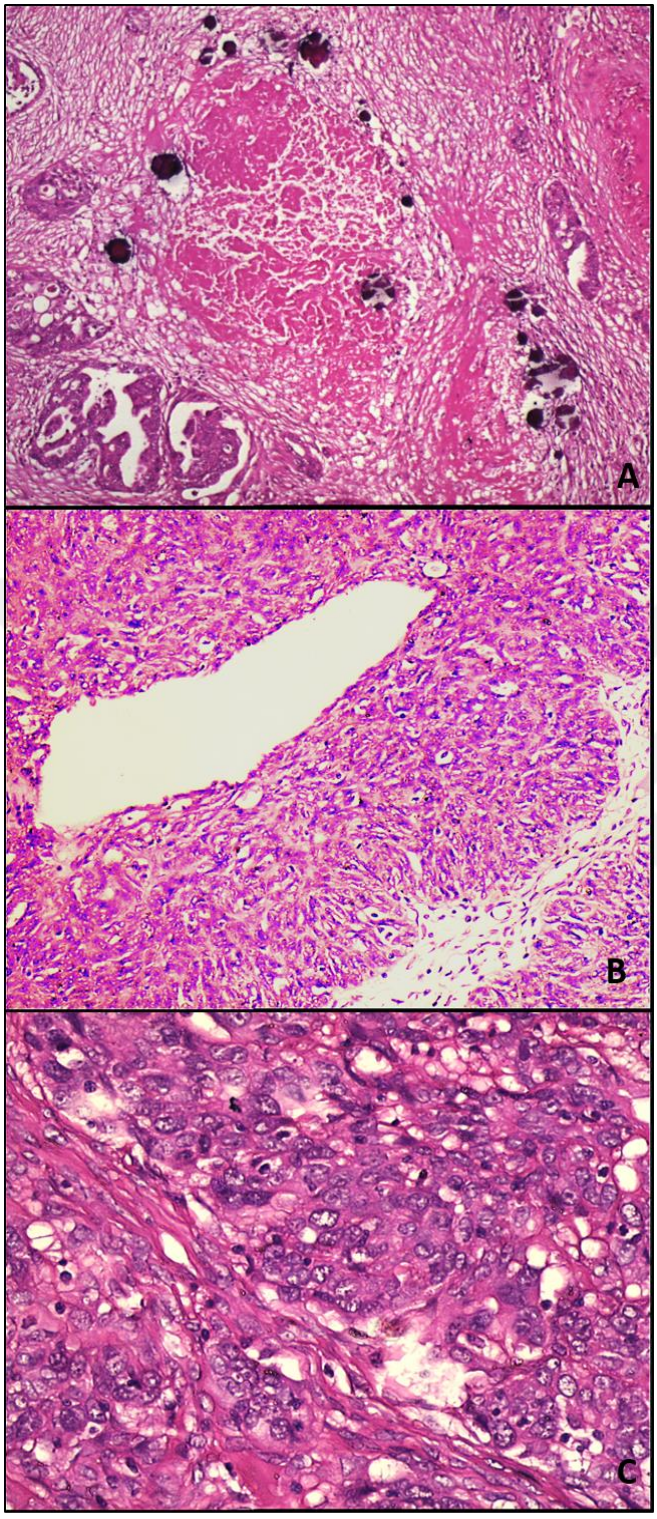
Şekil 18. Değişik over tümörlerinden makroskopik örnekler. A.Tekoma, B. Fibrotekoma, C.Overyal leiomiyom (TÜTF Tıbbi Patoloji arşivinden alınmıştır).



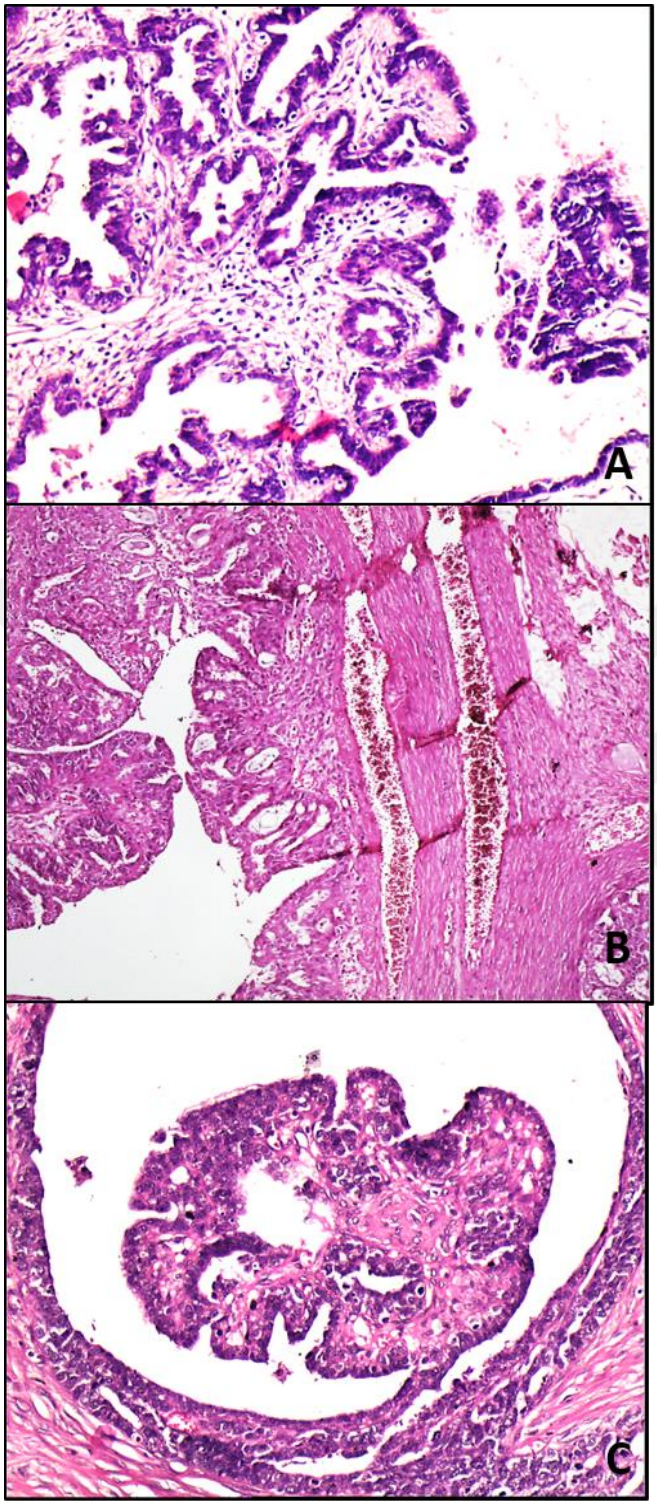
Şekil 19. Değişik over tümörlerinin makroskopik görünümü. A. Sertoli Leydig Hücreli tümör, B. Disgerminom ve C. Granüloza hücreli tümör (TÜTF Tıbbi Patoloji arşivinden alınmıştır).



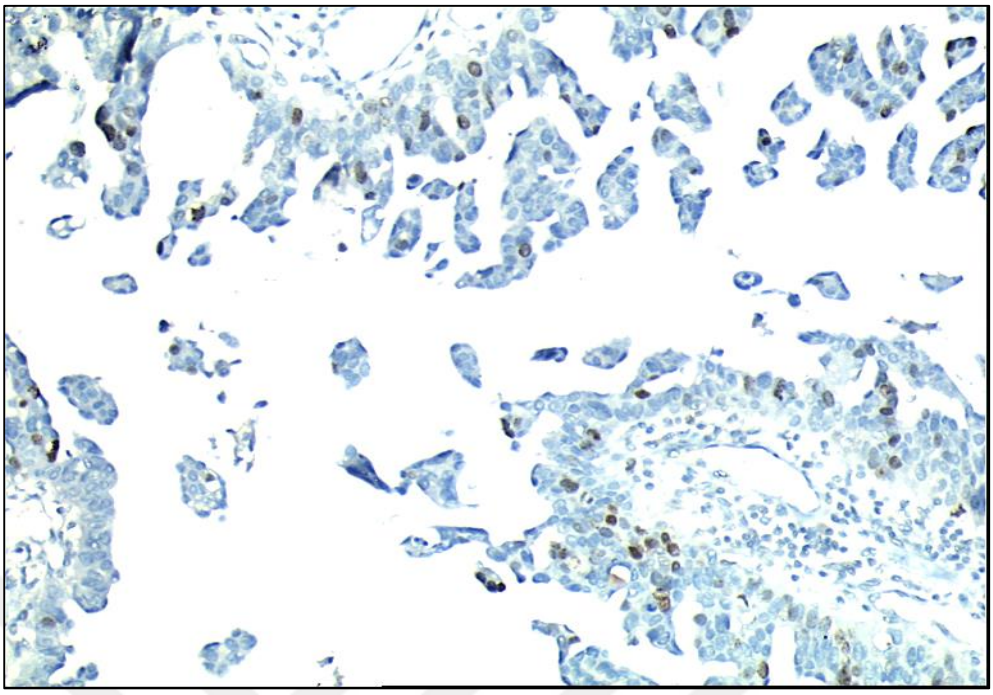
Şekil 20. Düşük dereceli seröz over karsinomu mikroskobik görünümü. Hafif dereceli pleomorfizm gösteren hücreler fibrovasküler stalklar çevresinde dizilmektedir (H&E boyama, A,B: X200, C:X400).



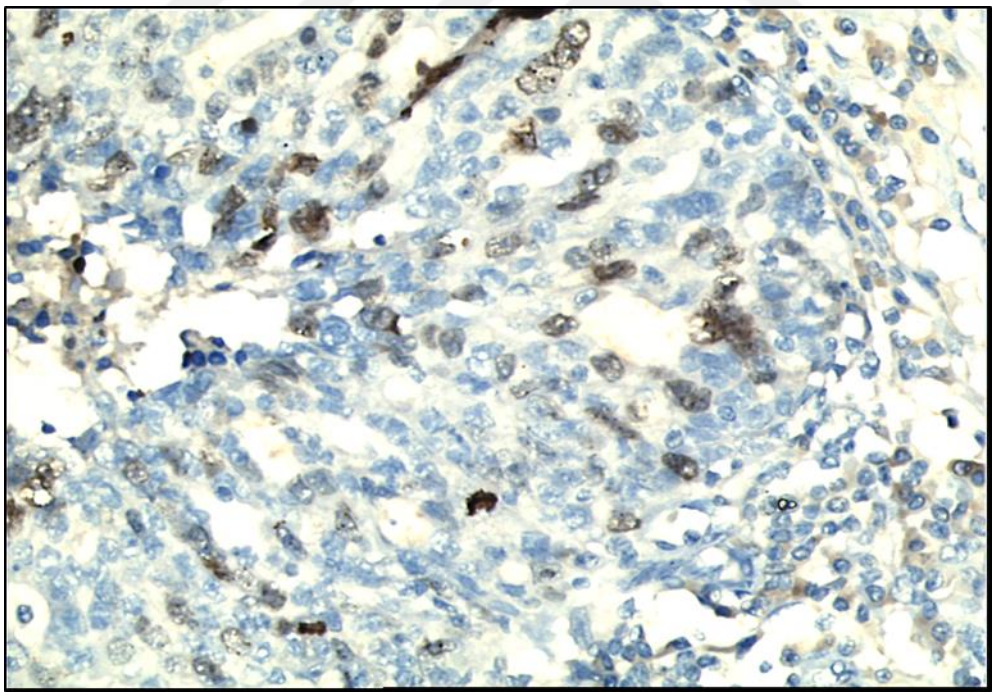
Şekil 21. Yüksek dereceli seröz karsinomun mikroskobik özellikleri. Geniş nekroz alanları (A:H&EX50) içeren tümör genellikle solid yapılanma göstermekte olup (B: H&EX100) hücreler belirgin pleomorfizm ve sık mitoza sahiptir (C: H&EX200).



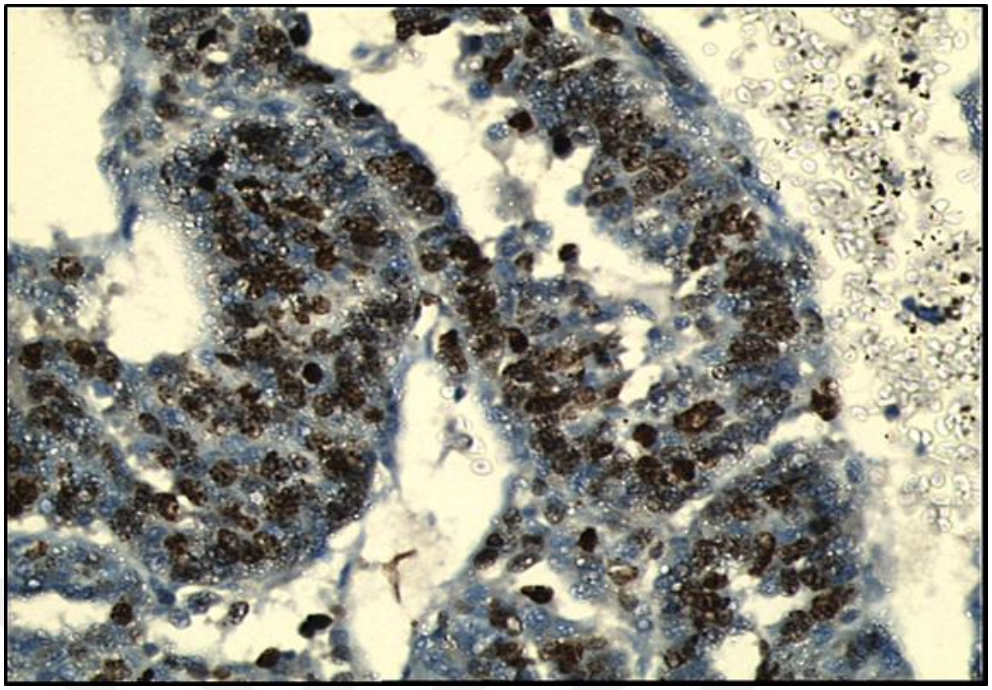
Şekil 22. Borderline seröz tümörlerin mikroskobik görünümü (H&E, A:X100, B:X50, C:X400).



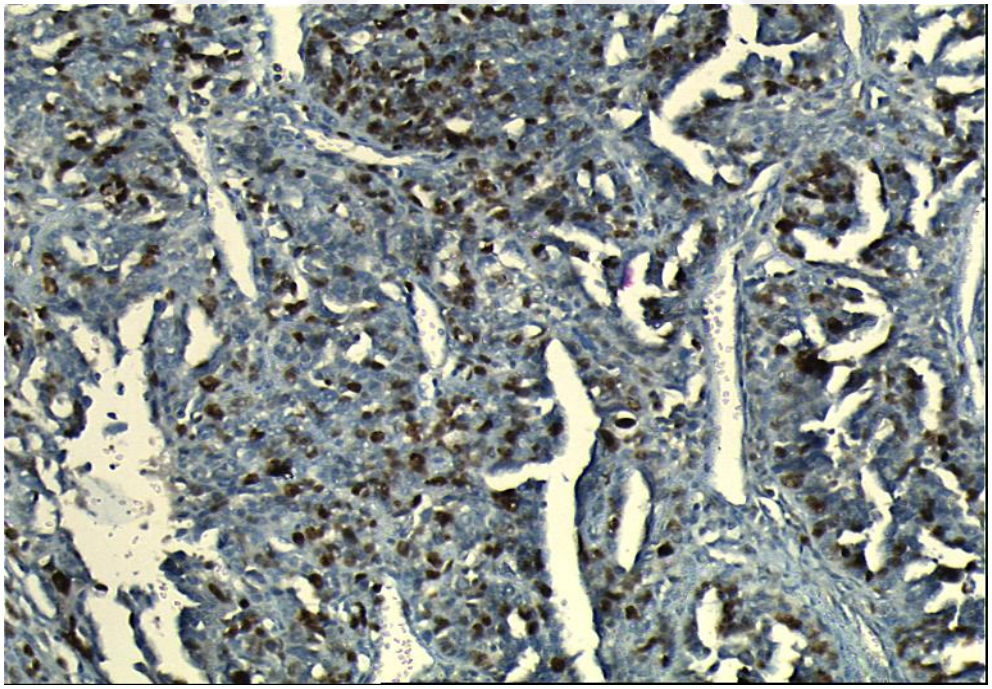
Şekil 23. Fokal (%25'ten az) Survivin pozitifliği (Skor 1) (X100).



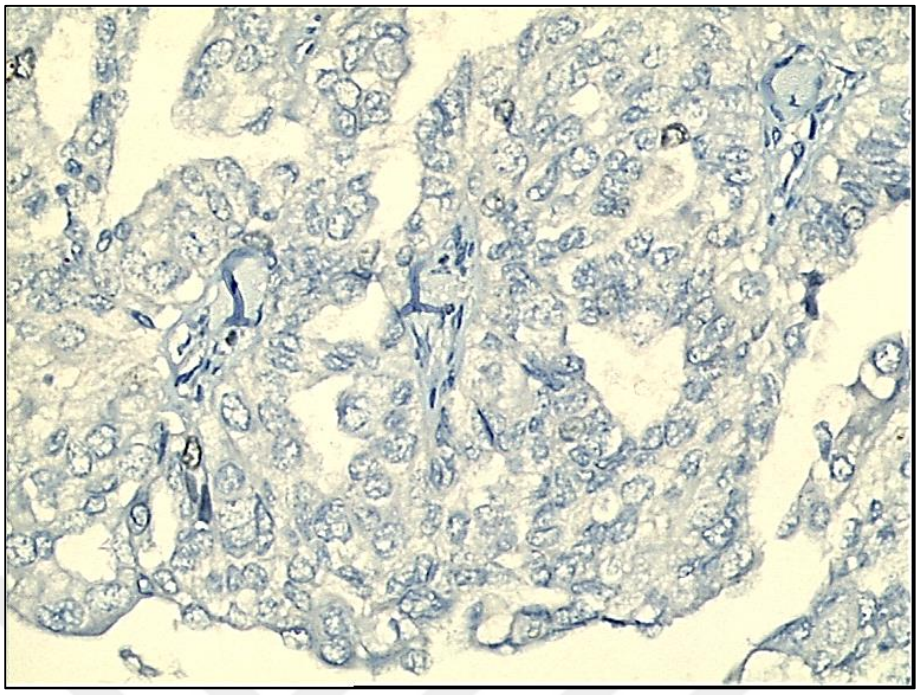
Şekil 24. Orta dereceli (%25-50) Survivin pozitifliği (Skor 2) (X200).



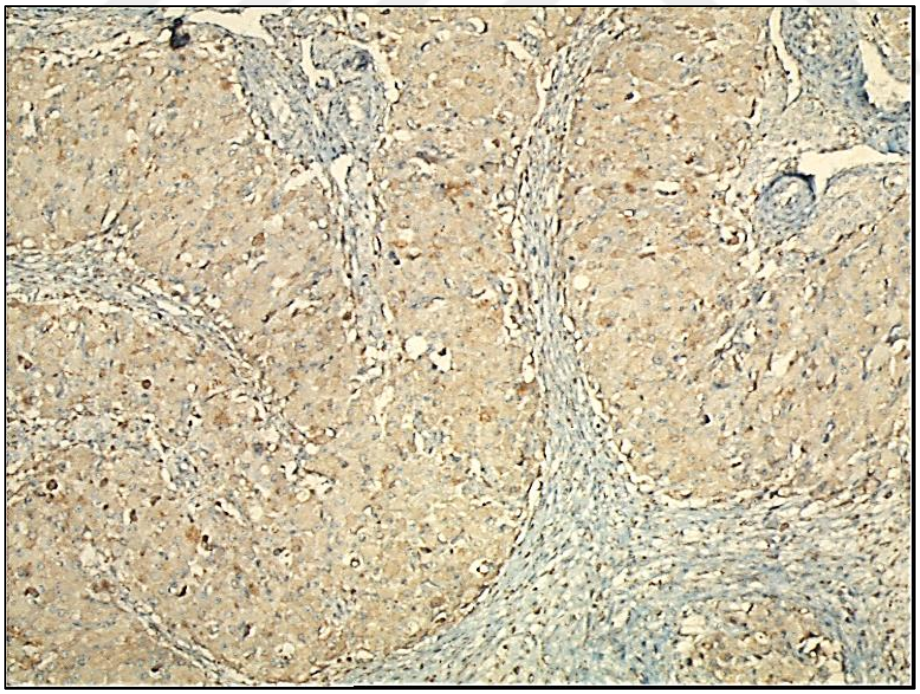
Şekil 25. Yaygın (%50' den fazla) ve kuvvetli Survivin pozitifliği (Skor 3) (X200)



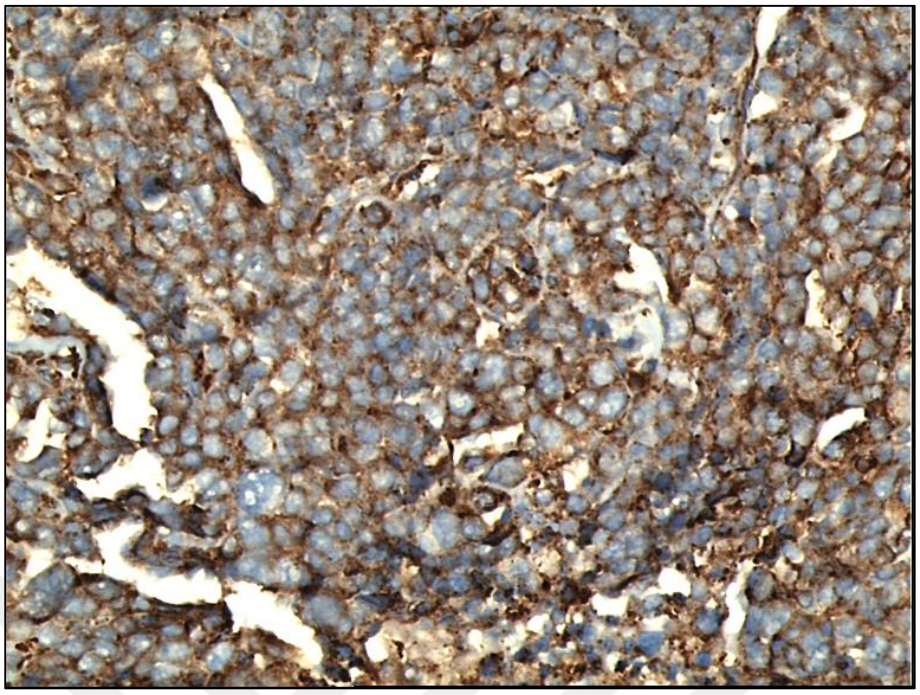
Şekil 26. Yaygın ve kuvvetli nükleer Survivin pozitifliği (X100)



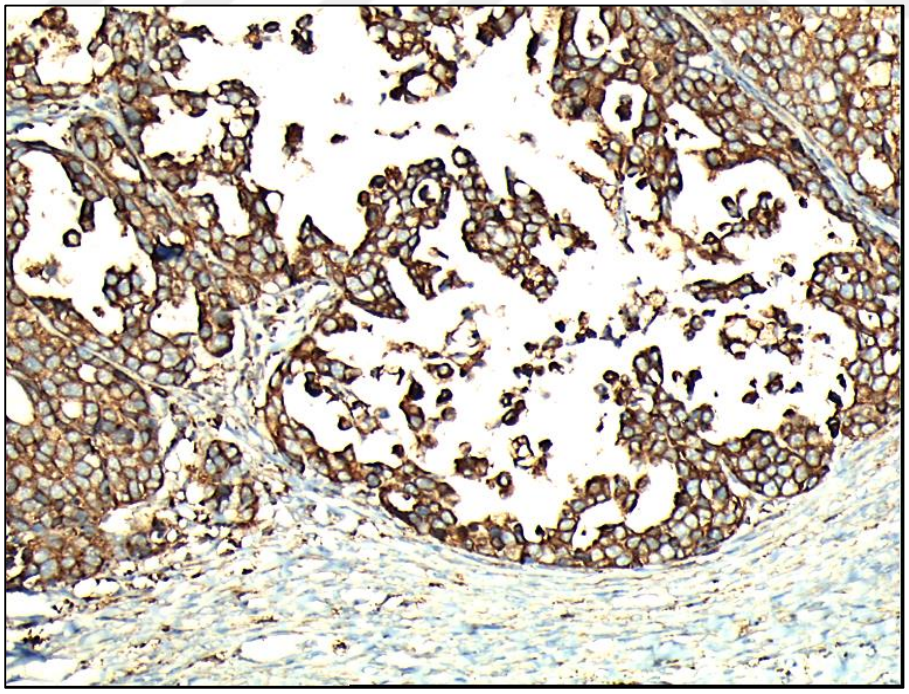
Şekil 27. HER2/neu antikoru ile reaksiyon izlenmeyen olgu (Skor: 0, negatif) (X200).



Şekil 28. HER2/neu antikoru ile zayıf sitoplazmik ve fokal inkomplet membranöz boyanma (+/+++, negatif) (X100).



Şekil 29. HER2/neu antikoru ile %10' dan az komplet kuvvetli membranöz ve diğer alanlarda orta dereceli boyanma gösteren olgu (++/+++ boyanma) (X100).



Şekil 30. HER2/neu antikoru ile yaygın, kuvvetli komplet membranöz boyanma (+++/+++, pozitif) (X100).

TARTIŞMA

Over kanseri jinekolojik kanserler arasında önemli bir tanı grubunu oluşturmaktadır. Bu tümörün sıklığı bölgesel olarak değişmekle birlikte gelişmiş ülkelerde daha sık olduğu bilinmektedir. Kadınlarda kanser ilişkili ölümlerin 5. en sık nedenidir (64). Kadınlarda en ölümcül tümörler arasında yer almakta olup yıllık, yaklaşık 204000 dolayında yeni olgu bildirilmektedir (65). Jinekolojik malignitelerin %30'unu meydana getiren over kanserleri bu tümör grubunda çok sık görülen bir tip olmamakla birlikte agresif davranışı nedeniyle jinekolojik malignite ilişkili ölümlerin en sık nedenidir. Gelişmiş ülkelerde korpus uteri ve invaziv serviks kanseri kadar sık rastlanmaktadır (66).

Dünya genelinde her 100 bin kadından yaklaşık 11'inin bu hastalığa sahip olduğu görülmektedir (67). Over karsinomların %90'ı yüzey epitel kaynaklı karsinomlardan oluşmaktadır ve farklı tipleri tanımlanmıştır. En yaygın görülen epitelyal karsinom tipi yüksek dereceli seröz karsinomlardır. Düşük dereceli seröz karsinomlar tüm epitelyal tümörler arasında %5 den az oranda görülmektedir. Over tümörlerinin epidemiyolojik verileri, genetik risk faktörleri, öncül lezyonları, büyüme paternleri, moleküler özellikleri, KT ye yanıtları ve prognozları farklıdır. Son 30 yıldır bu hastalıkta ortalama yaşam süresindeki artışa rağmen, erken evrede semptom vermemesi ve kötü prognozu yüzünden sağ kalım oranları hala çok düşüktür. Over kanserinin mortalitesini azaltmadaki başarısızlığın nedeni patogenezinin henüz tam olarak aydınlatılmamış olmasıdır. Tümör biyoloji ve davranışını etkileyen moleküler değişiklikleri daha iyi anlamak için yeni çalışmalara gereksinim vardır. Epitelyal tümörler benign, borderline ve malign tümörleri içermektedir. Malign tümörlerden düşük dereceli karsinomlar benign lezyonlardan sırayla gelişen genetik değişiklikler sonucu gelişmektedir. Bu

tümörlerin çok sayıda onkogen ve tümör süpressör genin neden olduğu değişiklikler sonucu geliştiği düşünülmektedir. Bu genetik mekanizmalar hakkında bilgiler oldukça kısıtlıdır.

Epitelyal seröz over kanserleri epitelyal over kanserleri içerisinde en fazla görülen kanser türü olup survivin ve HER2/neu antikorlarının bu tümörlerde prognoz ve sağkalım ile olan ilişkilerini tespit etmek amacıyla hastanemiz patoloji laboratuvarına 1999-2013 tarihlerinde başvurmuş olan 88 seröz over kanser vakası araştırmaya dahil edilmiştir. Hematoksilen-Eozin boyalı arşiv camlarından seröz over kanseri yüksek ve düşük dereceli olarak 2 gruba ayrılmıştır. Gruplar arası boyanma farkı ve her grubun kendi içinde survivin ve CerbB2 reaksiyonu ile prognostik faktörler ve en az 2 yıllık periyod boyunca takip edilen hastaların sağkalım durumları arasında ilişki incelenmiştir.

CerB2 tirozin kinaz reseptörünü kodlamaktadır. HER2/neu bu moleküller arasında heterodimerik kompleks yapan tek glikoproteindir. Hücre büyümesi ve farklılaşmasında görev almaktadır. Hiperaktivasyonu ile mitojenik etki artmaktadır. Sinyal iletiminin artması sonucunda hücre siklusu kontrol mekanizmaları etkilenmektedir. ErbB2 mutasyonları hücre siklusu kontrol mekanizmalarından cyclinD1/CDK kompleksi üzerinden mitojenik etkiyi arttırmaktadır. Onkogenetik etki dışında kemoterapiye direnç mekanizmasının gelişiminde rol oynamaktadır (59).

İyi tanımlanmış bir protoonkogen olan HER2/neu'nun artmış ekspresyonunun son yıllarda yapılan çalışmalarda meme ve mide kanserlerinde agresif davranış ve kötü prognozla ilişkili olarak bilinmektedir. Çalışmalar göstermektedir ki over karsinomlarında da bu proteinin ekspresyonunda artış izlenmektedir. HER2/neu ekspresyonu benign tümör ve normal epiteline göre belirgin olarak yüksektir (68). Her2/neu overekspresyonu hastalığın tüm evrelerinde yaygın görülebilmektedir. Herceptin içerikli hedefe yönelik bir tedavi ajanı HER2/neu pozitif meme ve mide karsinomlarının tedavisinde rutin kullanıma girmiştir. HER2/neu protein overekspresyonu veya amplifikasyonu gösteren meme karsinomlarında ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Meme karsinomlarında bu tedavisi ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. Yapılan çalışmalarda over karsinomlarında % 27,6, borderline tümörlerde % 15 oranında HER2/neu ekspresyonu tespit edilmiş ve sağ kalım ile yakından ilişkili olduğu düşünülmüştür. (69). Ayrıca HER2/neu ekspresyonunun yüksek olduğu over karsinomlarının kemoterapiye dirençli olduğu ve kötü yanıt verdiği kabul edilmektedir. Ancak özellikle erken evredeki tümörlerin prognozu üzerindeki olumsuz etkisi belirgindir. Birçok çalışmada over kanserlerin Her2 overekspresyon derecesi farklı bulunmuştur. Hengstler JG ve ark. çalışmalarında bu bilgilerden yola çıkılarak HER2/neu pozitifliği gösteren over karsinomlarında da bu ilacın

prognoza ve tedaviye yön vermesi açısından potansiyel etkisi olabileceğini savunmaktadır (68-70). Ancak çalışmamızda HER2/neu ekspresyonu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Survivin apopitoz inhibitör ailesinin yeni tanımlanan anti apopitotik proteinidir. Bu protein sadece fetal dokularda ve malign tümörlerde eksprese edilmekte olup matür sağlıklı insan hücresinde bulunmamaktadır. Bu özelliği nedeniyle bu protein ekspresyonunu hedef alan tedavi yöntemlerinin hedefe yönelik tedavide uygun bir seçenek olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca sadece survivin içeren hücreleri hedefleyeceğinden çevre sağlıklı hücrelere zarar vermemesi bu tedavinin yan etkilerinin minimal olacağını düşündürmektedir. Epitelyal over karsinomlarında nükleer veya sitoplazmik artmış survivin immünoreaktivitesi saptanmıştır (71,72). Yapılan çalışmalarda benign, borderline ve malign tümörlerde survivin ekspresyonlarının farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir. Over karsinomlarında survivin ile boyanan hücrelerin yüzdesi ve histolojik sınıflaması, klinik evre, histolojik grade ve klinik sonuçlar gibi özellikler arasında ilişki bildirilmiştir (72). Çalışmamızda yüksek ve düşük dereceli over tümörleri arasında survivin salınımı açısından bir fark belirlenmemiştir. Ayrıca survivin ekspresyonu ile sağkalım süreleri arasında da bir ilişki saptanmamıştır.

Yapmış olduğumuz çalışmaya yaşları 33-85 arasında değişmekte olan hastalar dahil edilmiş olup ortalama yaş 57.34±13.09'dir. Hastaların ortalama sağkalım süresi ise 35.95±31.01 aydır. Over karsinomlarında hastaların yaklaşık %40'ında 5 yıllık sağkalım görülmektedir. Yaygın metastatik hastalık olanlarda ise bu oran %10-20'lere görülmektedir. Buna karşılık hastalık over ya da pelvisde sınırlı ise 5 yıllık sağkalım oranı %80'e çıkmaktadır (74, 75).

Yapmış olduğumuz çalışmada vakaların yaşlarındaki artış ile sağkalım süresi arasında negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Literatürde yaşlı hastaların daha geç ve daha ileri evre tanı aldığı ve bu sebepten ötürü de daha kötü prognoza sahip olduğu düşünülmektedir. 45 yaşından genç kadınlarda 5 yıllık yaşam süresi %67 civarında iken, 80 yaş üzerindekilerde ise bu oran %12'ye gerilemektedir (73, 75). Evre III ve IV olguların alındığı bir çalışmada 50 yaş altındaki kadınlarda, 50 yaşın üzerindekilere göre anlamlı şekilde daha iyi olduğu bildirilmiştir (76). Bununla birlikte yaşın prognostik bir faktör olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur Erken evrede yakalanan, hızlı büyüme gösteren düşük dereceli tümörde hasta yaşının geç evreye göre daha düşük olması beklenir. Düşük dereceli bu tümörlerin daha erken evrelerde yakalanmasını yaş bağımsız olarak düşünebiliriz (77, 78).

Yapmış olduğumuz çalışmada iyi diferansiye olan vakaların ortalama sağkalım sürelerinin kötü diferansiye olanlara göre daha düşük olduğu ancak gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Tümörün derecesi önemli parametreler arasında yer almaktadır. Genel itibariyle sağkalım oranları grade derecesindeki artışa bağlı olarak azalmaktadır (64,76). Bu bilgi ile uyumlu olarak çalışmamızda patoloji evresi 1 olan hastaların ortalama sağkalım süresi diğerlerinden daha yüksek, patoloji evresi 2 ve 4 olanların ise daha düşük olduğu tespit edilmiş olup patoloji evresi 1 ve 3 olanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Çalışmamızda nüks tespit edilen vakaların ortalama yaşam süresinin nüks olmayan vakalara göre daha yüksek olduğu, ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmaya dahil edilen hastalardan uzak metastaz gözlenenlerin ortalama sağkalım sürelerinin uzak metastaz olmayanlara göre daha düşük olduğu ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuç tümörün evresiyle de alakalı bir durum olup sağkalımı negatif yönde etkilemesi normal bir sonuç olarak değerlendirilebilir.

Bizim çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların 58'inde (%65.9) hafif, 25'inde (%28.4) orta ve 5'inde (%5.7) de yaygın nükleer survivin boyanması tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra survivin ekspresyonuna bağlı olarak hastaların ortalama yaşam süreleri arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek amacıyla yapılan istatistiksel analiz neticesinde survivin ekspresyon düzeyi hafif olan vakalarda ortalama yaşam süresi en düşük iken survivin ekspresyonunun yaygın olduğu vakalarda ise ortalama yaşam süresinin en yüksek olduğu saptanmıştır. Survivin ekspresyonu normal dokularda beklenmemektedir. Özellikle nükleer survivin boyanma birçok farklı doku veya organdan gelişen karsinomlarda görülür. Bu çalışmada tümörde survivin ile nükleer boyanma pozitif olarak kabul edilerek yaygınlığa göre skorlama yapılmıştır. Sitoplazmik boyanma ve nükleer boyanmanın şiddeti dikkate alınmadı. Survivin ekspresyon düzeyine göre sağkalım süresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim kanaatimize göre bu tümör grubunda sağkalım bağımsız bir prognostik faktör olup, sağkalım üzerine survivin düzeyine göre daha etkilidir. Bir başka açıdan düşünülürse değerlendirmeye survivin boyanma yoğunluğu da dahil edilerek bir skorlama yapılırsa ekpresyon şiddetine bağlı olarak anlamlı elde edilebilir. Survivin ekspresyon şiddeti daha etkili bir faktör olabilir. Survivin apopitoz inhibitör ailesinin yeni tanımlanan en küçük anti apopitotik proteinidir. Programlı hücre ölümünü engellemektedir. Ayrıca mikrotubul stabilizasyonu ile

hücreleri G2/M evresinde stabilize ederek kemoterapi direncinde rol almaktadır. Normal fetal dokularda survivin ekspresyonu vardır. Yetişkin dokuların bir kısmının zayıf da olsa sitoplazmik survivin eksprese edebildiğine dair birkaç yayın mevcuttur. Tümörlerde daha çok nükleer survivin ekspresyonu beklenir. Ancak over karsinomlarında nükleer ya da sitoplazmik artmış survivin immünoreaktivitesi bildirilmiştir (71). Ma ve ark. (2004) 84 over kanseri, 39 benign over tümör ve 20 normal over dokusu olguları üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada survivin ekspresyonunun over kanserlerinde %63.1 olduğunu bildirmişlerdir (80). Ferrandina ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada 110 primer over karsinomu olan olguda sitoplazmik ve nükleer survivin ekspresyonunun prognostik öneminin olmadığını bildirmişlerdir (81).

Yapmış olduğumuz çalışmada seröz over karsinomlu vakalarda HER2/neu ekspresyon düzeyi incelenmiş olup vakaların %26.1'inde boyanma gözlenmemiş, %63.6'sında şiddetli ve %10.2'sinde de orta şiddetli boyanma gözlenmiştir. İnsan kanser modelinde HER2/neu reseptör overekspresyonu ve gen amplifikasyonu onkojenik transformasyon ve tümör oluşumunda etkili olmaktadır (82). Over kanserinde en fazla çalışılan onkogenler arasında yer almaktadır. Bu onkogenin over kanserinde amplifikasyon oranı %8-40 arasında değişmektedir (83). Yapılan analiz neticesinde boyanma olmayan hastalarda ortalama sağkalım süresinin düşük, şiddetli boyanmanın olduğu grupta ise en yüksek olduğu saptanmıştır. Yüksek dereceli karsinomlarda boyanma oranları daha düşüktür. Meme karsinomlarında da agresif seyirli triple negatif olarak tanımlanan ve sağkalım süreleri düşük olan tümör grubu oldukça az diferansiye görünümde olup HER2/neu ekspresyonu göstermemektedir.

Tümör evrelemesinde kullanınlan TNM veya FİGO evrelemeleri prognoz ile korele gitmektedir. Çeşitli parametreler içerisinde sağ kalım ve prognozu en tutarlı belirleyen tümör evresi olduğu görülmektedir. Over kanserlerinin genellikle geç evrede yakalanıyor olması muhtemeldir ki tümör evresini en önemli parametre yapmaktadır. Tümör patogenezinin aydınlatılması ve erken tanı imkanı doğuracak tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ilerleyen zamanlarda tümör evresini, tümör prognozu ve sağ kalımını belirleyen en önemli parametre olmaktan çıkartabilecektir. Diğer parametrelerin prognostik değerleri düşük tümör evrelerinde önem kazanacaktır. Seröz over kanserlerine yönelik yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Kemoterapiye bağlı tedavilerde başarı elde edilmekte ancak tümör nüksü ve kemoterapiklere tümör hücrelerinin direnç geliştirmesi tedavi başarısını gölgede bırakmaktadır. Şimdiye kadar kanser tedavisindeki başarıların hasta sağ kalımına etkisi çok az olmuştur. Yeni tedavi seçeneklerinin ve ilaçların geliştirilmesi elbette önemli fakat asıl önemli olanın bu tedavinin başarı şansı arttıracak erken evre tümörlerde uygulanabiliyor olmasıdır. Tümör patogenezinde

görev alan değişik moleküllerin prognostik değerleri açısından farklı sonuçlar çıkabilmektedir. Bunun nedenleri arasında İHK teknikleri, olgu seçimindeki kriterler, olgu sayısındaki farklılıklar, retrospektif çalışmalarda olguların sağ kalım bilgilerine ulaşmadaki güçlükler, verilerin güvenilirlği, çalışmanın yapıldığı değişik bölgelerdeki tümör insidansın farklı oluşu gibi birçok neden olabilmektedir. FİGO veya TNM evreleme karşısında nisbeten anlamsız gözüken fakat tümör prognozuna etkisi olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiş olan tümörün derecesi ve moleküler değişiklikler gibi parametrelerin, prognozu belirleme hassasiyeti erken evre tümörlerde artacaktır.

Sonuç olarak survivin ve HER2/neu ekspresyon düzeyindeki artışa bağlı olarak over karsinom hastalarının sağkalım sürelerinde azalma olduğu ancak bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte daha geniş çaplı çalışmalarda anlamlı farklılık tespit edileceği kanaatindeyiz.

SONUÇLAR

Çalışmamıza 1999-2013 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında seröz over kanseri tanısı alan hastalar dahil edildi. 88 adet hastaya ait biyopsi örneklerine ait hematoksilen eozin (H&E) boyalı eski preparatlar biri uzman patolog, diğeri araştırma görevlisi iki kişi tarafından ortak olarak tekrar değerlendirildi. Bu tümör gruplarındaki hastaların demografik özellikleri, patolojik evreleri, nüks durumları belirlendi. Bir olguda yetersiz cerrahi nedeniyle hastanın evresi net belirlenemediğinden evre analizleri 87 hasta üzerinden yapıldı. Ayrıca her olgunun immünohistokimyasal olarak survivin ve HER2/neu ekspresyon özellikleri belirlenerek tüm bu parametrelerin prognoz ve sağkalım süreleri ile ilişkileri araştırıldı.

1- Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 33-85 arasında değişmekte olup ortalama yaş 57.34±13.09 olarak hesaplanmıştır. Yaş ile sağkalım süresi arasında negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir **(p=0.000).**

2- Hastaların ortalama sağ kalım süresi ise 35.95±31.01 aydır. Hastaların son durumlarına bakıldığında hastalardan 74'ünün (%84.1) yaşamlarını yitirdiği, buna karşılık 14 hastanın (%15.9) ise hayatta kaldığı görülmüştür

3- Araştırma kapsamında değerlendirilen hastalardan 20'si (%22.7), düşük dereceli iken 68'i (%77.3) ise yüksek derecelidir. Sağkalım süreleri açısından tümör derecesi grupları arasındaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür (p>0.05)

4- Hastaların 46'sı (%52.3) üçüncü evrede iken 15'i (%17) birinci evre, 14'ü (%15.9) dördüncü evre, 12'si (%13.6) de ikinci evrededir. Sağkalım süreleri açısından tümör evre grupları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (**p=0.028**)

5- Hastalardan 29'unda (%33) nüks mevcuttur, 59'unda ise (%67) nüks izlenmemiştir. Sağkalım süreleri açısından nüks olan ve olmayan gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$)
6- Hastalardan 29'unda (%33) uzak metastaz mevcuttur, 59'unda (%67) ise uzak metastaz izlenmemiştir. Sağkalım süreleri açısından uzak metastaz olan ve olmayan gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$)
7- Survivin antikoru ile hastaların 58'inde (%65.9) hafif, 25'inde (%28.4) orta ve geri kalan 5'inde de (%5.7) yaygın boyanma gözlenmiştir. Survivin boyanma dereceleri ile sağkalım arasında nalamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).
8- HER2/neu antikoru ile hastaların 23'ünde (%26.1) boyanma gözlenmemiş, 56'sında (%63.6) +++/+++ ve 9'unda da (%10.2) ++/+++ boyanma gözlenmiştir. HER2/neu boyanma dereceleri ile sağkalım arasında nalamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).
9- Olgularımızda tümör derecesi ile evre karşılaştırıldığında derece grupları arasında evre açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p<0.05$).
10- Olgularımızda tümör derecesi ile nüks durumu karşılaştırıldığında derece grupları arasında evre açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p<0.05$).
11- Olgularımızda tümör derecesi ile metastaz durumu karşılaştırıldığında derece grupları arasında evre açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p<0.05$).
12- Survivin boyanma yaygınlığı ile tümör derecesi arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0.05$).
13- Survivin boyanma yaygınlığı ile tümör evresi arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0.05$).
14- Survivin boyanma yaygınlığı ile tümör nüks durumu arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0.05$).
15- Survivin boyanma yaygınlığı ile uzak metastaz arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0.05$).
16- HER2/neu boyanma yaygınlığı ile tümör derecesi arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0.05$).
17- HER2/neu boyanma yaygınlığı ile tümör evresi arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0.05$).
18- HER2/neu boyanma yaygınlığı ile tümör nüks durumu arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0.05$).

19- HER2/neu boyanma yaygınlığı ile uzak metastaz arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0.05$).

ÖZET

Over kanserleri her yıl 204000 insanı etkilemektedir. İnsidansı nisbeten düşük olsa da kötü seyirli bir tümör olması nedeniyle sağkalım oranları çok düşüktür. Dünyada kansere bağlı ölümlerde 7. sıradadır. Malign over tümörlerinin %85-90'ı epitelyal kökenlidir. Seröz over tümörleri bu grubun %75-80'ini oluşturmaktadır.

Çalışmamıza 1999-2013 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında seröz over kanseri tanısı alan hastalar dahil edildi. 88 adet hastaya ait biyopsi örnekleri iki patolog tarafından değerlendirildi. Tüm olgular derece, evre ve diğer patolojik özellikleri açısından incelendi. Dereceleme sistemi olarak MD Anderson tarafından önerilen dereceleme sistemi kullanıldı. Olgular yüksek ve düşük dereceli seröz over kanseri olarak sınıflandırıldı. FIGO evreleme sistemi kullanıldı ve evre I, evre II and evre III olarak gruplandı. Klinik hasta kayıtlarından nüks ve metastaz özellikleri, sağkalım süreleri, son yaşam durumları belirlendi. Tüm olgulara HER2/neu ve survivin antikorları uygulandı.

Çalışmamızda yaş ile sağkalım süresi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Sağkalım süreleri açısından tümör evre grupları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Ancak sağkalım süreleri ile derece, nüks durumu, uzak metastaz, survivin ve HER2/neu ekspresyonları arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir. Ayrıca tümör derecesi ile nüks durumu, uzak metastaz, survivin ve HER2/neu ekspresyonları arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir.

Anahtar kelimeler: Seröz over kanseri, survivin, HER2/neu, sağkalım

RELATION SHIPS OF SURVIVING AND HER2/NEU EXPRESSION WITH PROGNOSTIC FACTORS AND SURVIVAL IN HIGH AND LOW GRADE SEROUS OVARIAN CARCINOMAS

SUMMARY

The ovarian carcinomas affect 204000 people every year. Although the incidence of these tumors low, the survival rates of ovarian carcinomas are low because of their bad prognosis. Ovarian carcinomas are seventh most common tumors in causes of cancer deaths on the world. Surface epithelial carcinomas represents about 85-90% of the ovarian tumors and 75-80% of them are serous carcinomas.

In this study we investigated 88 ovarian carcinomas diagnosed as serous carcinoma in 1999-2013 in Trakya University, Medical Faculty, Department of Pathology. All patients samples were evaluated retrospectively by two pathologist. The prognostic features of tumors as grade and pathologic stage were examined. The MD Anderson grading system was used and tumors were grouped as low grade and high grade carcinomas. FIGO staging system was used and tumors were grouped as stage I, stage II and stage III. The datas about tumor recurrence status, distance metastasis status, last survival status and survival rates were detected from clinical records. Survivin and HER2-neu antibodies were used for staining of all tumors.

A significant correlation was detected between age and survival rates in our study. The survival rates of patients are significantly low in advanced patients with advanged stage. However there was no significant correlation between survival rates and recurrence, distant metastases, survivin and HER2/neu expressions. Furthermore we investigated the relationship

between grade and survival rates, recurrence, distance metastases, survivin and HER2/neu expressions but we could not detect significant correlation.

Key words: Serous ovarian carcinoma, Survivin, HER2/neu, survival

KAYNAKLAR

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. Cancer J Clin 1999;49:8-31.

2. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı Türkiye kanser istatistikleri, 2012.

3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T et al. Cancer statistics. Cancer J Clin 2008;58(2):71-96.

4. Chene G, Dauplat J, Radosevic-Robin N, Cayre A, Penault-Liorca F. Tu-be or not tu-be: that is the question about serous ovarian carsinogenesis. Crit Rev Oncol Hematol 2013;88(1):134-43.

5. Ferrandina G, Legge F, Martinelli E, Ranelletti FO, Zannoni GF, Lauriola L, et al. Survivin expression in ovarian cancer and its correlation with clinico-pathological, surgical and apoptosis-related parameters. Br J Cancer 2005; 92 (2): 271-7.

6. Reese DM, Slamon DJ. HER-2/neu signal transduction in human breast and ovarian cancer. Stem Cells 1997;15(1):1-8.

7. Ronald W. Dudek. BRS Development of the Genital Ducts. In: Embriyology 5th Edition. Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia, 2011, p.184-186.

8. Drake R, Vogl AW, Adam W, Mitchell M. et al. Abdomen and Pelvis: Urogenital system. In: Grays Anatomi Ed: Standring S, 40th edition, Churchill Livingstone Division of Elsevier London,2008, p.1293-7.

9. Clement PB., Ovary. In: Histology for Pathologists, Ed.: Stacey E. Mills. 3th Edition. Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia, 2007, p.1063-94.

10. Czernobilsky B, Moll R, Levy R, Franke WW. Co-expression of cytokeratin and vimentin filaments in mesothelial, granulosa and rete ovarii cells of the human ovary. Eur J Cell Biol 1985;37:175-90.

11. Cao QJ, Jones JG, Li M. Expression of calretinin in human ovary, testis, and ovarian sex cord-stromal tumors. Int J Gynecol Pathol 2001;20:346-52.

12. Blaustein A. Surface cells and inclusion cysts in fetal ovaries. Gynecol Oncol 1981;12:222-33.

13. Blaustein A, Kantius M, Kaganowicz A, Pervez N, Wells J. Inclusions in ovaries of females aged day 1-30 years. Int J Gynecol Pathol 1982;1:145-53.

14. Maines-Bandiera SL, Auersperg N. Increased E-cadherin expression in ovarian surface epithelium: an early step in metaplasia and dysplasia? Int J Gynecol Pathol 1997;16: 250-5.

15. Czernobilsky B, Shezen E, Lifschitz-Mercer B. Alpha smooth muscle actin (alpha-SM actin) in normal human ovaries, in ovarian stromal hyperplasia and in ovarian neoplasms. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol 1989;57:55-61.

16. Lastarria D, Sachdev RK, Babury RA, Yu HM, Nuovo GJ. Immunohistochemical analysis for desmin in normal and neoplastic ovarian stromal tissue. Arch Pathol Lab Med 1990;114:502-5.

17. Nagamani M, Hannigan EV, Dinh TV, Stuart CA. Hyperinsulinemia and stromal luteinization of the ovaries in postmenopausal women with endometrial cancer. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: 144-8.

18. Nucci MR, Crum CP, Lee KR. The pathology of pelvic-ovarianepitelial (epitelial-stromal) tumors. In: Diagnostic gynecologic and obstretic patholog, Eds.:Crum CP, Nucci MR, Lee KR.. Philadelphia 2011, p.818-895.

19. Sasano H, Mori T, Sasano N, Nagura H, Mason JI. Immunolocalization of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in human ovary. J Reprod Fertil 1990;89: 743-51.

20. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. WHO 2014;(4(6)):316.

21. Goodman MT, Howe HL. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in the United States, 1992-1997. Cancer 2003;97:2615-30.

22. Simons M, Ezendam N, Bulten J, Nagtegaal I, Massuger L. Survival of Patients with Mucinous Ovarian Carcinoma and Ovarian Metastases: A Population-Based Cancer Registry Study. Int J Gynecol Cancer. 2015 Sep;25(7):1208-15. doi: 10.1097/IGC.0000000000000473.

23. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. Cancer J Clin 2011;61(4):212-36.

24. Goodman MT, Shvetsov YB. Incidence of ovarian, peritoneal, and fallopian tube carcinomas in the United States, 1995-2004. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(1):132-9.

25. Rossing MA, Dalling JR, Weis NS. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. N Engl J Med 1994;331:771-6.

26. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, et al. Parity, oral contraceptives and the risk of ovarian cancer among carriers and non-carriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2001;345:235-40.

27. Clow OL, Hurst PR, Fleming JS. Changes in the mouse ovarian surface epithelium with age and ovulation number. Molec Cell Endocrinol 2002; 191*:*105–11.

28. Shi LF, Wu Y, Li CY. Hormone therapy and risk of ovarian cancer in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2007;13(5):453-63.

29. Sayasneh A, Tsivos D, Crawford R. Endometriosis and ovarian cancer: a systematic review. Obstet Gynecol 2011;2011:140310. doi: 10.5402/2011/140310. Epub 2011 Jul 15.

30. Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol 2010; 4:433-43.

31. Milner j, Ponder B, Hughes-Davies L. Transcriptional activation functions in BRCA2. Nature. 1997; 386:772-3.

32. Banet N, Kurman RJ, Two types of ovarian cortical inclusion cysts: proposed origin and possible role in ovarian serous carcinogenesis. Int J Gynecol Pathol 2015;34(1):3-8.

33. Vencken PM, Kriege M, Hoogwerf D, Beugelink S, van der Burg ME, Hooning MJ, Berns EM, et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. Ann Oncol 2011;22(6):1346-52

34. Agarwal R, Liebe S, Turski ML, Vidwans SJ, Janku F, Garrido-Laguna I et al. Targeted therapy for hereditary cancer syndromes: hereditary breast and ovarian cancer syndrome, Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and Li-Fraumeni syndrome. Pan-Cancer Working Group 2014;18(101):331-9

35. Danijela Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. CA Cancer J Clin. 2011;61(3):183-203.

36. Bodurka DC, Deavers MT, Tian C, Sun CC, Malpica A, Robert L et al. Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system. Cancer. 2012 Jun 15;118(12):3087-94. doi: 10.1002/cncr.26618.

37. Hong MK, Chu TY, Ding DC. The fallopian tube is the culprit and an accomplice in type II ovarian cancer: A review. TZU CHİ medical journal.2013;25(4):203-5.

38. Kurman RJ, Shih LM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer shifting the paradigm. Hum Pathol 2011;42(7):918-31.

39. Li J, Fadare O, Xiang L, Kong B, Zheng W. Ovarian serous carcinoma: recent concepts on its origin and carcinogenesis. J Hematol Oncol. 2012 Mar 9;5:8. doi: 10.1186/1756-8722-5-8.

40. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary. J Gynecol Oncol 2015;26(2):87-9.

41. Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Akiyama F, Silverberg S. Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. Cancer 1998;82:893-901.

42. Vang R, Shih LM, Kurman RJ. Ovarian Low-Grade and high-grade serous carsinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. Adv Anat Pathol 2009;16(5):267-82.

43. Gross AL, Kurman RJ, Vang R, Shih L-M and Visvanathan K. Precursor lesions of high-grade serous ovarian carcinoma: morphological andmolecular characteristics. J Oncol 2010;2010:126295. doi: 10.1155/2010/126295. Epub 2010 Apr 27

44. Gross AL, Kurman RJ, Vang R, Shih IeM, Visvanathan K. Precursor lesions of high-grade serous ovarian carcinoma. J Oncol 2010;2010:126295. doi: 10.1155/2010/126295. Epub 2010 Apr 27.

45. Przybycin CG, Kurman RJ, Brigitte MWZ. Are All Pelvic (Nonuterine) Serous Carcinomasof Tubal Origin? Am J Surg Pathol 2010;34(10):1407-16

46. McCluggage WG, Young RH. İmmunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors. Semin Diagn Pathol 2005;22(1):3-32

47. Dembo AJ, vy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 1990 ;75(2):263-73.

48. Kurman RJ, Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. Ann Oncol 2013;24(10):16-21.

49. Clark TG, Stewart ME, Altman DG. A prognostic model for ovarian cancer. Br J Cancer 2001;85:944-52.

50. Kadar N, Krumerman M. Possible metaplastic origin of lymph node ‘‘metastases’’ in serous ovarian tumor of low malignant potential (borderline serous tumor). Gynecol Oncol 1995;59:394-7.

51. Trimble CL, Kosary C, Trimble EL. Long-term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potential. Gynecol Oncol 2002;86: 34–37.

52. Kim YW, Srodon M, Bristow RE. Stage IV micropapillary serous ovarian carcinoma: a report of three cases. Int J Gynecol Pathol 2005;24:235-8.

53. Vencken PM, Kriege M, Hoogwerf D, Beugelink S, van der Burg ME, Hooning MJ et al. Microinvasion in low malignant potential tumors of the ovary. Hum Pathol. 1996;27(6):521-7.

54. Malpica A, Deavers MT, Gershenson D. Serous tumors involving extra-abdominal/extra-pelvic sites after the diagnosis of an ovarian serous neoplasm of low malignant potential. Am J Surg Pathol 2001;25:988-96.

55. Chamberlin MD, Eltabbakh GH, Mount SL. Metastatic serous borderline ovarian tumor in an internal mammary lymph node: a case report and review of the literature. Gynecol Oncol 2001;82:212-5.

56. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih LW, Vang R, MD. Are All Pelvic (Nonuterine) Serous Carcinomas of Tubal Origin? Am J Surg Pathol 2010;34(10):1407-16.

57. Zeppernick F, Ardighieri L, Hannibal CG, Vang R, Junge J, Kjaer SK, et al. BRAF mutation is associated with a specific cell type with features suggestive of senescence in ovarian serous borderline (atypical proliferative) tumors. Am J Surg Pathol 2014;38(12):1603-11.

58. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. J Clin Oncol 2008;26:4160-5.

59. Lanitis E, Dangaj D, Hagemann S, Song D-G, Best A, Sandaltzopoulo R. Primary Human Ovarian Epithelial Cancer Cells Broadly Express HER2 at Immunologically-Detectable Levels. PLoS One 2012;7(11):e49829

60. Tapia C, Glatz K, Novotny H, Lugli A, Horcic M, Seemayer CA, Luigi Tornillo L. Close association between HER-2 amplification and overexpression in human tumors of non-breast origin. Mod Pathol. 2007;20(2):192-8.

61. Mita AC, Mita MM, Nawrocki ST, Giles FJ. Survivin: key regulator of mitosis and apoptosis and novel target for cancer therapeutics. Clin Cancer Res 2008;14:5000-5.

62. No JH, Jeon YT, Kim YB, Song YS. Quantitative Detection of Serum Survivin and Its Relationship with Prognostic Factors in Ovarian Cancer. Gynecol Obstet Invest 2011;71(2):136-40.

63. Xie D, Zeng YX, Wang HJ, Wen JM, Tao Y, Sham JS, Guan XY. Expression of cytoplasmic and nuclear Survivin in primary and secondary human glioblastoma. British Journal of Cancer (2006) 94, 108-4.

64. Jemal A, Thomas A, Murray T. Cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 2002;52:23-47.

65. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.

66. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Cancer statistics. Cancer J Clin 2001;51:15-36.

67. Colombo N, Van Gorp T, Parma G, Amant F, Gatta G, Sessa C, Vergote I. Ovarian cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2006;60:159-79.

68. Özkal S, Tuna B, Koyuncuoğlu M, Şengiz S, Özen E, Uslu T,: Epiteliyal over tümörleri ile bcl-2, nm 23 ve c-erbB-2 ekspresyonları arasındaki ilişki. Cerrahpaşa J Med 2002;33:79-85.

69. Pils D, Pinter A, Reibenwein J, Alfanz A, Horak P, Schmid BC et al. In ovarian cancer the prognostic influence of HER2/neu is not dependent on the CXCR4/SDF-1 signalling pathway. Br J Cancer 2007;96(3):485-91.

70. Hengstler JG, Lange J, Kett A, Dornhöfer N, Meinert R, Arand M, Knapstein PG, Becker R, Oesch F, Tanner B. Contribution of c-erbB-2 and topoisomerase IIalpha to chemoresistance in ovarian cancer. Cancer Res 1999;59(13):3206-14.

71. Takai N, Miyazaki T, Nishida M, Nasu K, Miyakawa I. Expression of survivin is associated with malignant potential in epithelial ovarian carcinoma. Int J Mol Med 2002;10(2):211-6.

72. Tringler B, Lehner R, Shroyer AL, Shroyer KR. Immunohistochemical localization of survivin in serous tumors of the ovary. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2004;12(1):40-3.

73. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. Semin Surg Oncol 2000;19:3-10.

74. Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the ovary and peritoneum. In: Kleihues P, Sobin LH. World Health Organization Classification of Tumor Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, France: Lyon, IARC press, 2003: p. 113-30.

75. Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, Hoskins WJ. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2001;82:532-7.

76. Chudecka-Glaz A, Rzepka-Gorska I, Kosmider M. Age at diagnosis and other prognosticators in epithelial ovarian cancers. Int J Gynaecol Obstet 2002;78:65-67.

77. Sengupta PS, McGown AT, Bajaj V, Blackhall F, Swindell R, Bromley M. P53 and related proteins in epithelial ovarian cancer. Eur J Cancer 2000;36:2317-28.

78. Sagara RAM, Andrade LALA, Martinez EZ, Pintos GA, Syrjanen KJ, Derchain SFM. P53 and bcl-2 as prognostic predictors in epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2002;12:720-7.

79. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, Omura GA, Yordan E, Given FT, et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1995;13:2752-6.

80. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumours of the ovary into benign and malignnant types. Aclinicopathologic study of 65 advanced stage cases. Am J Surg Pathol 1996;20:1331-45.

81. Ma XY, He FX, Wu SF, Lu YP, Ma D. Expression of survivin in ovarian epithelial carcinoma and its correlation with expression of Fas and FasL. Ai Zeng 2004;23(2):173-6

82. Ferrandina G, Legge F, Martinelli E, Ranelletti FO, Zannoni GF, Lauriola L, Gessi M, Gallotta V, Scambia G. Survivin expression in ovarian cancer and its correlation with clinico-pathological, surgical and apoptosis-related parameters. Br J Cancer 2005;92(2):271-7.

83. Daniel F, Hayes and Ann D. Thor. C-erbB-2 in breast cancer: development of a clinically useful markers. Sem Oncol 2002; 29: 231-245.

84. Schuijer, M. Berns, E.M. J.J. TP53 and ovarian cancer. Hum Mut 2003;21:285-91.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2014/120	
		Yüksek ve Düşük dereceli Seröz Over Karsinomlarında Survivin ve Her2neu Ekspresyonunun Prognostik Faktörler ve Sağ Kalımla İlişkisi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Yrd. Doç. Dr. Ebru TAŞTEKİN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 13/ 04** **Tarih:25.06.2014**
	Fakültemiz Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Ebru TAŞTEKİN'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.
ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	E	E☐ H☐	E☐ H☐	12/11
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E☐ H☐	E☐ H☐	12/11
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E☐ H☐	E☐ H☐	12/11
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E☒ H☐	E☐ H☒	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E☐ H☐	E☐ H☐	Mazeretli
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E☐ H☐	E☐ H☐	Mazeretli
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Prof. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E☐ H☒	E☒ H☐	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı