

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1. PATOLOJİ BÖLÜMÜ
Şef: Doç. Dr. Sezer KULAÇOĞLU

SERÖZ VE MÜSİNÖZ OVER TÜMÖRLERİNDE
p53, bcl-2 ve nm23 EKSPRESYONU,
KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER İLE
İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Deniz ARIK

Ankara
2005

İÇİNDEKİLER

I.	ÖNSÖZ	3
II.	GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
III.	GENEL BİLGİLER	
	a. Over Tümörleri.....	5
	Overin Yüzey Epitel Tümörleri	6-10
	Risk Faktörleri	10-11
	Patogenez.....	11-16
	Hücrel ve Moleküler Biyoloji	16-19
	Prognostik Faktörler	19-21
	b. p53	22-23
	c. Bcl-2.....	24-26
	d. nm23	26-27
IV.	GEREÇ VE YÖNTEM	28-29
V.	BULGULAR	
	a. Seröz Tümörler	
	Seröz Tümörlerde Klinik ve Histolojik Parametreler	30-31
	Seröz Tümörlerde İmmünohistokimyasal Bulgular.....	31-40
	b. Müsinöz Tümörler	
	Müsinöz Tümörlerde Klinik ve Histolojik Parametreler ...	40-41
	Müsinöz Tümörlerde İmmünohistokimyasal Bulgular	42-49
VI.	TARTIŞMA	50-61
VII.	SONUÇLAR	62-63
VIII.	ÖZET	64-65
IX.	RESİMLER	66-69
X.	KAYNAKLAR	70-76

ÖNSÖZ

*Patoloji uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve deneyimleri ile yetişmemi sağlayan, başta klinik şeflerim **Doç. Dr. Sezer KULAÇOĞLU** ve **Doç. Dr. Selda SEÇKİN** olmak üzere,*

*başasistanlarımız **Dr. Levent ALBAYRAK** ve **Dr. Gülüşan ERGÜL**'e,*

*uzmanlarımız **Dr. Özge HAN**, **Dr. Tuba ÜNAL** ve **Dr. Aynur ALBAYRAK**'a,*

yılları birlikte devirdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma,

*tez aşamasında teknik desteği nedeniyle **Yasemin ESKİRECEPOĞLU** ve **Hanife ÇAĞLAR**'a*

*deneyimlerini benimle paylaşan **Arife KÖDEN** ve **Salim BAYRAK** başta olmak üzere tüm teknisyenlerimize,*

*şefkatini hiç esirgemeyen sekreterimiz **Şerife PESEN**'e*

*ve hep yanımda olan eşim **Canan ARGUZ ARIK**'a teşekkür ederim.*

Dr. Deniz ARIK

GİRİŞ VE AMAÇ

Over karsinomları, jinekolojik maligniteler arasında en çok ölüme neden olan tümörlerdir. Erken dönemde semptom vermemesi nedeniyle olguların çoğunun ileri evrelerde tanı aldığı bilinmektedir. Her 70 kadından birinin hayatının bir döneminde over kanseri geliştireceği bildirilmektedir. Bu tümörlerin erken dönemde saptanabilmesi için yapılan çalışmalara rağmen efektif bir tarama yöntemi geliştirilememiştir. Geniş serilerde çok sayıda araştırma yapılmış ancak over tümörlerinin etyopatogenezi ve moleküler temeli tam olarak aydınlatılamamıştır.

p53, 17. kromozomun kısa kolunda yerleşen tümör supresör bir genidir. Kanserde en sık görülen genetik değişiklik olduğu bilinen p53 mutasyonunun overin yüzey epitel tümörlerinin patogenezi ile ilişkisi net değildir. Birçok kanserde prognoza etkisi olduğu gösterilen p53 mutasyonunun, over karsinomunda kötü prognostik faktör olduğu genel olarak kabul görse de prognoza etkisi bulunmadığı yönünde de yayınlar mevcuttur.

Bcl-2 geni, 18. kromozomda yerleşen ve bcl-2 proteinini kodlayan bir protoonkogendir. Bu protein hücrenin mitokondri membranında yerleşir ve programlı hücre ölümünü regüle eder. B hücreli lenfomalarda translokasyona uğradığı gösterilen bcl-2 geninin, daha sonra başka tümörlerde patogenezi ve prognozda rolü olup olmadığı araştırılmış, son yıllarda çalışmalar bcl-2 nin over karsinomlarındaki rolünü belirlemeye yönelmiştir.

nm23 ilk kez 1988 yılında ‘metastaz inhibe eden’ gen olarak tanımlanmıştır. İlk olarak malign melanomda, daha sonra meme karsinomu başta olmak üzere farklı tümörlerde, nm23 ekspresyonunun artışı ile metastazın azaldığı yönünde çalışmalar yayınlanmıştır. Ancak bazı tümörlerde (örn. nöroblastom) tam tersi etki gösterdiği bilinmektedir. Over karsinomlarında nm23 ekspresyonunun ileri evrelerde arttığı veya azaldığı yönünde çalışmalar mevcuttur.

Çalışmamızda overin seröz ve müsinöz tümörlerinde immünohistokimyasal olarak p53, bcl-2 ve nm23 ekspresyonunun araştırılması, benign, borderline ve malign tümörler arasında ekspresyonun farklı olup olmadığının saptanmasına çalışıldı. Malign tümörlerde yaş, tümör boyutu, omentum tutulumu, periton sıvısında malign hücre varlığı gibi özellikler ve bazı histopatolojik parametreler (grade, mitoz sayısı, nükleer pleomorfizm, yapısal patern) ile p53, bcl-2 ve nm23 ekspresyonlarının ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Over Tümörleri

Over tümörlerinin sınıflandırılmasında “International Society of Gynecological Pathologists” (ISGP) ve Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) kabul ettiği şekil esas alınmıştır. Bu sınıflama morfolojiye dayanmakla birlikte embriyoloji ve histogenez göz önünde bulundurularak over tümörleri; yüzey epiteli, seks kord-stroma, germ hücreleri ve diğer hücrelerden köken alanlar şeklinde dört grupta incelenmiştir.

Yüzey epitel tümörleri

Seröz tümörler
Müsinöz tümörler
Endometrioid tümörler
Berrak hücreli tümörler
Değişici epitel hücreli tümörler
Skvamöz hücreli tümörler
Mikst epitelyal tümörler
Diğerleri

Germ hücreli tümörler

Disgerminom
Endodermal sinüs tümörü
Embriyonel karsinom
Poliembriyom
Koryokarsinom
Teratom
Mikst germ hücreli tümörler

Seks kord-stromal tümörler

Granüloza hücreli tümör
Tekom ve fibrom
Sertoli-Leydig hücreli tümör (androblastom)
Lipid (lipoid, steroid) hücreli tümör
Gynandroblastom
Anüler tübüllü seks kord stromal tümör
Sınıflandırılmayan ve belirlenemeyenler

Mikst germ hücre-seks kord-stromal tümörler

Gonadoblastom
Diğerleri

Diğer

Küçük hücreli karsinom
Rete ovarı tümörleri
Muhtemelen Wolffian kanal orijinli over tümörleri
Yumuşak doku tümörleri
Malign lenfoma ve lösemi

Metastatik tümörler

Krukenberg tümörü

Overin Yüzey Epitel Tümörleri

Over karsinomları Batı ülkelerinde kadınlarda en sık görülen 5. malignitedir. Kadınlarda görülen kanserlerin %4'ünü oluşturan over karsinomları, jinekolojik kanserler arasında en sık ölüme neden olandır (1). ABD'de 2000 yılında 23100 yeni over karsinomu olgusu ve 14000 over karsinomuna bağlı ölüm saptanmıştır. Kadınların hayatlarının bir döneminde over tümörü geliştirme riskinin %1,4 olduğu bildirilmektedir (2). Gelişmiş ülkelerde özellikle İskandinav ülkelerinde daha sık görülen bu tümörler, Japonya ve gelişmekte olan ülkelerde nispeten daha az görülür. Japonya'da risk hayat boyu %0,45 ve İsveç'te %1,7'dir (1). Over karsinomu riski yaş ile artar. ABD'de yıllık risk 30 yaşın altında 3/100.000 iken 70-79 yaş arasında 54/100.000'e çıkar (3). Benign ve borderline tümörler daha erken dönemde görülür. Overin yüzey epitel tümörleri şu parametrelere göre sınıflandırılırlar:

1. Hücre tipi: Seröz, müsinöz, endometrioid, berrak hücreli, değişici epitel hücreli.
2. Büyüme paterni: Kistik, solid, yüzeyel.
3. Fibröz stromanın yoğunluğu
4. Davranış beklentisi: Benign, borderline (atipik proliferatif) ve malign.

Seröz tümörler

Tüm over tümörlerinin yaklaşık dörtte birini oluştururlar. Yaklaşık %30-50'si bilateraldir. Daha iyi diferansiye tümörler makroskopik olarak unilokuler kistik kitle şeklinde karşımıza çıkarlar. Kaviteye doğru papiller çıkıntılar görülebilir. Malign tümörler ise solid olma eğilimindedir. Nekroz ve kanama alanları içerirler. İyi diferansiye tümörlerde mikroskopik olarak kist duvarları ve papillaları döşeyen kübik-kolumnar hücreler görülür. Bu hücreler ışık ve elektron mikroskopik seviyede normal tuba uterina epitel hücreleri ile benzer özelliktedir (4). Olguların %30'unda kalsifikasyonlar ve psammom cisimleri bulunur. Bunlar konsantrik tabakalanmalar gösteren kalsifikasyon kümeleridir.

Günümüzde bu tümörlerde bir morfolojik spektrumun bulunduğu kabul edilir. Bu spektrumun bir ucunda kist ve papillaların tek sıralı epitel ile döşeli olduğu, atipi ve invazyonun bulunmadığı benign seröz kistadenom; diğer ucunda ise nükleer atipi, yüksek mitotik aktivite, stratifikasyon, kompleks glandüler yapılar, dallanan papiller oluşumlar ve stromal invazyonun bulunduğu seröz karsinom yer alır. Bunların arasında karsinom özelliklerinin bir kısmını taşıyan ancak aşık stromal invazyon bulgularının olmadığı tümörler de vardır. Borderline, düşük

malign potansiyelli gibi isimler verilen bu tümörler tüm seröz over tümörlerinin yaklaşık %15'ini oluştururlar. Prognozları belirgin bir şekilde daha iyi olduğu için invaziv tümörlerden ayrılmalıdır. Borderline tümörlerin tipik özelliklerini taşıyan ancak küçük bir odakta stromaya invazyon saptanan bazı tümörlerin bulunabileceği, bunların klinik gidişlerinin borderline tümörlerden farklı olmaması nedeniyle noninvaziv borderline kategoride değerlendirilmeleri gerektiği belirtilmektedir. Bu mikroinvaziv odakta tek bir hücre veya kribriform paternde hücre kümesi stromaya girer ve bu hücreler geniş eozinofilik sitoplazmaya sahiptirler. Son yıllarda Kurman ve ark., çalışmalarında benign-borderline-malign spektrumunda borderline ve malign tümörlerin arasında yer alan 'mikropapiller seröz karsinom' adında dördüncü bir kategori tarif etmişlerdir (5). Bu tümörler büyük papiller yapılar ve bunların üzerinde kompleks paternde mikropapiller yapılar içerir. Bu tümörler immünohistokimyasal olarak p53 overekspresyonu gösterirler ve sık rekürrens yaparlar.

Over yüzey epitelinden köken alarak ekzofitik büyüyen seröz tümörler tanımlanmıştır. Bu tümörler, 'seröz yüzeyel papillom', 'seröz borderline yüzeyel papiller tümör' ve 'seröz yüzeyel papiller karsinom' olarak adlandırılırlar. Malign tümörler genellikle bilateral ve agresif gidiş gösterir (6). Bazı seröz tümörlerde fibrotik stromal komponent daha belirgin olabilir. Bu tümörlerin benign formu, kistadenofibrom ve malign formu kistadenofibrokarsinom olarak adlandırılır (7). Kistadenofibrom daha sık görülürken, borderline formu çok nadirdir. Seröz karsinomun nadir görülen bir varyantı da 'seröz psammoma karsinom'dur. Bu tümörlerde masif psammom cisim oluşumu söz konusudur. Hücrel atipi belirgin değildir (7).

Overin seröz tümörlerinin tipik immünohistokimyasal özelliği sitokeratin 7 ile pozitif, sitokeratin 20 ile negatif reaksiyon vermeleridir. Ayrıca sitokeratin 8, 18 ve 19 ile EMA ekspresyon ederler (8). Cadherin ve katenin ekspresyonunun karsinomlarda, benign ve borderline tümörlere göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (7). GFAP ile pozitivite saptanabileceği, S-100'ün daha çok borderline tümörlerde pozitif olduğu rapor edilmiştir (9). Over tümörlerinin yaklaşık yarısında östrojen, progesteron ve androjen reseptörleri immünohistokimyasal olarak gösterilebilir. WT-1 ile overin seröz tümörlerinde genellikle diffüz pozitivite vardır. Endometrioid tümörlerde WT-1 ile daha az boyanma olduğu, müsinöz tümörlerde

ise boyanma olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca seröz yüzeylerin papiller karsinomunun WT-1 ile immünreaksiyon vermediği vurgulanmaktadır (10).

Müsinöz tümörler

Overin müsinöz tümörleri seröz tümörlere göre daha az görülür. Olguların %10-20 sinin bilateral olduğu bilinmektedir. Seröz tümörlerde olduğu gibi bu tümörler de benign (müsinöz kistadenom), borderline ve malign (müsinöz kistadenokarsinom) olarak gruplandırılırlar. Makroskopik olarak seröz tümörlere göre daha büyük, kısmen veya tamamen kistik, çoğunlukla da multiloküledirler. Mikroskopik olarak malign müsinöz tümörlerde, hücresel atipi ve sıralanma artışı, gland ve papillalarda daha kompleks yapı (tomurcuklanma, köprüleşme, solid odaklar) ve stromal invazyon alanları görülür (11). Malign ve borderline müsinöz tümörleri ayırmak kolay olmayabilir. Bunun nedeni glandlar ve stroma arasındaki ilişkinin karmaşık olduğu olgularda stromal invazyonun değerlendirilmesindeki zorluktur. Hart ve Norris, malign ve borderline müsinöz tümörleri ayırt etmede kullanılabilecek bazı kriterler önermiştir. Buna göre, invazyon kesin ise tümör malign olarak kabul edilmelidir. İnvazyonun kesin olmadığı durumlarda epitelin kalınlığı dört hücre sırasından az ise borderline tümör, dört veya daha fazla ise karsinom olarak adlandırılmalıdır (7).

Overin müsinöz tümörleri, borderline tümörlerde daha belirgin olmak üzere, intestinal ve endoservikal tip şeklinde iki farklı epitel içerebilirler. İntestinal tip epitel endoservikal tip epitele göre daha sık görülür. Epitel hücreleri barsak epiteline benzer, goblet hücreleri ve endokrin hücreler de görülür. Bu hücreler barsakta olduğu gibi endokrin salgı yapabilirler ancak bunun klinik önemi yoktur. Bununla birlikte müsinöz tümörlerin Zollinger-Ellison sendromu ile birlikteliği söz konusu olabilir (7). Bazı olgularda intestinal tip müsinöz tümörlerin aynı overde karsinoid tümör ile birliktelik gösterdiği rapor edilmiştir (12). Endoservikal tip müsinöz tümörlerde ise hücreler, ışık mikroskobu ve elektron mikroskobunda endoservikal epitel ile aynı özellikleri taşır. Bazı endoservikal tip müsinöz tümörlerin servikste endoservikal adenokarsinom ve endometriozis ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (13).

İmmünohistokimyasal olarak müsinöz tümörler, özellikle intestinal tip müsinöz tümörler karsinoembriyonik antijen (CEA) eksprese eder. CEA ile benign

tümörler %15, borderline tümörler %80, malign tümörler %100 immünreaksiyon gösterir. Sitokeratin 7 tüm olgularda, sitokeratin 20 ise olguların yarısında pozitifdir.

Endometrioid tümörler

Endometrioid tümörlerin benign, atipik, borderline ve malign formları tanımlanmıştır.

Overin endometrioid karsinomu bütün primer over karsinomlarının yaklaşık %10-25'ini oluşturur. Olguların %10-20 sinde endometriozis ile birliktelik mevcuttur (14) ve bazı tümörlerin gerçekten de bu endometriotik kistlerden geliştikleri gözlenmiştir. Ancak endometriozisın saptanması endometrioid karsinom tanısı için şart değildir. Bu tümörlerin bir çoğunun da overin yüzey epitelinden “de novo” olarak geliştiği düşünülmektedir.

Makroskopik olarak endometrioid karsinom, solid veya kistik alanlar içerebilir. Kist içeriği kanamalıdır. Genellikle papiller yapı yoktur. Mikroskopik olarak karsinomlar, uterusun endometrioid karsinomuna benzer. Endometrioid karsinomların çoğu iyi diferansiyedir. Bu tümörlerin yaklaşık yarısında skuamöz metaplazi odakları vardır. Bunlar geçmişte adenoakantom olarak adlandırılmıştır (15). Psammom cisimleri nadiren görülebilir. Endometrioid karsinomların %10'unda nonneoplastik luteinize stromal hücreler bulunur. Bazı olgularda benign ve malign alanlar bir arada görülebilir.

Histokimyasal olarak müsin, gland lümenlerinde ve tümör hücrelerinin apikal kenarlarında saptanabilir ancak sitoplazma içinde görülmez. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri sitokeratin, EMA ve vimentin ile pozitif reaksiyon verirken CEA genellikle negatiftir. Ultrastrüktürel olarak iki önemli özellik, paranükleer mikroflaman birikimleri ve file görünümünde nükleusun varlığıdır. Bu yapılar uterusun endometrial adenokarsinomunda da bulunur.

Endometrioid karsinomun prognozu seröz veya müsinöz karsinoma göre iki kat daha iyidir. Bu durumun tümörlerin daha erken evrede tanı almasından ve genellikle iyi diferansiye olmasından kaynaklandığı belirtilmektedir (16).

Berrak hücreli tümörler

Overin berrak hücreli tümörleri benign, borderline ve malign olmak üzere üç grupta incelenir. Benign ve borderline berrak hücreli tümörler çok nadirdir.

Berrak hücreli karsinom makroskopik olarak çoğunlukla kistik görünümündedir. Mikroskopik olarak da tübüler, kistik, papiller yapılar ve solid tabakalar halinde gelişim gösterebilen tümörlerdir. Papiller yapıların merkezlerinde genellikle belirgin hyalinizasyon olur. Tümör hücreleri, nükleusları lümene doğru protrude olarak “hobnail” görünümü alan, sitoplazmaları berrak görünümde, çoğunlukla glikojen, lipid ve müsin içeren iri hücrelerdir. Sitoplazmalarında PAS pozitif, diastaz rezistan hyalin globüller bulunabilir.

Bu tümörler over yüzey epitelinden köken alır ve spesifik olarak endometrioid karsinomla ilişkilidir. Bazı yazarlar bunların endometrioid tümörlerin bir varyantı olduğu öne sürmüştür (17). Tümörün yüksek oranda pelvik endometriozis ile birlikteliği, bazı olgularda endometriotik kistler ile devamlılık göstermesi, tipik endometrioid karsinom ile sık olarak birlikte bulunması ve ultrastrüktürel olarak da Müllerian endometrioid epitel ile büyük benzerliklerinin varlığı bu görüşü destekler (17).

İmmünohistokimyasal olarak berrak hücreli karsinomlar sitokeratin, EMA, CEA, CD15, vimentin, bcl-2, p53 ile reaktivite gösterirler. Sitokeratin 20 eksprese etmezler. Östrojen ve progesteron reseptörü ile değişen derecelerde pozitivite gösterdikleri belirtilmiştir (7).

Risk Faktörleri

Reprodüktif faktörler ovarian kanser riskinde önemlidir. Koruyucu faktörler artmış parite ve oral kontraseptif kullanımıdır. Yirmibeş yaşın altında term gebeliğin riski azalttığı rapor edilmiştir (18). Bazı çalışmalarda erken menarş ve geç menopozun belirgin risk faktörü olduğu belirtilmiştir (1). “Clamiphene” ile infertilite tedavisi alan olgularda borderline ve malign tümör riskinin arttığı gösterilmiştir. Artmış sosyoekonomik düzeyde artmış risk söz konusudur. Burada azalmış fertilite oranının etkili olduğu bildirilmektedir. Artmış parite ve oral kontraseptif kullanımının koruyucu etkisi non-müsinöz tümörlerde en belirgindir (19). Histerektomi ve tubal ligasyon yapılan olgularda over kanseri riskinin azaldığı rapor edilmiştir. Bunun retrograd menstruasyonu engellediği, buna bağlı olarak endometriozis olasılığını ortadan kaldırdığı ve özellikle endometrioid ve berrak hücreli karsinom riskinin azalmasını sağladığı belirtilmektedir (20). Ek olarak bazı risk faktörleri araştırılmış, ancak net etkisi saptanamamıştır. Bunlar; ilk çocuğuna sahip olma yaşı, hormon replasman tedavisi, emzirme, obezite, diyet, talk, sigara,

çocuklukta viral enfeksiyonlar, iyonize radyasyondur (21). Over karsinomu riskinde genetik faktörler önemlidir. Olguların yaklaşık %10'unu herediter over kanserleri oluşturur. Bu olgularda BRCA₁ ve BRCA₂ tümör supresör genleri pozitifdir. Birinci derece akrabasında over kanseri olan olgularda risk dört kat artar (7).

Patogenezi

Seröz tümörlerin 3/4'ü tanı sırasında ileri evrelidir ve peritona yayılmıştır. Bu olgularda over dışındaki tümör kitlesi overden büyüktür. Bu tümörlerin direkt olarak yüzey epitelinden veya inklüzyon kistlerinden geliştiği yönünde yayınlar mevcuttur (22,23). Ovulasyon sırasında follikül rüptürü sonrası tamir süreci aktive olur ve hücre siklusu hızlanır. Bunun over karsinomu gelişim riskini arttırdığı bildirilmektedir (24). Ayrıca fizyolojik veya patolojik olaylar sırasında ortaya çıkan inflamasyonun over karsinomu gelişiminde etkili olabileceği belirtilmektedir (25). Daha az olarak da benign seröz kistadenomların prekürsör lezyon olduğu görüşü bulunmaktadır (26,27).

Moleküler çalışmalar seröz tümörlerin patogenezi ortaya koymada sınırlı yere sahiptir. Kistadenom, borderline seröz tümörler ile seröz karsinomların moleküler özelliklerinin farklı olduğu gösterilmiştir (19). Örneğin; p53 mutasyonu invaziv tümörlerin yaklaşık %50-60'ında saptanır ve bu tümörlerde heterozigosite kaybı yaygındır. p53 mutasyonu ve heterozigosite kaybı adenomlar ve borderline tümörlerde çok nadirdir. Bu seröz karsinomların çoğunun kistadenom veya borderline tümörlerden gelişmediğini düşündürür.

Seröz tümörlerin tersine müsinöz, endometrioid, berrak hücreli karsinomların benign formlarından veya başka bir prekürsör lezyondan geliştiği görüşü hakimdir (19). Müsinöz, endometrioid ve berrak hücreli karsinomlar sıklıkla benign görünen alanlar içerirler. Müsinöz karsinomların yaklaşık olarak 2/3'ü borderline tümör veya intraepitelyal karsinom alanları içerir (28). Bu alanların prekürsör lezyonu yansıttığı belirtilmektedir. Borderline müsinöz tümör ile devamlılık gösteren intraepitelyal karsinom odaklarının varlığı ovarian müsinöz tümör karsinogenezi destekler. Müsinöz tümörlerde moleküler biyolojik çalışmalar göstermiştir ki, K-ras mutasyonu, borderline tümörlerde ve karsinomlarda benzer sıklıkta görülmektedir. Benzer şekilde moleküler çalışmalar, endometriotik kistlerde monoklonalite olduğunu, endometrioid karsinom ve ilişkili endometriozis

alanlarında genetik olarak aynı bölgede heterozigosite kaybı bulunduğunu göstermiştir (19).

Histopatolojik prekürsör lezyonlar

Patogenez hakkında elde edilen verilere rağmen over karsinomunun prekürsör lezyonları net olarak bilinmemektedir. Over karsinomu için öne sürülen prekürsör lezyonlar yüzey epitelinde displazi, germinal inklüzyonlar, endometriozis, kistadenom gibi lezyonlardır. Alternatif olarak karsinom, arada prekürsör lezyon olmadan direkt olarak epitelden gelişebilir (22). Seröz karsinomlarda benign görünen alanların bulunmaması bu tümörlerin arada prekürsör bir lezyon olmadan direkt olarak epitelden geliştiğini düşündürür. Bazı yazarlar tümörlerin gelişim mekanizmasında hızlı adenom-karsinom sekansı bulunabileceğini, prekürsör lezyonların bu nedenle görülemediğini öne sürmüştür. Birçok müsinöz, endometrioid ve berrak hücreli karsinomun ise benign lezyonlardan geliştiği fikri hakimdir. Over karsinomunda prekürsör lezyonları belirlemek zordur çünkü görüntüleme teknikleri ile overe ulaşmak güçtür. Overin tanısal amaçlı total olarak çıkarılması da muhtemel prekürsör lezyonun saptanmasını engeller (19). Kaur, çalışmasında unilateral over karsinomu olan olguların normal olan diğer overinde, bilateral normal overi olan olgulara göre yüzey epitelinde stratifikasyon, kleft epitelinde veya inklüzyon kisti epitelinde stratifikasyonun daha fazla oranda görüldüğünü bildirmiştir ve bunların overde karsinom gelişimine prekürsör olabileceğini belirtmiştir (29).

Yüzey epitelinde displazi: Overin muhtemel prekürsör lezyonlarını tanımlamak amacıyla yapılan araştırmalarda, over karsinomuna komşu alanlardaki yüzey epitelinde, uzak bölgedeki epitele göre daha sık atipik nükleer özellikler saptanmıştır (23). Ayrıca nükleer ve hücrel atipinin over karsinomu için yüksek risk taşıyan olgularda sık görüldüğü bildirilmiştir (29). Saptanan bu displazinin malignite ile sonuçlanan yolda bir basamak olup olmadığı bilinmemektedir. Bununla birlikte epitelde izlenen değişikliklerin prekürsör lezyon olmadığı, tümörün intraepitelyal komponenti veya yayılımı olabileceğini savunanlar da vardır (30).

Over yüzeyinde görülen papillomatöz lezyonların tümöral gelişimde prekürsör olabileceği öne sürülmüştür (19). Bazı çalışmalarda ise yüzey papillomatosislerinin karsinomlu overlerde kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu bildirmiştir ancak bu da genel olarak kabul görmemiştir (19).

Yüzey epitel inklüzyonları: Daha çok yaşlı kadınlarda görülen bu lezyonlar süperfisyel kortekste bulunur ve yüzey epitel inklüzyonları, kortikal veya germinal inklüzyonlar olarak adlandırılırlar. Bunlar, tek sıralı tubal tip epitel ile döşeli basit gland yapıları ve kistlerdir. Yüzey epitelinin kortekse invaginasyonu ve bu invaginasyonun yüzey ile bağlantısını kaybetmesi sonucu oluşurlar. Küçük boyutlu epitelyal neoplazmların ve özellikle kistik tümörlerin sıklıkla bu inklüzyonlardan geliştiği yönünde fikirler çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (26,27). Bu inklüzyonlarda displazi görülebilir ancak displazi görülen bu yapının benign-malign geçişinde bir ara form olup olmadığı bilinmemektedir. Yüksek riskli kadınlarda profilaksi amaçlı yapılan ooferektomide, over dokusunda, evre I over karsinomlarına göre daha çok sayıda inklüzyon bulunduğunu bildirilmiştir (30). Bu inklüzyonların prekanseröz olmadığı görüşünü destekler. Ancak bunun tersini savunan yayınlar da mevcuttur (31,32). Kaur ve ark., çalışmalarında unilateral over karsinomu olan olguların diğer tümörsüz overinde, bilateral normal overi olan kontrol grubuna göre epitelyal inklüzyon sayısının istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğunu bildirmiştir. Yine aynı çalışmada, bu olgularda kontrol grubuna göre bcl-2 ekspresyonunun daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir (29).

Tubal metaplazi ve dokuda CA125, CA19.9, plasental alkalen fosfataz (PLAP) gibi ovarian karsinomda görülen belirleyiciler inklüzyonlarda yüzey epiteline göre daha sık görülmektedir (33).

Endometriozis: Ovarian karsinomun prekürsör lezyonlarının hepsi tam olarak belirlenemese de endometriozis en iyi bilinen prekürsör lezyondur. Endometriozis sık görülür, kadınların %7-20'sinde mevcuttur. Endometriozisin, endometrioid ve berrak hücreli karsinomlarda, nadiren de seröz karsinomlarda prekürsör lezyon olabileceği bilinmektedir (19). İsveç'te bir çalışmada endometriozis nedeniyle hastanede yatan 20000 hastada 11,4 yıl ortalama takipte toplam jinekolojik kanser riski kontrol grubuna göre 1,2 kat daha fazla bulunmuştur. En yüksek risk artışı 1,9 ile over kanseri için olmuştur. Uzun dönem endometriozis öyküsü olanlarda ise (10 yıldan fazla) risk artışı 4,2 kattır (34). Atipik endometrial hiperplazi uterusunda endometrial adenokarsinom için morfolojik prekürsördür. Overde endometriozis odağında endometrioid adenokarsinom benzer değişiklikler görülebilir. Uterusta neoplastik progresyonunun morfolojik spektrumu 'endometriozis – atipik hiperplazi – iyi diferansiye endometrial adenokarsinom' şeklindedir (35). Overde ise endometriotik odakta görülen atipik hiperplazinin

artmış neoplastik transformasyon riski ile ilgisi hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. DNA ploidi çalışmalarında, endometriotik kisti döşeyen atipik epitelyal hücrelerin çoğunda anöploidi saptanmıştır (36). Bu endometriozisin premalign potansiyelini destekler. Endometriozis olgularının %28-40'ında 9p, 11q ve 22q'da heterozigosite kaybı mevcuttur (37). Başka bir seride monoklonal X aktivasyon paterninin beş endometriotik kistin üç tanesinde belirlendiği belirtilmiştir (19). Onbir endometriotik kistin tamamında androjenik reseptör gen lokusunda monoklonal metilasyon paterni olduğu belirtilmiştir (38). Bu göstermektedir ki endometriotik lezyonların belirli bir kısmı klonaldır ve neoplastiktir. Ayrıca malign transformasyon için genetik değişiklik geçirme potansiyeline sahiptir.

Ovarian karsinomların %6'sı overde bir endometriozis ile, %9'u ekstragonadal endometriozis ile birliktelik gösterir (19). Geniş serilerde ovarian karsinomlu hastaların %12-21'inde endometriozis varlığı rapor edilmiştir (39). Bazı olgularda karsinom ile endometriozis ilişkisi tesadüfi olabilir. Bazı olgularda ise karsinom kitlesi prekürsör lezyonu tamamen silmiş olabilir. Endometrioid ve berrak hücreli karsinomların endometriozis ile ilişkisi seröz ve müsinöz karsinoma göre rölatif olarak daha fazladır. Seröz ve müsinöz karsinomlar ile endometriozis birlikteliği daha çok tesadüf olarak değerlendirilmektedir (19).

Benign-borderline tümörler: Benign neoplazmların birçok bölgede değişen sıklıklarda malign transformasyona gittiği bilinmektedir. Ancak overde benign lezyonların doğal seyri net olarak bilinmemektedir çünkü over tanısı amaçlı olarak total çıkarılmaktadır. Bu nedenle benign ovarian bir neoplazmın ne sıklıkla malign transformasyona gittiği tespit edilememektedir (26,27). Benign görünen epitel karsinomlarda farklı sıklıklarda görülür. Buna göre müsinöz karsinomda %74, endometrioid karsinomda %46, berrak hücreli karsinomda %39, seröz karsinomda %15 benign epitel görülür (33). Bu daha çok genç hastalarda saptanmıştır. Bununla birlikte kist adenomların malign transformasyona gidebileceği konusunda sınırlı kanıt vardır (27). Bazı yazarlar bu benign görülen epitelin, tümörün daha iyi diferansiye alanları olduğunu, prekürsör lezyon olmadığını belirtmişlerdir (40).

Benign, borderline ve malign tümörlerin görülme yaşlarının sırasıyla daha ileri olması bu tümörlerin adenom-karsinom sekansını takip ettiğini düşündürür (27). Benign lezyonların malign transformasyonu görünüşünü destekleyen başka bir kanıt da over kanseri olan olguların 1. ve 2. derece akrabalarında benign lezyonların sıklığının artmasıdır (33).

Moleküler biyoloji benign tümörlerin malign tümörlere progresyonu hakkında ek bilgiler verir. Seröz ve müsinöz tümörlerdeki belirgin farklılıklar bu iki tümörün patogenezinin farklı olduğunu düşündürmektedir. K-ras mutasyonlarının benign, borderline ve malign ovarian müsinöz neoplazmlarda bulunması adenom-karsinom sekansını, benign lezyonların malign transformasyonu görüşünü destekler (41). Müsinöz tümörlerin tersine benign, borderline ve malign seröz over neoplazmlarının moleküler özellikleri farklıdır. Skomedal ve ark., çalışmalarında borderline tümörler ve evre I ovarian karsinomlarda p53 mutasyonlarını karşılaştırmıştır. Evre I tümörlerde yüksek oranda p53 mutasyonu olduğu ve bunun borderline tümörlerden anlamlı olarak farklı olduğunu rapor etmiştir (42). Bu seröz tümörlerde benign-malign transformasyonu olmadığı yönünde düşündürür (19). Borderline seröz tümörlerde p53 mutasyonu nadiren görülür iken, seröz karsinomlarda p53 mutasyonu sıklıkla saptanmıştır (40). Bu seröz tümörlerin adenom-karsinom sekansının olmadığını düşündürür.

Hormonal faktörler

Sürekli ovulasyon hipotezi: En çok kabul gören hormonal mekanizma sürekli ovulasyon hipotezidir (43). Tekrarlayan ovulasyonlar over yüzey epitelinde hasara yol açmakta ve bu epitelde proliferasyonu stimüle etmektedir. Aktif proliferasyon ile malign transformasyona yol açan bir ortam olduğu ileri sürülmektedir. Bu hipotez epidemiyolojik çalışmalar ile desteklenmiştir. Ovulasyon sayısı yani reproduktif dönemin uzunluğu ile risk artarken, gebelik veya oral kontraseptifler ile ovulasyonun kesilmesi ovarian kanser riskini azaltmaktadır (44). Sürekli ovulasyon teorisini destekleyen Ness ve ark., ovulasyon sonrası overde epitelyal inklüzyon oluşumunun arttığını, bunun da karsinom riskini arttırdığını belirtmiştir (45). Scully ve ark., çalışmalarında bu mekanizmanın doğru olmadığını savunmuştur ve inklüzyonların, ovulasyonun azaldığı polikistik over sendromu gibi hastalıklarda da arttığını belirtmişlerdir (33). Blaustein çalışmasında fetal overlerde de inklüzyon kistlerin bulunduğunu rapor etmiştir (46). Bu bulgular inklüzyon kistlerinin sayısının ovulasyon ile ilgili olmadığını düşündürür.

Gonadotropin hipotezi: Sürekli ovulasyon teorisine göre daha az kabul görmüştür. Buna göre gonadotropinlerin serumda artmış seviyeleri ile over kanser riski artmaktadır (47). Ancak gebelikte ve oral kontraseptif kullanımında gonadotropin seviyeleri yüksektir ve bu durumda karsinom riski azalmaktadır.

Ayrıca over karsinomlarının, gonadotropin seviyelerinin düşük olduğu postmenopozal dönemde daha sık ortaya çıktığı düşünülürse bu hipotezin karsinom gelişimini açıklamada yetersiz kaldığı görülür (21). Başka bir çalışmada Ness, ovarian karsinom riski ile serum gonadotropin seviyeleri arasında korelasyon saptanmadığını rapor etmiştir (45).

Hücresel ve Moleküler Biyoloji

Hücre büyümesi ve bölünmesi neoplazm için gereklidir. Normal ve neoplastik hücreler, hücre siklusunun fazlarını izlerler. Hücre siklusunda, DNA replikasyonu ve tamir fazları ve kontrol noktaları ile programlı hücre ölümü vardır. Kanserde bu süreçte bozulma söz konusudur ve sonuçta hücre DNA bozuklukları ile birlikte replike olur (48). Daha spesifik olarak mutasyonlar, delesyonlar, metilasyon ve diğer DNA anormallikleri onkogenleri ve tümör supresör genleri etkilediğinde neoplastik olay ortaya çıkar. Günümüzde ovarian karsinomda çok sayıda genetik değişiklik tanımlanmıştır. Ancak az sayıda çalışma bu değişiklikleri histolojik tipler ile spesifik etmiştir. Ovarian karsinomların patobiyolojisinin hücre tipine spesifik olması nedeniyle ovarian karsinogenezin anlaşılmasında moleküler biyolojik bulgular sınırlı katkıda bulunmuştur.

Hücre siklusu çok sayıdaki gen tarafından üretilen proteinler ile sıkı kontrol altında tutulur. Protoonkogenler normal hücre büyümesini düzenler. Bunlar mutasyon, amplifikasyon, ekspresyon artışı ile onkogen haline gelen genlerdir. Onkogenlerin büyümeyi başlatan etkileri çok sayıda yol ile olabilir ancak sıklıkla büyüme faktörleri ve bunların yüzey reseptörleri üzerine etkilidirler. Ovarian karsinomlarda araştırılan onkogenler C-erbB-2, C-erbB-1, C-myc ve K-ras'tır. Tümör supresör genler normalde hücre büyümesini çeşitli hücre büyüme kontrol mekanizmaları ile kontrol ederler. Mutasyon ile bu inhibitör etki yok olduğunda hücre büyümesi tetiklenmiş olur. Over karsinomu gelişiminde önemli rol alan tümör supresör genler p53, BRCA₁ ve BRCA₂'dir. Hücre siklusu epigenetik mekanizmalardan da etkilenir. Bunlar gen düzeyinde değil DNA ve kromozom yapısı üzerine etki eden mekanizmalardır. Ovarian karsinomlarda araştırılan epigenetik mekanizmalar telomeraz aktivitesi ve DNA metilasyonudur (7,19).

Onkogenler ve büyüme faktörü reseptörleri: C-erbB-2 geni ovarian kanserlerde en çok araştırılan protoonkogenlerden biridir ve over kanserlerinin %42'sinde amplifiye veya overeksprese olur. Ancak C-erbB-2'nin prognoza etkisi

beklenen düzeyde değildir (49). Bir çalışmada C-erbB-2 overekspresyonu ile kemoterapi rezistansı arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (50).

C-erbB-1 tarafından kodlanan endotelial büyüme faktörü reseptörü (EGFR) immünohistokimyasal olarak ovarian karsinomların %46'sında saptanmıştır (51). Ayrıca insülin-like büyüme faktörü 2 (IGF2)'nin ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'nin transkripsiyonu birçok over kanserinde mevcuttur (52).

Ras gen ailesinden K-ras mutasyonu ovarian karsinomların %10-25'inde mevcuttur (53). Transkripsiyon faktörü olarak rol oynayan ve hücre proliferasyonunda etkili olan DNA bağlayıcı protein kodlayan c-myc geni bazı over kanserlerinde amplifiye ve overeksprese olabilir ancak evre, grade veya sağ kalım ile ilişkili değildir (54). C-fos ve c-jun transkripsiyon faktörleri, over karsinomlarında sırası ile %30 ve %38 oranında saptanmıştır (54).

Tümör supresör genler: Tümör supresör genler normalde hücre siklusunu yavaşlatan hücre siklusu kontrol noktaları olarak rol oynarlar. Tümör supresör gen mutasyona uğradığında inhibitör etkisini kaybederek anormal proliferasyona yol açar. Ovarian karsinomda en sık çalışılan tümör supresör genler p53, BRCA₁ ve BRCA₂'dir. Retinoblastom tümör supresör geni farklı karsinomlarda mutasyona uğrar ancak ovarian karsinomların çoğunda normal olarak bulunmuştur (55,56).

p53 geni over karsinomlarının yaklaşık %50-60'ında mutasyona uğrar (57). İmmünohistokimyasal olarak p53'ün "missense" mutasyonu saptanabilir. Ancak "nonsense" mutasyonlar, "splicing" ve delesyonlar saptanamaz. Pozitif boyanma mutant p53'ün yarılanma süresinin, "wild" tip p53'e göre uzun olması ve birikmesi sonucu elde edilir. "Wild" tip p53 bu nedenle saptanamaz. Bazı çalışmalarda p53 mutasyonu artmış evre ve grade ile korele olarak bulunmuştur. Borderline seröz ve müsinöz tümörlerde nadiren p53 mutasyonu mevcuttur (57).

p53 proteini güçlü immünojenik bir proteindir ve kanser hastalarının %17'sinde, over karsinomlarının %22'sinde serumda p53'e karşı spesifik antikor saptanmıştır. Bu antikorlar periton sıvısında da mevcuttur. β -katenin overin endometrioid karsinomunda %16 mutasyona uğramaktadır ancak diğer histolojik tiplerde nadiren saptanmaktadır (58). p34^{cdc2} proteinkinaz (mitotik bölünme kontrolünde görevli) ile c-met (tirozinkinaz büyüme faktör reseptörü) diğer moleküler çalışmalardır. Bunlar hücre siklusu regülatörleridir ve over karsinomunda upregüle olarak bulunmuşlardır (59,60).

Apoptozis ve bcl-2 ailesi genleri: Apoptozis programlı hücre ölümü olarak tanımlanan hücreyi ölüme götüren fizyolojik bir olaydır. p53, apoptozisin regülasyonunda proapoptotik genler olan bax ve bcl-xs ile antiapoptotik genler olan bcl-2 ve bcl-xL genleri arasında interaksyonu sağlar. Son çalışmalarda bu genlerin regülasyonunun normal over ve neoplastik overde farklı olduğu gösterilmiştir (61). Ayrıca tümörün kemosenitivitesinin apoptozis ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (62). Metalloproteinler oksidatif strese hücre apoptozise karşı koruyan düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Bir çalışmada müsinöz ovarian tümörlerde metallothioenin ekspresyonu benign lezyonlara göre karsinomlarda belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (63).

DNA metilasyonu: DNA metilasyonu embriyogeneizde gereklidir ve gen transkripsiyonunu baskılar ve hücrenin organogeneizde bir organa veya dokuya spesifik olarak gelişmesini sağlar (64). İnsan kanserlerinde en çok görülen değişikliklerden biri de genomik metilasyondur. Metilasyon, büyüme kontrol genini değiştirerek hücrenin anormal proliferasyonuna ve neoplazm gelişimine neden olabilir. 17. kromozom kısa kolunda, p53 geninin yerleştiği yerde, aralarında ovarian karsinomunda bulunduğu birçok kanserde metilasyon için kritik bir alan bulunur (65).

Telomeraz aktivitesi: Telomer, tekrarlayan nükleotid dizeleridir ve kromozomların distal uçlarında yerleşen proteinlerle ilişkilidir. Telomeraz ise hücre bölünmesinde ortaya çıkan telomerik kısalmayı düzelten enzimdir. İnsan telomeraz katalitik (hTERT) alt ünitesinin upregülasyonunun ovarian karsinom gelişiminde önemli olabileceği belirtilmiştir (66).

Steroid hormon reseptörleri: Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) ovarian karsinomların yaklaşık %50 sinde eksprese edilir (19). Androjen reseptörleri ise ovarian karsinomların çoğunda mevcuttur. Tamoksifenin spesifik ve yüksek afinite ile bağlanacağı reseptörler ovarian neoplazmlarda bulunmaktadır. Ovarian karsinomlar, normal over dokusu ve benign neoplazmlara göre daha yüksek miktarda östrojen reseptörü içerir (19). Son yıllarda 2 homolog östrojen reseptörü α ve β alt tipleri saptanmıştır. ER- β normal overde ve benign neoplazmlarda ER- α ise daha çok ovarian karsinomlarda artmış olarak bulunmaktadır (67). Başka bir çalışmada ER- α 'nın berrak hücreli karsinom dışındaki tümörlerde bulunduğu belirtilmiştir (68). Prognoz ile steroid hormon

reseptör düzeyi arasındaki ilişki tartışmalıdır. Ağırlıklı olarak reseptör düzeyinin bağımsız bir prognostik faktör olmadığı görüşü hakimdir (19).

Prognostik Faktörler

Over karsinomunun, erken dönemde semptom vermemesi ve tümörün hızlı progresyonu nedeniyle prognozu genel olarak kötüdür. Ortalama 5 yıllık sağ kalım %35, 10 yıllık sağ kalım %28'dir (7). Literatürde muhtemel prognostik faktörler hakkında çok sayıda çalışma mevcuttur. Dünya'da kabul gören bağımsız prognostik faktörler FIGO evresi ve ileri evre hastalarda rezidüel tümör kitlesinin hacmidir. Yaş bağımsız bir prognostik faktör değildir ancak 40 yaşın altında invaziv karsinom tanısı alan hastaların yaşlı hastalara göre sağ kalım sürelerinin daha iyi olduğu bildirilmektedir (19). BRCA₁ mutasyonu olan over karsinomu olgularında klinik gidişin, mutasyonu olmayanlara göre daha uzun olduğu rapor edilmiştir (69). Tümör grade'i karsinom hastalarında sağ kalımı etkileyen önemli bir faktördür. Silverberg tümör gradenin sağ kalımda belirleyici olarak sınırlı yere sahip olduğunu ancak tümörün kemoterapiye yanıtını belirlemede daha değerli bir parametre olduğunu bildirmiştir (70).

Genel olarak histolojik alt tiplerde klinik gidiş çok farklı olmasa da endometrioid karsinomun aynı evredeki diğer tiplere göre daha iyi prognozlu olduğu bilinmektedir.

Anöplid DNA'ya sahip olan over karsinomlarının, diploid DNA'sı olanlara göre daha yüksek gradeli ve daha agresif gidişli olduğu belirtilmektedir (71). Serum CA125 seviyesinin özellikle evre I ve II hastalarda prognostik belirleyici olduğu ileri sürülmüş, rekürrens takibinde önemli yerinin olduğu rapor edilmiştir. Sevelda ve ark., çalışmalarında CA125 serum seviyelerinin bağımsız bir prognostik belirleyici olduğunu ileri sürmüştür (72). Ayrıca peritümöral damar dansitesinin, p53 overekspresyonunun, kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (7,19). p21 ile pozitive belirlenen olgularda prognoz daha iyi olduğu (73), CD₁₁₇ pozitif over karsinomlarında hastalıksız yaşam sürelerinin daha uzun olduğu rapor edilmiştir (74). Bunlar dışında p73, Ki67, katenin, PCNA, metallothioninler, gamaglutamil transpeptidaz, CD44, COX-2, CD24 hücre yüzey glukoz transport proteini (GLUT-4), ezrinin, konneksin 43 gibi birçok belirleyici ovarian karsinomda araştırılmıştır. Bunların ovarian karsinom ile ilişkilerinin anlaşılması için ek çalışmalar gerekmektedir (19).

Evre

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) jinekolojik kanserlerin evrelemesini standardize etmiştir (Tablo I).

FIGO evre		
I	Tümör overde sınırlıdır (birinde yada her ikisinde)	
	IA	Tümör bir overde sınırlıdır. Kapsül intaktır. Periton sıvısında malign hücre yoktur.
	IB	Tümör her iki overde sınırlıdır. Kapsül intaktır. Periton sıvısında malign hücre yoktur.
	IC	Kapsül rüptüredir veya over yüzeyinde tümör mevcuttur veya periton sıvısında malign hücre saptanmıştır.
II	Tümör pelvik bölgeye yayılmıştır.	
	IIA	Uterus veya tuba uterinada tümör mevcuttur. Periton sıvısında malign hücre yoktur.
	IIB	Diğer pelvik organlara yayılım vardır. Periton sıvısında malign hücre yoktur.
	IIC	IIA veya IIB ye ek olarak periton sıvısında malign hücre saptanmıştır.
III	Tümörün pelvis dışında peritoneal metastazı vardır.	
	IIIA	Peritoneal metastaz mikroskopik düzeydedir.
	IIIB	Peritoneal metastaz iki cm den küçüktür.
	IIIC	Peritoneal metastaz iki cm den büyüktür veya lenf nodu metastazı vardır.
IV	Periton dışında uzak organ metastazı vardır.	

Tablo 1: Over kanserinde FIGO evreleme sistemi

Over kanserinde prognozun en güçlü belirleyicisi olan bağımsız prognostik faktör ‘evre’ dir. Evrelemede cerrahi ve patolojik bulgular göz önüne alınır. Evre I hastaların çoğu müsinöz ve berrak hücreli karsinomlardır. Her iki histolojik tipte de olguların yaklaşık yarısı Evre I de tanı alır. Endometrioid karsinomların %43’ü, seröz karsinomların %16’sı tanı sırasında Evre I’de dir (19). Over kanserlerinin %10’u Evre II dedir. Over karsinomu en sık evre III olarak karşımıza çıkar (%51). Olguların %13’ü evre IV’tür. Evre IV hastalarda karaciğer ve plevra en sık metastaz yeridir. Kerr ve ark., serilerinde Evre IV hastaların %15 inde tanı sırasında pulmoner metastaz olduğunu rapor etmiştir (75).

Grade

Histolojik grade’in ovarian seröz karsinomlarda önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (72). Ancak tüm dünyada kullanılan ortak bir gradeleme

sistemi yoktur. Kullanılmakta olan sistemler yapısal patern, nükleer atipi, mitotik indeks ve bunların kombinasyonlarını değerlendirmeye dayanmaktadır (20). Shimizu-Silverberg gradeleme sisteminde; baskın olan büyüme paterni, sitolojik atipi, 10 büyük büyütme alanındaki mitotik figürlerin sayısı değerlendirilerek puanlar verilir ve bu puanlar toplanarak grade belirlenir. FIGO gradeleme sisteminde ise yapısal patern esastır. Solid alanların glandüler ve papiller alanlara oranına bakılır. Bu oran %5 ten az ise tümör grade I, %5-50 ise grade II, %50 ve daha fazla ise grade III olarak değerlendirilir (77). Bunların dışında WHO gradeleme sistemi, Baak sistemi, Bichel / Jacobsen sistemi ovarian karsinomlarda kullanılmak üzere öne sürülmüştür. Son yıllarda karışıklığı azaltmak ve patoloğlar arasındaki uyumu arttırmak amacıyla ikili gradeleme sistemi kullanma eğilimi ortaya çıkmıştır (78). Malpica ve ark., çalışmalarında seröz karsinomlarda M.D Anderson ikili gradeleme sisteminin kullanılmasını önermişler, üçlü sistemler ile bu sistemin uyumlu olduğunu, sağ kalım oranları ile korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (78). Bu sisteme göre tümör hücrelerinde nükleer atipi hafif veya orta derecede ise grade I, belirgin ise grade II olarak değerlendirilmektedir. Sonuçta ovarian karsinomlarda gradelemede patoloğların arasında uyumluluğun sağlanması için ek çalışmalar gerekmektedir.

p53

p53 tümör supresör bir gen olup 17. kromozomun kısa kolunun 13.1 kodonunda yerleşir. İlk kez Lane ve Crowford tarafından nükleer bir fosfoprotein olarak tanımlanmıştır. p53 geninde mutasyonlar ise ilk kez 1989 yılında Baker ve ark., tarafından rapor edilmiştir (79).

p53, oluşan DNA hasarına verilen yanıtta hücre siklusunda kontrol noktasında görevlidir. Hücresel korunmada önemli rolü nedeniyle p53 mutasyonu insan kanserlerinde görülen en sık genetik değişikliktir. Son yıllarda p53 geniş araştırmaların konusu olmuştur. Tümör supresör gen olmasının yanı sıra p53 farklı genlerde transkripsiyonu aktive eden multifonksiyonel proteinler kodlar. Bu genler hücre siklus arresti veya DNA tamir genleri ve apoptozisi düzenleyen genlerdir. p53, siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan DNA sentezini durduran, DNA hasarına hücre siklusunun duraklatılması yanıtını verdiren p21 transkripsiyonunu indükler (80). Ek olarak p53 ün transkripsiyondan bağımsız fonksiyonları da vardır (81).

Çok sayıda farklı siklinler, siklin bağımlı kinazlar ve onların inhibitörleri hücre siklusu kontrolünde önemli rol oynar. p53 mutasyonlarının çok çeşitli olması, farklı ekzonlarda görülebilmesi nedeniyle aynı tip mutasyonların saptanması o tümörün klonalitesinin kanıtı olarak kabul edilir. Mutasyon analizleri ovarian karsinomların monoklonal orijinli olduğunu göstermiştir (57,82).

İnsanlarda görülen tümörlerin yaklaşık yarısında p53, mutasyon ile inaktive olmuş şekilde bulunur (79). p53, çeşitli viral proteinler (HPV E6 proteini) ile de inaktive olabilir (83). Bununla birlikte p53 ün büyümeyi baskılayan etkisi ve proapoptotik aktivitesi stres altında olmayan hücreye zarar verebilir. Bu hücrelerde p53 seviyesinin sıkı kontrol altında bulundurulması gereklidir. Bu görevi MDM2 (Mouse double minute 2, HDM2) geni üstlenir. MDM2 feedback mekanizması ile p53 üzerine negatif regülatör etki yapar (84). Wild tip p53'ün yarı ömrü kısadır (20 dakika) ve hücrede çok düşük seviyelerde bulunur (85). Karsinojenlere bağlı DNA hasarı, telomer erozyonu, anormal proliferatif sinyaller, hipoksi, adezyon ve sağ kalım sinyallerinin kaybı gibi birçok stres faktörü MDM2 yi inhibe eder ve p53 aktive olur. Stabilize p53 proteininin seviyesi artarak nükleus içinde birikir. Böylece immünohistokimyasal olarak saptanabilir hale gelir. Aktive p53 proteini, hücre siklusu arresti veya apoptozis ile sonuçlanan bir dizi olayı başlatabilir. Aktive p53 ün kaybı veya fonksiyonunu kaybetmesi hücrenin genetik hasarı ile birlikte

kontROLSÜZ replikasyonuna neden olabilir. Bu diğER protoonkogen veya tümör supresör genlere zarar vermiş ise tümör gelişimi söz konusu olabilir (86).

p53'ün etyolojik, diagnostik prognostik ve terapötik önemini araştırmak amaçlı birçok çalışma planlanmıştır. p53 mutasyonu, kolorektal kanserler, küçük hücreli akciğER karsinomunda sıktır. Ancak nöroblastom, testis teratokarsinomu, akut lenfoid lösemi gibi tümörlerde gösterilememiştir (87).

Epitelyal over tümörlerinde değışEN oranlarda p53 ekspresyonu rapor edilmiştir. Kmet ve ark., çalışmalarında ovarian karsinomlarda ortalama %51 olguda p53 overekspresyonu olduğunu belirtmişlerdir. FIGO'ya göre evre I ve II olgularda %39, evre III ve IV tümörlerde %55 p53 overekspresyonu mevcuttur. Karsinomun histolojik tipine göre bakıldığında overekspresyon müsinöz karsinomda %29 ile en düşük görünmektedir. En yüksek ekspresyon ise %61 ile andiferansiye karsinom ve %56 ile seröz karsinomlardadır (57). Borderline tümörlerde ortalama p53 ekspresyonu seröz tümörlerde %18, müsinöz tümörlerde %11 dir. Genel olarak overin tüm borderline tümörlerinde %17 p53 ekspresyonu olduğu rapor edilmiştir. Benign tümörlerde ise %7 p53 ekspresyonu vardır. Bu sonuçların immünhistokimyasal teknik, kullanılan antikor tipi, çalışmanın “cut-off” değeri ile değıştiğı belirtilmektedir (57). p53 mutasyonunu saptamada genellikle PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ve SSCP (single strand conformation polimorfizm) kombinasyonu kullanılmaktadır. Literatürde PCR ile ovarian karsinomlarda %45 p53 mutasyonu saptanmıştır (59). İmmünhistokimyasal yöntemde kullanılan p53 antikorı DO-7 veya Ab-1801 klonu ise mutasyonların yanı sıra overekspresyonda da pozitivite saptanmaktadır. Bu nedenle immünhistokimyasal olarak elde edilen p53 pozitivitesi (%51), PCR ile elde edilen mutasyon yüzdesinden (%45) daha yüksektir. Aradaki fark mutasyon olmadan p53 proteinin arttığı durumlardan (örn. aktive olmuş DNA tamir proçesi) kaynaklanmaktadır. Mutasyonların %86'sı tek tabanlı yer değıştirmedir (missense, nonsense, silent mutasyonlar). %9 delesyon, %4 insersiyon söz konusudur. Seröz karsinomlarda %51, müsinöz karsinomlarda %30 oranında p53 mutasyonu mevcuttur. Karsinomlardan farklı olarak borderline seröz tümörlerde %1, borderline müsinöz tümörlerde %9 oranında p53 mutasyonu olduğu belirtilmektedir. Benign tümörlerde ise genel olarak %1 olguda p53 mutasyonu mevcuttur (57).

Bcl-2

Bcl-2 geni 18. kromozomda yerleşen bir proto-onkogendir. Bcl-2 gen ürünü yine bcl-2 proteini olarak adlandırılan integral membran proteindir ve mitokondrilerin dış membranında, endoplazmik retikulum ve nükleer membranda yerleşir. Bcl-2 geni programlı hücre ölümünde (apoptozis) önemli rol oynar (48).

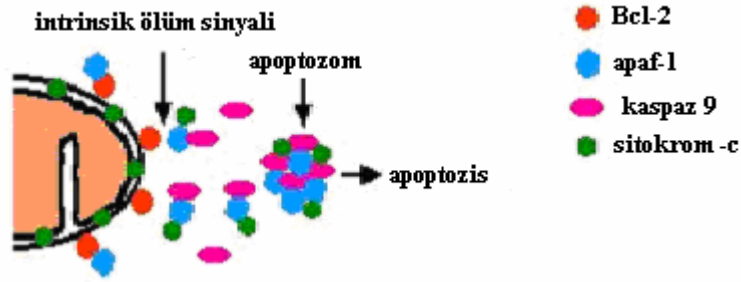
Apoptozis ilk kez 1842 yılında Vogt tarafından ortaya atılmıştır. Yüz yıl kadar sonra Kerr ve ark., apoptozisin önemini vurgulamıştır. Apoptozis hücreye hasar veren ajanlar nedeniyle tetiklenebileceği gibi programlı hücre ölümü ile de ortaya çıkabilir. Hasar verici ajanlar mekanik hasar ve toksik kimyasallardır. Viral enfeksiyon sonucu hasar gören hücrenin ortadan kaldırılması sırasında sitotoksik T lenfositler hücrede apoptozisi indükler. Ayrıca immünsistem apoptozis indükleyerek lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklara neden olabilir. DNA'sı hasar gören hücreler p53 tarafından apoptozise yönlendirilir (83). Kanseroz hücrelerde bazı kemoterapötik ajanlar ve radyoterapi etkisi ile apoptozise itilebilir. Programlı hücre ölümü bazı fizyolojik olaylarda gereklidir. Örneğin parmakların oluşması için aradaki dokunun apoptozise gitmesine bağlıdır (48). Apoptozis menstruasyonda da rol oynar. Beyinde organize sinapsların sağlanabilmesi bazı nöronların apoptozise gitmesi gereklidir. Apoptoziste inhibe edici ve indükleyici faktörlerin dengesi gereklidir. Yaşamı sürdürme yönündeki faktörler nöronların büyüme faktörleri ve lenfositlerin mitotik faktörü olan IL2 dir. Artmış oksijen radikalleri, DNA hasarı (UV, x-ray, KT), tersiyer patern oluşturmamayan proteinlerin artışı, apoptozisi indükleyen moleküllerin hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanması (TNF-alfa, TNF beta (lenfotoksin), fas ligand) ise hücrenin ölümü yönündeki faktörlerdir (88).

Apoptozis üç mekanizma ile ortaya çıkar.

- 1- İntrinsik mekanizma (bcl-2 rol alır)
- 2- Eksitrinsik mekanizma
- 3- Oksijen radikalleri ile olan mekanizma

İntrinsik mekanizma: Hücre mitokondrisinin dış membranında yerleşen bcl-2, apaf-1'e (apoptotik proteaz aktive edici faktör-1) bağlı halde bulunur. İntrinsik sinyal ile bcl-2, apaf-1'den ayrılır ve bax proteini mitokondrial membrana penetre olur böylece sitokrom-c ortaya çıkar. Sitokrom c ve apaf-1, kaspaz 9 molekülüne bağlanır. 'Sitokrom-c - apaf-1 - kaspaz 9' kompleksi oluşur. Bu

komplekse apoptozom denir. Bu sitoplazmada birikir. Diğer kaspazlar aktive olur ve proteolitik aktivite ortaya çıkar sonuçta apoptozis gerçekleşir (89).



Şekil 1: İntrinsik mekanizma

Bcl-2 gen ailesi iki gruptan oluşur. Apoptozisi inhibe eden grupta bcl-2, bcl-xl ve mcl-1 vardır. Apoptozisi tetikleyen grupta ise bax, bcl-xs ve bad genleri bulunur (89).

Apoptozis inhibisyonu karsinogenezde görülen mekanizmalardan biridir. Bazı virüsler kanser gelişiminde apoptozisi etkileyerek rol oynarlar. Örneğin Human papilloma virus (HPV) E6 proteini oluşturur ve apoptozisin tetikleyicisi olan p53'ü inhibe ederek servikal kansere neden olur. EBV, bcl-2 ye benzer bir protein oluşturur. Ayrıca hücreyi bcl-2 oluşturmaya zorlayan başka proteinleri kodlar. Böylece hücre apoptozise gitmez. Bazı kanser hücreleri virüsler olmadan apoptozise direnç kazanır. Bazı B hücreli lenfomalarda bcl-2 nin yüksek seviyeleri apoptotik yolu bloke eder. Apoptozis inhibisyonu saptanan başka bir neoplazm malign melanomdur. Melanomda kanserli hücrede apaf-1'in fonksiyon görmediği gösterilmiştir. Bazı kanser hücrelerinde (örn. akciğer ve kolon karsinomları) fas-L ye bağlanan "decoy" proteini seviyeleri artar ve fas-L, fas reseptörüne bağlanamaz. Bu da sitotoksik T hücrelerinin kanserli hücreyi apoptozise götürmesine engel olur.

Bcl-2 geninin B hücreli lenfomalarda translokasyona uğradığı bilinmektedir. Neoplastik B hücrelerinde 18. kromozomun bcl-2 genini içeren parçası, 14. kromozomun antikor ağır zincir çoğaltıcı gen lokusunu içeren bölümü ile resiprokal translokasyona uğrar. Böylece bcl-2 geni, ağır zincir transkripsiyonunun arttırılmasını sağlayan gen lokusu ile komşu olur ve bcl-2'nin transkripsiyonu artar. Bu transkripsiyon artırıcı lokus antikor sentezleme amacıyla B lenfositlerde oldukça aktiftir. Normalde B lenfositler birkaç gün içinde apoptozise giderler. Ancak bcl-2 proteininin yüksek seviyeleri hücrenin ölümünü engeller. Bcl-2 proteini olayı yürüten kaspazların aktivasyonunu durdurarak apoptozisi suprese eder. Antikor gen

lokusları protoonkogen translokasyonları açısından tehlikeli bölgelerdir. Benzer bir olay c-myc protoonkogeni için söz konusudur. Bu protoonkogenin antikor ağır zincir transkripsiyon bölgesine yakın bir alana translokasyonu sonucu neoplastik B hücrelerinden oluşan Burkitt's lenfoma ortaya çıkar (48).

Geisler ve ark., over karsinomlarında bcl-2'nin %9,7 olguda sitoplazmik pozitivite gösterdiğini rapor etmiştir (90). Ayrıca %19-33 arasında değişen bcl-2 pozitiviteleri bildirildiği belirtilmektedir. Henriksen çalışmasında normal over dokusunda saptanan güçlü epitelyal bcl-2 boyanmasının benign, borderline ve malign epitelyal over tümörlerinde azaldığını bildirmiş, malign olgularda yüksek bcl-2 ekspresyonunun artmış sağ kalım ile korele olduğunu belirtmiştir (91). Mano ve ark., çalışmalarında evre I over karsinomu olgularında %25, evre II olgularda %44 bcl-2 pozitivitesi rapor etmiş, bcl-2 ekspresyon artışının seröz ve endometrioid over karsinomlarında kemoterapiye yanıtı azalttığını ileri sürmüştür (92).

Skirnosdottir ve ark., malign epitelyal over tümörlerinde bcl-2 ve p53 ekspresyonu ile prognoz arasındaki ilişkiyi araştırmış, p53 (-) ve bcl-2 (+) olan olgularda en iyi prognozun bulunduğunu bildirmiştir (93).

nm23

nm23, insanda 17. kromozomun uzun kolunun 21.3 kodonunda yerleşir. İlk kez 1988 yılında Steeg ve ark., tarafından nükleozid difosfat (NDP) kinaz proteinini kodlayan, metastaz supresör gen olarak tanımlanmıştır. Steeg, çalışmasında melanoma hücre kültürlerinde metastaz potansiyeli yüksek beş hücre serisinde, metastaz potansiyeli düşük iki hücre serisine göre nm23 mRNA seviyesinin belirgin olarak düşük olduğunu belirtmiştir (94). Rosengard, 1989'da mRNA seviyelerinin yanı sıra proteinlerinin de benzer şekilde düşük olduğunu rapor etmiştir (9). Sonraki yıllarda çalışmalar nm23'ün etki mekanizmasını netleştirmeye yoğunlaşmıştır.

nm23-H1 ve H2'nin gen ürünleri NDP kinaz A ve B dir. NDP kinaz, nükleozit trifosfatın (NTP) terminal ucundaki fosfatı NDP'ye aktarır, böylece pürin ve primidinlerden bağımsız olarak NDP-NTP dengesini sağlar. Son yıllarda nm23'ün NDP kinaz aktivitesi dışında da fonksiyonları olduğu gösterilmiştir. Buna göre nm23 sinyal transdüksiyonunda, hücre gelişmesi ve diferansiasyonunda, gen ekspresyonunda görev almaktadır (96).

nm23-H1'in metastazı suprese ettiği bilinmektedir. Ayrıca nm23-H1 proteininin hücresel olaylarda farklı fonksiyonları vardır. Bunlar farklı proteinlerle

(Tiam1, GAPDH, telomer, EBV) interaksiyon, DNA transaktivasyonu, DNA nükleaz aktivitesi, serin histidin protein kinaz aktivitesidir (97).

nm23-H2 ise DNA'nın yapısal elemanlarını tanıma ve değiştirme kabiliyeti ile farklı genlerin transkripsiyonunu düzenler (96). nm23-H2 daha çok hücre proliferasyonunda görev almaktadır.

Yoğun çalışmalara rağmen nm23'ün metastaz supresyonu etki mekanizması net olarak ortaya konulamamıştır. İn vitro şartlarda nm23 ile muamele edilen tümör hücrelerinin migrasyon yapma özelliği dolayısı ile metastaz kabiliyeti azalmaktadır (98). Bunun nedeninin nm23'ün yeni bazal membran oluşumuna yol açması olduğunu savunanlar olmuştur (99).

Meme, mide, over, serviks kanserleri, hepatosellüler karsinom, ve malign melanomda azalmış nm23 ekspresyonunun sağ kalım, lenf nodu metastazı varlığı, az diferansiasyon gibi özelliklere bakılarak öngörülen artmış metastatik potansiyel ile korele olduğu belirtilmiştir (100). Öngörülenin tersine bazı kanser tiplerinde ise böyle bir ilişki olmadığı veya tam tersi bir bağlantı olduğu bildirilmektedir (101). Heimann, meme kanserlerinde düşük nm23 ekspresyonunun kısa süreli sağ kalım, yüksek metastatik potansiyel, göstergesi olabilecek yüksek mikrodamar dansitesi ile korele olduğunu belirtmiştir (102). Iizuka ve ark., çalışmalarında nm23'ün tümörün kemoterapiye yanıtında etkili olduğunu rapor etmiştir (103). Chang ve ark., nm23 ekspresyonunun nöroblastom olgularında agresif seyir göstergesi olduğunu, bu olgularda nm23 mutasyonu bulunduğunu bildirmiştir (104).

Jinekolojik tümörlerde nm23 ün rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Over karsinomunda, benign ve borderline over tümörlerine ve normal over dokusuna göre daha yüksek nm23 ekspresyonunun bulunduğu rapor edilmiştir (105). Lenf nodu metastazı olan olgularda da, olmayanlara göre nm23 ekspresyonunun daha düşük olduğu bulunmuştur (106). Scambia, ileri evre over karsinomlarında nm23 ekspresyonunun sağ kalımı ve kemoterapiye cevabı olumlu yönde etkilediğini rapor etmiştir (107).

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgular: Bu çalışmaya 2000 ve 2004 yılları arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde tanı alan 71 seröz, 47 müsinöz over tümörü dahil edildi. Tümörler malign, borderline ve benign olarak gruplandı. Karsinom olguları yaş, tümör boyutu, tümör evresi, grade, histopatolojik özellikler (yapısal patern, mitoz sayısı, nükleer pleomorfizm), omentum tutulumu, periton sıvısında malign hücre varlığı açısından değerlendirildi.

Tümör gradelemesinde Shimizu-Silverberg sistemi kullanıldı. Bu gradeleme sistemine göre; baskın olan büyüme paterni glandüler ise 1 puan, papiller ise 2 puan, solid ise 3 puan verildi. Sitolojik atipinin hafif, orta derecede veya belirgin olmasına göre sırası ile 1,2 ve 3 puan verildi. Mitotik figürler 10 büyük büyütme alanında 9 veya daha az ise 1 puan, 10-24 arasında ise 2 puan, 25 veya daha fazla ise 3 puan verildi. Bu puanlar toplandığında sonuç 3-5 arasında ise tümör grade I olarak değerlendirildi. 6,7 puan grade II, 8,9 puan ise grade III olarak rapor edildi. Evreleme FIGO'ya göre yapıldı. Benign ve borderline tümörlerde olguların yaşı ve tümör boyutu belirlendi.

İmmünohistokimyasal teknik: Tümör örneklerinden morfolojiyi en iyi yansıtan parafin blok seçilerek 5 µm kalınlığında kesitler hazırlandı.

- 1- Kesitler 60° C de 15 dk etüvde bekletildi.
- 2- %100 ksilende ve %100'lük alkol içinde bekletilerek deparafinizasyon yapıldı.
- 3- Distile su ile 30 dk yıkanarak rehidratasyon sağlandı.
- 4- 10-15 dk H₂O₂ ile inkübasyon ile endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi.
- 5- İki kez suda yıkandıktan sonra kurutuldu.
- 6- Preparatlar, sitrat tampon (PBS) içinde 100 C etüvde 1 dk bekletildi.
- 7- Soğutulduktan sonra 5 dk tris tamponlu salin içinde yıkandı
- 8- Kesitler primer monoklonal antikor ile muamele edildi. p53 için Ab-5, klon DO-7 (Neomarkers), nm23 için Ab-1 (Neomarkers), bcl-2 için bcl-2α Ab-1, klon 100/D5 (Neomarkers) kullanıldı.
- 9- Kesitler yıkandıktan sonra biyotinillenmiş keçi antipolivalen konjugatı içinde 10 dk inkübe edildi.
- 10- Bu işlem streptavidin-peroksidaz kompleksi ile 10 dk tekrarlandı.
- 11- Kesitler kurutularak kromojen uygulandı.

12- Distile su ile durulandı ve Mayer hematoksilen ile kontrast boyanma sağlandı.

13- Musluk suyunda yıkandı ve %1 amonyakta hematoksilen rengi açıldı.

14- Kesitler musluk suyunda yıkandıktan ve kurulandıktan sonra gliserol ile kapama yapıldı

Pozitif kontrol olarak p53 için larinks skuamöz hücreli karsinomu, nm23 için kolon adenokarsinomu, bcl-2 için tonsilla palatina kullanıldı

Skorlama: İmmünohistokimyasal değerlendirmede tümör hücrelerinde p53 için nükleer, nm23 için sitoplazmik, bcl-2 için sitoplazmik boyanma ve sitoplazmik membran boyanması dikkate alındı. Tümör hücrelerinde %1 den fazla boyanma olması pozitif olarak kabul edildi. Tümör hücrelerinde boyanma %1-10 arasında ise (+), %10-50 arasında ise (++), %50 den fazla ise (+++) olarak skorlandı.

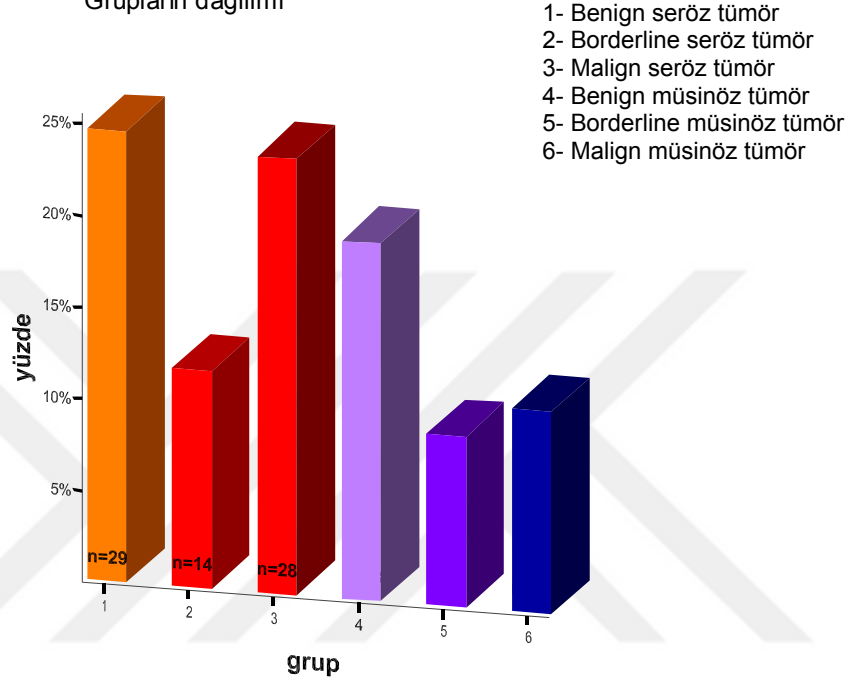
İstatistiksel çalışma: İstatistiksel çalışmada elde edilen veriler kodlanarak “SPSS for Windows 12.0” ortamında bilgisayara kaydedildi. Ölçümler belirlenirken değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (mean, minimum, maksimum) olarak verildi. Çapraz tablolarda “ki-kare” ve “Fisher’s exact test”; 6 farklı tümör grubundaki olguların yaş ortalamaları “ANOVA”; p53, nm23, bcl-2, tümör boyutu “Kruskal Wallis” testi ile; malign tümörlerde (grup 1 ve 2) grade ve evre “Mann Whitney U” testi ile değerlendirildi. “ANOVA” ve “Kruskal Wallis” testleri sonrası fark bulunduğu durumlarda farkın hangi gruptan kaynaklandığı “Post hoc” çoklu karşılaştırma testleri ile araştırıldı. p53, bcl-2 ve nm23 arasındaki korelasyon Spearman’s korelasyon testi ile belirlendi. Bütün testlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 118 olgunun 71'i seröz , 47'si müsinöz tümördür. Seröz tümörlerin 29'u benign, 14'ü borderline, 28'i malign gruptadır. Müsinöz tümörlerin ise 23'ü benign, 11'i borderline ve 13'ü malign olarak değerlendirilmiştir (grafik 1).

grafik 1

Grupların dağılımı



SERÖZ TÜMÖRLER

Seröz tümörlerde klinik ve histolojik parametreler

Seröz tümörlerde olguların yaşları 20 ile 77 arasında olup yaş ortalaması seröz karsinomlarda 58,6 iken, benign seröz tümörlerde 50,3 ve borderline seröz tümörlerde 48,0 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olmadığı görülmüştür.

Seröz karsinomlarda tümör boyutu, ortalama 10,2 cm dir. Benign ve borderline seröz gruplarda tümör boyutu ortalamaları sırası ile 17,2 ve 15,0 cm dir. Borderline seröz tümörlerin malign ve benign tümörlere göre daha büyük olduğu görülmüştür ancak gruplar arasındaki fark

Tablo I		n	%
Evre	I	3	10,7
	II	3	10,7
	III	11	39,3
	IV	11	39,3
Grade	I	9	32,1
	II	12	42,9
	III	7	25,0
Total		28	100,0

istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Olguların 3/4'ü ileri evredir. Yaklaşık 2/3'ünün grade II ve III olduğu belirlenmiştir. Malign seröz tümörlerin evreye ve histolojik grade'e göre dağılımı tablo I de görülmektedir.

Malign seröz tümörlerde olguların %32,1'inin glandüler, %42,9'unun papiller ve %25,0'inin solid paterni olduğu görülmüştür. Nükleer pleomorfizm, %14,3 hafif, %39,3 orta derecede ve %46,4 belirgindir. Tümör hücrelerinde 10 büyük büyütme alanındaki mitoz sayısına bakıldığında 28 olgunun 10'unda (%35,7) 9 veya daha az, 10 olguda 10-24 arasında ve 8 olguda (%28,6) 25 veya daha fazla mitoz saptanmıştır (Tablo II).

Tablo II		n	%
Tümör gelişim paterni	glandüler	9	32,1
	papiller	12	42,9
	solid	7	25,0
Pleomorfizm	hafif	4	14,3
	orta derecede	13	46,4
	belirgin	11	39,3
Mitoz sayısı (10 BBA)	≤9	10	35,7
	10-24	10	35,7
	≥25	8	28,6
Total		28	100,0

Seröz karsinom olgularının %82,1'inde tümör bilateralidir. Yirmisekiz olgunun 22'sinde (%78,6) operasyon sırasında omentum metastazı bulunduğu saptanmıştır. Altı olguda (%21,4) ise omentumda tümör yoktur.

Tablo III		n	%
Bilateralite	unilateral	5	17,9
	bilateral	23	82,1
Omentum tutulumu	-	6	21,4
	+	22	78,6
Periton sıvısında malign hücre	-	3	10,7
	+	25	89,3
Total		28	100,0

Malign seröz tümörlerin 25'inde (%89,3) tanı sırasında periton sıvısında malign hücre bulunmaktadır. Üç olguda (%10,7) ise periton sıvısında malign hücre saptanmamıştır (Tablo III).

Seröz tümörlerde immünohistokimyasal bulgular

p53: İmmünohistokimyasal çalışma sonuçlarına göre, benign ve borderline seröz tümörlerin hiçbirinde p53 ekspresyonu saptanmamıştır. Seröz karsinomlarda olguların %42,9'unda p53 pozitivitesi mevcuttur. Bunların %35,7'sinde (+), %3,6'sında (++), %3,6'sında (+++) boyanma izlenmiştir (Tablo IV). Seröz karsinomlarda p53 ekspresyonu anlamlı derecede farklıdır (p:0,000).

Tablo IV: Seröz tümörlerde p53 ekspresyonu

		p53				Total
		-	+	++	+++	
Seröz karsinom	n	16	10	1	1	28
	%	57,1	35,7	3,6	3,6	100,0
Borderline seröz tümör	n	14	0	0	0	14
	%	100,0	,0	,0	,0	100,0
Benign seröz tümör	n	29	0	0	0	29
	%	100,0	,0	,0	,0	100,0

Seröz tümörlerde p53 ekspresyonu ile klinik ve histolojik parametrelerin karşılaştırılması

Seröz karsinomlarda evre ile p53 ekspresyonu karşılaştırıldığında, evre I üç olgunun hiçbirinde p53 ekspresyonu olmadığı görülmüştür. Evre II olgularda %33,3 (1 olgu), evre III olgularda %45,5 (5 olgu), evre IV olgularda %54,5 (6 olgu) p53 ekspresyonu saptanmıştır. Malign seröz tümörlerde farklı evrelerdeki olguların p53 ekspresyonun anlamlı derecede farklı olmadığı bulunmuştur (p:0,765).

Seröz karsinomlarda olgular erken ve ileri evre olarak iki grup halinde ele alındığında, erken evre olguların %7,1'i, ileri evre olguların ise %44'ü p53 pozitivitesi göstermektedir. p53 ekspresyonunun erken ve ileri evre olgularda istatistiksel olarak farklı olduğu bulunmuştur (p:0,031).

Tablo V: Seröz karsinom olgularında evre ile p53 ekspresyonunun karşılaştırması

			Evre				Total
			I	II	III	IV	
p53	-	n	3	2	6	5	16
		%	100,0	66,7	54,5	45,5	100,0
	+	n	0	1	4	5	10
		%	,0	33,3	36,5	45,5	100,0
	++	n	0	0	1	0	1
		%	,0	,0	9,0	,0	100,0
	+++	n	0	0	0	1	1
		%	,0	,0	,0	9,0	100,0
Total		n	3	3	11	11	28
		%	10,7	10,7	39,3	39,3	100,0

Seröz karsinomlarda p53 ekspresyonu ile histolojik grade karşılaştırıldığında, p53 (+) olan olguların ikisinin (%20) grade I, yedisinin (%70) grade II ve birinin (%10) grade III olduğu görülmüştür. p53 ekspresyonu (++) olan tek olgu grade II iken, (+++) immünreaksiyon veren olgu ise grade I'dir. (Tablo VI). p53 ekspresyonu ve grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p: 0,169).

Tablo VI: Seröz karsinom olgularında p53 ekspresyonu ile histolojik grade'in karşılaştırılması

			Grade			Total
			I	II	III	
p53	-	n	6	5	5	16
		%	37,5	31,3	31,3	100,0
	+	n	2	7	1	10
		%	20,0	70,0	10,0	100,0
	++	n	0	0	1	1
		%	,0	,0	100,0	100,0
	+++	n	1	0	0	1
		%	100,0	,0	,0	100,0
Total		n	9	12	7	28
		%	32,1	42,9	25,0	100,0

Seröz karsinomda 28 olgunun 23'ünün bilateral olduğu, bu olguların 10'unda (%43,5) p53 ekspresyonu olduğu saptanmıştır. Yirmiki olguda (%78,6) omentum tutulumu mevcuttur ve bu olguların 10'unda (%45,5) p53 pozitivitesi izlenmiştir. Periton sıvısında malign hücre saptanan 25 olgunun 11'inde (%44) p53 ekspresyonu saptanmıştır (Tablo VII). İstatistiksel çalışmalarda p53 ekspresyonu ile bilateralite, omentum tutulumu veya periton sıvısında malign hücre varlığı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Tablo VII: Seröz karsinomda bilateralite, omentum tutulumu ve periton sıvısında malign hücre varlığı ile p53 ekspresyonunun karşılaştırılması

			Bilateralite		Omentum tutulumu		Periton sıvısında malign hücre		Total
			unilateral	bilateral	-	+	-	+	
p53	-	n	3	13	4	12	2	14	16
		%	60,0	56,5	66,7	54,6	66,7	56,0	57,1
	+	n	2	8	2	8	1	9	10
		%	40,0	34,7	33,3	36,4	33,3	36,0	35,7
	++	n	0	1	0	1	0	1	1
		%	,0	4,4	,0	4,5	,0	4,0	3,6
	+++	n	0	1	0	1	0	1	1
		%	,0	4,4	,0	4,5	,0	4,0	3,6
Total		n	5	23	6	22	3	25	28
		%	17,9	82,1	21,4	78,6	10,7	89,3	100

Malign seröz tümörlerde p53 ekspresyon yaygınlığına göre belirlenen gruplarda pleomorfizm, mitotik aktivite ve tümör gelişim paterninin istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olmadığı görülmüştür.

Benign veya borderline seröz tümörlerde p53 ekspresyonu izlenmemiştir. Yapılan istatistiksel çalışmalarda benign, borderline ve malign seröz tümörlerde p53 ekspresyonuna göre oluşturulan grupların yaş veya tümör boyutu ortalamalarının istatistiksel olarak farklı olmadığı saptanmıştır (p:0,413 ve 0,674).

Bcl-2: Grupların bcl-2 ekspresyon sonuçları değerlendirildiğinde seröz karsinomların %25'inde, borderline tümörlerin %35,7 ve benign tümörlerin %17,2'sinde bcl-2 pozitivitesi izlenmiştir. Bcl-2 ekspresyonu (++) veya (+++) olan olgu yoktur. Gruplar arasında bcl-2 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmamıştır (Tablo VIII).

Tablo VIII: Seröz tümörlerde bcl-2 ekspresyonu

		Bcl-2		Total
		-	+	
Seröz karsinom	n	21	7	28
	%	75,0	25,0	100,0
Borderline seröz tümör	n	9	5	14
	%	64,3	35,7	100,0
Benign seröz tümör	n	24	5	29
	%	82,8	17,2	100,0

Seröz tümörlerde bcl-2 ekspresyonu ile klinik ve histolojik parametrelerin karşılaştırılması

Seröz karsinomlarda bcl-2 pozitivitesi gösteren 7 olgunun 5'i (%71,4) evre IV'tür. Diğer iki olgu evre I ve II dir (Tablo IX). Bcl-2 pozitif ve negatif olguların evreye göre dağılımının anlamlı derecede farklı olmadığı saptanmıştır (p:0,168).

Tablo IX: Seröz karsinomda evre ile bcl-2 ekspresyonunun karşılaştırılması

			Evre				Total
			I	II	III	IV	
Bcl-2	-	n	3	2	10	6	21
		%	14,3	9,5	47,6	28,6	100,0
	+	n	0	1	1	5	7
		%	,0	14,3	14,3	71,4	100,0
Total		n	3	3	11	11	28
		%	10,7	10,7	39,3	39,3	100,0

Malign seröz tümörlerin grade'e göre dağılımına bakıldığında grade I dokuz olgunun üçünde, grade II 12 olgunun dördünde bcl-2 ekspresyonu izlenmiştir. Grade III olarak değerlendirilen 7 olgunun hiçbirinin bcl-2 ile boyanmadığı görülmüştür. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,211).

Tablo X: Malign seröz tümörlerde grade ve bcl-2 ekspresyonunun karşılaştırılması

			Grade			Total
			I	II	III	
Bcl-2	-	n	6	8	7	21
		%	28,6	38,1	33,3	100,0
	+	n	3	4	0	7
		%	42,9	57,1	,0	100,0
Total		n	9	12	7	28
		%	32,1	42,9	25,0	100,0

Seröz karsinomlarda bilateralite ile bcl-2 ekspresyonu karşılaştırıldığında, bilateral olan 23 olgunun altısında, unilateral beş olgunun ise sadece birinde bcl-2 ekspresyonu olduğu görülmüştür. İstatistiksel çalışmalarda bilateralite ile bcl-2 boyanma durumunun değişmediği saptanmıştır (p:0,776).

Seröz karsinomlarda bcl-2 pozitivitesi saptanan 7 olguda omentum tutulumu mevcuttur. Bcl-2 ile boyanma saptanmayan 21 olgunun 15'inde (%71,4) omentum tutulumu izlenmiştir. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (p:0,288).

Olgularda bcl-2 ekspresyonu bulunan 7 olgunun hepsinde periton sıvısında malign hücre saptanmıştır. Bcl-2 ekspresyonu olmayan 21 olgunun ise 18'inde (%85,7) periton sıvısında malign hücre mevcuttur. İstatistiksel çalışmalarda gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı belirlenmiştir (p:0,551).

Tablo XI: Seröz karsinomlarda bilateralite, omentum tutulumu ve periton sıvısında malign hücre varlığı ile bcl-2 ekspresyonunun karşılaştırılması

			Bilateralite		Omentum tutulumu		Periton sıvısında malign hücre		Total
			unilateral	bilateral	-	+	-	+	
Bcl-2	-	n	4	17	6	15	3	18	21
		%	80,0	73,9	100,0	68,2	100,0	72,0	75,0
	+	n	1	6	0	7	0	7	7
		%	20,0	26,1	,0	31,8	,0	28,0	25,0
Total		n	5	23	6	22	3	25	28
		%	17,9	82,1	21,4	78,6	10,7	89,3	100,0

Seröz karsinomlarda bcl-2 pozitif ve negatif gruplarda pleomorfizm, mitotik aktivite, tümör gelişim paterninin istatistiksel olarak farklı olmadığı saptanmıştır. Bcl-2 eksprese eden tümörlerin boyutlarının daha küçük olduğu görülse de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,061).

Benign ve borderline seröz tümörlerde bcl-2 negatif ve pozitif gruplar arasındaki yaş ve tümör boyutu ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

nm23: Benign seröz tümörlerde 29 olgunun 13'ünde (%44,8), borderline seröz tümörlerin %64,3'ünde ve seröz karsinomların %67,9'unda nm23 ekspresyonu mevcuttur (Tablo XII). İstatistiksel çalışmalarda seröz tümörlerde nm23 pozitivitesinin anlamlı derecede farklı olmadığı bulunmuştur. nm23 ekspresyonunun yaygınlığı değerlendirildiğinde ise borderline seröz tümörlerin nm23 ekspresyon yaygınlığının, benign tümörlerden anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,012). Malign seröz tümörlerin borderline veya benign

tümörlerden nm23 boyanma yaygınlığı açısından istatistiksel olarak farklı olmadığı görülmüştür.

Tablo XII: Seröz tümörlerde nm23 ekspresyonu

		nm23				Total
		-	+	++	+++	
Seröz karsinom	n	9	15	3	1	28
	%	32,1	53,6	10,7	3,6	100,0
Borderline seröz tümör	n	5	3	2	4	14
	%	35,7	21,4	14,3	28,6	100,0
Benign seröz tümör	n	16	10	1	2	29
	%	55,2	34,5	3,4	6,9	100,0

Seröz tümörlerde nm23 ekspresyonu ile klinik ve histolojik parametrelerin karşılaştırılması

Malign seröz tümörlerde evre I üç olgunun hepsinde (+) nm23 ekspresyonu saptanırken, evre II üç olguda nm23 ekspresyonu olmadığı görülmüştür. Evre III olguların %63,6'sında, evre IV olguların %81,8'inde nm23 ekspresyonu saptanmıştır (Tablo XIII). nm23 ile (-), (+), (++) , (+++) boyanma gösteren grupların evreye göre dağılımının istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır (p:0,116). nm23 boyanma sonuçları pozitif ve negatif olarak iki grup halinde değerlendirildiğinde ise nm23 (+) olguların ise %84,2'sinin, nm23 (-) olguların %66,6'sının ileri evre olduğu görülmüştür. nm23 (+) ve (-) grupların evreye göre dağılımlarında anlamlı derecede fark saptanmıştır (p:0,032).

Tablo XIII: Seröz karsinomda nm23 ekspresyonu ve evrenin karşılaştırılması

			Evre				Total
			I	II	III	IV	
nm23	-	n	0	3	4	2	9
		%	,0	33,3	44,4	22,2	100,0
	+	n	3	0	7	5	15
		%	20,0	,0	46,7	33,3	100,0
	++	n	0	0	0	3	3
		%	,0	,0	,0	100,0	100,0
	+++	n	0	0	0	1	1
		%	,0	,0	,0	100,0	100,0

Seröz karsinom olgularında (+) nm23 ekspresyonu olan 15 olgunun grade I, II ve III gruplarında eşit olarak dağıldığı görülmüştür. nm23 ile (++) boyanma gösteren üç olgunun ikisi grade II, biri ise grade III'tür. (+++) nm23 ekspresyonu olan tek olgunun ise grade I olduğu belirlenmiştir. nm23 ile boyanmayan 9 olgunun üçü grade I, beşi grade II ve bir tanesi grade III tür. Yapılan istatistiksel çalışmalarda gruplar arasında nm23 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,502).

Tablo XIV: Seröz karsinomda nm23 ekspresyonu ile grade'in karşılaştırılması

			Grade			
			I	II	III	Total
nm23	-	n	3	5	1	9
		%	33,3	55,6	11,1	100,0
	+	n	5	5	5	15
		%	33,3	33,3	33,3	100,0
	++	n	0	2	1	3
		%	,0	66,7	33,3	100,0
	+++	n	1	0	0	1
		%	100,0	,0	,0	100,0
Total		n	9	12	7	28
		%	32,1	42,9	25,0	100,0

Seröz karsinomda bilateral olguların %60,9'u, unilateral olguların tamamı nm23 ekspresyonu göstermektedir. Gruplar arasında nm23 ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olmadığı tespit edilmiştir.

Olguların %78,6'sında omentum tutulumu saptanmıştır. Bu olguların %87,3'ünde nm23 ekspresyonu mevcuttur. Omentum tutulumu olan ve olmayan olgular arasında nm23 ekspresyonunun anlamlı derecede farklı olmadığı saptanmıştır (p:0,226). Olgular nm23 ekspresyonu pozitif ve negatif olanlar şeklinde 2 grup olarak değerlendirildiğinde, nm23(+) olguların %89,5'inin, nm23(-) olguların ise %55,6'sının omentum tutulumu olduğu görülmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,041).

Olguların 25'inde periton sıvısında malign hücre saptanmıştır. Bu olguların %68'inde nm23 ekspresyonu izlenmiştir. Yapılan istatistiksel çalışmalarda gruplar arasında nm23 boyanması açısından fark olmadığı belirlenmiştir (p:0,904).

Tablo XV: Seröz karsinomda bilateralite, omentum tutulumu ve periton sıvısında malign hücre varlığı ile nm23 ekspresyonunun karşılaştırılması

			Bilateralite		Omentum tutulumu		Periton sıvısında malign hücre		Total
			unilateral	bilateral	-	+	-	+	
nm23	-	n	0	9	4	5	1	8	9
		%	,0	39,1	66,7	22,7	33,3	32,0	32,1
	+	n	4	11	2	13	2	13	15
		%	80,0	47,8	33,3	59,1	66,7	52,0	53,6
	++	n	1	2	0	3	0	3	3
		%	20,0	8,7	,0	13,7	,0	12,0	10,7
	+++	n	0	1	0	1	0	1	1
		%	,0	4,3	,0	4,5	,0	4,0	3,6
Total		n	5	23	6	22	3	25	28
		%	17,9	82,1	21,4	78,6	10,7	89,3	100,0

Seröz karsinomda pleomorfizm derecesi veya mitotik aktivite sıklığına göre belirlenen gruplarda nm23 ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olmadığı saptanmıştır. Tümör gelişim paterni ile nm23 ekspresyonu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Buna göre glandüler gelişim paternine sahip olgularda nm23 ekspresyonunun azaldığı, papiller ve solid paterne sahip tümörlerin ise nm23 (+) olma eğiliminde olduğu görülmüştür (p: 0,01).

Seröz karsinomlarda, borderline ve benign tümörlerde nm23 ile farklı boyanma gösteren gruplar arasında yaş ve tümör boyutu ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olmadığı görülmüştür.

Seröz tümörlerde p53, bcl-2 ve nm23 korelasyonu

Yirmisekiz malign seröz tümörün 19'unda (%67,9) nm23 ekspresyonu saptanmıştır. (+) nm23 ekspresyonu saptanan 15 olgunun 6'sında (%40,0) (+), birinde (%6,7) (++) ve birinde (%6,7) (+++) p53 ekspresyonu mevcuttur. nm23'ün (++) olduğu üç olgunun ise birinde p53 (+) olarak bulunmuştur. (+++) nm23 ekspresyonu olan bir seröz karsinom olgusu bulunmaktadır. Bu olguda p53 negatiftir. Seröz karsinom olguları arasında nm23 ve p53'ün aynı anda (++) veya (+++) eksprese olduğu olgu saptanmamıştır (Tablo XVI). Yapılan istatistiksel çalışmalarda ise seröz karsinomlarda p53 ile nm23 arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır (Spearman's korelasyon katsayısı $r:0,067$, $p:0,579$).

Tablo XVI: Seröz karsinomda p53 ve nm23 ekspresyonunun karşılaştırılması

			p53				Total
			-	+	++	+++	
nm23	-	n	6	3	0	0	9
		%	66,7	33,3	,0	,0	100,0
	+	n	7	6	1	1	15
		%	46,7	40,0	6,7	6,7	100,0
	++	n	2	1	0	0	3
		%	66,7	33,3	,0	,0	100,0
	+++	n	1	0	0	0	1
		%	100,0	,0	,0	,0	100,0
Total		n	16	10	1	1	28
		%	57,1	535,7	3,6	3,6	100,0

Seröz karsinomda 28 olgudan (+) p53 ekspresyonu olan 10 olgunun 7'sinde bcl-2 ekspresyonu izlenmiştir. p53 ile (++) ve (+++) immünreaksiyon saptanan 2 olguda bcl-2 negatif olarak bulunmuştur (Tablo XVII). Yapılan istatistiksel

çalışmada malign seröz tümörlerde p53 ile bcl-2 arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır (r:-0,035, p:0,860).

Tablo XVII: Seröz karsinomda bcl-2 ve p53 ekspresyonlarının karşılaştırılması

			p53				Total
			-	+	++	+++	
Bcl-2	-	n	12	7	1	1	21
		%	57,1	33,3	4,8	4,8	100,0
	+	n	4	3	0	0	7
		%	57,1	42,9	,0	,0	100,0
Total		n	16	10	1	1	28
		%	57,1	35,7	3,6	3,6	100,0

Seröz karsinomda bcl-2 ekspresyonu saptanan olguların %42,9'unda nm23 ile (+), %28,6'sında (++) ve %14,3'ünde (+++) immünreaksiyon izlenmiştir. Yirmisekiz malign seröz tümör olgusundan bcl-2 ile boyanma saptanmayan 21'inin %38,1'inde nm23 ekspresyonu da yoktur. Bcl-2 negatif olan olgulardan sadece birinde (%4,8) nm23 ile (++) immünreaksiyon izlenirken, (+++) immünreaksiyon saptanmamıştır (Tablo XVIII). İstatistiksel çalışmalarda seröz karsinomlarda nm23 ile bcl-2 arasında aynı yönde korelasyon bulunduğu saptanmıştır (r: 0,391, p:0,04). Buna göre bcl-2 pozitivitesi olan olgularda nm23 ekspresyonu yaygın olma eğilimindedir.

Tablo XVIII: Seröz karsinomda bcl-2 ve nm23 ekspresyonunun karşılaştırılması

			nm23				Total
			-	+	++	+++	
Bcl-2	-	n	8	12	1	0	21
		%	38,1	57,1	4,8	,0	100,0
	+	n	1	3	2	1	7
		%	14,3	42,9	28,6	14,3	100,0
Total		n	9	15	3	1	28
		%	32,1	53,6	10,7	3,6	100,0

Borderline seröz tümörlerde (+) nm23 ekspresyonu saptanan 3 olgunun hiçbirinde bcl-2 ekspresyonu yoktur. nm23 ekspresyonu (++) olarak değerlendirilen iki olgunun ise birinde bcl-2 ile pozitivite mevcuttur. nm23 ekspresyonu (+++) olan dört olgunun ise üçünde bcl-2 ekspresyonu saptanmıştır (Tablo XIX). nm23 ekspresyonu olmayan veya düşük olan (- ve +) gruplarda bcl-2'nin negatif, nm23 ekspresyonu belirgin olan (++ ve +++) gruplarda ise bcl-2'nin pozitif olma eğiliminde olduğu görülmüştür ancak istatistiksel çalışmalarda borderline seröz tümörlerde nm23 ve bcl-2 arasında korelasyon gösterilememiştir (p:0,082).

Tablo XIX: Borderline seröz tümörlerde bcl-2 ve nm23 ekspresyonunun karşılaştırılması

			Bcl-2		Total
			-	+	
nm23	-	n	4	1	5
		%	80,0	20,0	100,0
	+	n	3	0	3
		%	100,0	,0	100,0
	++	n	1	1	2
		%	50,0	50,0	100,0
	+++	n	1	3	4
		%	25,0	75,0	100,0
Total		n	9	5	14
		%	64,3	35,7	100,0

Benign seröz tümörlerde nm23 ile (+) boyanma bulunan 10 olgunun altısında bcl-2 ile boyanma olmazken, dört olguda pozitivite izlenmiştir. nm23 (++) ve (+++) olan toplam üç olgunun ise tümü bcl-2 negatiftir (Tablo XX). Yapılan istatistiksel çalışmalarda benign seröz tümörlerde nm23 ve bcl-2 arasında korelasyon saptanmamıştır (p:0,212).

Tablo XX: Benign seröz tümörlerde bcl-2 ve nm23 ekspresyonunun karşılaştırılması

			Bcl-2		Total
			-	+	
nm23	-	n	15	1	16
		%	93,8	6,3	100,0
	+	n	6	4	10
		%	60,0	40,0	100,0
	++	n	1	0	1
		%	100,0	,0	100,0
	+++	n	2	0	2
		%	100,0	,0	100,0
Total		n	24	5	29
		%	82,8	17,2	100,0

MÜSİNÖZ TÜMÖRLER

Müsinöz tümörlerde klinik ve histolojik parametreler

Olguların yaşları 15 ile 77 arasındadır. Yaş ortalaması benign müsinöz tümörlerde 40,7, borderline tümörlerde 41,4, müsinöz karsinomlarda 50,6 dır. Benign müsinöz tümörlerin 14,9 cm, borderline tümörlerin 21,6 cm ve müsinöz karsinomların 21,6 cm tümör boyutu ortalaması olduğu tespit edilmiştir. Benign, borderline ve malign müsinöz tümörler arasındaki yaş ortalaması ve boyut farklılıklarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Malign müsinöz tümörlerin evreye göre dağılımına bakıldığında 13 olgunun 8'inin (%17) evre I olduğu görülmüştür. Olguların ikisi (%15,4) evre III, üçü (%23,1) evre IV olarak değerlendirilmiştir. Müsinöz malign tümörler arasında evre II olgu bulunmamaktadır (Tablo XXI).

Tablo XXI		n	%
Evre	I	8	61,5
	III	2	15,4
	IV	3	23,1
Grade	I	9	69,2
	II	4	30,8
Total		13	100,0

Müsinöz karsinomlarda 13 olgunun 9'unun (%69,2) grade I, dördünün ise (%30,8) grade II olduğu görülmüştür. Malign müsinöz tümörler arasında grade III tümör yoktur.

Olguların 7'sinde (%53,8) orta derecede, dördünde (%30,8) hafif, iki (%15,4) olguda ise belirgin pleomorfizm izlenmektedir. Malign müsinöz tümörlerin %53,8'i 10 büyük büyütme alanında 9 veya daha az, %46,2'si 10-24 arasında mitotik aktiviteye sahiptir. Olgular arasında 25 veya daha fazla mitotik aktivite gösteren yoktur.

Tablo XXII		n	%
Büyüme paterni	hafif	4	30,8
	orta derecede	7	53,8
Pleomorfizm	hafif	4	30,8
	orta derecede	7	53,8
	belirgin	2	15,4
Mitotik aktivite (10 BBA)	≤9	7	53,8
	10-24	6	46,2
Total		13	100,0

Olguların tümör büyüme paterni %30,8'inde (4 olgu) glandüler ve %69,2'sinde (9 olgu) papiller olarak izlenmiştir. Malign müsinöz tümörlerde solid büyüme paterni mevcuttur.

Müsinöz karsinomlarda olguların 12'sinin unilateral, bir olgunun ise bilateral olduğu belirlenmiştir. Olguların dördünde omentum tutulumu mevcutken, dokuz olguda

Tablo XXIII		n	%
Bilateralite	unilateral	12	92,3
	bilateral	1	7,7
Omentum tutulumu	-	9	69,2
	+	4	30,8
Periton sıvısında malign hücre	-	8	61,5
	+	5	38,5
Total		13	100,0

omentumda tümör olmadığı saptanmıştır. Malign müsinöz tümörlerde olguların %38,5'inde periton sıvısında malign hücre mevcuttur, %61,5'inde periton sıvısında malign hücre yoktur (Tablo XXIII).

Müsinöz tümörlerde immünohistokimyasal bulgular

p53: Benign müsinöz tümörlerde p53 pozitivitesi gösteren olgu yoktur. Borderline müsinöz tümörlerinde 11 olgunun sadece birinde (%9,1) p53 boyanması izlenmiştir. Malign müsinöz tümörlerde de 13 olgunun 12'si (%92,3) p53 ile boyanmazken, bir olguda (%7,7) (++) reaksiyon saptanmıştır. Genel olarak 47 müsinöz tümörün sadece ikisinde p53 pozitivitesi bulunmuştur (Tablo XXIV). Malign, borderline ve benign müsinöz tümörlerde p53 boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p: 0,201).

Tablo XXIV: Müsinöz tümörlerde p53 ekspresyonu

		p53			Total
		-	+	++	
Malign müsinöz tümör	n	12	0	1	13
	%	92,3	,0	7,7	100,0
Borderline müsinöz tümör	n	10	1	0	11
	%	90,9	9,1	,0	100,0
Benign müsinöz tümör	n	23	0	0	23
	%	100,0	,0	,0	100,0

Müsinöz tümörlerde p53 ekspresyonu ile klinik ve histolojik parametrelerin karşılaştırılması

Müsinöz karsinomda p53 ekspresyonu olan olgu evre III tür. p53 ekspresyonu göstermeyen 12 olgunun %66,7'sinin evre I olduğu görülmüştür. Bir olgu (%8,3) evre III, üç olgu (%25) evre IV olarak değerlendirilmiştir. Müsinöz karsinomlarda evre II olgu yoktur (Tablo XXV). Yapılan istatistiksel çalışmalarda müsinöz karsinomların p53 (-) ve (++) olan gruplarında evreye göre dağılımın istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı görülmüştür (p: 0,051).

Tablo XXV: Müsinöz karsinomlarda evre ile p53 ekspresyonunun karşılaştırılması

			Evre			Total
			I	III	IV	
p53	-	n	8	1	3	12
		%	66,	8,3	25,0	100,0
	++	n	0	1	0	1
		%	,0	100,0	,0	100,0
Total		n	8	2	3	13
		%	61,5	15,4	23,1	100,0

Müsinöz karsinomlarda p53 ile pozitivite saptanan olgunun grade II olduğu görülmüştür. p53 ile boyanma göstermeyen 12 olgunun 9'u (%75) grade I, üçü (%25) grade II olarak değerlendirilmiştir (Tablo XXVI). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,308).

Tablo XXVI: Müsinöz karsinomlarda grade ile p53 ekspresyonunun karşılaştırılması

			Grade		Total
			I	II	
p53	-	n	9	3	12
		%	75,0	25,0	100,0
	++	n	0	1	1
		%	,0	100,0	100,0
Total		n	9	4	13
		%	69,2	30,8	100,0

Müsinöz karsinomlarda p53 pozitivitesi gösteren olgu unilateral yerleşimlidir ve omentum tutulumu ve periton sıvısında malign hücre belirlenmiştir (Tablo XXVII). p53 ekspresyonu olan ve olmayan gruplarda bilateralite, omentum tutulumu, periton sıvısında malign hücre varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Tablo XXVII: Malign müsinöz tümörlerde bilateralite, omentum tutulumu ve periton sıvısında malign hücre varlığı ile p53 ekspresyonunu karşılaştırılması

			Bilateralite		Omentum tutulumu		Periton sıvısında malign hücre		Total
			unilateral	bilateral	-	+	-	+	
p53	-	n	11	1	9	3	8	4	12
		%	91,7	100,0	100,0	75,0	100,0	80,0	92,3
	++	n	1	0	0	1	0	1	1
		%	8,3	,0	,0	25,0	,0	20,0	7,7
Total		n	12	1	9	4	8	5	13
		%	92,3	7,7	69,2	30,8	61,5	38,5	100,0

Müsinöz tümörlerde yaş ve tümör boyutu ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Değerlendirilen histolojik parametrelerden pleomorfizm, mitotik aktivite ve tümör gelişim paterninin p53 ekspresyonu olan ve olmayan gruplarda anlamlı derecede farklı olmadığı bulunmuştur.

Bcl-2: Benign müsinöz tümörlerde 23 olgunun 9'unda (%39,1), borderline müsinöz tümörlerde 11 olgunun dördünde (%36,4), müsinöz karsinomda 13 olgunun dördünde (%30,8), bcl-2 ekspresyonu izlenmiştir (Tablo XXVIII). İstatistiksel çalışmalarda gruplar arasındaki fark anlamlı değildir (p: 0,882).

Tablo XXVIII: Müsinöz tümörlerin bcl-2 ekspresyonu

		Bcl-2		Total
		-	+	
Malign müsinöz tümör	n	9	4	13
	%	69,2	30,8	100,0
Borderline müsinöz tümör	n	7	4	11
	%	63,6	36,4	100,0
Benign müsinöz tümör	n	14	9	23
	%	60,9	39,1	100,0

Müsinöz tümörlerde bcl-2 ekspresyonu ile klinik ve histolojik parametrelerin karşılaştırılması

Müsinöz karsinomlarda 13 olgunun dördünde bcl-2 ekspresyonu saptanmıştır. Bu olguların üçü evre I iken, diğer olgu evre IV'tür. Bcl-2 ekspresyonu olmayan 7 olgunun ise 5'i evre I, ikisi evre III ve diğer ikisi evre IV'tür (Tablo XXIX). Bcl-2 ekspresyonu olan ve olmayan gruplar arasında evreye göre dağılım açısından anlamlı fark bulunamamıştır (p: 0,586)

Tablo XXIX: Malign müsinöz tümörlerde evre ve bcl-2 ekspresyonunun karşılaştırılması

			Evre			Total
			I	III	IV	
Bcl-2	-	n	5	2	2	9
		%	62,5	100,0	66,7	69,2
	+	n	3	0	1	4
		%	37,5	,0	33,3	30,8
Total		n	8	2	3	13
		%	61,5	15,4	23,1	100,0

Bcl-2 ekspresyonu olan dört olgunun üçü grade I, biri grade II'dir. Bcl-2 ekspresyonu olmayan dokuz olgunun ise altısı grade I, üçü grade II'dir (Tablo XXX). İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark yoktur (p:0,646).

Tablo XXX: Malign müsinöz tümörlerde grade ve bcl-2 ekspresyonunun karşılaştırılması

			Grade		Total
			I	II	
Bcl-2	-	n	6	3	9
		%	66,7	75,0	69,2
	+	n	3	1	4
		%	33,3	25,0	30,8
Total		n	9	4	13
		%	69,2	30,8	100,0

Müsinöz karsinomlarda bilateral tümörü olan tek olguda bcl-2 ekspresyonu yoktur. Unilateral tümörü olan 8 olgunun ise %50'sinde bcl-2 pozitivitesi izlenmiştir. Yapılan istatistiksel çalışmalarda bilateralite ile bcl-2 ekspresyonunun değişmediği saptanmıştır.

Onüç olgunun dördünde bcl-2 ekspresyonu saptanmıştır. Bu olguların birinde (%25) omentum tutulumu mevcuttur. Bcl-2 ekspresyonu olmayan 9 olgunun ise üçünde (%33,3) omentum tutulumu saptanmıştır. İstatistiksel çalışmalarda gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür (p: 0,646).

Periton sıvısında malign hücre saptanan dört olgunun sadece birinde bcl-2 ekspresyonu mevcuttur. Malign hücre bulunmayan beş olgunun ise üçünde

ekspresyon izlenmiştir. Yapılan istatistiksel çalışmalarda gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p: 0,490).

Tablo XXXI: Malign müsinöz tümörlerde bilateralite, omentum tutulumu ve periton sıvısında malign hücre ile bcl-2 ekspresyonunun karşılaştırılması

			Bilateralite		Omentum tutulumu		Periton sıvısında malign hücre		Total
			unilateral	bilateral	-	+	-	+	
Bcl-2	-	n	8	1	6	3	5	4	9
		%	66,7	100,0	66,7	75,0	62,5	80,0	69,2
	+	n	4	0	3	1	3	1	4
		%	33,3	,0	33,3	25,0	37,5	20,0	30,8
Total		n	12	1	9	4	8	5	13
		%	92,3	7,7	69,2	30,8	61,5	38,5	100,0

Benign, borderline ve malign müsinöz tümörlerde bcl-2 pozitif ve negatif gruplar arasında yaş ve tümör boyutu ortalaması açısından anlamlı fark yoktur.

Malign müsinöz tümörlerde pleomorfizm, mitotik aktivite ve tümör gelişim paterni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

nm23: Benign müsinöz tümörlerde 23 olgunun 12'sinde (%52,2), borderline müsinöz tümörlerde ise 11 olgunun 9'unda (%82,8), müsinöz karsinomlarda 13 olgunun 11'inde (%84,6) nm23 ekspresyonu saptanmıştır (Tablo XXXII). İstatistiksel çalışmalarda gruplar arasında nm23 ekspresyonu açısından anlamlı fark bulunamamıştır (p: 0,164).

Tablo XXXII: Müsinöz tümörlerin nm23 ekspresyonunun karşılaştırılması

		nm23			Total
		-	+	+++	
Müsinöz karsinom	n	2	10	1	13
	%	15,4	76,9	7,7	100,0
Borderline müsinöz tümör	n	2	8	1	11
	%	18,2	72,7	9,1	100,0
Benign müsinöz tümör	n	11	12	0	23
	%	47,8	52,2	,0	100,0

Müsinöz tümörlerde nm23 ekspresyonu ile klinik ve histolojik parametrelerin karşılaştırılması

Müsinöz karsinomlarda nm23 ekspresyonu olan 10 olgunun 7'si evre I'dir. Kalan üç olgudan biri evre III, diğeri ise evre IV olarak değerlendirilmiştir. nm23 ekspresyonu (++++) olan tek olgunun evre I olduğu görülmüştür. nm23 ekspresyonu olmayan iki olgunun birinin evre III, diğeri evre IV olduğu görülmüştür. (Tablo XXXIII). Yapılan istatistiksel çalışmalarda evre I, III ve IV olgularda nm23 ekspresyonunun anlamlı derecede farklı olmadığı saptanmıştır (p: 0,356).

Tablo XXXIII: Malign müsinöz tümörlerde nm23 ekspresyonu ile evrenin karşılaştırılması

			Evre			Total
			I	III	IV	
nm23	-	n	0	1	1	2
		%	,0	50,0	50,0	100,0
	+	n	7	1	2	10
		%	70,0	10,0	20,0	100,0
	+++	n	1	0	0	1
		%	100,0	,0	,0	100,0

Müsinöz karsinomlarda 13 olgunun dokuzu glandüler, dördü papiller büyüme paterni göstermektedir. Solid büyüme paterni gösteren olgu yoktur. Glandüler büyüme paterni gösteren olgulardan yedisi (+), biri (+++) tir. Papiller büyüme paternindeki dört olgunun ise üçünde (+) nm23 ekspresyonu olduğu saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p: 0,672).

Tablo XXXIV: Malign müsinöz tümörlerde nm23 ekspresyonu ile grade'in karşılaştırılması

			Grade		Total
			I	II	
nm23	-	n	1	1	2
		%	50,0	50,0	100,0
	+	n	7	3	10
		%	70,0	30,0	100,0
	+++	n	1	0	1
		%	100,0	,0	100,0

Müsinöz karsinomlarda sadece bir olgu bilateral yerleşimlidir. Bu olguda (+) nm23 ekspresyonu saptanmıştır. Onüç olgunun dördünde omentum tutulumu izlenmiştir. (+++) nm23 ekspresyonu olan olguda omentum tutulumu yoktur. (+) ekspresyon saptanan 10 olgunun ise sadece ikisinde omentumda tümör saptanmıştır. nm23 ile pozitivite gösteren olgularda omentum tutulumu, nm23 negatif olanlara göre belirgin olarak daha az görülmesine rağmen gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p:0,064). Olgular nm23 ekspresyonuna göre pozitif ve negatif olarak gruplandığında, nm23 pozitif olguların %18,2'sinin, nm23 negatif olguların ise %30,8'inin omentum tutulumu olduğu görülmüştür. Buna göre nm23 ekspresyonu olan olgularda omentum tutulumu istatistiksel olarak anlamlı derecede daha azdır (p:0,021).

Müsinöz karsinomlarda (+) nm23 ekspresyonu olan 10 olgunun üçünde (%30) periton sıvısı maligndir. Yapılan istatistiksel çalışmalarda gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,127).

Tablo XXXV: Malign müsinöz tümörlerde bilateralite, omentum tutulumu ve periton sıvısında malign hücre varlığı ile nm23 ekspresyonu

			Bilateralite		Omentum tutulumu		Periton sıvısında malign hücre	
			unilateral	bilateral	-	+	-	+
nm23	-	n	2	0	0	2	0	2
		%	16,7	,0	,0	50,0	,0	40,0
	+	n	9	1	8	2	7	3
		%	75,0	100,0	88,9	50,0	87,5	60,0
	+++	n	1	0	1	0	1	0
		%	8,3	,0	11,1	,0	12,5	,0
Total		n	12	1	9	4	8	5
		%	92,3	7,7	69,2	30,8	61,5	38,5

Benign, borderline ve malign müsinöz tümörlerde nm23 ekspresyonu olan ve olmayan gruplar arasında tümör boyutu ve yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Müsinöz karsinomlarda pleomorfizm, mitotik aktivite, tümör gelişim paterni gibi histolojik parametreler açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Müsinöz tümörlerde p53, bcl-2 ve nm23 korelasyonu

Malign müsinöz tümörlerde p53 ve nm23 ekspresyonları karşılaştırıldığında p53 boyanması saptanan tek olguda nm23 ekspresyonu olmadığı saptanmıştır. p53 boyanması olmayan 12 olgudan ise 10'unda (%83,3) (+), birinde (%8,3) (+++) nm23 ekspresyonu mevcuttur (Tablo XXXVI). Yapılan istatistiksel çalışmalarda malign müsinöz tümörlerde p53 ve nm23 ekspresyonu açısından korelasyon olmadığı saptanmıştır (p:0,051).

Tablo XXXVI: Malign müsinöz tümörlerde p53 ve nm23 ekspresyonunun karşılaştırılması

			nm23			Total
			-	+	+++	
p53	-	n	1	10	1	12
		%	8,3	83,4	8,3	100,0
	++	n	1	0	0	1
		%	100,0	,0	,0	100,0
Total		n	2	10	1	13
		%	15,4	76,9	7,7	100,0

Müsinöz karsinomlarda bcl-2 ekspresyonu izlenen dört olgunun hiçbirinde p53 ekspresyonu yoktur. Bcl-2 ekspresyonu olmayan 9 olgunun ise birinde p53 ekspresyonu mevcuttur (Tablo XXXVII). Müsinöz karsinomlarda p53 ve bcl-2 arasında korelasyon bulunamamıştır (p: 0,488).

Tablo XXXVII: Malign müsinöz tümörlerde p53 ve bcl-2 ekspresyonunun karşılaştırılması

			Bcl-2		Total
			-	+	
p53	-	n	8	4	12
		%	66,7	33,3	100,0
	++	n	1	0	1
		%	100,0	,0	100,0
Total		n	9	4	13
		%	69,2	30,8	100,0

Malign müsinöz tümörlerde (+) nm23 ekspresyonu olan 10 olgunun üçünde, (+++) nm23 ekspresyonu olan bir olguda bcl-2'nin de pozitif olduğu saptanmıştır. nm23 ekspresyonu olmayan her iki olguda bcl-2 negatiftir (Tablo XXXVIII). Müsinöz karsinomlarda nm23 ve bcl-2 arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır.

Tablo XXXVIII: Malign müsinöz tümörlerde nm23 ve bcl-2 ekspresyonunun karşılaştırılması

			Bcl-2		Total
			-	+	
nm23	-	n	2	0	2
		%	100,0	,0	100,0
	+	n	7	3	10
		%	70,0	30,0	100,0
	+++	n	0	1	1
		%	,0	100,0	100,0
Total		n	9	4	13
		%	69,2	30,8	100,0

Borderline müsinöz tümörlerde sadece bir olguda p53 ekspresyonu saptanmıştır. Bu olguda (+) nm23 ekspresyonu mevcuttur. p53 (-) olan olgulardan 7'si (+), biri (+++) nm23 ekspresyonu göstermiştir (Tablo XXXIX). p53 ve nm23 arasında korelasyon saptanmamıştır (p:0,814).

Tablo XXXIX: Borderline müsinöz tümörlerde p53 ve nm23 ekspresyonunun karşılaştırılması

			nm23			Total
			-	+	+++	
p53	-	n	2	7	1	10
		%	20,0	70,0	10,0	100,0
	+	n	0	1	0	1
		%	,0	100,0	,0	100,0
Total		n	2	8	1	11
		%	18,2	72,7	9,1	100,0

Borderline müsinöz tümörlerde p53 ekspresyonu saptanan olguda bcl-2 ekspresyonu yoktur. p53 ekspresyonu olmayan 10 olgudan altısında bcl-2 (-), dördünde ise (+) olarak bulunmuştur (Tablo XL). İstatistiksel çalışmalarda borderline müsinöz tümörlerde p53 ve bcl-2 arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır (p:0,636).

Tablo XL: Borderline müsinöz tümörlerde p53 ve bcl-2 ekspresyonunun karşılaştırılması

			Bcl-2		Total
			-	+	
p53	-	n %	6 60,0	4 40,0	10 100,0
	+	n %	1 100,0	0 ,0	1 100,0
Total		n %	7 63,6	4 36,4	11 100,0

Borderline müsinöz tümörlerde 11 olgunun dördünde bcl-2 pozitivitesi mevcuttur. Bu olguların ikisinde (+), birinde (+++) nm23 ekspresyonu olduğu bulunmuştur. Bcl-2 ile boyanma olmayan 7 olgunun ise 6'sında nm23 (+) dır (Tablo XLI). İstatistiksel çalışmalarda borderline müsinöz tümörlerde nm23 ve bcl-2 arasında korelasyon saptanmamıştır (p: 0,308).

Tablo XLI: Borderline müsinöz tümörlerde nm23 ve bcl-2 ekspresyonunun karşılaştırılması

			Bcl-2		Total
			-	+	
nm23	-	n %	1 50,0	1 50,0	2 100,0
	+	n %	6 75,0	2 25,0	8 100,0
	+++	n %	0 ,0	1 100,0	1 100,0
Total		n %	7 63,6	4 36,4	11 100,0

Benign müsinöz tümörlerde p53 ile boyanma saptanmamıştır. nm23 ekspresyonu olan 12 olgunun dördünde (%33,3) bcl-2 de pozitifdir. nm23 ekspresyonu olmayan 11 olgunun ise 5'inde (%45,5) bcl-2 ekspresyonu saptanırken, 6 olguda boyanma olmamıştır (Tablo XLII). Yapılan istatistiksel çalışmalarda benign müsinöz tümörlerde nm23 ve bcl-2 arasında korelasyon saptanmamıştır.

Tablo XLII: Benign müsinöz tümörlerde nm23 ve bcl-2 ekspresyonunun karşılaştırılması

			Bcl-2		Total
			-	+	
nm23	-	n %	6 54,5	5 45,5	11 100,0
	+	n %	8 66,7	4 33,3	12 100,0
Total		n %	14 60,9	9 39,1	23 100,0

TARTIŞMA

Over karsinomları, overin malign tümörlerinin %90'ını oluşturur ve jinekolojik maligniteler arasında en sık ölüme neden olan tümörlerdir (2). Tüm dünyada over karsinomu olgularının 5 yıllık sağ kalımı %32-46 arasında değişmektedir (108). Olguların yaklaşık %70'i ancak ileri evrede tespit edilebilmektedir. Over karsinomlarının erken dönemde saptanabilmesi için bir yöntem henüz geliştirilememiş, geniş araştırmalara rağmen ovarian karsinogenez net olarak ortaya konulamamıştır. Son yıllarda çalışmalar over karsinomlarında prognostik belirleyicileri tespit etmeye yoğunlaşmıştır.

Over karsinomlarında genel olarak kabul gören bağımsız prognostik faktör FIGO evresidir (7). Olguların %24'ü evre I, %10'u evre II, %51'i evre III ve %15'i evre IV'te tanı alırlar. FIGO'ya göre evre I olgularda 5 yıllık sağ kalım %78, evre II hastalarda %59, evre III hastalarda %22 ve evre IV hastalarda %14'dür (19). Histolojik alt tiplerde hastaların tanı sırasındaki evreleri değişmektedir. Müsinöz ve berrak hücreli karsinom olgularının yaklaşık yarısının, endometrioid karsinomların da %43'ünün evre I'de tanı aldığı bildirilmektedir. Seröz karsinomların ise sadece %16'sı tanı sırasında evre I'dir (19). Çalışmamızda seröz karsinomların %10,7'si evre I, %10,7'si evre II, %39,3'ü evre III ve %39,3'ü evre IV'te tanı almıştır. Buna göre olguların yaklaşık beşte biri erken evre (evre I ve II), beşte dördü ileri evredir (evre III ve IV). Müsinöz karsinomların ise %61,5'i evre I, %15,4'ü evre III ve %23,1'i evre IV'tür. Olguların yaklaşık üçte birinin ileri evrede olduğu belirlenmiştir. Bu veriler genel literatür bilgisi ile uyumludur.

Evre ile birlikte rezidü tümör kitlesinin de bağımsız prognostik faktör olduğu ileri sürülmektedir (19). Rezidü tümör kitlesinin büyüklüğü önem kazanmakta, 2 cm altında ve üstünde tümör kitlesi olan olgularda prognozun değiştiği vurgulanmaktadır (7,19). Grade, over karsinomlarında prognozu etkileyen faktörlerdendir (76). Ancak genel olarak kabul gören ve geniş kullanımı olan bir gradeleme sistemi henüz yoktur. Son yıllarda Shimuzu ve Silverberg'in önerdiği gradeleme sistemi daha çok tercih edilmektedir. Bazı çalışmalarda patologlar arası uyumun daha yüksek olduğu ikili gradeleme sistemleri önerilmektedir (78). Histolojik alt tip de prognostik bir parametre olarak kabul edilmektedir. Aynı evre ve grade'e sahip over karsinomu olgularında, endometrioid ve müsinöz karsinomların, seröz karsinoma göre sağ kalım sürelerinin daha uzun olduğu rapor edilmiştir (7).

p53, kanserde görülen en sık genetik değişikliktir. Kmet literatürde yapılan çalışmaları derlediği makalesinde toplam 6839 over karsinomunda ortalama %51 p53 overekspresyonu olduğunu rapor etmiştir (57). Histolojik alt tiplerde p53 ekspresyonu değişmektedir. Seröz karsinomlarda %56, müsinöz karsinomlarda %29 p53 ekspresyonu mevcuttur (57). Çalışmamızda seröz karsinomlarda %42,9, müsinöz karsinomlarda ise %7,7 p53 overekspresyonu saptanmıştır.

İmmünohistokimyasal yöntem ile elde edilen sonuçların kullanılan monoklonal antikor ile değiştiği bildirilmektedir (57). p53'ün DO-7 ve PAb-1801 monoklonal antikorları en sık kullanılanlardır. Bu antikorlar hem “wild” tip hem de mutant p53 proteinini saptarlar. Çalışmamızda p53'ün DO-7 monoklonal antikorunu kullanılmıştır ve elde edilen sonuçlar p53 mutasyonu olan ve olmayan durumlarda (örn: DNA tamir süreci) ortaya çıkan p53 overekspresyonunu yansıtmaktadır. p53 mutasyonunu spesifik olarak tespit etmek için PCR ve SSCP tekniklerinin kullanılması gereklidir. Bu yöntemler ile elde edilen sonuçlara göre seröz karsinomlarda %51, müsinöz karsinomlarda ise %30 p53 mutasyonu vardır (57). Schuijjer'e göre seröz karsinomlarda p53 overekspresyonu %59, mutasyonu ise %58'dir. Müsinöz karsinomlarda ise p53 overekspresyonu ve mutasyonu sırası ile %31 ve %16' olarak bildirilmiştir (110). Wen ve ark., immünohistokimyasal teknikler ile elde edilen p53 ekspresyon sonuçlarının spesifik mutasyon analizleri ile elde edilen sonuçlarla bire bir uyumlu olmadığını ancak overekspresyon ve mutasyon arasındaki korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmiştir (111). Shahin ve ark.'na göre mutasyon analizi ve immünohistokimyasal teknikler arasındaki uyum %71,3'tür (112). p53 mutasyonu ve overekspresyonu arasındaki farkın nedeninin “null” mutasyonlar olduğu, ortaya çıkan mutasyonun antikorlar ile tespit edilebilecek düzeyde protein ürünü oluşturamadığı belirtilmektedir (113). Ayrıca bir tümörde farklı hücrelerde farklı mutasyonlar görülebilmektedir ve kullanılan antikorun mutasyonların hepsinin ürünleri ile reaksiyon vermeyebileceği bilinmektedir (113). Skomedal çalışmasında, p53 mutasyon analizleri ve immünohistokimya sonuçları arasında %68 konkordans olduğunu rapor etmiştir. “Stop” kodon oluşturan mutasyonlar veya “frame shift” mutasyonların immünohistokimyasal olarak saptanamaması, ortaya çıkan mutasyonların p53 protein stabilizasyonunu sağlayamaması veya kullanılan antikorların tüm mutant proteinleri içermemesi nedeniyle immünohistokimyasal teknikler ve mutasyon analizlerinde elde edilen sonuçların farklı olduğunu öne sürmüştür (42). Mutasyon olmadan

immünohistokimyasal teknik ile pozitive saptanan durumların ise DNA tamirine bağlı olabileceğini, p53 proteininin başka moleküller (SV40 large antijen, MDM2) ile kompleks oluşturarak sitoplazmada birikebileceğini bildirmiştir (42).

Çalışmamızda seröz karsinomlarda %42,9, müsinöz karsinomlarda ise %7,7 p53 overekspresyonu saptanmıştır. Literatürde over karsinomlarında p53'ün DO-7 antikorunun kullanıldığı çalışmalarda %48,5 ile %69 arasında değişen pozitivite bildirilmiştir (111,112,113). Çalışmamızda elde edilen sonuçlar genel literatür ortalamasından düşüktür. Birçok faktör p53 ile yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlara etki etmektedir. Öncelikle çeşitli çalışmalarda kullanılan farklı dokular ile farklı sonuçlar elde edilebilmektedir. Frozen section ile çalışılan taze dokuda p53 antijeninin daha iyi prezente olduğu bilinmektedir (111). Boyama tekniğinde kullanılan farklı enzimler, mikrodalga uygulamalar boyanma sonucunu belirgin şekilde etkilemektedir (114). Farklı sonuçlar rapor edilmesinin bir başka nedeni de çalışmalarda belirlenen farklı "cut off" değerleridir.

Evre ile p53 ekspresyonu karşılaştırıldığında, over karsinomlarında erken evrede ortalama %39, ileri evrede ise %55 p53 overekspresyonu olduğu bildirilmiştir (57). Sagarra, çalışmasında evre I olgularda %22, evre II olgularda %50, evre III olgularda %57 ve evre IV olgularda %43 p53 overekspresyonu olduğunu rapor etmiştir (114). Çalışmamızda seröz karsinomlarda ileri evre (evre III ve IV) 22 olgunun %50'sinin (11 olgu) p53 eksprese ettiği saptanmıştır. Erken evre 6 olgunun ise sadece birinde (%16,6) p53 ekspresyonu mevcuttur. Müsinöz karsinomlarda ise erken evre olan 8 olguda p53 ekspresyonu yoktur. İleri evre 5 olgunun ise birinde (%20) p53 ekspresyonu olduğu saptanmıştır. Seröz ve müsinöz karsinomlar birlikte değerlendirildiğinde erken evre olgularda %14,3, ileri evre olgularda %44 p53 ekspresyonu vardır. Skomedal, evre I seröz karsinomlarda %56, evre I müsinöz karsinomlarda %37 olmak üzere, evre I karsinomlarda genel olarak %50 p53 ekspresyonu bildirmiş, literatürde evre I karsinomlarda p53 overekspresyonunun %15-36 arasında değişen oranlarda rapor edildiğini, kendi sonuçlarının literatüre göre yüksek olduğunu, bunun nedenlerinin ulaşılabilen yayınların sınırlı olması, çalışmalarda farklı antikorların kullanılması, mikrodalga antijen "retrieval" metodunun uygulanması olabileceğini belirtmiştir (42).

p53 ekspresyonunun yüksek gradeli over karsinomlarında daha yüksek olduğu genel olarak kabul görse de korelasyon olmadığı yönünde de yayınlar mevcuttur (114). Geisler, frozen section kesitleri kullandığı çalışmasında, 103 over

karsinomu olgusunda immünohistokimyasal olarak p53 ekspresyonu ile histolojik grade arasında anlamlı ilişki bulunduğunu, yüksek gradeli tümörlerde p53 ekspresyonunun arttığını bildirmiştir (90). Skirisdottir, 106 over karsinomu olgusunda grade I olgularda %17,4, grade II ve III olgularda sırası ile %47,8 ve %34,8 p53 pozitivitesi rapor etmiştir. Yüksek gradeli tümörlerin p53 ekspresyonlarının düşük gradeli tümörlerden anlamlı derecede fazla olduğunu belirtmiştir (93). Kmet, grade I tümörlerde ortalama %27, grade II tümörlerde %44 ve grade III tümörlerde %60 p53 ekspresyonu olduğunu, artan grade ile ekspresyonun da arttığını bildirmiştir (57). Çalışmamızda ise seröz karsinomlarda grade I, II ve III tümörlerde sırası ile %33, %58 ve %29 p53 pozitivitesi mevcuttur. Grade II tümörlerde, grade I tümörlerden belirgin şekilde daha fazla p53 ekspresyonu olduğu görülmüştür. Grade III tümörlerde ise beklenenden daha az p53 ekspresyonu saptanmıştır. Bunun olgu sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Baekelandt çalışmasında, evre III olgularda iyi diferansiye tümörlerde %20, orta derecede ve az diferansiye tümörlerde ise %52 p53 ekspresyonu olduğunu, evre III olgularda tümör diferansiasyonunun önemli bir prognostik parametre olduğunu bildirmiştir (115). Çalışmamızda da evre III olgular, grade'e göre düşük (grade I) ve yüksek gradeli (grade II ve III) olarak iki grup halinde değerlendirildiğinde düşük gradeli tümörlerde %25, yüksek gradeli tümörlerde ise %55,6 p53 ekspresyonu saptanmış, elde edilen sonuçların Baekelandt'ın çalışması ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Çok sayıda araştırmaya rağmen over karsinomlarında prognostik belirleyiciler tam olarak ortaya konulamamıştır. Çeşitli çalışmalarda p53'ün over karsinomunda prognostik değeri olduğu ve olmadığı yönünde sonuçlar rapor edilmiştir. Diebold, 148 over karsinomunda p53 overekspresyonunun kötü prognostik bir belirleyici olarak bulunduğunu, seröz karsinomlarda %52,2, müsinöz karsinomlarda ise %27,8 p53 akümüasyonu olduğunu belirtmiştir (116). Levesque çalışmasında p53 pozitivitesi olan olgularda rekürrens riskinin arttığını bildirmiştir (117). Şimşek ve ark., çalışmalarında p53 ekspresyonu olmayan hastalarda sağ kalımın istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun olduğunu rapor etmiştir (118). Sagarra'ya göre over karsinomu olgularında immünohistokimyasal olarak, p53 ekspresyonu ile sağ kalım arasında korelasyon yoktur (114). Werness, çalışmasında p53 ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler veya prognoz ile korelasyon

göstermediğini, ayrıca p53 ekspresyonu olan olguların ekspresyon bulunmayanlara göre daha yaşlı hastalar olduğunu, bu tümörlerin seröz histolojik alt tipte ve yüksek gradeli tümörler olduğunu belirtmiştir (99). Çalışmamızda p53 ekspresyonu olan olguların yaş ortalaması 55,5, p53 eksprese etmeyenlerin yaş ortalaması ise 62,7 dir. p53 eksprese eden olguların daha yaşlı olduğu görülmüştür ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Chan, normal over dokusu ve over tümörlerinde p53 ekspresyonunu araştırdıkları çalışmasında immünohistokimyasal olarak çalışmalarında normal over dokusunda %43, benign epitelyal tümörlerde %18, borderline tümörlerde %19 ve karsinomlarda %53 p53 ekspresyonu saptandığını bildirmiştir. Aynı olgularda PCR ve SSCP ile mutasyon analizi yapıldığında ise %55 p53 mutasyonu olduğu saptanmıştır (119). Chan, over karsinomlarında immünohistokimya ile elde edilen sonuçların prognostik belirleyici olamayacağını belirtmiştir. Inoue, over tümörlerinde p53 ekspresyonunu araştırdığı çalışmasında benign, borderline over tümörlerinde p53 ekspresyonu olmadığını, seröz karsinomlarda %41, müsinöz karsinomlarda %31 p53 ekspresyonu saptandığını rapor etmiştir. Seröz karsinomlarda 29 olgudan p53 ekspresyonu olan 12 olgunun ikisinde (+), dördünde (++) ve altısında (+++) boyanma olduğunu belirtmiştir (120). Müsinöz karsinomlarda da 13 olgudan dördünde p53 ekspresyonu olduğunu, bu olguların birinde (+), ikisinde (++) ve birinde (+++) boyanma saptandığını bildirmiştir ($\leq$ %5 (+), %5-50 (++) , $>$ %50 (+++)). Çalışmamızda benign ve borderline seröz tümörlerde p53 ekspresyonu olmadığı, seröz karsinomlarda %42,9 p53 pozitivitesi olduğu saptanmıştır. p53'ün seröz karsinomlarda daha yüksek olması beklenen bir bulgudur. p53 ekspresyonunun yaygınlığına bakıldığında, seröz karsinomlarda 28 olgudan boyanma saptanan 12 olgunun 10'unda (+), birinde (++) ve birinde (+++) p53 ekspresyonu tespit edilmiştir. Inoue'nin sonuçları ile çalışmamızda elde edilen boyanma yüzdeleri uyumlu olsa da, ekspresyon yaygınlığının uyumlu olmadığı görülmüştür. Inoue olgularda daha çok (++) ve (+++) olarak rapor etmiştir (119). Çalışmamızda ise (+) p53 ekspresyonu hakimdir. Bu farklılığın çalışmalar arasındaki immünohistokimyasal teknik farklılığından kaynaklandığı düşünülmüştür. Çalışmamızda p53 ekspresyonunun daha yaygın olası beklenebilir. Müsinöz tümörlere bakıldığında da benign müsinöz tümörlerde p53 ekspresyonu olmadığı, borderline müsinöz tümörlerde 11 olgunun birinde, müsinöz karsinomlarda da 13 olgunun birinde boyanma olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen bulgular

literatüre göre düşük olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte seröz karsinomlarda sık, müsinöz tümörlerde ise daha nadir p53 overekspresyonu saptanması ile bu iki alt tipin moleküler özelliklerinin, dolayısıyla patogenezinin farklı olduğu düşünülmüştür.

Bcl-2, apoptozis inhibisyonunda görevli bir gendir ve gen ürünü mitokondri membranında yerleşir. İlk kez B hücreli lenfomalarda t(14,18) translokasyonunda overeksprese olduğu gösterilen bcl-2 geninin, daha sonra nonlenfoid dokularda translokasyon olmadan da overeksprese olabildiği belirlenmiştir. Bcl-2, tümör gelişimi ve malign hücrelerin sağ kalımının sağlanmasında rol oynamaktadır. Meme karsinomu, küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu gibi tümörlerde bcl-2'nin iyi prognoz göstergesi olduğu belirtilmektedir (119).

Over tümörlerinde bcl-2 ekspresyonu çok sayıda araştırmaya konu olmuştur. Bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Over karsinomlarında Sagarra %20, Chan %33, Munakato %19 bcl-2 ekspresyonu rapor etmiştir (114,119,121). Marx'a göre seröz karsinomlarda %30, müsinöz karsinomlarda ise %28 bcl-2 ekspresyonu mevcuttur (122). Diebold, benign seröz tümörlerde %43,5, seröz karsinomlarda %58, benign müsinöz tümörlerde %0 ve müsinöz karsinomlarda %27,8 bcl-2 ekspresyonu saptamıştır (116). Çalışmamızda ise benign seröz tümörlerde %17,2, borderline seröz tümörlerde %35,7 ve seröz karsinomlarda %25 bcl-2 ekspresyonu saptanmıştır. Müsinöz benign tümörlerde ise %39,1, borderline ve malign müsinöz tümörlerde sırası ile %36,4 ve %30,8 bcl-2 ekspresyonu izlenmiştir. Çalışmamızda elde edilen ekspresyon oranları bu çalışmalar ile uyumludur.

Chan, çalışmalarında normal over dokusu, benign, borderline ve malign over tümörlerinde bcl-2 ekspresyonun araştırdığı çalışmasında sırası ile %79, %100, %78 ve %33 pozitivite rapor etmiştir. Benign tümörlerden malign tümörlere doğru bcl-2 ekspresyonun anlamlı derecede azaldığını bildirmiştir (119). Çalışmamızda da benign müsinöz tümörlerde %39,1 ile en fazla, malign müsinöz tümörlerde %30,8 ile en düşük bcl-2 ekspresyonu görülmüştür ancak gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Skirisdottir, erken evre over karsinomlarında histopatolojik alt tip ile bcl-2 arasında anlamlı ilişki olduğunu, seröz ve endometrioid karsinomların daha fazla bcl-2 ekspresyonu gösterdiğini belirtmiştir (93). Çalışmamızda müsinöz karsinomlarda, seröz karsinoma göre daha fazla bcl-2 ekspresyonu saptanmıştır ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sagarra, 90 over

karsinomu olgusunda evre I olgularda %30, evre II olgularda %50, evre III ve IV olgularda %14 bcl-2 ekspresyonu bulmuştur. Seröz karsinomlarda 44 olgunun beşinde (%11) ve müsinöz karsinomlarda 17 olgunun birinde (%6) bcl-2 ekspresyonu saptamıştır (114). Bizim çalışmamızda ise seröz karsinomlarda erken evre olgularda %16,7, ileri evre olgularda %27,3 bcl-2 ekspresyonu izlenmiştir. Müsinöz karsinomlarda ise erken evrede %37,5, ileri evrede %20 bcl-2 ekspresyonu mevcuttur. Seröz karsinomlarda ileri evrede, müsinöz karsinomlarda erken evrede bcl-2 ekspresyonu daha fazladır.

Sagarra'ya göre grade I karsinomlarda %8, grade II karsinomlarda %21 ve grade III karsinomlarda %24 bcl-2 ekspresyonu mevcuttur. Grade arttıkça bcl-2 pozitivitesinin de arttığı görülmüştür. Bu sonuçlar Diebold ve Chan'ın sonuçlarına terstir. Diebold ve Chan'a göre, grade arttıkça bcl-2 ekspresyonu azalmaktadır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (116,119). Çalışmamızda seröz karsinomlarda grade I olgularda %33,3, grade II olgularda %33,3 bcl-2 ekspresyonu izlenirken, grade III olgularda boyanma saptanmamıştır. Müsinöz karsinomlarda ise grade I olgularda %33,3, grade II olgularda ise %25,0 bcl-2 ekspresyonu vardır. İstatistiksel çalışmalarda histolojik grade ve bcl-2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır. Seröz karsinomlarda bcl-2 ekspresyonunun ileri evrede artması, müsinöz karsinomlarda ise erken evrede daha fazla görülmesi, aynı zamanda p53 ekspresyonlarının farklı olması, seröz ve müsinöz karsinomların moleküler özelliklerinin ve patogenezelelerinin farklı olduğunu düşündürmüştür.

Over karsinomunda bcl-2 ile ilgili çalışmalar sıklıkla p53 ile birlikte çalışılan, prognoz ile ilişkilerini araştıran çalışmalardır. Chan çalışmasında over karsinomlarında yaygın p53 ekspresyonu saptanan bir tümörde bcl-2 ekspresyonun olmadığını veya düşük düzeyde ekspresyon bulunduğunu belirtmiştir. Bcl-2'nin yüksek düzeyde eksprese edildiği tümörlerde ise p53'ün saptanmadığını rapor etmiştir (119). Baekelandt evre III over karsinomu olgularında immünohistokimyasal olarak p53 ile %49, bcl-2 ile %39 pozitivite saptamıştır. p53 ekspresyonunun histolojik diferansiasyon kaybı ile korele olduğunu, bcl-2 ekspresyonunun cerrahi sonrası düşük rezidü tümör kitlesi korelasyon gösterdiğini belirtmiştir (115). p53 ekspresyonu olmadan bcl-2 pozitivitesi bulunan olgularda sağ kalımın daha iyi olduğunu ancak kemoterapiye yanıtın değişmediğini rapor etmiştir. Ayrıca histolojik alt tip, diferansiasyon derecesi, rezidü tümör kitlesi ve p53 ekspresyonunun sağ kalımı etkilediğini bildirmiştir. Sonuç olarak p53'ün tek başına ve bcl-2 ile kombine olarak

prognostik belirleyici olduğunu, apoptoziste rolü olmasına rağmen p53 ve bcl-2'nin kemoterapiye cevabı klinik olarak belirlemeye katkı sağlamadığı ortaya konulmuştur (115). Skirnisdottir, p53 ile bcl-2 ekspresyonlarını karşılaştırdığında over karsinomunda en iyi sağ kalımın p53 (-), bcl-2 (+) olan grupta olduğunu, en kötü sağ kalımın ise p53 (+), bcl-2 (-) grupta bulunduğunu rapor etmiştir (93).

Geisler, over karsinomu olgularında %9,7 bcl-2 ekspresyonu olduğunu, bcl-2 ile histopatolojik parametreler arasında ilişki olmadığını, bcl-2'nin sağ kalımı belirlemede rolü olmadığını rapor etmiştir. Ancak p53 ile bcl-2 kombinasyonun sağ kalımı belirlemede bağımsız bir parametre olduğunu belirtmiştir (90). Çalışmamızda da seröz ve müsinöz karsinom olgularında bcl-2 ile histopatolojik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Seröz karsinomlarda bcl-2 pozitif 7 olgunun dördünde (%57), bcl-2 negatif 21 olgunun ise dokuzunda (%42,9) p53 pozitif olarak bulunmuştur. p53'ün yüksek oranda eksprese edildiği olgularda (2 olgu) bcl-2 negatiftir. p53 ve bcl-2'yi aynı anda eksprese eden sadece üç olgu saptanmıştır. çalışmamız sonuçlarına göre p53 ile bcl-2 arasında ters korelasyon olduğu düşünülse de istatistiksel çalışmalarda korelasyon gösterilememiştir.

Preethi, over karsinomlarında bcl-2 ekspresyonu ile apoptozis arasında ters korelasyon bulunduğunu, p53 ile apoptozis arasında ise aynı yönlü korelasyon olduğunu rapor etmiştir. Az diferansiye tümörlerde hücre döngüsü hızlıdır ve bu olgularda p53 ekspresyonu yaygın, bcl-2 ekspresyonu ise düşüktür (123). Miyashiya, çalışmasında DNA'da p53 ekspresyonun regülasyonundan sorumlu bölgenin bcl-2 geninin 5' ucuna yakın yerleştiğini ve bcl-2 ekspresyonunu azaltıcı yönde etki edebileceğini belirtmiştir (124). Halder ve ark., çalışmalarında p53 mutasyonu olan meme karsinomu hücre serilerinde mutant p53 proteini ekspresyonunun bcl-2 proteini ve mRNA üretimini inhibe edebildiğini rapor etmiştir (125). Buna göre bcl-2'nin downregülasyonunun nedeni p53 overekspresyonunun inhibitör etkisi olabilir.

nm23'ün antimetastatik etkisinin çeşitli tümörlerde değişebildiği bildirilmektedir. nm23'ün azalmış ekspresyonunun kötü prognostik etkisi olduğu ve metastazın arttığı meme ve kolon karsinomu ile malign melanomda bildirilmiştir (126,127,128). Bununla birlikte tiroid, akciğer karsinomlarında tam tersi korelasyon olduğu belirtilmektedir. Buna göre nm23'ün dokuya spesifik olarak fonksiyon gösterdiği, farklı tümörlerde değişik düzenleyici mekanizmalarda yer alıyor olabileceği fikri ortaya atılmıştır (129).

nm23'ün jinekolojik tümörlerdeki rolü tam olarak belirlenememiştir. Scambia ve Mandai over karsinomu olgularında lenf nodu metastazı olan olguların olmayanlara göre daha düşük nm23 ekspresyonu gösterdiğini, agresif tümörlerde nm23 ekspresyonunun azaldığını rapor etmiştir (129,130). Taş ve ark., çalışmalarında over karsinomunda %84 nm23 ekspresyonu olduğunu, nm23 ekspresyonu ile histolojik grade, tümörün alt tipi ve evre, olguların yaşı ile ilişkili olmadığını bildirmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte güçlü nm23 ekspresyonu olan olgularda prognoz daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (131). Ancak nm23 ekspresyonunun over karsinomlarında, normal over dokusu ile benign ve borderline tümörlere göre daha yüksek olduğu, agresif karsinom fenotipi ile yüksek nm23 ekspresyonunun birliktelik gösterdiği yönünde de yayınlar mevcuttur (97). Schneider çalışmasında, 4 müsinöz karsinom olgusunun hiçbirinde nm23 ekspresyonu olmadığını, 26 seröz karsinomda ise nm23 ile 12 olguda pozitivite saptandığını, bu olguların dokuzunun ileri evre olduğunu rapor etmiş, nm23'ün muhtemel antimetastatik etkisi yanında bir onkogen gibi davrandığını, ileri evre ve agresif seyirli tümörlerde, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla eksprese olduğunu rapor etmiştir (132).

Çalışmamızda nm23 ekspresyonu, seröz karsinomlarda %67,9, borderline seröz tümörlerde %64,3, benign seröz tümörlerde %44,8 olarak bulunmuştur. Müsinöz karsinomlarda ise %84,6, borderline müsinöz tümörlerde %81,8 ve benign müsinöz tümörlerde %52,2 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar literatüre göre daha yüksek olmakla birlikte Taş ve Srivatsa'nın verileri ile uyumludur.

Mandai, çalışmasında malign tümörlerde nm23-H1 ve nm23-H2 mRNA seviyelerinin benign tümörlere göre yüksek düzeyde olduğunu göstermiştir. nm23-H1'in upregulasyonu özellikle erken evrede ortaya çıkmakta, lenf nodu tutulumu olan evre III tümörlerde ve uzak metastazı olan evre IV tümörlerde azalmaktadır. Ancak nm23 mRNA seviyesi ile histolojik diferansiasyon arasında ilişki olmadığını, nm23 ekspresyonunun karsinogenezde geç dönemde ortaya çıktığını bildirmiştir (130).

Schneider, çalışmasında ileri evre over karsinomları ve borderline tümörlerde nm23 ekspresyonları araştırmış, over karsinomlarında güçlü nm23 ekspresyonunun %52, borderline tümörlerde %20 olduğunu rapor etmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Zayıf ekspresyon ise over karsinomlarında %20, borderline tümörlerde ise %66 dır. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır.

Schneider, tümörün malignitesi ile nm23 overekspresyonunu korelasyon gösterdiğini, bu nedenle over karsinomunun nm23 ekspresyonu açısından nöroblastom ve kolon karsinomu ile aynı gruba girdiğini belirtmiştir (105). Daha malign fenotip ile birliktelik göstermesinin yanı sıra nm23, bu tümörlerde yayılımı azaltan etki de yapmaktadır. Bunun açıklamasına göre tümör malignite açısından eşik değeri aşınca nm23 eksprese olmakta ve hücrenin yayılımını engelleyecek mekanizmalar içinde yer almaktadır. Bu meme karsinomu gibi daha yavaş seyirli tümörlerde nm23'ün iyi prognoz göstergesi olmasını açıklar. Ancak over karsinomlarında daha hızlı tümör progresyonu vardır ve eşik değer hemen aşılar. Buna göre nm23 ekspresyonu ovarian karsinogeneizde geç dönemde ortaya çıkar (105).

Çalışmamızın sonuçlarına göre, seröz karsinomda erken evrede %50, ileri evrede ise %72 nm23 ekspresyonu vardır. Müsinöz karsinomda erken evrede %100, ileri evrede %60 nm23 ekspresyonu saptanmıştır. nm23 ekspresyonu seröz karsinomda ileri evrede, müsinöz karsinomda ise erken evrede daha fazladır. Seröz karsinomlarda elde edilen sonuçlar Schneider'in verileri ile uyumludur. nm23'ün seröz karsinomlarda karsinogenezin geç döneminde ortaya çıktığı düşünülebilir.

Srivatsa çalışmasında, 24 over karsinomunda %87,5 nm23 ekspresyonu olduğunu saptamış, bu olguların %86'sında güçlü pozitivite olduğunu rapor etmiştir. Histolojik grade, FIGO evresi ile nm23 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadığını belirtmiştir. Bununla birlikte nm23 ekspresyonu ile sağ kalımın değişmediğini bildirmiştir (133).

Scambia çalışmasında, ileri evre over karsinomlarında nm23-H1 overekspresyonunun kemoterapi yanıtı ve sağ kalım ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir. Lenf nodu negatif olgularda %70, lenf nodu pozitif olgularda %40 nm23 ekspresyonu rapor etmiştir. nm23-H1 pozitif olan olgularda 5 yıllık sağ kalımın %50, nm23 negatif olgularda ise %12 olduğunu bildirmiştir (107).

Seröz ve müsinöz karsinomlarda, benign ve borderline tümörlere göre daha yüksek nm23 ekspresyonu saptanmış, meme karsinomunun tersine, ileri evre ve yüksek gradeli tümörlerde nm23'ün daha fazla eksprese olduğu izlenmiştir. Bulgularımız nm23'ün over karsinomlarında bir onkogen gibi davrandığı fikrini desteklemektedir. Çalışmamızda müsinöz tümörlerin seröz tümörlere göre daha yüksek oranda nm23 ekspresyonu gösterdiği görülse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Simone, periton sıvısında malign hücre saptanan 45 over karsinomu olgusunda %71,4 nm23 ekspresyonu olduğunu, nm23 ekspresyonu ile evre, grade, bilateralite arasında korelasyon olmadığını bildirmiştir. p53'ün ise %42,8 pozitivite gösterdiğini, p53 ile grade arasında korelasyon saptanmadığını bildirmiştir. Bilateral tümörlerde p53 ekspresyonunun anlamlı derecede yüksek olduğunu, nm23 ile böyle bir fark bulunamadığını bildirmiştir (134). Simone çalışmasında periton sıvısındaki malign hücrelerde nm23 ekspresyonunun evre IV olgularda, evre III olgulara göre daha düşük olduğunu bildirmiştir. Ayrıca nm23 ekspresyonun unilateral tümörlerde, bilateral olanlara göre daha yüksek olduğunu belirtmiştir. nm23 ile p53 arasında korelasyon bulunduğunu rapor etmiştir. Her iki genin koekspresyonun, over karsinomunda saptandığını belirtmişlerdir. Bu iki genin birlikte bulunmasının ise rolünün net değildir.

Seröz karsinomlarda grade ile nm23 ekspresyonu karşılaştırıldığında, grade I tümörlerde %66,7, grade II tümörlerde %58,3, grade III tümörlerde %85,7 boyanma saptanmıştır. nm23 ile grade arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Unilateral olgularda %100, bilateral olgularda ise %60,9 pozitivite vardır. Bu bulgu Simone'nin verileri ile uyumludur ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Omentum tutulumu olan olgularda ise olmayanlara göre daha yüksek nm23 ekspresyonu saptanmıştır. Verilerimize göre nm23 ekspresyonu malign tümörlerde, borderline ve benign tümörlere göre daha fazla görülmekte, malign tümörler kendi içinde değerlendirildiğinde de ileri evre ve yüksek gradeli tümörlerde daha fazla eksprese olmaktadır. Seröz tümörlerde elde edilen bu bulgular, literatürde over karsinomlarında nm23'ün, agresif fenotipi olan tümörlerde daha fazla eksprese olduğu, over tümörlerinde nm23'ün rolünün meme karsinomlarındaki gibi olmadığını, nm23'ün dokuya spesifik rol üstlendiği görüşünü destekler. Müsinöz karsinomlarda ise omentum tutulumu olan dört olgunun ikisinde nm23 ekspresyonu saptanırken, omentumda tümör saptanmayan 9 olgunun tamamında zayıf da olsa nm23 ekspresyonu bulunmaktadır. Buna göre müsinöz karsinomlarda omentum tutulumu olan olgularda anlamlı derecede daha düşük nm23 ekspresyonu vardır. Müsinöz karsinomlarda yine erken evrede daha yüksek oranda nm23 ekspresyonu mevcuttur. Bulgularımız doku spesifik fonksiyon gösterdiği hipotezi ileri sürülen nm23'ün seröz ve müsinöz karsinomlarda farklı yönlerde etki ettiğini düşündürebilir. Seröz ve müsinöz karsinomların moleküler

temelinin, patogenez ve karsinogenezinin, klinik gidişinin farklı olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda nm23 ile p53 arasında korelasyon bulunamamıştır. Seröz over karsinomlarında p53 ekspresyonu olan olguların nm23 ekspresyonlarının zayıf olduğu veya ekspresyon olmadığı dikkati çekmiştir. p53 (+) olan 12 olgunun sadece bir tanesi (++) nm23 ekspresyonu göstermektedir. p53 ile nm23 arasında ters korelasyon olduğu düşünülse de istatistiksel olarak korelasyon gösterilememiştir.

Müsinöz karsinomlarda p53 pozitif olan tek olguda nm23 ekspresyonu yoktur. Bununla birlikte seröz karsinomlarda bcl-2 ekspresyonu olan olgularda nm23 ekspresyonunun anlamlı derecede daha yaygın olduğu saptanmıştır. Buna göre seröz karsinomlarda nm23 ile bcl-2 arasında pozitif korelasyon vardır. Benzer eğilim borderline tümörlerde de görülmüş ancak anlamlı fark bulunamamıştır. Müsinöz karsinomlarda ise nm23 ile bcl-2 arasında ilişki izlenmemiştir.

Sonuç olarak p53 overekspresyonunun seröz tümörlerde karsinogenezde rolü olduğu ve geç dönemde ortaya çıktığı düşünülmüştür ancak p53'ün histopatolojik prognostik parametreler ile ilişkisinin belirlenmesi ve prognoza etkisinin ortaya konulabilmesi için geniş serilerde ek çalışmalar gereklidir. Bcl-2 ekspresyonu, benign ve borderline tümörlerde, malign tümörlere göre daha fazla oranda saptanmıştır. Karsinom olgularında bcl-2 ekspresyonunun histopatolojik parametreler ile ilişkisi gösterilememiştir. nm23, karsinomlarda, benign ve borderline tümörlere göre daha yüksek oranda eksprese olmaktadır. nm23'ün ileri evre olgularda daha fazla eksprese olması ile over karsinomlarında bir onkogen gibi davrandığı belirlenmiştir. Seröz ve müsinöz tümörlerde p53, bcl-2 ve nm23 ekspresyonunun farklı oranlarda saptanması ile bu iki alt tipin moleküler özelliklerinin farklı olduğu belirlenmiş, karsinogenez ve patogenezlerinin farklı olduğu düşünülmüştür.

SONUÇLAR

Çalışmamızda, overin seröz ve müsinöz tümörlerinde immünohistokimyasal olarak p53, bcl-2 ve nm23 ekspresyonu araştırılmış, benign, borderline ve malign tümörlerde ekspresyonun farklı olup olmadığının saptanmasına çalışılmış, malign tümörlerde yaş, tümör boyutu, omentum tutulumu, periton sıvısında malign hücre varlığı gibi özellikler bazı histopatolojik parametreler (grade, mitoz sayısı, nükleer pleomorfizm, yapısal patern) ile p53, nm23 ve bcl-2 ekspresyonlarının ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Elde edilen sonuçlar şu şekildedir ;

- Olguların 71'i seröz , 47'si müsinöz tümördür. Seröz tümörlerin 29'u benign, 14'ü borderline, 28'i malign gruptadır. Müsinöz tümörlerin ise 23'ü benign, 11'i borderline ve 13'ü malign olarak değerlendirilmiştir.
- p53 ekspresyonu, benign, borderline seröz tümörlerde izlenmemiştir. Seröz karsinomlarda %42,9 p53 ekspresyonu saptanmıştır. Benign müsinöz tümörlerde p53 pozitivitesi bulunmadığı, borderline müsinöz tümörlerde %9,1, müsinöz karsinomlarda %7,7 ekspresyon bulunduğu belirlenmiştir.
- Seröz ve müsinöz karsinomlarda ileri evre olgularda, erken evre olgulara göre daha fazla p53 ekspresyonu olduğu saptanmıştır ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.
- Seröz ve müsinöz karsinomlarda p53 ekspresyonu ile grade arasında ilişki yoktur.
- Seröz ve müsinöz karsinomlarda p53 ekspresyonu olan ve olmayan gruplarda yaş, tümör boyutu, bilateralite, omentum tutulumu, periton sıvısında malign hücre varlığı ve histopatolojik parametreler (tümör gelişim paterni, pleomorfizm, mitoz sayısı) açısından fark yoktur.
- Bcl-2 ekspresyonu, benign seröz tümörlerde %17,2, borderline seröz tümörlerde %35,7, seröz karsinomlarda %25'tir. Benign, borderline ve malign müsinöz tümörlerde ise sırası ile %39,1, %36,4 ve %30,8 olarak bulunmuştur. Müsinöz tümörlerde malign tümörlerde doğru gidildikçe bcl-2 ekspresyonu azalsa da gruplarda bcl-2 ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı derece farklı değildir.
- Seröz karsinomlarda ileri evrede, müsinöz karsinomlarda ise erken evrede daha fazla bcl-2 ekspresyonu saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

- Seröz ve müsinöz karsinomlarda bcl-2 ekspresyonu ile grade arasında ilişki yoktur.

- Seröz ve müsinöz karsinomlarda bcl-2 ekspresyonu olan ve olmayan gruplarda yaş, tümör boyutu, bilateralite, omentum tutulumu, periton sıvısında malign hücre varlığı ve bazı histopatolojik parametreler (tümör gelişim paterni, pleomorfizm, mitoz sayısı) açısından fark yoktur.

- nm23 ekspresyonu, benign, borderline ve malign seröz tümörlerde ise sırası ile %44,8, %64,3 ve %67,9 olarak bulunmuştur. Benign müsinöz tümörlerde %52,2, borderline müsinöz tümörlerde %81,8 ve müsinöz karsinomlarda %84,6 nm23 ekspresyonu saptanmıştır. Seröz ve müsinöz karsinomlarda benign tümörlerden malign tümörlere doğru nm23 ekspresyonunun arttığı görülse de gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.

- Seröz ve müsinöz karsinomlarda nm23 pozitifitesinin ileri evre olgularda daha fazla olduğu görülmüştür ancak istatistiksel fark bulunamamıştır. nm23 boyanma yaygınlığı ele alındığında ise ileri evre olguların istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek nm23 eksprese ettiği görülmüştür.

- Seröz ve müsinöz karsinomlarda nm23 ekspresyonu ile grade arasında ilişki bulunamamıştır.

- Seröz karsinomlarda bilateral yerleşimli, omentum tutulumu olan olgularda nm23 ekspresyonu daha fazla bulunmaktadır.

- Seröz ve müsinöz karsinomlarda nm23 ekspresyonu olan ve olmayan gruplarda yaş, tümör boyutu, periton sıvısında malign hücre varlığı ve bazı histopatolojik parametreler (tümör gelişim paterni, pleomorfizm, mitoz sayısı) açısından fark yoktur.

- Seröz ve müsinöz karsinomlarda nm23 ile bcl-2 arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Bcl-2 ekspresyonu olan olgularda nm23 ekspresyonu anlamlı derecede daha yaygındır. p53 ile bcl-2 arasında korelasyon bulunamamıştır. p53 ile nm23 arasında ters korelasyon olduğu düşünülse de istatistiksel çalışmalarda ilişki gösterilememiştir.

ÖZET

Over karsinomları jinekolojik maligniteler arasında en çok ölüme neden olan tümörlerdir. Her 70 kadından birinin hayatının bir döneminde over kanseri olacağı öngörülmektedir. Geniş serilerde çok sayıda araştırma yapılmış ancak over tümörlerinin etyopatogenezi ve moleküler temeli tam olarak aydınlatılamamıştır.

p53, 17. kromozomun kısa kolunda yerleşen tümör supresör bir gendir. Kanserde en sık görülen genetik değişiklik olduğu bilinen p53 mutasyonunun overin yüzey epitel tümörlerinin patogenezi ile ilişkisi net değildir.

Bcl-2 geni, programlı hücre ölümünü regüle eder. Bcl-2 geninin karsinogenezde rolü olup olmadığı araştırılmış, son yıllarda çalışmalar bcl-2'nin over karsinomlarındaki yerini belirlemeye yönelmiştir.

nm23, ilk kez 1988 yılında 'metastaz inhibe eden' gen olarak tanımlanmıştır. İlk olarak malign melanomda, daha sonra meme karsinomu başta olmak üzere farklı tümörlerde, nm23 ekspresyonunun artışı ile metastazın azaldığı yönünde çalışmalar yayınlanmıştır. Over karsinomlarında nm23 ekspresyonunun ileri evrelerde arttığı veya azaldığı yönünde çalışmalar mevcuttur.

Çalışmamızda overin seröz ve müsinöz tümörlerinde immünohistokimyasal olarak p53, bcl-2 ve nm23 ekspresyonunun araştırılması, benign, borderline ve malign tümörler arasında ekspresyonun farklı olup olmadığının saptanmasına çalışılmış, malign tümörlerde yaş, tümör boyutu, omentum tutulumu, periton sıvısında malign hücre varlığı gibi özellikler bazı histopatolojik parametreler (grade, mitoz sayısı, nükleer pleomorfizm, yapısal patern) ile p53, bcl-2 ve nm23 ekspresyonlarının ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

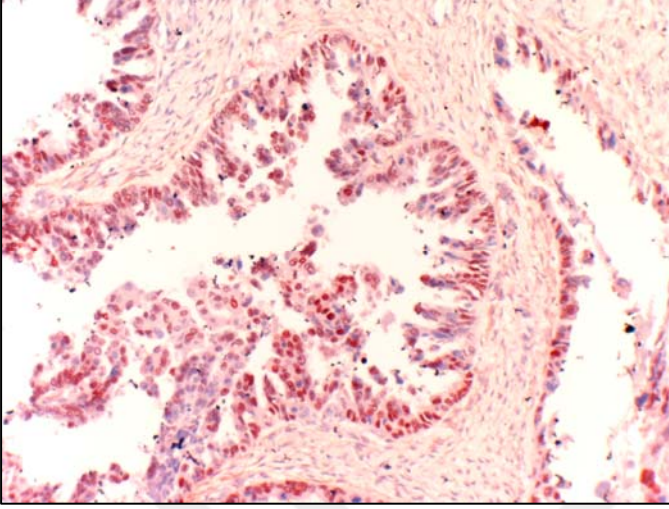
Çalışmaya alınan 118 olgunun 71'i seröz , 47'si müsinöz tümördür. Seröz tümörlerin 29'u benign, 14'ü borderline, 28'i malign gruptadır. Müsinöz tümörlerin ise 23'ü benign, 11'i borderline ve 13'ü malign olarak değerlendirilmiştir. Morfolojiyi en iyi yansıtan parafin blok seçilerek immünohistokimyasal çalışma yapılmıştır.

Çalışmamız sonucunda p53 ekspresyonu, benign, borderline seröz tümörlerde izlenmezken, karsinomlarda %42,9 p53 ekspresyonu saptanmıştır. Benign müsinöz tümörlerde p53 pozitivitesi bulunmadığı, borderline müsinöz tümörlerde %9,1, müsinöz karsinomlarda %7,7 ekspresyon bulunduğu belirlenmiştir. Bcl-2 ekspresyonu, benign seröz tümörlerde %17,2, borderline seröz tümörlerde %35,7, seröz karsinomlarda %25'tir. Benign, borderline ve malign

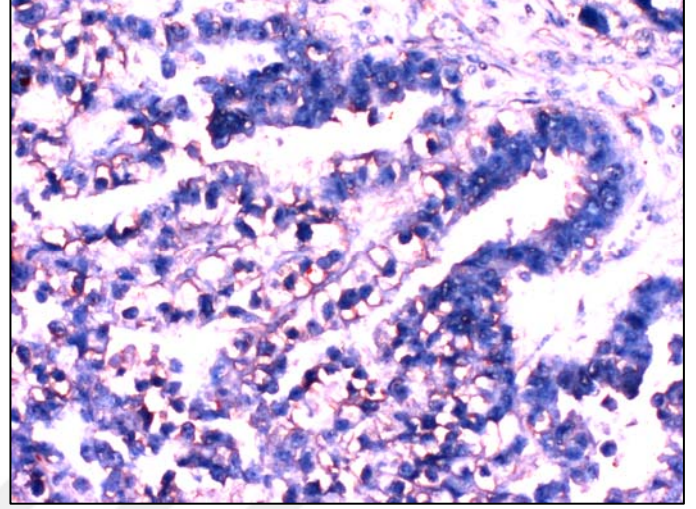
müsinöz tümörlerde ise bcl-2 ekspresyonunun sırası ile %39,1, %36,4 ve %30,8 olduğu saptanmıştır. nm23 ekspresyonu, benign, borderline ve malign seröz tümörlerde ise sırası ile %44,8, %64,3 ve %67,9 olarak bulunmuştur. Benign müsinöz tümörlerde %52,2, borderline müsinöz tümörlerde %81,8 ve müsinöz karsinomlarda %84,6 dır.

Seröz karsinomlarda, benign ve borderline seröz tümörlere göre anlamlı derecede yüksek p53 ekspresyonu saptanmış ve p53'ün karsinogeneizde rol alıyor olabileceği düşünülmüştür. Müsinöz tümörlerde seröz tümörlere göre düşük oranda p53 ekspresyonu vardır. Seröz ve müsinöz tümörlerin patogenezinin farklı olduğu düşünülmüştür. p53 ile klinik ve histopatolojik parametreler arasında ilişki bulunamamıştır. Bcl-2 ekspresyonu, seröz ve müsinöz tümörlerde, literatüre göre daha düşüktür. Bcl-2 ile çalışılan parametreler arasında anlamlı ilişki yoktur. Bcl-2'nin over tümörlerinde karsinogeneiz ve prognozdeki rolünün belirlenmesi için daha geniş serilerde çalışmalar gereklidir. nm23 ekspresyonu malign tümörlerde daha fazladır. Karsinomlarda ileri evrede daha fazla nm23 ekspresyonu olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, nm23'ün over karsinomlarında, meme karsinomundan farklı olarak, agresif seyirli tümörlerde daha yüksek oranda eksprese olduğu ve bir onkogen gibi davrandığı fikrini desteklemektedir.

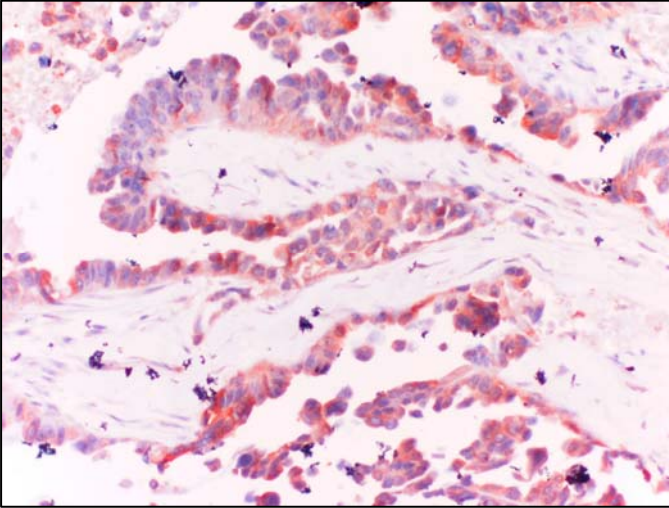
RESİMLER



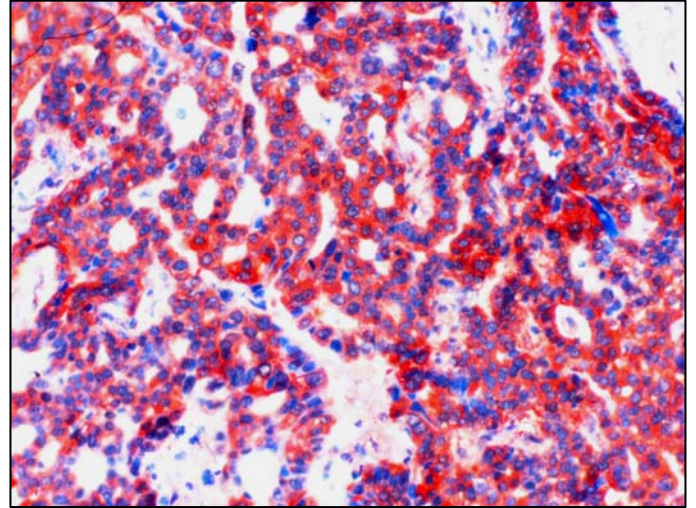
Resim 1: Grade II seröz karsinom olgusunda p53 ile nükleer pozitivite (x100)



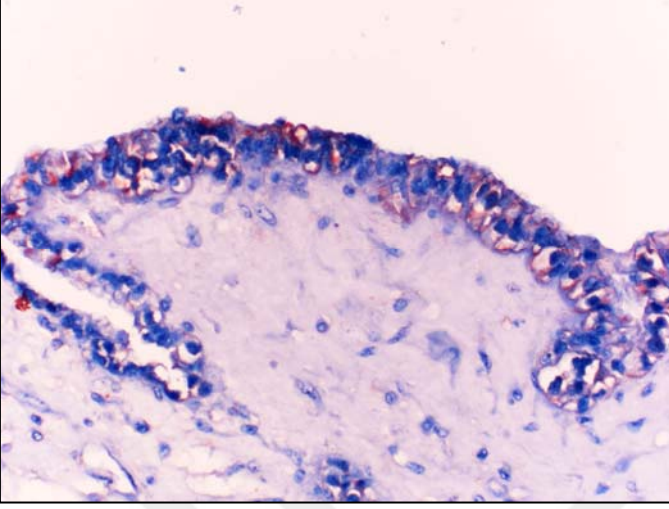
Resim 2: Grade III seröz karsinom olgusunda bcl-2 ile sitoplazmik membran boyanması (x200)



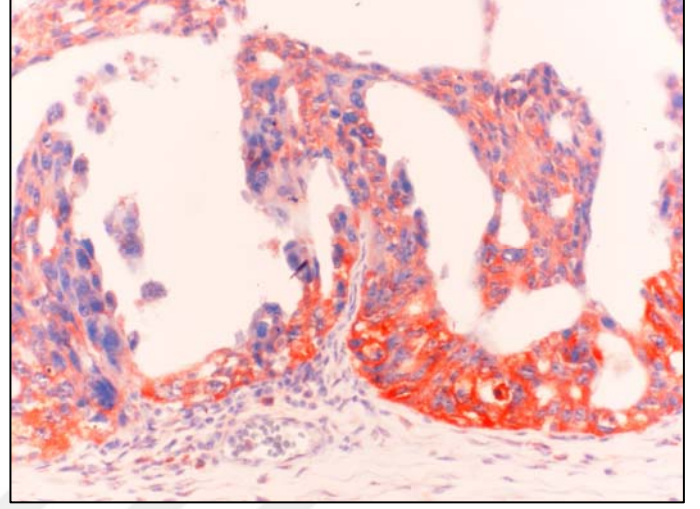
Resim 3: Grade I seröz karsinom olgusunda sitoplazmik nm23 ekspresyonu (x200)



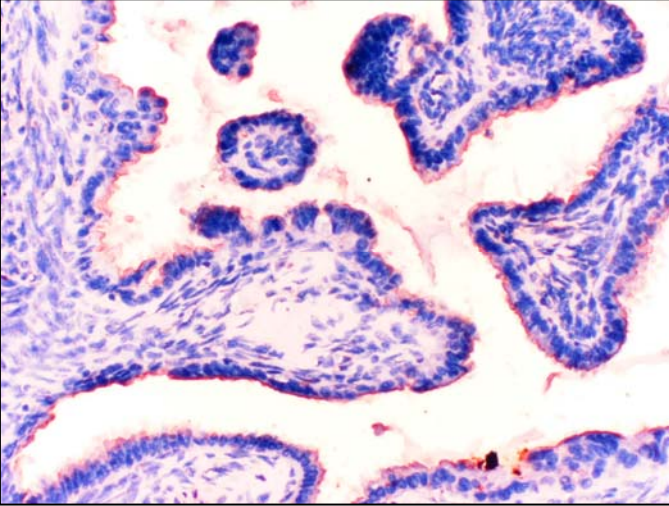
Resim 4: Grade II seröz karsinom olgusunda nm23 ekspresyonu (x200)



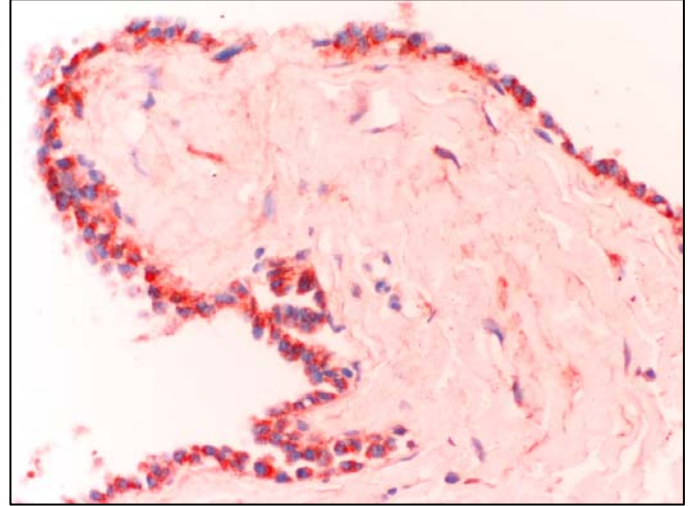
Resim 5: Borderline seröz tümörde bcl-2 ile sitoplazmik boyanma ve sitoplazmik membran boyanması (x200)



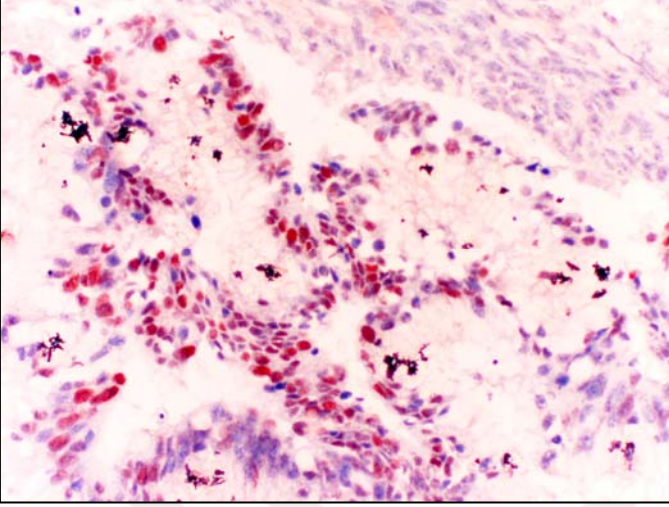
Resim 6: Borderline seröz tümörde nm23 ekspresyonu (x200)



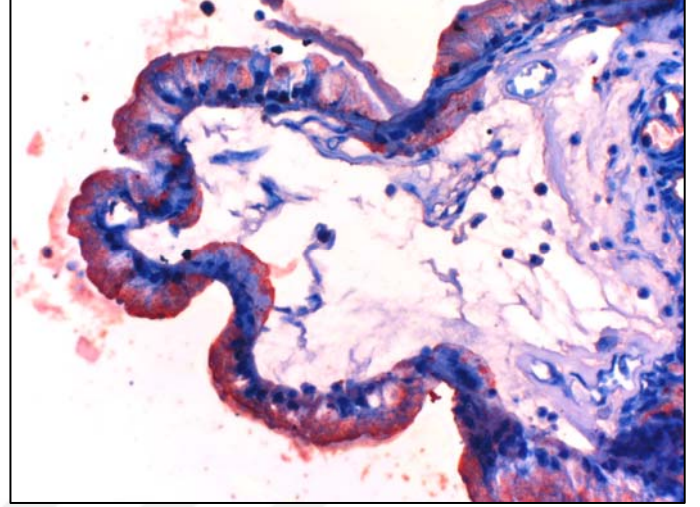
Resim 7: Benign seröz tümörde membranöz bcl-2 ekspresyonu (x200)



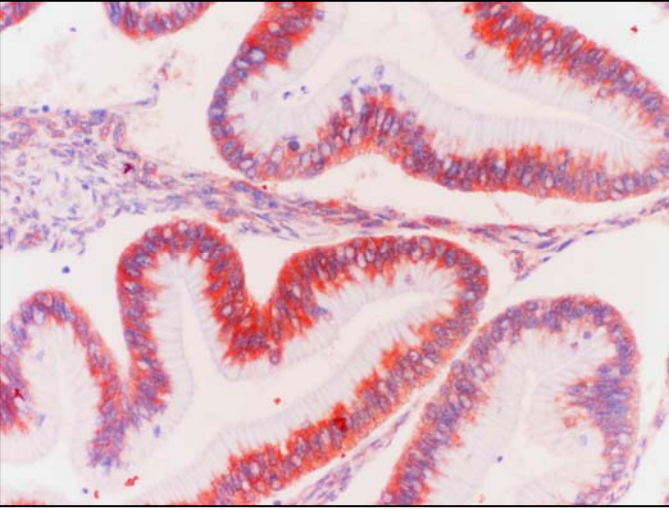
Resim 8: Benign seröz tümörde nm23 ekspresyonu (x200)



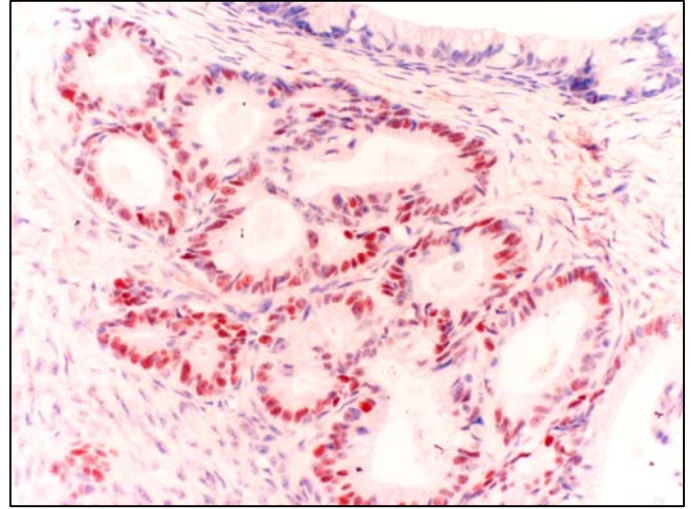
Resim 9: Grade I müsinöz karsinom olgusunda p53 ekspresyonu (x100)



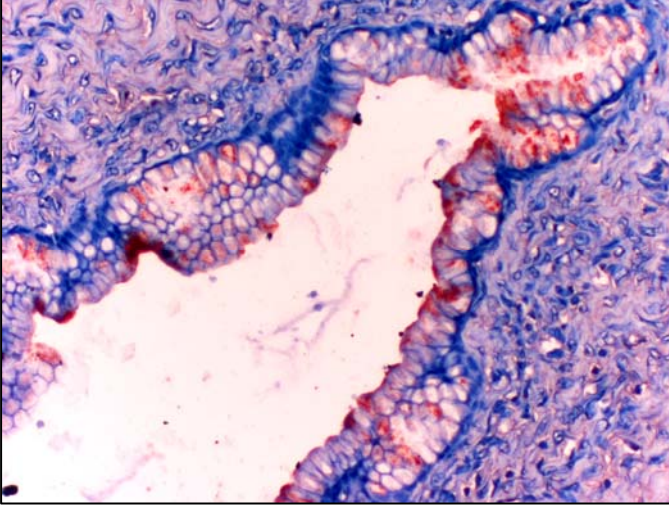
Resim 10: Grade I müsinöz karsinom olgusunda bcl-2 ile sitoplazmik boyanma (x200)



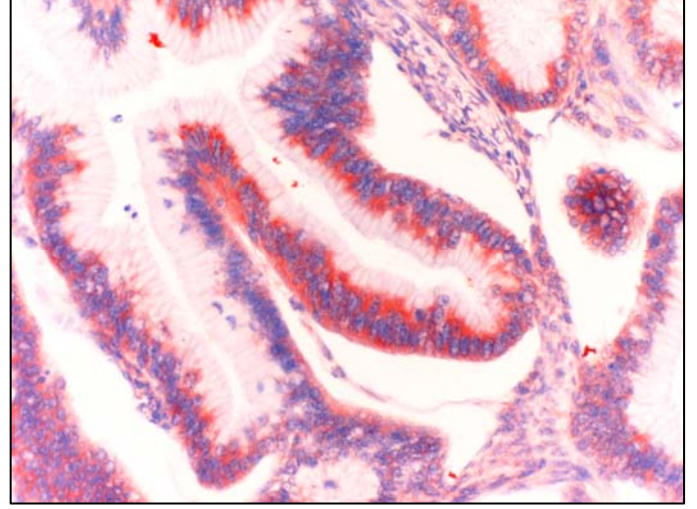
Resim 11: Grade I müsinöz karsinom olgusunda nm23 ekspresyonu (x200)



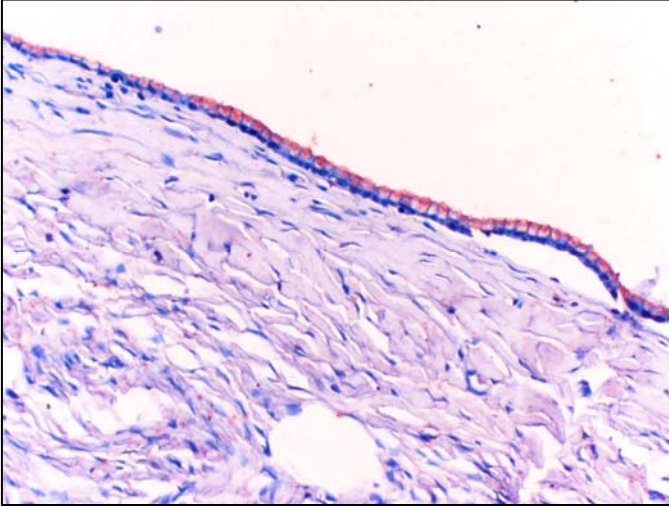
Resim 12: Borderline müsinöz tümörde p53 ekspresyonu (x100)



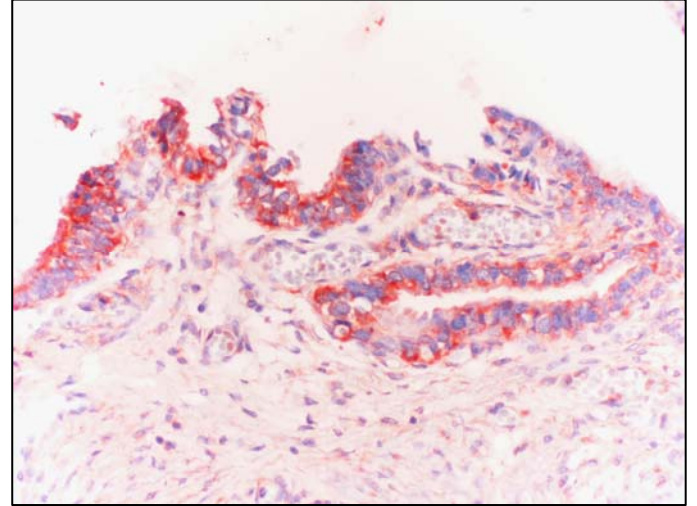
Resim 13: Borderline müsinöz tümörde bcl-2 ekspresyonu (x200)



Resim 14: Borderline müsinöz tümörde sitoplazmik nm23 ekspresyonu (x200)



Resim 15: Benign müsinöz tümörde sitoplazmik bcl-2 ekspresyonu (x100)



Resim 16: Benign müsinöz tümörde nm23 ekspresyonu (x200)

KAYNAKLAR

1. Boyle P, Maisonneuve P, Autier P. Towards cancer control in women. *J Epidemiol Biostat* 1998;3:137-168
2. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33
3. Yancik R. Ovarian cancer: age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer* 1993;71:517-523
4. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. *Atlas of Tumor Pathology, series 3, fascicle 23.* Washington D.C. 1998, Armed Forces Institute of Pathology. pp.27-166.
5. Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ. Micropapillary serous carcinoma of ovary: A distinctive low grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am j surg Pathol* 1996;20:1319-1330.
6. Gooneratne S, Sassone M, Blaustein A, et al. Serous surface papillary carcinoma of the ovary. A clinicopathologic study of 16 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1982;1:258-259.
7. Rosai J. Female reproductive system, ovary. In rosai J ed. *Rosai and Ackerman's surgical pathology*, 9th ed. Philadelphia:2004:pp.1649-1736.
8. Cathro HP, Stoler MH. Expression of cytokeratins 7 and 20 in ovarian neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2002;117:944-951.
9. Lin M, Hanaj J, Ozaki M, et al. S-100 protein in ovarian tumors. A comparative immunohistochemical study of 135 cases. *Acta Patho Jpn* 1991;41:233-239.
10. Goldstein NS, Uzieblo A. WT1 immunoreactivity in uterine papillary serous carcinomas is different from ovarian serous carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2002;117:541-545.
11. Colgan TJ, Norris HJ. Ovarian epithelial tumors of low malignant potential. A review. *Int J Gynecol Pathol* 1983;1:367-382.
12. Robboy SJ. Insular carcinoid of ovary associated with malignant mucinous tumors. *Cancer* 1984;54:2273-2276.
13. LiVolsi VA, Merino MJ, Schwartz PE. Coexistent endocervical adenocarcinoma and mucinous adenocarcinoma of ovary. A clinicopathologic study of four cases. *Int J Gynecol Pathol* 1983;1:391-402.
14. Mostoufizadeh M, Scully RE. Malignant tumors arising in endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1980;23:951-963.
15. Metter L, Radzun HJ, Salmassi A, et al. Six new monoclonal antibodies to serous, mucinous and poorly differentiated ovarian adenocarcinomas. *Cancer* 1990;65:1525-1532.
16. Klemi PJ, Gronroos M. Endometrioid carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1979;53:572-579.
17. Bell DA. Mucinous adenofibromas of the ovary. A report of 10 cases. *Am J Surg Pathol*. 1991;15:227-232.
18. Sorbe B, Frankendal BO, Veress B. Importance of histologic grading in the prognosis of epithelial ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1982;59:576-582.
19. Seidman JD, Russel P, Kurman R. Surface epithelial tumors of the ovary. In: Kurman RJ, ed. *Blaunstein's Pathology of the Female Genital Tract*, 5th ed. Newyork: Springer-Verlag 2001;791-904.
20. Fox H, Wells M. Surface epithelial-stromal tumours of the ovary. In: Fox H, Wells M. ed. *Haines&Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology*, 5th ed, London:Churchill Livingstone 2003; pp 713-744.

21. Banks E, Beral V, Reeves G. The epidemiology of epithelial ovarian cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 1997;7:425-438
22. Bell DA, Scully RE. Early de novo ovarian carcinoma: a study of fourteen cases. *Cancer* 1994;73:1859-1864
23. Deligdisch L, Gil J. Characterization of ovarian dysplasia by interactive morphometry. *Cancer* 1989;63:748-755
24. Godwin Ak, Testa JR, Hamilton TJ. The biology of ovarian cancer development. *Cancer* 1993;71:530-536.
25. Ness RB, Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1459-1467.
26. Fox H. Pathology of early malignant change in the ovary. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:153-155
27. Scully RE. Ovary. In: Henson DE, Albores-Saavdra J. ed. *Pathology of incipient neoplasia*, 2nd ed, Philadelphia: Saunders 1993; pp 283-300.
28. Riopel MA, Ronnett BM, Kurman RJ. Evaluation of diagnostic criteria and behavior of ovarian intestinal-type mucinous tumors: atypical proliferative (borderline) tumors and intraepithelial microinvasive invasive and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1999;23:617-635
29. Kaur TB, Shen T, Gaughan J, et al. Premalignant lesions in the contralateral ovary of women with unilateral ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;93:69-77.
30. Mittal KR, Zeleniuch-Jacquotte A, Cooper JL, et al. Contralateral ovary in unilateral ovarian carcinoma: a search for preneoplastic lesions. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:59-63
31. Sherman ME, Lee JS, Burks JS, et al. Histopathologic features of ovaries at increased risk for carcinoma: a case control analysis. *Int J Gynecol Pathol* 1999;18:151-157
32. Tresserra F, Grases PJ, Labastida R, et al. Histological features of the contralateral ovary in patients with unilateral ovarian cancer: a case control study. *Gynecol Oncol* 1998;71:437-441
33. Scully RE. Pathology of ovarian cancer precursors. *J Biochem Suppl* 1995;23:208-218
34. Brinton LA, Gridley G, Persson I, et al. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:572-579
35. DePriest PD, Banks ER, Powell DE, et al. Endometrioid carcinoma of the ovary and endometriosis: the association in postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 1992;47:71-75
36. Barette BA, Srivatsa PJ, Cliby WA, et al. Overexpression of p34^{cdc2} protein kinase in epithelial ovarian carcinoma. *Mayo Clin Proc* 1997;72:925-929
37. Jiang X, Hitchcock A, Bryan EJ, et al. Microsatellite analysis of endometriosis reveals loss of heterozygosity at candidate ovarian tumor suppressor gene loci. *Cancer Res* 1996;56:3534-3539
38. Jimbo H, Hitomi Y, Yoshikawa H, et al. Evidence for monoclonal expansion of epithelial cells in ovarian endometrial cysts. *Am J Pathol* 1997;150:1173-1178
39. Kaern J, Trope C, Kristensen G, et al. DNA ploidy: the most important prognostic factor in patients with borderline tumors of ovary. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3:349-358
40. Zheng J, Benedict WF, Xu H-J, et al. Genetic disparity between morphologically benign cysts contiguous to ovarian carcinomas and solitary cystadenomas. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1146-1153

41. Caduff RF, Svoboda-Newman SM, Ferguson AW, et al. Comparison of mutations Ki-RAS and p53 immunoreactivity in borderline and malignant epithelial ovarian tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23:323-328
42. Skomedal H, Kristensen GB, Abeler VM, et al. TP53 protein accumulation and gene mutation in relation to overexpression of MDM2 protein in ovarian borderline tumours and stage I carcinomas. *J Pathol* 1997;181:158-165.
43. Fathalla MF. Incessant ovulation: a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971;2:163
44. Purdie D, Bain CJ, Siskind V, et al. Hormone replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1999;81:559-563
45. Kiechle-Schwarz M, Bauknecht T, Wienker T, et al. Loss of constitutional heterozygosity on chromosome 11p in human ovarian cancer. Positive correlation with grade of differentiation. *Cancer* 1993;72:2423-2432.
46. Blaustein A. Surface cells and inclusion cysts in fetal ovaries. *Gynecol Oncol* 1981;12:222-233.
47. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk: II. Interferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:717-721
48. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Cellular pathology. In: Cotran RS ed. *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 6th ed. Philadelphia. Saunders 1999;pp 1-50.
49. Huettnner PC, Carney WP, Naber SP, et al. neu oncogene expression in ovarian tumors: a quantitative study. *Mod Pathol* 1992;5:250-256.
50. Meden H, Marx D, Roegglen T, et al. Overexpression of oncogene c-erbB-2 (HER2/neu) and response to chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol* 1998;17:61-65
51. Ito K, Sasano H, Ozawa N, et al. Immunolocalization of epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 oncogene product in human ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1992;11:253-257
52. Sowter HM, Corps AN, Evans AL, et al. Expression and localization of the vascular endothelial growth factor family in ovarian epithelial tumors. *Lab Invest* 1997;77:607-614
53. Teneriello MG, Ebina M, Linnoila RI, et al. p53 and Ki.ras gene mutations in epithelial ovarian neoplasms. *Cancer Res* 1993;53:3103-3108
54. Bauknecht T, Angel P, Kohler M, et al. gene structure and expression analysis of the epidermal growth factor receptor, transforming growth factor- α , myc, jun and metallothionein in human ovarian carcinomas: classification of malignant phenotypes. *Cancer* 1993;71:419-429.
55. Kim TM, Benedict WF, Xu H-J, et al. Loss of heterozygosity on chromosome 13 is common only in the biologically more aggressive subtypes of ovarian epithelial tumors and is associated normal retinoblastoma gene expression 1994;54:605-609
56. Gras E, Pons C, Machin P, et al. Loss of heterozygosity at the RB-1 locus and pRB immunostaining in epithelial ovarian tumors: a molecular, immunohistochemical and clinicopathologic study. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:335-340
57. Kmet LM, Cook LS, Magliocco AM. A review of p53 expression and mutation in human benign, low malignant potential and invasive epithelial ovarian tumors. *Cancer* 2003;97(2):389-404.
58. Wright K, Wilson P, Morland S, et al. β -catenin mutation and expression analysis in ovarian cancer: exon 3 mutations and nuclear translocation in 16% of endometrioid tumors. *Int J Cancer* 1999;82:625-629
59. Stromberg K, Johnson GR, O'Connor DM, et al. Frequent immunohistochemical detection of EGF supergene family members in ovarian carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 1994;13:342-347.

60. Palacios J, Gamallo C. Mutations in the β -catenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1998;58:1344-1347.
61. Marone M, Scambia G, Mozzetti Si et al. Bcl-2, bax, bcl-xL and bcl-xs expression in normal and neoplastic ovarian tissues. *Clin Cancer Res* 1998;4:517-521.
62. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995;267:1456-1462.
63. Tan Y, Sinniah R, Bat B-H, et al. Expression of metallothionein and nuclear size in discrimination of malignancy in mucinous ovarian tumors. *Int J Gynecol Pathol* 1999;18:344-350.
64. Bird A. The Essentials of DNA methylation. *Cell* 1992;70:5-8
65. Pieretti M, Powell DE, Gallion HH, et al. Hypermethylation of a chromosome 17 "hot spot" is a common event in ovarian cancer. *Hum Pathol* 1995;26:398-401.
66. Kyo S, Kanaya T, Takakura M, et al. Expression of human telomerase subunits in ovarian malignant, borderline and benign tumors. *Int J Cancer* 1999;80:804-809.
67. Pujol P, Rey J-M, Nirde P, et al. Differential expression of estrogen receptor- α and β Messenger RNAs as a potential marker of ovarian carcinogenesis. *Cancer Res* 1998;58:5367-5373
68. Fujimura M, Hidaka T, Kataoka K, et al. Absence of estrogen receptor-alpha expression in human ovarian clear cell adenocarcinoma compared with ovarian serous, endometrioid and mucinous adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2001;25:667-672.
69. Ben David Y, Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, et al. Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2002;20:463-466.
70. Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19:7-15.
71. Erhardt K, Auer G, Bjorkholm E, et al. A combined morphologic and cytochemical grading of serous ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:356-361.
72. Sevelde P, Schemper M, Spona J, et al. CA125 as an independent prognostic factor for survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1213-1216.
73. Ferrandina G, Stoler A, Fagotti A, et al. p21 protein expression in primary ovarian cancer. *Int J Oncol* 2000;17(6):1231-1235.
74. Tonary AM, Macdonald EA, Faught W, et al. Lack of expression of c-KIT in ovarian cancers is associated with poor prognosis. *Int J Cancer* 2000;89(3):242-250.
75. Kerr VE, Camdan E. Pulmonary metastases in ovarian cancer: analysis of 357 patients. *Cancer* 1985;56:1209-1213.
76. Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, et al. Toward the development of universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;70:2-12
77. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1971;50:1-7.
78. Malpica A, Deavers MT, Lu K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 2004;28(4):496-504.
79. Baker SJ, Fearon ER, Nigro J, et al. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinoma. *Science* 1989;244:217-221.
80. Ryan KM, Phillips AJ, Vousden KH. Regulation and function of the p53 tumor suppressor protein. *Curr Opin Cell Biol* 2001;13:332-337.
81. Woods DB, Vousden KH. Regulation of p53 function. *Exp Cell Res* 2001;264:56-66.
82. Jacobs IJ, Kohler MF, Wiseman RW, et al. clonal origin of epithelial carcinomas: analysis by loss of heterozygosity, p53 mutation and X-chromosome inactivation. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1793-1798.

83. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997;88:323-331.
84. Klein C, Vassilev LT. Targeting the p53-MDM2 interaction to treat cancer. *Br J Cancer* 2004;91:1415-1419.
85. Benard J, Dauc-Rasy S, Ahomadegbe JC. TP53 family members and human cancers. *Human mut* 2003;21:182-191.
86. Steele RJ, Thompson AM, Hall PA, et al. The p53 tumor suppressor gene. *Br J Surg* 1998;85:1460-1467.
87. Levine AJ, Perry ME, Chang A, et al. The 1993 Walter Hubert lecture: the role of p53 tumour-suppressor gene in tumorigenesis. *Br J cancer* 1994;69:409-416.
88. White E. Life, death and pursuit of apoptosis. *Genes Dev* 1996;10:1-15.
89. Chiarugi V, Magnelli L, Cinelli M. Complex interplay among apoptosis factors: Rb, p53, E2F, TGF- β , cell cycle inhibitors and the bcl-2 gene family. *Pharmacol Res* 1997;35(4):257-261.
90. Geisler JP, Geisler HE, Miller GA, et al. p53 and bcl-2 in epithelial ovarian carcinoma: their value as prognostic indicators at a median follow-up of 60 months. *Gynecol Oncol* 2000;77:278-282.
91. Henriksen R, Wilander E, Öberg K. Expression and prognostic significance of bcl-2 in ovarian tumours. *Br J Cancer* 1995;72:1324-1329.
92. Mano Y, Kikuchi Y, Yamamoto K, et al. Bcl-2 as a predictor of chemosensitivity and prognosis in primary epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1999;35:1214-1219.
93. Skirnisdottir I, Seidal T, Gerdin E & Sorbe B. The prognostic importance of p53, bcl-2 and bax in early stage epithelial ovarian carcinoma treated with adjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:265-276.
94. Steeg PS, Bevilacqua G, Kopper L, et al. Evidence for a novel gene associated with low tumor metastatic potential. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80(3):200-204.
95. Rosengard AM, Krutzsch HC, Shearn A, et al. Reduced nm23/Awd protein in tumour metastasis and aberrant *Drosophila* development. *Nature.* 1989;342(6246):177-180
96. Postel EH. Multiple biochemical activities of nm23/NDP kinase in gene regulation. *J Bioenerg Biomembr* 2003;35(1):31-40.
97. Salerno M, Ouatas T, Palmieri D & Steeg P. Inhibition of signal transduction by the nm23 metastasis suppressor: possible mechanisms. *Clin Exp Met* 2003;20:3-10.
98. Eichorn JH, Bell DA, Young RH, et al. Ovarian serous borderline tumors with micropapillary and cribriform patterns. *Am J Surg Pathol* 1999;23(4):397-409
99. Werness BA, Freedman AN, Piver S, et al. Prognostic significance of p53 and p21 immunoreactivity in epithelial cancer of the ovary. *Gynecol Oncol* 1999;75:413-418
100. Hartsough M, Steeg P. Nm23/nucleoside diphosphate kinase in human cancers. *J Bioenerg Biomembr* 2000;32(3):301-308.
101. Ouatas T, Salerno M, Palmieri D, et al. Basic and translational advances in cancer metastasis: nm23. *J Bioenerg Biomembr* 2003;35(1):73-78..
102. Heimann R, Hellman S. Individual characterisation of the metastatic capacity of human breast carcinoma. *Eur J Cancer.* 2000;36(13 Spec No):1631-1639.
103. Iizuka N, Tangoku A, Hayashi H, et al. The association between nm23-H1 expression and survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Lett.* 1999;138(1-2):139-144.
104. Chang C, Zhu X, Thoraval D, et al. Nm23-H1 mutation in neuroblastoma. *Nature* 1994;370(6488):335-336.
105. Schneider J, Romero H, Ruiz R, et al. nm23 expression in advanced and borderline ovarian carcinoma. *Anticancer Res* 1996;16:1197-1202.

106. Mandai M, Konishi I, Koshiyama M, et al. Expression and metastasis-related nm23-H1 and nm23-H2 genes in ovarian carcinomas: correlation with clinicopathology, EGFR, c-erbB-3 genes and sex steroid receptor expression. *Cancer Res* 1994;54:1825-1830
107. Scambia G, Ferrandina G, Marone M, et al. nm23 in ovarian cancer: correlation with clinical outcome and other clinico-opathological and biochemical prognostic parameters. *J Clin Oncol* 1996;14:334-342.
108. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49:33-64.
109. Geisler JP, Geisler HE, Widemann MC, et al. Nuclear shape: an independent predictor of survival in patients with ovarian cancer. *Cancer* 1998;8:164-167.
110. Schuijjer M, Berbs E. Tp53 and ovarian cancer. *Hum Mut* 2003;21:285-291.
111. Wen WH, Reles A, Runnebaum IB, et al. p53 mutations and expression in ovarian cancers: correlation with overall survival. *Int J Gynecol Pathol* 1999;18:29-41.
112. Shahin MS, Hugkes JH, Sood AK. et al. The prognostic significance of p53 tumor suppressor gene alterations in ovarian carcinoma. *Cancer* 2000;89:2006-2017.
113. Skilling JS, Sood A, Lager DJ, et al. An abundance of p53 null mutations in ovarian carcinoma. *Oncogene* 1996;13:117-123.
114. Sagarra RAM, Andrade LALA, Martinez EZ, et al. p53 and bcl-2 as prognostic predictors in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:720-727.
115. Baekelandt M, Kristensen GB, Nesland JM, et al. Clinical significance of apoptosis-related factors p53, mdm- and bcl-2 in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2061-2068.
116. Diebold J, Baretton G, Felchner M, et al. bcl-2 expression, p53 accumulation and apoptosis in ovarian carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1996;105(3):341-349.
117. Levesque Ma, Katsaros D, Yu H, et al. Mutant p53 protein overexpression is associated with poor outcome in patients with well or moderately differentiated ovarian carcinoma *Cancer* 1995;6:1327-1337.
118. Şimşek T, Özbilim G, Karaveli Ş, et al. Genetic changes in advanced stage of epithelial ovarian cancer. p53 and c-erbB-2: Are they related to prognosis? *Gynecol Obstet reprod Med* 2001;7:256-259.
119. Chan W, Cheung K, Schorge JO, et al. Bcl-2 and p53 protein expression, apoptosis and p53 mutation in human epithelial ovarian cancers. *Am J Pathol* 2000;156(2):409-417.
120. Inoue M, Fujita M, Enomoto T, et al. Immunohistochemical analysis of p53 in gynecologic tumors. *Am J Clin Pathol* 1994;102(5):665-670.
121. Munakata S, Enomoto T, Tsujimoto M, et al. Expressions of fas ligand and other apoptosis related genes and their prognostic significance in epithelial ovarian neoplasms. *Br J Cancer* 2000;82:1446-1452.
122. Marx D, Binder C, Meden H, et al. Differential expression of apoptosis associated genes bax and bcl-2 in ovarian cancer. *Anticancer Res* 1997;17:2233-2240.
123. Preethi TR, Chacko P, Kesari AL, et al. Apoptosis in epithelial ovarian tumors. *Pathol res Pract* 2002;198:273-280.
124. Miyashita T, Harigai M, Handa M, et al. Identification of a p53 dependent negative response element in the bcl-2 gene. *Cancer Res* 1994;54:3131-3135.
125. Haldar S, Negrini M, Monne M, et al. Downregulation of bcl-2 in human breast cancer cells. *Cancer Res* 1994;54:2095-2097.
126. Hennessy C, Henry JA, May FAB, et al. Expression of the antimetastatic gene in human breast cancer: an association with good prognosis. *J natl Cancer Inst* 1991;83:281-285.

127. Royds JA, Cross SS, Silcocks PB, et al. nm23 “anti-metastatic” gene product expression in colorectal carcinoma. *J Pathol* 1994;172:261-266.
128. Florenes VA, Aamdal S, Myklebost O, et al. Level of nm23 messenger RNA in metastatic malignant melanoma: inverse correlation to disease progression. *Cancer Res* 1992;52:6088-6091.
129. Scambia G, Ferrandina G, Marone M, et al. nm23 in ovarian cancer: correlation with clinical outcome and other clinico-pathological and biochemical prognostic parameters. *J Clin Oncol* 1996;14:334-342.
130. Mandai M, Konishi I, Koshiyama M, et al. Expression and metastasis-related nm23-H1 and nm23-H2 genes in ovarian carcinomas: correlation with clinicopathology, EGFR, c-erbB-2 genes and sex steroid receptor expression. *Cancer Res* 1994;54:1825-1830.
131. Schneider J, Centeno M, Jimenez E, et al. Correlation of MDR1 expression and oncogenic activation in human epithelial ovarian carcinoma. *Anticancer Res* 1997;17:2147-2152.
132. Taş F, Tuzlalı S, Aydın A, et al. Prognostic role of nm23 gene expression in patients with ovarian cancer. *Am J Clin Oncol* 2002;25(2):164-167.
133. Srivatsa PJ, Cliby WA, Keeney GL, et al. elevated nm23 protein expression is correlated with diminished progression-free survival in patients with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996;60:363-372.
134. Simone G, Falco G, Caponio MA, et al. nm23 expression in malignant ascitic effusions of serous ovarian adenocarcinoma. *Int J Oncol* 2001;19:885-890.