

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**OVERİN YÜZEY EPİTEL TÜMÖRLERİNDE APOPİTOTİK VE
PROLİFERATİF AKTİVİTE İLE METASTAZ İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Pervin KARABULUT

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Reşat ÖZERCAN

ELAZIĞ
2010

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartlarına uygun bulunmuştur.

.....
.....
..... **Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

Prof. Dr. M. Reşat ÖZERCAN

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

Oğluma.....

TEŞEKKÜR

Patoloji eğitimim boyunca destek ve yardımlarını hatırlayacağım Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. İ. Hanifi ÖZERCAN'a, patoloji eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında büyük emekleri olan Prof. Dr. M. Reşat ÖZERCAN'a ve gelecekte destek ve yardımlarını hatırlayacağım Anabilim Dalımızın tüm değerli öğretim üyelerine, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, laboratuvar ve büro çalışanlarına, asistanlığım boyunca desteğini esirgemeyen özellikle annem, eşim ve tüm aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Over tümörleri kadın genital sistemi tümörlerinin yaklaşık %30'unu oluştururlar. Over kanserleri dünya genelinde kadınlarda altıncı en sık görülen kanserlerdir ve jinekolojik kanserlere bağlı ölümlerde ilk sıradadır. Tanı esnasında %75'inde pelvis dışına yayılım vardır. Çalışmamızda overin yüzey epitel kaynaklı benign, borderline ve malign tümörlerinde CD44, M30 ve Ki-67 gibi immünohistokimyasal belirleyicileri kullanarak belirlenen apoptotik ve proliferatif aktivitenin; lenf düğümü tutulumu ve metastazla ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamıza Fırat Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı arşivinden ardışık olarak seçilen 20 benign (13 seröz, 7 müsinöz), 20 borderline (12 seröz, 8 müsinöz) ve 20 malign (16 seröz, 4 müsinöz) over yüzey epitel tümörü örneği alındı. Örneklerle immünohistokimyasal olarak uygulanan CD44, M30 ve Ki-67 boyama özellikleri ile lenf düğümü tutulumu ve metastaz arasındaki ilişki incelendi.

Ki-67 proliferasyon indeksi benign grupta en düşük ve malign grupta en yüksek olup istatistiksel olarak gruplar arasında fark anlamlıydı ($p < 0.05$). CD44, benignlerde borderline ve malign tümörlere göre oldukça düşük olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. M30 boyanma yoğunluğu açısından fark bulunmazken, M30 boyanma yaygınlığı benignlerde, borderline ve malign tümörlere göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Malign olgularda lenf düğümü tutulumu ve metastaz ile Ki-67, M30 ve CD44 pozitifliği arasında anlamlı ilişki belirlenmedi.

Sonuçta; over yüzey epitel tümörlerinde Ki-67 ve CD44 pozitifliği malignite ile paralel artış gösterirken M30 ters bir ilişki ortaya koydu. Bu üç belirteç ile prognozu etkileyen lenf düğümü tutulumu ve metastaz arasında bir ilişki bulunamadı.

Anahtar Kelimeler: Over tümörü, CD44, M30, Ki-67

ABSTRACT

Tumours of the ovary represent about %30 of all cancers of the female genital system. Ovarian cancers are sixth most common cause of death due to cancer in women. During the diagnosis % 75 of the tumours spread out of the pelvis. In our study, apoptotic and proliferative activity were investigated by using M30, Ki-67, CD44 in the benign, borderline and malignant ovarian surface epithelial tumours. We aimed to detect the association between these markers, lymph node status, metastasis and prognosis.

Sixty ovarian surface epithelial tumours (20 benign, 20 borderline and 20 malignant) were obtained from archives of the Firat University Pathology Department. Association between the immunostaining of these markers and lymph nodes invasion and distant metastasis were researched.

Proliferation index of Ki-67 was lowest in benign group and the highest in malignant group. There was a statistically significant difference between the groups. CD44 in benign group was lower than borderline and malignant groups. This difference was statistically significant. Staining of M30 intensity were not significant as statistically but percentage of M30 staining significantly higher in benign group than borderline and malignant groups. There was no association between markers, lymph nodes involvement and metastasis in malignant group.

As a result in the ovarian surface epithelial tumors Ki-67 and CD44 positivity increases with malignant potential. But there is a reverse association with M30. There was no association between these markers and lymph nodes invasion and distant metastasis which affect prognosis.

Key words: Ovarian tumors, M30, Ki-67, CD44

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Overin Normal Yapısı	3
1.1.1. Embriyoloji	3
1.1.2. Anatomi	3
1.1.3. Histoloji	4
1.2. Over Tümörleri	6
1.2.1. Sınıflama	6
1.3. Over Karsinomları	8
1.3.1. Epidemiyoloji	8
1.3.2. Etyoloji ve Patogenez	8
1.3.3. Over Kanserlerinin Yayılma Yolları	9
1.3.4. Over Kanserlerinde Prognostik Faktörler	9
1.3.5. Over Kanserlerinde Evre:	11
1.4. Overin Yüzey Epiteli-Stromal Tümörleri	12
1.4.1. Seröz Tümörler	12
1.4.1.1. Benign Seröz Tümör	12
1.4.1.2. Seröz Bordeline Tümör (SBT)	14
1.4.1.2.1. Mikropapiller Tip SBT	16
1.4.1.2.2. Pseudoinvazyon, Otoimplant ve Mezotelyal Hücre Hiperplazisi	16
1.4.1.2.3. Peritoneal İmplantlar	16

1.4.1.2.4. Lenf Düğümünde SBT	17
1.4.1.2.5. Mikroinvaziv Seröz Borderline Tümör	19
1.4.1.3. Seröz Adenokarsinom	19
1.4.2. Müsinöz Tümörler	23
1.4.2.1. Benign Müsinöz Tümörler	24
1.4.2.2. Müsinöz Borderline Tümörler (MBT)	25
1.4.2.2.1. Müsinöz Borderline Tümör, İntestinal Tip	25
1.4.2.2.2. Müsinöz Borderline Tümör, Endoservikal Tip	26
1.4.2.3. Müsinöz Adenokarsinoma	27
1.4.3. Endometrioid Tümörler	30
1.4.3.1. Benign Endometrioid Tümörler	30
1.4.3.2. Endometrioid Borderline Tümör	30
1.4.3.3. Endometrioid Adenokarsinom	31
1.4.3.4. Over ve Endometriumun Eş Zamanlı Endometrioid Karsinomu	33
1.4.4. Berrak Hücreli Tümörler	34
1.4.4.1. Berrak Hücreli Adenofibrom	34
1.4.4.2. Borderline Berrak Hücreli Adenofibromatöz Tümör	34
1.4.4.3. Berrak Hücreli Adenokarsinom	34
1.4.5. Değişici Epitel Tümörleri	36
1.4.5.1. Benign Brenner Tümörü	37
1.4.5.2. Borderline Brenner Tümör	37
1.4.5.3. Malign Brenner Tümörü	38
1.4.5.4. Değişici Epitel Karsinomu	39
1.4.6. Diğer Tümörler	40
1.5. Apoptoz	40
1.5.1. Apoptoz Nedenleri	41
1.5.2. Morfoloji	42
1.5.3. Apoptotik İndeks	43
1.6. M30	43
1.7. CD44	43
1.8. Ki-67	44

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER	46
2.1. İmmünohistokimyasal İnceleme	46
2.2. İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi	46
2.3. İstatistiksel İnceleme	47
3. BULGULAR	50
4. TARTIŞMA	80
5. KAYNAKLAR	95
6. ÖZGEÇMİŞ	102

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Over Kanserlerinde FIGO Evreleme Sistemi	11
Tablo 2. Olguların Histopatolojik Tip, Yaş, Boyanma Özellikleri ve Lenf Düğümü Tutulumu ile Periton-Diğer Metastaz Durumları	48
Tablo 3. Histopatolojik Tanılara Göre Olguların Dağılımı ve Yüzdesi	50
Tablo 4. Gruplara Göre Olguların Yaş Dağılımı	51
Tablo 5. Borderline ve Malign Gruplarda Lenf Düğümü Tutulumu	52
Tablo 6. Borderline ve Malign Gruplarda Periton ve Diğer Metastaz Durumu	52
Tablo 7. M30 Boyanma Yoğunluğu	58
Tablo 8. M30 Boyanma Yaygınlığı	58
Tablo 9. Histolojik Alt Tiplere Göre Gruplarda M30 Boyanan Olgu Sayısı	65
Tablo 10. Gruplarda Histolojik Tiplere Göre M30 Boyanma Yaygınlığı Ortalama Değerleri	66
Tablo 11. Gruplara Göre Ki-67 Yüzde Dağılımı	67
Tablo 12. CD44 Boyanma Yaygınlığı	71
Tablo 13. Malign Grupta Lenf Düğümü Tutulumu-İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Karşılaştırılması	79
Tablo 14. Malign Grupta Periton ve Uzak Organ Metastazı ile İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Karşılaştırılması	79

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Olgu Sayısı Grafiği	50
Şekil 2. Ortalama Yaş-Grup Grafiği	51
Şekil 3. Benign Seröz Tümör Histolojik Görünümü	53
Şekil 4. Benign Müsinöz Tümör Histolojik Görünümü	54
Şekil 5. SBT'ün Histolojik Görünümü	54
Şekil 6. MBT'ün Histolojik Görünümü	55
Şekil 7. Seröz Karsinomda; Karmaşık Papiller Yapılar	55
Şekil 8. Seröz Karsinomda; Karmaşık Papiller Yapılar	56
Şekil 9. Seröz Karsinomda; Nekroz	56
Şekil 10. Seröz Karsinomda; Solid Alanlar ve Atipik Hücreler	57
Şekil 11. Müsinöz Karsinomda; Atipik Hücrelerle Döşeli Bez Yapıları	57
Şekil 12. Benign Seröz Tümörde M30 Boyanma Yoğunluğu (+), Yaygınlığı (1)	59
Şekil 13. Benign Seröz Tümörde M30 Boyanma Yoğunluğu (+), Yaygınlığı (2)	59
Şekil 14. Benign Seröz Tümörde M30 Boyanma Yoğunluğu (++), Yaygınlığı (2)	60
Şekil 15. Benign Müsinöz Tümörde M30 Boyanma Yoğunluğu (++), Yaygınlığı (2)	60
Şekil 16. Benign Müsinöz Tümörde M30 Boyanma Yoğunluğu (+++), Yaygınlığı (2)	61
Şekil 17. SBT'de M30 Boyanma Yoğunluğu (+), Yaygınlığı (1)	61
Şekil 18. MBT'de M30 Boyanma Yoğunluğu (+), Yaygınlığı (2)	62
Şekil 19. MBT'de M30 Boyanma Yoğunluğu (+++), Yaygınlığı (2)	62
Şekil 20. Seröz Karsinomda M30 Boyanma Yoğunluğu (+), Yaygınlığı (1)	63
Şekil 21. Seröz Karsinomda M30 Boyanma Yoğunluğu (++), Yaygınlığı (1)	63
Şekil 22. Seröz Karsinomda M30 Boyanma Yoğunluğu (+++), Yaygınlığı (2)	64
Şekil 23. Gruplara Göre M30 Ortalama Boyanma Yaygınlığı Grafiği.	65
Şekil 24. M30 Boyanma Yaygınlığı-Histolojik Tip İle İlişkisi.	66
Şekil 25. Gruplar Arası Ki-67 Yüzde Grafiği	67
Şekil 26. Seröz Karsinomda Ki-67 Pozitifliği	68

Şekil 27. Müsinöz Karsinomda Ki-67 Pozitifliği	68
Şekil 28. Benign Seröz Tümörde Ki-67 Pozitifliği	69
Şekil 29. Benign Müsinöz Tümörde Ki-67 Pozitifliği	69
Şekil 30. SBT’de Ki-67 Pozitifliği	70
Şekil 31. Seröz Karsinomda Ki-67 Pozitifliği	70
Şekil 32. Benign Seröz Tümörde CD44 (+) Boyanma	71
Şekil 33. Benign Müsinöz Tümörde CD44 (+++++) Boyanma	72
Şekil 34. SBT’de CD44 (+) Boyanma	72
Şekil 35. SBT’de CD44 (++) Boyanma	73
Şekil 36. SBT’de CD44 (+++) Boyanma	73
Şekil 37. MBT’de CD44 (+++) Boyanma	74
Şekil 38. SBT’de CD44 (+++++) Boyanma	74
Şekil 39. Seröz Karsinomda CD44 (+) Boyanma	75
Şekil 40. Seröz Karsinomda CD44 (++) Boyanma	75
Şekil 41. Müsinöz Karsinomda CD44 (++) Boyanma	76
Şekil 42. Seröz Karsinomda CD44 (+++) Boyanma	76
Şekil 43. Müsinöz Karsinomda CD44 (+++) Boyanma	77
Şekil 44. Seröz Karsinomda CD44 (+++++) Boyanma	77
Şekil 45. Gruplar İçin CD44 Ortalama Boyanma Yaygınlığı Grafiği.	78

KISALTMALAR LİSTESİ

AFP	: Alfa fetoprotein
AI	: Apoptotik indeks
CK	: Sitokeratin
ECM	: Ekstrasellüler Matriks
EMA	: Epitelyal Membran Antijen
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Fedarasyonu
MBT	: Müsinöz Borderline Tümör
PI	: Proliferasyon indeksi
SBT	: Seröz Borderline Tümör.
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Over tümörleri kadın genital sistemi tümörlerinin yaklaşık % 30'unu oluşturur (1). Gelişmiş ülkelerde kadınlarda kansere bağlı ölümlerde 5. sırada yer alır. Over tümörlerinin %80'i benigndir ve sıklıkla 20-45 yaşları arasındaki genç kadınlarda görülür (2). Over kanserlerinin ortalama görülme yaşı ise 60 olup kanser oranı yaşla birlikte artar (3).

Over tümörleri; yüzey epitel kaynaklı tümörler, germ hücreli tümörler, seks-kord stromal tümörleri ve overe spesifik olmayan diğer tümörler olarak sınıflanır. Yüzey epiteli kaynaklı tümörler over tümörlerinin 2/3'ünü oluşturur. Seröz, müsinöz, endometrioid, brenner, berrak hücreli tümörler ve kistadenofibrom bu grup içerisinde yer alır. Yüzey epitel tümörlerinde benign ve malign sınıflamanın yanı sıra borderline olarak bilinen düşük malign potansiyelli bir kategori vardır (1,2). Over kanserli hastaların %75'inde tanı esnasında pelvis dışına yayılım mevcuttur ve ileri evrelerde tanı aldıkları için over karsinomlarının prognozu kötüdür (1).

Karsinogeneizde büyümeyi inhibe eden sinyallere duyarsızlık yanısıra kontrollü hücre ölümü olan apoptozdan kaçış söz konusudur. Normal insan hücreleri yaşlanma süreci içerisinde 60-70 kez bölünme kapasitesine sahip iken telomeraz aktivitesine sahip kanser hücrelerinde sınırsız çoğalma yeteneği vardır. Bu süreçlere ek olarak tümör kitlesi anjiogenez ile büyümesini hızlandırır, invazyon ve metastaz yeteneği geliştirir. Tümörde hücrelerin kohezyon kaybı sonucu birbirlerinden ayrılma, matriks komponentlerine tutunma ve matriksi parçalama yoluyla göç ve metastaz gerçekleşir (4). Over kanserleri çoğunlukla lokal invazyon, peritoneal ekim ve nadiren de lenfatik ve hematojen yolla yayılım gösterir (1,2).

CD44 molekülü hücre-hücre ve hücre-matriks ilişkisinde önemli rol oynayan transmembran reseptör ailesine üye bir adezyon molekülüdür (5). CD44, hyaluronik asitle etkileşerek tümör yayılımı ve metastazında önemli olan adezyon mekanizmasında rol oynar (6). Yapılan çalışmalarda CD44 ekspresyonunun akciğer, kolon, özofagus, karaciğer, serviks ve mide tümörlerinde tümörün ilerlemesi, metastazı ve prognozunda önemli rolü olduğu vurgulanmış ve çoğalan hücrelerin daha çok CD44 eksprese ettiği görülmüştür. Özellikle tamir, organogenez ve angiogeneizde daha fazla miktarda CD44 ekspresyonu bulunmuştur (5).

Çoğalan hücrelerdeki ribozom sentezinde gerekli bir nonhiston protein olan Ki-67'nin birçok tümörde proliferasyon indeksini gösteren bir belirteç olduğu belirlenmiştir. Bu özelliği nedeniyle Ki-67 ekspresyonunun çok sayıda tümörün büyüme oranları ve prognozları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çeşitli tümörlerde araştırılmış (akciğer, serviks, prostat ve mide kanserleri) ve Ki-67'nin proliferasyon indeksini gösteren bir belirleyici olduğu görülmüştür. Ayrıca birçok tümör tipinde Ki-67 ekspresyonunun tümörde büyüme oranları ve prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (7).

Apoptoz esnasında hücre ölümünü gerçekleştirecek moleküller hücre iskeleti ve nükleer membranda yer alır. Bunlardan biri olan sitokeratin normal epitel ve karsinom hücrelerinde hücre içi yapısal protein olarak bulunur ve apoptozda miktarı artar. Bazı veriler göstermiştir ki özellikle sitokeratin 18 apoptozun erken döneminde etkilidir. Apoptozun olmadığı hücrelerde bulunmayan bu yeni kaspaz 8 aracılı sitokeratin 18 yarıklanması, spesifik monoklonal antikor olan M30 ile tanımlanır. Yapılan çalışmalarda monoklonal antikor M30 insan tükrük bezi ile serviks, endometrium ve over karsinomlarında belirlenmiştir (8).

Bazı çalışmalar over yüzey epitel tümörlerinde benign, borderline ve malign tiplerde M30 ve Ki-67 ile gösterilen apoptotik ve proliferatif indeksin anlamlı olarak farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur. Benign grupta hem apoptotik hem de proliferatif aktivite düşük bulunurken; borderline grupta apoptotik aktivite düşük proliferatif aktivite yüksek, malignlerde ise hem apoptotik hem de proliferatif aktivite yüksek bulunmuştur (9). Ayrıca veriler tartışmalı olmakla birlikte CD44'ün (özellikle varyantlarının) over kanserlerinin prognostik faktörü olabileceği araştırılmaktadır (5,6,10,11). Yine bazı çalışmalarda seröz, endometrioid, berrak hücreli malign tümörler yüzey epitelinden veya inklüzyon kistinden doğrudan gelişirken malign müsinöz tümörlerin gelişimi için müsinöz kistadenom zemini gerektiği ve CD44 ekspresyonunun prekürsör lezyondan malign dönüşümle ilişkili olduğu belirlenmiştir (12).

Bu çalışmanın amacı over yüzey epitel tümörlerinin benign, malign ve borderline tiplerinde karşılaştırmalı olarak apoptotik ve proliferatif aktiviteyi saptamak ve bunun metastaz gibi tümörün ileri safhalarında prognozla ilişkisini araştırmaktır.

1.1. Overin Normal Yapısı

1.1.1. Embriyoloji

Otuzbeşinci günde intermediyer mezodermin invazyonuyla mezonefrozun medial kısmında gonadlar şekillenmeye başlar (13). Gonadlar testis ya da over şeklinde oluşmadan önce germ hücre proliferasyonunun paterni her iki cinsiyet için de benzerdir (13,14). Gonadal kabartının yüzey çöломik epitelinde iki çoğalma atağı meydana gelir ve ikinci çoğalma atağında kadınlarda over korteksi oluşur (13). Gebeliğin 42. gününe kadar embriyonun cinsiyeti morfolojik olarak seçilemez. Bu evrede indiferan gonadlarda 300-1300 primordial germ hücresi bulunur(13).

Beşinci haftada primer seks kordonları rete ovariyi oluştururlar. Yaklaşık 16. haftada oluşan primordial folliküllerin her biri bir oogonium içerir. Oogoniumlarda oluşan mitoz sonucu, binlerce primordial follikül meydana gelir (14,15).

Fetal overlerde 20. haftada yaklaşık yedi milyon civarındaki oosit sayısı (13) doğumdan sonra iki milyon civarına düşer (14,15). Pubertede oosit sayısı 400.000 civarındadır. Gebeliğin son üç ayında artık oositlerin etrafı birkaç sıradan oluşan küboidal granüloza hücre tabakasıyla çevrilidir.

Doğum sonrasında overin yüzey epiteli düzleşir ve tek tabakalı hale geçen hücreler overin hilusunda periton ile devamlılık kazanır. Overler gerileyen mezonefrozdan ayrıldıktan sonra mezenteriler olan, mezovarium ile bağlanırlar (14-16). Over gelişimi aslında testiküler yapılanmanın olmamasına bağlı ortaya çıkan pasif bir olaydır (13).

1.1.2. Anatomi

Kadın genital sistemi dış genital organlar, vajen, uterus ve ligamentleri, fallop tüpleri ve overlerden oluşur (17).

Overler basık, oval badem şeklinde olup iki adettir (17,18). Yanlarda lateral pelvik duvar, arkada geniş ligament ve önde rektumla sınırlanan pelvisin yan kısımlarında fossa ovarika içinde, uterusun her iki yanında yerleşmişlerdir (13,17,19,20). Yetişkinlerde 2,5-5 cm uzunluk, 1,5-3 cm genişlik ve 0,7-1,5 cm kalınlık gösterir (13,17,19). Ortalama 3-5 gr ağırlığındadır (13,18).

Nulliparlarda overler yuvarlağa yakın şekilde olup pembemsi beyaz görünümündedir (17). Puberteden önce overin yüzeyi düz iken reproduktif dönemde ovulasyona bağlı ilerleyici bir skar ve düzensizlik oluşur (17,18). Over boyutları

gebelikte artarken menopozla birlikte küçülmeye başlar (18). Postmenopozal kadınlarda reproduktif dönemdeki boyutlarının yaklaşık dörtte biri kadardır (21).

Overin üst kısmı tubanın fimbrialarıyla örtülü kalan kısmı ince barsak kıvrımları ile komşudur. Dış yan yüzeyi pelvis duvarına dayanmıştır. Arka sınırı üretere kadar uzanır (17). Ön kenarı ‘margo mesoovaricus’ olarak adlandırılır ve bu kenara mesovarium tutunur (17,19). Damarlar, sinirler ve lenfatikler organa bu kenardan girerler ve bu kısma hilus denir. Arka kenarı serbest ve yuvarlaktır (17).

Overin üst ucuna ligamentum suspensorium ovarii tutunur ve overleri pelvis yan duvarlarına bağlar (17,18). Overin alt ucuna ise ligamentum ovarii proprium tutunur (17,21). Overleri uterus yan duvarlarına bağlar (17).

Overin kesit yüzeyinde dışta korteks, içte medulla ve en içte de hilus bulunur (18,19). Folliküler yapılar (kistik folliküller, korpus luteum, korpus albicans) genellikle makroskopik olarak korteks ve medullada seçilebilir (19).

Over arteri; aortadan veya daha az sıklıkla renal arterden ayrılıp infundibulopelvik ligament ve overin mezovarian kenarı boyunca uzanıp hilustan overe girer (19). Sol overi drene eden ven doğrudan sol renal vene açılır. Sağ overi drene eden ven ise kadınların ancak %10’unda doğrudan sağ renal vene boşalırken %90’ında vena cava inferiora açılır (18).

Overlerde lenfatikler follikülerin teka tabakası içerisinden başlar. Lenfatikler overin stromasında kan damarlarından bağımsız seyreder. Hilusta kan damarlarıyla lenfatikler bir araya gelir. Mezovariumdan çıkan lenfatik kanallar uterus fundusu ve tubadan gelen dallarla birlikte subovarian pleksusu oluşturur. Psoas kası içinden geçerek böbrek alt kutbu hizasında üst paraaortik lenf düğümlerine drene olurlar (19).

Overin sinir uyarısı sempatik sistemle sağlanır. Sempatik pleksus infundibulopelvik ligamentte over damarlarıyla ağ oluşturur. Genelde myelinsiz olan sinir lifleri ovaryan arterle birlikte hilusta sonlanır. İnce terminal lifleri, küçük arter ve arteriollerin çevresinde medulla ve kortekse ulaşır (19).

1.1.3. Histoloji

Overlerin dış yüzeyleri; yassıdan küboidale ve kolumnara kadar değişen tek sıralı hücre tabakasıyla çevrilidir (19,21,22). Genellikle genç kadınlarda küboidal iken ilerleyen dönemlerde yassı görünüm alır (18).

İmmünohistokimyasal olarak sitokeratin, Ber-EP4, desmoplakin, vimentin, transforming growth faktör-alfa, östrojen ve progesteron reseptörleri ile değişik derecelerde boyanma gösterirken desmin ile boyanmazlar. Yüzey epitelinden kaynaklanan over tümörlerinde değişen oranlarda CA125, CA19-9 ve MH99 gibi antijenlerle pozitiflikler bildirilmiştir ancak karsinoembriyonik antijen bulunamamıştır (19). Sitokeratinlerden CK7 pozitif CK20 negatiftir. Ayrıca N-kaderin ve kalretinin boyanması gösterirler. Hücreler inhibin, östrojen, progesteron ve androjen reseptörlerine sahiptir ve aynı zamanda epidermal büyüme faktörü, transforming growth faktör beta ve tümör nekroz faktör alfa gibi büyüme faktörleri ve sitokinleri içerirler (18).

Yüzey epitelinin altında kollajenden zengin az hücre içeren ‘tunica albuginea’ vardır (18,19,22). Bunun altında daha aktif ve hücreden zengin korteks yer alır (18).

Korteksin altındaki medulla overin merkezinde bulunur ve gevşek bağ doku, geniş büklümlü kan damarları, lenfatik damarlar ile sinir liflerini içerir (18,22). Korteks ve medulla arasındaki sınır belirsiz olup stromaları benzer görünümündedir (19,21,22). Stromal hücreler vimentin, desmin ve sıklıkla östrojen ve progesteron reseptörleri ile immün pozitiflik gösterir (19). Luteinize stromal hücreler inhibin ve nadiren testesteron ile pozitifleştirirler (18). Enzimatik aktif stromal hücreler; oksidatif ve diğer enzimatik aktivitelerle karakterize olup çoğunlukla medullada bulunur. Over stromasında rastlanabilen diğer hücreler; Desidual hücreler, Endometrial stromal hücreler, Düz kas hücreleri, Yağ hücreleri ve stromal leydig hücreleridir (19).

Overin korteksinde çeşitli gelişme safhalarındaki germ hücreleri follikül hücreleri ile çevrilmiştir (primer follikül), daha sonra çoğu dejenerasyona ve atreziye uğrayarak ‘atretik folliküller’ oluşur (17,18,22). Ancak bazıları pitüiter FSH etkisi ile ‘graf folliküller’ini oluştururlar. Gelişme tamamlanınca follikül çatlayarak yumurtayı boşaltır (17). Her bir siklus sırasında overlerde normal olarak fertilizasyona hazır tek bir oosit üretilir (21). Folliküller korpus luteuma dönüşür (17). Gebelik olmazsa korpus albicans oluşur (17,18). Gebelik olursa progesteron yapmak üzere gebeliğin ilk yarısına kadar ‘korpus luteum gravidarum’ olarak kalır (17).

Overin fonksiyonları ovum üretimi ile östrojen ve progesteron gibi steroid hormonların sentezidir. Östrojen iç ve dış genital organların büyüme ve gelişmesinden sorumlu olup puberte döneminde kadın seks karakterinin oluşumunda

rol alır. Ayrıca östrojen yağ dokusunda birikip duktal-stromal büyümeyi uyararak memenin gelişmesini de sağlar. Progesteron kadın iç genital organlarını etkiler ve uterusu endometrial sekretuar değişikliklerle gebeliğe hazırlar (21).

1.2. Over Tümörleri

1.2.1. Sınıflama

Over tümörlerinde sınıflama tümörün geliştiği düşünülen üç over bölümüne göre yapılır (2). Bu bölümler çöломik epitelden gelişen yüzey epiteli, yolk sac kesesinden göç eden totipotansiyel germ hücreleri ve seks kordlarını içeren over stromasından oluşur (2, 15). Bunların dışında ayrıca overin metastatik veya sekonder tümörleri bulunur (2).

Overin Yüzey Epitel-Stromal Tümörleri (WHO 2002) (1)

1. Seröz Tümörler

- (a) Malign: Adenokarsinom
Yüzey Papiller Adenokarsinom
Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)
- (b) Borderline: Papiller Kistik Tümör
Yüzey Papiller Tümör
Adenofibrom, Kistadenofibrom
- (c) Benign: Kistadenom
Papiller Kistadenom
Yüzey Papillomu
Adenofibrom ve Kistadenofibrom

2. Müsinöz tümörler

- (a) Malign: Adenokarsinom
Adenokarsinofibrom (Malign Adenofibrom)
- (b) Borderline İntestinal Tip
Endoservikal Benzeri
- (c) Benign: Kistadenom
Adenofibrom ve Kistadenofibrom
- (d) Müsinöz Kistik Tümör ve Mural Nodüller
- (e) Müsinöz Kistik Tümör ve Psödomiksoma Peritonei

3. Endometrioid Tümörler (Skvamöz Diferansiyasyonlu Tipler İçeren)

- (a) Malign Adenokarsinom-NOS
 Adenokarsinofibrom (Malign Adenofibrom)
 Malign müllerian Mikst Tümör (Karsinosarkom)
 Adenosarkom
 Endometrial Stromal Sarkom (Düşük Derece)
 İndiferansiye Over Sarkomu
- (b) Borderline Kistik Tümör
 Adenofibrom, Kistadenofibrom
- (c) Benign Kistadenom
 Adenofibrom, Kistadenofibrom

4. Berrak hücreli tümörler

- (a) Malign Adenokarsinom
 Adenokarsinofibrom (Malign Adenofibrom)
- (b) Borderline Kistik Tümör
 Adenofibrom, Kistadenofibrom
- (c) Benign Kistadenom
 Adenofibrom, Kistadenofibrom

5. Transizyonel Hücreli Tümörler

- (a) Malign Transizyonel Hücreli Karsinom (Non-Brenner tip)
 Malign Brenner Tümörü
- (b) Borderline Brenner Tümörü
 Prolifere Tip
- (c) Benign Brenner Tümörü
 Metaplastik Tip

6. Skvamöz Hücreli Tümörler

- (a) Skvamöz Hücreli Karsinom
- (b) Epidermoid Kist

7. Mikst Epitelyal Tümörler (Komponentleri Spesifiye Edilen)

- (a) Malign
- (b) Borderline
- (c) Benign

8. İndiferansiye ve Sınıflandırılmayan Tümörler

(a) İndiferansiye Karsinom

(b) Adenokarsinom-NOS

1.3. Over Karsinomları

Overin malign epitelyal tümörleridir.

1.3.1. Epidemiyoloji

Over kanserleri tüm kadın genital sistemi tümörlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur (1). Kadın genital sistemi kanserleri arasında endometrium ve serviks kanserinden sonra gelir (2). Dünya genelinde kadınlarda altıncı en sık görülen kanserlerdir ve jinekolojik kanserlere bağlı ölümlerde ilk sıradadır (2,3,8). Bu tümörlerin %80'i benigndir ve sıklıkla 20-45 yaşları arasındaki genç kadınlarda görülür (2). Overde kanser oranı yaşla birlikte katlanarak artar. Over kanserlerinin ortalama görülme yaşı 60'dır (3).

1.3.2. Etyoloji ve Patogenez

Oral kontraseptif kullanımı ve yüksek parite hastalık riskini azaltan iki önemli faktördür (1-3). On yıl veya daha fazla süreyle yüksek doz östrojen replasman tedavisi alan postmenepozal kadınlarda over kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (1). Bazı çalışmalar erken menarş ve geç menepozun da etkili risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Gebeliğin ya da infertilitenin koruyucu etkisi olup olmadığı açık değildir (3). Oral kontrasepsiyon ve gebeliğin koruyucu etkisi, hastalığın ortaya çıkmasında ovulasyonun doğrudan bir rolü olduğunu düşündürmektedir (1). Yüksek sosyoekonomik seviye, muhtemelen bu kadınlarda fertilite oranlarının düşük olması nedeniyle over kanseri riskinde artışla ilişkilidir (3). Cerrahi olarak uygulanan histerektomi, tüp ligasyonu ve ooferektomi koruyucu faktörler olup histerektomi ve tüp ligasyonunun bunu nasıl sağladığı bilinmemektedir (2,3). Özellikle batılı yaşam tarzı ve obezitenin artmış risk ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1).

Genetik faktörler over kanserlerinde oldukça önemlidir. Herediter over kanserleri tüm olguların yaklaşık %10'unu oluşturur ve bu BRCA1 ve BRCA2 tümör supresör genleriyle ilişkilidir (1-3). BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan kadınlarda 70 yaşına kadar over kanseri olma riskinin %20-60 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu kanserlerin çoğu seröz karsinomlardır. Kanserlerin yaklaşık %30'unda HER2/neu(ERB-B2) onkogen ekspresyonu gösterilmiş olup bu kötü

prognoz ile ilişkilidir (2). Ayrıca over kanserlerinin yaklaşık %50'sinde de p53 mutasyonları gösterilmiştir (1,2).

1.3.3. Over Kanserlerinin Yayılma Yolları

Seröz Yüzeylerle Yayılım: Over kanserlerinin en sık ve en erken yayılımı hücrelerin peritoneal boşlukta dağılımı ile olur. Metastazlar sıklıkla arka cul-de sac'ta, parakolik boşluklarda, sağ hemidiafragmada, karaciğer kapsülünde, barsak ve mezenterin peritoneal yüzeyinde ve omentumda görülür (23).

Lenfatik yayılım: İlerlemiş olgularda pelvik ve paraaortik lenf düğümlerine lenfatik yayılım sıktır. Bazı çalışmalarda Evre-III olguların %78'inde pelvik lenf düğümlerine metastaz bulunmuştur. Paraaortik lenf düğümü tutulumu Evre-I'de %18, Evre-II'de %20 ve Evre-III'de ise %67 olarak bulunmuştur (23).

Hematojen Yayılım: Hematojen yayılım nadirdir. Akciğer ve karaciğere yayılım ancak %2-3 olguda görülür (23).

1.3.4. Over Kanserlerinde Prognostik Faktörler

Prognoz genel olarak kötüdür. Avrupada beş yıllık yaşam oranı ortalama %32'dir (1,20). Erken uyarıcı bulguların ve erken tanı sağlayan testlerin bulunmaması nedeniyle hastaların yaklaşık %70'i ileri evrede belirlenir (1,8,20). Prognostik faktörler aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1. *Yaş:* Her 10 yıllık artış ölüm riskini 1,6 kat artırır. Borderline, iyi diferansiye ve Evre-I tümörlerin çoğu karsinomlara göre daha genç yaşlarda görülür. Bu nedenle genç yaştaki hastalar daha iyi prognoza sahiptir (20).
2. *Tümörün evresi (FIGO):* En önemli bağımsız prognostik faktördür (20).
3. *Histopatolojik Tip:* Berrak hücreli karsinomlar diğer histolojik tiplere göre daha kötü prognozludur. Ayrıca karsinomların saf halde bulunması halinde prognoz mikst tiplere göre daha iyidir (20).
4. *Histolojik derece:* Klinik olarak özellikle Evre-I tümörlerde oldukça önemlidir. Göreceli ve gözlemciler arası değişken olabilmesi nedeniyle daha çok düşük ve yüksek şeklinde ikili derecelendirme kullanılması tercih edilir. Uygulanacak kemoteropetik ajanın seçimi için derecelendirme raporlarda önemlidir (20).
5. *Peritoneal Sitoloji (Assit):* Sitolojinin anormal olması tümörün evresini değiştirir ve kötü prognoz göstergesidir (20).

6. *Rezidüel tümör miktarı:* Özellikle ileri evre tümörlerde önemlidir. Pek çok çalışma ile kabul görmüş önemli bir prognostik belirleyicidir. Primer ve sekonder sitoredüktif cerrahinin toplam yaşam süresinin ve hastalıksız yaşam süresinin uzamasına katkısı kanıtlanmıştır (3)
7. *DNA Ploidisi:* Over kanserlerinin genellikle aneuploid olduğu gösterilmiştir. Ayrıca FIGO evresi ile ploidie arasında bağlantı olduğu ve düşük evreli kanserlerin diploid, yüksek evreli kanserlerin aneuploid olduğu saptanmıştır (1,20,23,24). Ploidie aynı zamanda kemoterapiye cevapta da etkili bir faktördür (20).
8. *BRCA1 Mutasyonu ve Aile Hikayesi:* BRCA1 mutasyonu olan kadınlarda over ve meme kanseri gelişme riski artar. Ancak BRCA1 mutasyonu varlığında gelişen tümörler daha iyi bir klinik gidişe sahiptir (20).
9. *Borderline Tümör:* Tümörün borderline olması durumunda prognoz; mikroinvazyon, peritoneal tutulum ve abdominal kavitede tümörün nüksü olsa dahi oldukça iyidir (20).
10. *Tümör Anjiogenezi:* Tümör çevresi damar yoğunluğunun artması kötü prognoz göstergesidir (20).
11. *Psammom Cisimcikleri:* Seröz tümörler çok sayıda psammom cisimcikleri içerirler ve bu iyi prognozla ilişkilidir. Örneğin psammokarsinomun prognozu oldukça iyi olup borderline tümörden ayırt etmek zordur (20).
12. *Tümör İçi T hücreleri:* Over kanserlerinde tümörü infiltre eden T hücrelerinin varlığı iyi prognoz ile ilişkilidir (20).
13. *Tümör Kapsülünün Rüptürü:* Tümör kapsülünün yırtılması yeni ekilmelere neden olabilir (20).
14. *CA-125:* Serumda tespit edilen bu belirteç hastaların başlangıç değerlendirmesinde ve rekürrenslerin takibinde büyük öneme sahiptir. Bu değer bağımsız prognostik faktör olduğuna inanılır (20).
15. *TP53:* Tüm çalışmalarda olmasa da pek çok veri p53'ün aşırı salınımının kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermektedir (20).
16. *Diğer Belirleyiciler:* Doku tümör belirleyicilerinden ERBB2, MYC, TP53, p21, p27, Ki-67, CD44, VEGF, alfa-catenin, kollajen TipIV, bax, bcl2 ve bunun gibi pek çok belirleyici önemlidir (20).
17. *Tedaviye yanıt.*

1.3.5. Over Kanserlerinde Evre:

Tablo 1. Over Kanserlerinde FIGO Evreleme Sistemi (WHO-2002) (23)

		Tümör overe sınırlıdır
Evre I	Ia	Tümör tek overe sınırlıdır. Dış yüzeyde tümör bulunmaz, kapsülü aşmamıştır ve assit veya peritoneal yıkama malign hücre içermez.
	Ib	Tümör her iki overe sınırlıdır. Dış yüzeyde tümör bulunmaz, kapsülü aşmamıştır ve assit veya peritoneal yıkama malign hücre içermez.
	Ic	Tümör Ia veya Ib' dedir. Ancak bir veya iki overin dış yüzeyinde tümör mevcuttur veya tümör kapsülü rüptüre olmuştur veya malign hücre içeren assit ya da peritoneal yıkama mevcuttur.
Evre-II	IIa	Bir veya her iki overi de içine alan tümör tutulumu yanı sıra pelvik yayılım da mevcuttur. Uterus ve/veya tubalara yayılım ve/veya metastaz vardır. Assit veya peritoneal yıkama malign hücre içermez.
	IIb	Diğer pelvik organlara yayılım vardır. Assit veya peritoneal yıkama malign hücre içermez.
	IIc	Tümör IIa veya IIb'dedir. Ancak bir veya iki overin dış yüzeyinde tümör mevcuttur veya tümör kapsülü rüptüre olmuştur veya malign hücre içeren assit ya da peritoneal yıkama mevcuttur.
Evre-III		Tümör bir veya iki overde var olup ayrıca pelvis dışında peritoneal implantlar ve/veya retroperitoneal veya ingüinal lenf düğümlerinde tümör tutulumu mevcuttur. Yüzeysel karaciğer metastazları Evre-III'e dahildir. Tümör gerçek pelviste sınırlıdır, fakat ince barsak ve omentumda histolojik olarak kanıtlanmış malign yayılım mevcuttur.
	IIIa	Tümör makroskopik olarak gerçek pelvise lokalizedir, lenf düğümleri tutulmamıştır ancak abdominal yüzeylerde histolojik olarak kanıtlanmış mikroskopik metastazlar mevcuttur.
	IIIb	Tümör bir veya iki overde mevcut olup lenf düğümleri tutulmamıştır. Ancak abdomende 2 cm'yi geçmeyen histolojik olarak kanıtlanmış implantlar mevcuttur.
Evre-IV	IIIc	2 cm'den büyük abdominal implantlar ve/veya retroperitoneal lenf düğümü tutulumu mevcuttur.
		Uzak metastaz, plevral effüzyonda malignite varlığı veya ingüinal lenf düğümü tutulumu.

Jinekolojik onkolojide bugün kullanılan evreleme sistemi 'Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO)' evrelemesidir (Tablo 1). pTNM sistemi ise hastalığın histolojik belirleme ile doğrulanması ve postoperatif patolojik evrelemeyi esas alır (1).

1.4. Overin Yüzey Epiteli-Stromal Tümörleri

Overin yüzey epitelinden köken alan tümörlerdir (1,2,25). Overin en sık görülen tümörleri olup genellikle reproduktif dönemdeki kadınlarda ortaya çıkarlar (1). Tüm over tümörlerinin 2/3'sini, malign tipleri ise tüm over kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturur (25). Histopatolojik olarak bir ya da daha fazla farklı tipte hücreden (seröz, müsinöz, endometrioid, berrak, tranzisyonel ve skuamöz) ve değişen oranlarda stromadan oluşurlar (1,25). Biyolojik davranışları histolojik tipe göre değişiklik gösterir (1).

Overin yüzey epiteli-stromal tümörlerinin kökeni overleri saran mezotelyal yüzey epiteli ve/veya bu yüzey epitelinin over korteksine invaginasyonu ile oluşan inklüzyon kistleridir (1,2). Ekzofitik veya endofitik ya da her iki şekilde büyüme gösteren tümör kitleleri oluştururlar. Bu tümörlerde ana bileşen epitelyal hücreler olsa da bazılarında stromal elemanlar da olaya katılabilir, hatta çok az bir kısmında stromal elemanlar daha baskın olabilir (25). Stroma baskın olduğunda 'adenofibrom' ve 'kistadenofibrom' olarak adlandırılır (2,25). Yüzey epitel-stromal tümörleri gösterdikleri prognostik özellikler göz önüne alınarak benign, borderline ve malign alt tipler şeklinde sınıflandırılırlar (1,2,25). Sınıflandırma yapılırken tümörde hücre proliferasyonunun yoğunluğu, nükleer atipinin derecesi ve stromal invazyon olup olmaması dikkate alınır (25).

1.4.1. Seröz Tümörler

Tüm over tümörlerinin yaklaşık %30-40'ını oluştururlar. Bu tümörlerin ortalama %70'i benign, %5-10'u borderline ve %20-25'i malign özelliktedir. Borderline ve malign tümörlerin her ikisi birlikte tüm over kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluştururlar (25).

Seröz tümörler genellikle benign, borderline ve malign alt gruplardan sadece birinden oluşurken; müsinöz tümörlerde genellikle aynı lezyon içinde birden fazla tip karışık şekilde bulunur (25).

1.4.1.1. Benign Seröz Tümör

Bu tümörler kistadenomlar, adenofibromlar, kistadenofibromlar ve yüzey papillomlarından oluşur (1,3). Benign seröz tümörler overdeki tüm benign epitelyal neoplazilerin yaklaşık %25'ini ve overin seröz tümörlerinin ise %58'ini oluştururlar (3).

Klinik Özellikler: Benign seröz tümörler herhangi bir yaşta görülse de çoğu 4.-5. dekatta ortaya çıkarlar (1,3,25). Ortalama görülme yaşı 41'dir (3). Tümör genellikle asemptomatiktir ve başka bir jinekolojik hastalığın tanısı için yapılan ultrason incelemesi sırasında rastlantısal olarak bulunur (1-3,25). En sık bulgular ağrı, vajinal kanama ve karında şişliktir (1,2).

Makroskopik Özellikler: Benign seröz tümörler makroskopik olarak genellikle 1-10 cm çapa sahiptirler ancak bazen 30 cm ve daha büyük çaplara ulaşabilirler (1,3). Sıklıkla endofitik (kistadenomlar) nadiren ekzofitik (yüzey papillomları) veya her iki büyüme şeklini gösterebilirler (25). Tipik olarak tek gözlü veya çok gözlü düzgün dış yüzeyli kistik lezyonlar şeklindedir (1,3,25). Kistlerin iç yüzeyi düzgündür ya da küçük papiller çıkıntılar bulunur. Kist içeriği berrak seröz özelliktedir (1,25). Müsin de bulunabilir ancak müsinöz neoplazilerdeki kadar kalın ve yoğun değildir (3).

Kistadenomlarda bilateralite sıklığı yaklaşık %12-23'dür ve genellikle yaşlı kadınlarda görülür (1,3,25). Ekstraovaryan alandaki benzer tümörler genellikle benign seröz tümörlere eşlik eder (1).

Adenofibromlar solid, süngerimsi kesit yüzeyine sahip olup berrak sıvı içerirler. Kistadenofibromlar hem solid hem de kistik alanlar içerirler (1). Yüzey papillomlarında over dış yüzeyinde değişik büyüklüklerde polipoid çıkıntılar bulunur (1,25).

Mikroskopik Özellikler: Mikroskopik olarak benign seröz tümörlerde kistler ya da papiller çıkıntılar; tipik tubal epitele benzer genellikle silyalı veya daha az sıklıkla silyasız sekretuar hücrelerle döşelidir (1,25). Bu hücreler uniform bazal nükleuslara sahip, yassıdan küboidale değişen görünümde ve tek sıralıdır (3). Kisti döşeyen epitel hücreleri bazen müsin üretebilir (3,25). Ancak müsinöz tümörlerdeki gibi bazofilik sitoplazmik vakuoller içermezler (3). Mitoz ve atipi genellikle yoktur (3,25). Psammom cisimcikleri %15'inde görülür. Benign seröz tümörlerin stroması normal over stromasına benzer ancak genellikle daha fibrözdür. Stroma daha yoğun hücresel ve fibröz olursa 'adenofibrom' olarak isimlendirilir (3).

Ayrıcı Tanı: Geniş ligament kistleri, morgagninin hidatid kisti, mezonefrik kistler ve mezotelyal (peritoneal) kistler seröz kistadenoma benzeyebilir. Mezonefrik kistler küboidal hücrelerle döşeli olup etrafında konsantrik düz kas bantları bulunur.

Peritoneal kistler oldukça yaygın olup mezotelyal hücrelerle döşelidir (25).

Seröz yüzey papiller adenofibromları bazen erişkin kadınlarda görülebilen yaygın küçük yüzey stromal proliferasyonlardan ayırt edilmelidir. Bu lezyonlar tipik olarak multifokal ve basit küboidal epitelle döşeli olup kitle oluşturmazlar (25).

Tedavi ve Prognoz: Benign olduklarından tek taraflı ooferektomi veya kistektomi tedavide yeterlidir (1,3).

1.4.1.2. Seröz Bordeline Tümör (SBT)

Düşük malign potansiyele sahip tümörlerdir ve seröz hücrelerden oluşan atipik epitel proliferasyonu mevcuttur. Ancak destrüktif invazyon bulunmaz (1). Overin seröz tümörlerinin yaklaşık %10'unu ve borderline tümörlerin %56'sını oluştururlar (3). Yine malign seröz karsinomların ise 1/3 veya 1/4'ünü oluştururlar (25).

Klinik Özellikler: Genellikle 4.-5. dekadlarda görülür ve ortalama yaş 42'dir (25). Seröz borderline tümörlü hastalar seröz karsinomlu hastalardan ortalama 10-15 yaş daha gençtir. Yaklaşık %30-50'si bilateralidir (1,25,26). Endosalpingiozis ve peritoneal yüzeylerde yaklaşık %31'i noninvaziv, %9'u invaziv olmak üzere olguların %40'ında peritoneal implant bulunur (3).

Genellikle asemptomatiktir. Nadiren kistik bir tümörün rüptürü veya torsiyonuna bağlı olarak akut batın tablosu oluşturabilir (1,25). SBT genç kadınlarda yüksek oranda infertilite ile ilişkilidir (1).

Makroskopik Özellikler: Makroskopik olarak tümör kistik, yüzeyde papiller yapılar içeren solid veya bu görünümünün karışımı şeklinde olabilir (1,25,26). Benign olanlara göre daha fazla miktarda, daha ince ve kolay parçalanabilen papiller yapılar içerirler (3). Papiller yapılar kist duvarının hemen daima iç kısmında veya bazı olgularda dış yüzeyde de bulunabilir (3,25).

Seröz yüzey borderline tümör: Overin dış yüzeyinden kaynaklanan seröz borderline tümör olup ince papiller yapılardan oluşan polipoid çıkıntı mevcuttur (1).

Seröz borderline adenofibrom veya kistadenofibrom: Adenofibrom veya kistadenofibromdaki kist ve/veya glandların epiteli benign epitel yerine seröz borderline tümöre benzer özelliktedir (1).

SBT'lerde nekroz ve kanama alanları genellikle bulunmaz (1,25). Kistler genellikle seröz sıvı içerir ancak bazen müsinöz de olabilir (1). Borderline seröz

kistadenofibromlar değişik büyüklükte kistik komponentle birlikte sıkı, beyaz ve fibromatöz bir stroma içerir (25). Noninvaziv peritoneal implantlara benzer odaklar bazen over yüzeyinde bulunabilir ve buna ‘otoimplantasyon’ denir (3).

SBT’lerin evrelemesi karsinomlarda olduğu gibi TNM/FIGO sistemine göre yapılır (1).

Mikroskopik Özellikler: Mikroskopik olarak SBT’ü kistadenomdan ayıran en önemli özellikler fibroödematöz sapları olan papiller epitelyal hiperplazi, kopmuş ya da yüzen mikropapillalar ve hafiften orta dereceye kadar değişen nükleer atipidir. Seröz karsinomdan ise destrüktif stromal invazyonun yokluğu ile ayrılır (1,26). Bazen kompleks mikropapiller yapılar stroma içersine invaginasyonlar gösterebilir ancak bunlar gerçek stromal invazyondan ayrılmalıdır (3). Proliferatif hücreler hiperkromatik nükleuslu uniform hücrelerden eozinofilik sitoplazmalı büyük hücrelere kadar değişen görünümelerde olabilir (1). Eozinofilik hücreler genellikle mikroinvazyon varlığında artış gösterirler (25). Fallop tüp epiteline benzer silyalı hücreler olguların yaklaşık 1/3’ünde bulunur. Nadir olmayacak şekilde hobnail hücreler ve mezotel benzeri hücreler de bulunabilir (3,25). Nükleus bazale yerleşmiş olup yuvarlaktan ovale değişkenlik gösterir (3). Genellikle mitotik aktivite düşüktür (3,25,26). Mitoz nadiren 10 büyük büyütme alanında 4’ü geçer. Psammom cisimcikleri olabilir ancak seröz karsinomlardaki kadar yoğun değildir (3).

Borderline seröz tümör demek için; bütün bu bulguların gösterdiği üç tanısai histopatolojik görüntü söz konusudur: (a) stromadan kopmuş gibi görünen dallanan ağaç benzeri papiller yapıların (hiyerarşik dallanma paterni) varlığı, (b) hafif ve orta derecede nükleer atipinin bulunması, (c) aşikar stromal invazyonun ya da kribriform görünümde solid tabakalar oluşturan tümörün bulunmamasıdır. SBT’lerde bazı değişiklikler yanlışlıkla karsinom tanısına neden olabilir. Bu nedenle SBT’lerde pseudoinvazyon, self-implantasyon, mezotelyal hücre hiperplazisi, mikropapiller patern, mikroinvazyon, peritoneal implantlar, lenf düğümünde SBT ve peritonda SBT olduğunda patolog daha dikkatli olmalıdır (25).

İmmünohistokimyasal olarak SBT’leri karsinomdan ayırmada p53 yardımcı olabilir. Tipik SBT’lerde p53 ile fokal ya da hiç boyanma görülmezken mikropapiller SBT’lerde orta derecede, karsinomlarda ise güçlü boyanma söz konusudur (25).

SBT'ler '**Tipik**' ve '**Mikropapiller**' alt tiplere ayrılır. Tipik SBT'ler klasik dallanmalar gösteren papiller yapılardan oluşur ve yaklaşık %90 oranında en sık görülen tiptir (1).

1.4.1.2.1. Mikropapiller Tip SBT

Mikropapiller tip nadir olup görülme sıklığı yaklaşık %5-10'dur. Çok az ya da hiç stroma içermeyen doğrudan epitelden gelişen ince ve uzamış mikropapillalar bulunur (1,3,26). Bu grupta daha az görülen paternler **kribriform** ve papiller çıkıntıları döşeyen noninvaziv hücrelerin **solid** proliferasyonudur (1). Mikropapiller seröz borderline tümör tanısı için bu üç paternden herhangi birinin kesintisiz en az 5 mm'lik alanda bulunması gerekir (1,3).

1.4.1.2.2. Pseudoinvazyon, Otoimplant ve Mezotelyal Hücre Hiperplazisi

SBT'ler genellikle bez ve papiller yapıların nispeten kompleks bir proliferasyonunu içerirler. Tanjansiyel kesitlerde bazen bezler stroma içine girmiş gibi görülebilir. Bu pseudoinvazyon karsinomdaki destrüktif invazyondan farklıdır. Pseudoinvazyon bölgesindeki stroma çevre stroma ile aynıdır ve bezler bu alanda düzgün dağılım gösterir. Karsinomda ise desmoplastik tipik bir stroma mevcut olup malign bezler oldukça düzensiz şekilde stroma içinde yerleşir. Bir SBT implantının da bazen kendi fokal desmoplastik stroması olabilir (25).

Otoimplantlarda dış yüzeyde keskin sınırlı desmoplastik bir plak bulunurken bu durum tümörün iç yüzeyinde (kist iç yüzeyi) daha nadirdir ve ekstraovarian peritonun noninvaziv implantlarına benzerler (25).

Bazen SBT'ler mezotelyal hiperplazi ile ilişkili olarak kısmen fibröz adezyonlarla çevrilebilir ve bu yanlışlıkla yüzey borderline tümör hatta karsinomla dahi karışabilir. Ancak mezotelyal hücrelerde nükleer atipi bulunmaz ve tipik olarak lineer dizilim gösterirler (25).

1.4.1.2.3. Peritoneal İmplantlar

Olguların yaklaşık %30-40'ında peritoneal implant bulunur. Ekzofitik bileşeni olan tümürlü olgularda implantlar daha sıktır. Çoğunlukla mikroskopik düzeyde veya 1-2 cm'yi pek aşmayan küçük makroskopik kitleler şeklindedir. Histolojik görüntüleri çeşitlilik gösterir. Endosalpingiozis benzeri benign glandüler epitel odağından, noninvaziv papilla, borderline epitel ve stroma içeren plak ya da nodül ve düşük dereceli seröz karsinoma benzeyen invaziv implantlara kadar değişir

(25,26).

Endosalpingiozis bazen psammom cisimciği olan papillalar içeren, bezler ve kistlerle karakterizedir. Endosalpingiozis benign bir durum olup sıklıkla overin SBT'leri ile birlikte (25).

Prognostik olarak **noninvaziv** ve **invaziv** olmak üzere iki farklı tipte peritoneal implant tanımlanmıştır. Bu tipler de kendi aralarında *desmoplastik* ve *epitelyal* olarak tekrar sınıflanırlar (1,25,27).

Epitelyal tip noninvaziv implantlar overin SBT'üne benzer atipik epitel hücrelerinin papiller proliferasyonundan oluşur. Tipik olarak peritonun yüzeyinde ya da düzgün sınırlı görünümde periton yüzeyinin altında bulunur. Stromal reaksiyon yoktur veya çok azdır (25).

Desmoplastik tip noninvaziv implantta yaygın stromal proliferasyon vardır. Geç lezyonlarda; yoğun fibroblastik doku içinde atipik seröz hücrelerle döşeli papilla ve bez yapıları ile psammom cisimcikleri hapsolmuş görünümündedir. Sıklıkla akut ve kronik iltihap hücreleri ile infiltredir. Erken dönemde ise yüzeyinde fibrin bulunan nekroz ve hemoraji içerirler (25).

İnvaziv implantlar yaklaşık %12'sinde bulunur. Desmoplastik implantların iyi seçilebilen belirgin bir sınırları bulunmasına karşın invaziv implantlarda sınırlar düzensizdir. Genellikle düşük dereceli seröz adenokarsinoma benzer görünümde epitel hücre popülasyonu gösterirler. Stromaları yoğun kollajenözdir ve belirgin inflamasyon yoktur (25).

Noninvaziv implantların 10 yıllık yaşam oranı üzerine olumsuz bir etkileri yoktur (1). İnvaziv tip kötü prognozla ilişkili (1,25,27) olup %50'den fazlası rekürrens gösterir ve 10 yıllık sağkalım yaklaşık %35'tir. Bu nedenle peritoneal implantların tipi Evre-II-III SBT'lü hastalarda önemli bir prognostik faktördür. Endosalpingiozis nadirdir. Benign epitelyal inklüzyonlar; küçük genellikle atipi ve mitotik aktivite içermeyen, tek tabakalı alçak kolumnar hücrelerle döşeli yuvarlak bezlerden oluşur ve sıklıkla fibröz bir stroma içerir. Küçük yuvarlak bezler endosalpingioziste de karakteristiktir ancak burada döşeyici epitel tipik tubal epiteli özelliğindedir (1).

1.4.1.2.4. Lenf Düğümünde SBT

Pelvik ya da paraaortik lenf düğümlerinde ya da her ikisinde birlikte görülme

sıklığı %23 olarak bildirilmiştir. Lenf düğümü tutulumu olguların tedavisini ve iyi prognostik gidişi değiştirmez (1,25,28).

Genetik: TP53 mutasyonları seröz borderline tümörlerde genellikle bulunmaz (1). Mikropapiller patern olsun ya da olmasın SBT’lerde *B-RaflK-ras* mutasyonu bulunur (25). İnaktif X kromozomunun uzun kolunda heterozigositinin kaybı seröz borderline tümörün karakteristik özelliğidir ve karsinomlarda nadirdir. Ancak bu durum mikropapiller seröz borderline tümörler için açık değildir (1).

Ayrıcı Tanı: SBT’ler nadir olarak diğer neoplazilerle karışır. Seröz karsinomlardan ayrımı halen tartışmalıdır. Endoservikal benzeri müsinöz borderline tümörlerden farklı olarak SBT’lerde intrasellüler müsin ve nötrofil infiltrasyonu bulunmaz. SBT’ler mikst müllerian borderline tümörlerin bir bileşeni olabilirler. Retiform Sertoli-Leydig hücreli tümörler SBT’lere benzer alanlar içerebilirler. Ancak bu tümörlerin daha çok genç yaşta görülmeleri, seks kord tipi hücrelerin tipik uzun kurdela benzeri paternleri ve Sertoli-Leydig hücreli tümörlere özgü diğer paternlerin varlığıyla SBT’lerden ayrılırlar. Yine bu tümörler çoğu seks-kord tümörü gibi α -inhibin ile pozitif boyanma gösterirler (25).

Prognoz ve etkileyen faktörler

Klinik Faktörler: Evre-I seröz borderline tümörlerde ilerleme olmaz ve klinik olarak yavaş seyirlidir. Beş yıllık yaşam oranı %99’un üzerindedir ve 10 yıllık yaşam oranı da daha kötü değildir. Evre-III seröz borderline tümörlerde karın boşluğu ve peritonda implantlar varsa 5 yıllık yaşam oranı %55-70 arasındadır ve 10 yıllık yaşam oranı da yaklaşık aynıdır (1).

Histopatolojik Faktörler: Tipik seröz borderline tümörlerle karşılaştırıldığında mikropapiller seröz borderline tümörler daha sık bilateral olurlar (%59-71), ileri evre lezyonlarda rekürrens riski daha yüksektir (1,25). Bazı çalışmalar mikropapiller SBT’lerin invaziv implantlarla daha sık birlikteliğinin olduğunu bildirmiştir (25). Ancak benzer evrelerdeki tipik seröz borderline tümörlerle mikropapiller tip tümörler arasında yaşam oranları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (1,25).

Sitofotometrik faktörler: Seröz borderline tümörlerin %95’i diploiddir. Anöploid seröz borderline tümörlerde rekürrens riski ve tümöre bağlı ölüm oranı yüksektir. Peritoneal implantların DNA-sitofotometrisi de prognostik açıdan

önemlidir. Çünkü anöploid implantlar kötü prognozla ilişkilidir. Nadir de olsa seröz borderline tümörler invaziv karsinoma dönüşüm gösterebilirler (1).

1.4.1.2.5. Mikroinvaziv Seröz Borderline Tümör

SBT'lerin yaklaşık %10-15'ini oluşturur (1,25). Mikroinvazyon 17-83 yaş (ortalama 34.5) arasındaki kadınlarda ortaya çıkmaktadır (1).

İnvazyon neoplastik hücrelerin stromada tek veya kümeler halinde bulunmasıyla karakterizedir (1,25). Neoplastik hücreler sitolojik olarak non-invaziv tümörlerdeki hücrelere benzerler (1). Ancak genellikle belirgin eozinofilik sitoplâzmalıdır. Hücre grupları, epiteli stromadan ayıran bir boşlukla çevrilidir. Belirgin bir stromal reaksiyon bulunmaz (25). Bir veya birden fazla odak olabilir ancak bunların hiçbirisi 10 mm²'yi geçmemelidir (1,25).

İnvazyon içermeyen SBT'lerle karşılaştırıldığında mikroinvaziv SBT'ler; daha sık bilateral olurlar, genellikle over yüzeyinden ekzofitik büyüme eğilimindedir ve daha ileri evrede tümörlerdir. İnvaziv implant oranı ise her iki tümör için benzerdir. Mikroinvaziv SBT, mikroinvaziv karsinom içeren SBT'lerden ayrılmalıdır (25).

İmmünohistokimya: Benign seröz kistadenomlarda devamlılık gösteren bir bazal membran ve tip-IV kollajenaz ile hiç ya da zayıf salınım bulunurken, mikroinvaziv SBT'lerde invaziv hücre gruplarının etrafında tip-IV kollajen yoktur ya da fokaldır ve tip-IV kollajenaz ile de güçlü boyanma gösterir (25)

Tanı esnasında tümörlerin %60'ı Evre-IA, %13'ü Evre-IB, %5'i Evre-IC, %8'i Evre-IIC, %10'u Evre-III (çoğu Evre-IIIC'dir), %2,5'i Evre-IV'dür (1).

Mikroinvazyonlu seröz borderline tümörlerin klinik davranışları mikroinvazyonsuz seröz borderline tümörlere benzer (1,25). Fertilitenin korunması istenen genç kadınlarda tek taraflı salpingooferektomi yaygın kabul gören tedavidir (1).

1.4.1.3. Seröz Adenokarsinom

Seröz karsinom malign over neoplazilerinin yaklaşık %50'sini oluşturur ve over kanserlerinin en yaygın görülen tipidir (3). 45-65 yaş arasında pik yapar ve ortalama görülme yaşı 57'dir. Tanı anında olguların %70-84'ü Evre-II veya daha ileri evrededir (3,25). Overin invaziv epitelyal tümörlerinden olup iyi diferansiye tiplerde tubal epitele benzer hücrelerden, kötü diferansiye tiplerde ise şiddetli nükleer

atipi içeren anaplastik hücrelerden oluşur (1).

Klinik Özellikler: En sık klinik bulguları assit ya da abdominal kitleye bağlı şişkinlik ve abdominal ağrıdır (3). Gastrointestinal bulgular da yaygındır (3,25). Diğer bulgular sık idrara çıkma, dizüri ve vaginal kanamadır. Evre-I tümörler genellikle bulgu vermezler ve rutin pelvik muayene esnasında saptanırlar (3). İleri evre olgularda intraabdominal tümöre bağlı barsak tıkanması, bulantı, kusma ve abdominal ağrı bulunabilir. Evrelemede en değerli yöntem laparotomi ve cerrahi eksplorasyondur. Tümör lokal yayılım, intraabdominal yayılım ve lenfatik yayılım gösterir. Nadiren hematojen yolla yayılır (25).

Makroskopik Özellikler: Makroskopik olarak tümörler fark edilemeyecek kadar küçük ya da 20 cm çapa sahip büyük kitleler şeklinde olabilirler. Olguların 2/3'ü bilateraldir (1,3,25). Tipik olarak yumuşak, kolayca parçalanabilir papiller yapılar içeren multiloküler ve kistik yapıdadırlar (1,3). Papiller yapılar kist içinde veya dış yüzeyinde görülebilir (25). Kistler seröz, bulanık ya da kanamalı sıvı ile doludur (3).

İyi diferansiye tümörler solid ve kistik yapıda olabilirler (1,25). Bu tümörlerde dış yüzey düz ya da çıkıntılı olup bazen papiller yapılar bulunabilir (1,3). Az diferansiye tümörler solid, kolayca parçalanabilir ve multinodüler kitleler olup kanama ve nekroz alanları içerirler (1,25).

Omental metastazlar genellikle gri-beyaz kesit yüzeyine sahip sert kitleler şeklindedir. Makroskopik olarak normal gibi görünen omentumda %20 oranında mikroskopik boyutta tümör bulunur (25).

Mikroskopik Özellikler: Çoğu seröz karsinom yüksek dereceli olup sıklıkla belirgin stromal invazyon gösterirler (25). Histopatolojik olarak tümör glandüler, papiller veya solid yapıda olabilir (1,3). Bezler tipik olarak yarık benzeri ve düzensizdir (1,3,25). Papiller yapılar genellikle çok hücreli olup düzensiz dallanmalar gösterir (1,25). Sekretuar değişiklikler olabilir fakat hücre şekilleri genellikle değişmemiştir, sekretuar endometrioid ya da berrak hücreli karsinomla karıştırılmamalıdır. Sitoplazmada müsinöz inklüzyonlar bulunabilir. Hücreler küçük, uniform ve orta derecede nükleer atipi gösterebilmekle birlikte çoğunlukla büyük, pleomorfik ve belirgin malign sitolojik özelliklere sahiptirler (3).

Az diferansiye tümörlerde solid alanlar genellikle yaygındır ve miksoid ya da hyalen stroma ile ayrılmış az diferansiye hücre tabakaları ile küçük papiller kümeler bulunur (1). Solid alanlarda tek tek görülen bizar mononükleer dev hücreler ya da sinsityal benzeri hücre kümeleri bulunabilir (3). Mitozlar atipik mitoz şeklinde olup genellikle artmıştır ve nekroz belirgindir (3,25). Farklı oranlarda psammom cisimcikleri bulunabilir (1,3,25). Papiller ve glandüler yapıların bulunmadığı, sadece solid yapılardan oluşan tümörler genellikle indiferansiye karsinom şeklinde tanımlanırlar (3). Stroma az ya da desmoplastik olabilir (1,25).

Seröz psammokarsinom; seröz karsinomların nadir bir tipidir ve yaygın psammom cisimcikleri ile karakterize olup aynı zamanda düşük dereceli sitolojik özelliklere sahip bir tümördür (1,25).

İmmünohistokimya: Seröz karsinomlar immünohistokimyasal olarak daima sitokeratin-7 pozitif ve sitokeratin-20 negatiftir (1,3,25). Ayrıca epitelyal membran antijen (EMA) ve CAM5.2 ile de %100'e varan pozitiflikler bildirilmiştir (3,25). AE1/AE3, B72.3 ve Leu M1 ile de pozitiflik gösterirler. CA125 olguların %85'inde pozitifdir. Kalretinin, CK5 ve diğer mezotelyal belirleyiciler negatiftir (1,25). α -inhibin nadiren pozitif olabilir (25).

Ayırıcı Tanı: Metastatik karsinomlarla ayırımında bilaterallik metastatik karsinom lehine yorumlanmalıdır. Seröz karsinomlar tubal invazyon gösterdiğinde primer tubal karsinomdan ayırmak zordur. Primer tümörlerinde tuba, hemen daima genişlemiş ve içi tümör ile dolu görünümündedir. Mikroskopik olarak tubal epitele benzerlik de yardımcıdır. İleri evre olguların yaklaşık %8-12.5'i sadece yüzeyde lezyonu olan normal veya hafif büyümüş over ile karakterize olup bu olgular primer peritoneal seröz karsinomlar olarak sınıflandırılırlar. Over kaynaklı karsinomu primer peritoneal karsinomdan ayırd etmek için kullanılan bu kriter keyfidir, her ikisinin de klinik davranışı ve tedavisi benzerdir. Seröz olmayan primer over karsinomları da bazen seröz karsinoma benzeyebilirler hatta bazen 'mikst epitelyal tümörler' şeklinde görülebilirler. Embriyoner karsinom ve yolk sak tümörü gibi malign germ hücreli tümörler, solid ve papiller yapılar oluşturduğunda seröz karsinom ile karışabilir. Ancak immünohistokimyasal olarak AFP pozitifliği ve germ hücreli tümörlerin daha çok genç kadınlarda görülmesi gibi faktörlerle ayırıcı tanıya gidilebilir. Yine retiform sertoli leydig hücreli tümörlerden ayırımında inhibin

pozitifliği, EMA negatifliği ve genç yaş oldukça değerlidir (3).

Derecelendirme: Seröz karsinomlar için kullanılan dereceleme sistemlerinden FIGO yapısal atipiye, WHO yapısal ve hücrel atipiye, Shimizu-Silverberg ise yapısal patern, hücrel atipi ve mitotik aktiviteye göre yapılmaktadır (29,30).

FIGO dereceleme sistemine göre tümörde solid alanlar %5'in altında ise Derece-I, %5-%50 arasında ise Derece-II ve %50'nin üzerinde ise Derece-III olarak değerlendirilir (29,31,32).

Yapısal patern, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite skorlarına göre değerlendirilen Shimizu-Silverberg dereceleme sistemine göre; genel olarak tümörde glandüler patern baskınlığı skor 1, papiller baskınlığı skor 2, solid patern baskınlığı skor 3 olarak değerlendirilir. Nükleer pleomorfizm belirgin değilse skor 1, orta derecede pleomorfizm bulunuyorsa skor 2 ve belirgin pleomorfizm skor 3 olarak değerlendirilir (29,30). Mitoz 10 büyük büyütme alanında 0-10 arasında ise skor 1, 11-21 arasında ise skor 2, 21 ve üzerinde ise skor 3 olarak değerlendirilir (30). Toplam değer 3-5 arasında ise Derece I, 6-7 ise Derece II, 8-9 ise Derece III olarak sınıflanır (29,30).

Shimizu-Silverberg'in ikili dereceleme sisteminde ise nükleer boyut ve görünümdeki değişiklikler değerlendirilir. Buna göre hafif ya da orta derecede nükleer atipi 'Düşük dereceli' olarak değerlendirilir. Nükleer büyüklüğün 1/3'ü aştığı, düzensiz kromatin dağılımı ve belirgin nükleer atipi varlığında 'Yüksek dereceli' olarak değerlendirilir. Yine ikili dereceleme sisteminin diğer bir elemanı olan mitotik indeks, 10 büyük büyütme alanı sayıldığında 1-12 arası düşük dereceli, 12'nin üstü ise yüksek dereceli olarak değerlendirilir (29,32).

Derecenin prognoz ve tedavi için önemli olduğu bilindiğinden bu yana genellikle 3 basamaklı dereceleme sisteminin kullanılması önerilmektedir (1). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarla elde edilen veriler ikili dereceleme sisteminin üçlü dereceleme sistemine göre tedavi protokolü ve hastalığın prognozunun belirlenmesinde daha çok yardımcı olacağı belirtilmiştir. Bunun en önemli nedenlerinden biri düşük ve yüksek dereceli tümörlerin etyopatogenezinin farklı olabileceğinin düşünülmesidir. Over yüzey epitel kanserleri için etyopatogenezlerine göre tip-1 (düşük dereceli), ve tip-2 (yüksek dereceli) diye yeni bir sınıflama

önermişlerdir. Tip-1'ler daha çok benign ve borderline lezyonlardan gelişirken, tip-2'lerin de novo olarak geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca ikili derecelendirme sisteminin tanımlanması kolay iki kritere göre değerlendirilmesi ve iki belirgin kategoriye ayrılması da bu sistemin kullanılmasını kolaylaştırır (29,32).

Genetik: Seröz adenokarsinomların patogeneğinde yaygın görüş over yüzey epitelinden, invaginasyon veya inklüzyon kistlerinden doğrudan geliştiği şeklindedir. Patogeneğine dayanarak seröz karsinomların nispeten homojen tümörler olduğu öngörülür. Buna göre her ne kadar bu tümörler iyi, orta ve az diferansiye olarak derecelense de; diferansiasyonun düşük dereceliden yüksek dereceli malignitelere doğru ilerleyen bir seyir gösterdiği düşünülmektedir (1).

BRCA1 mutasyonu olan kadınlarda sıklıkla over, tuba ve peritonun seröz karsinomu görülür (1).

Prognoz: 5 yıllık yaşam oranı yaklaşık %40'tır (1). Evre-I olgularda bu oran %90 (3), Evre-III ve IV'te ise %10-20'dir (1).

1.4.2. Müsinöz Tümörler

Tamamı ya da bir kısmı intrasitoplazmik müsin içeren epitel hücrelerinden oluşan over tümörleridir. Endoservikal, gastrik pilor veya intestinal tipte epitelle benzeyebilir (1,25). İçerdikleri müsin çoğunlukla diastaza dirençli olup PAS ve müsikarmin pozitifdir. Müsinöz tümörler overin tüm primer tümörlerinin %10-15'ini oluştururlar. Yaklaşık %80'i benign olup geriye kalan kısmını borderline tümörler ve karsinomlar oluşturur. Müsinöz tümörler özellikle de borderline olanları tüm over tümörleri içinde en büyük kitle oluşturan lezyonlardandır (25).

Dermoid kist (% 3-5), brenner tümörü ve serviks ve appendiks gibi diğer organların müsinöz tümörleri ile birlikte olabilirler. Peutz-Jeghers sendromlu olgularda overin iyi diferansiye müsinöz tümörleri serviksin adenoma malignum ile birlikte olabilir. Bazen overin müsinöz kistik tümörleri Sertoli-Leydig hücreli bir tümörde heterolog gastrointestinal elemanlardan gelişebilir (25).

Overin müsinöz tümörleri hücre proliferasyonunun derecesi, nükleer atipi ve stromal invazyonun varlığı göz önünde bulundurularak benign, borderline ve malign olmak üzere üç gruba ayrılır. Benign, borderline ve invaziv alanlar aynı tümörde birlikte bulunabilirler (25).

1.4.2.1. Benign Müsinöz Tümörler

Benign müsinöz tümörler endoservikal ya da gastrointestinal epitele benzer epitelden oluşurlar (1).

Klinik Özellikler: Overin benign yüzey epitel tümörlerinin %41'ini (3), müsinöz tümörlerinin ise % 80'ini oluştururlar (1). Olguların çoğu 3.-6. dekatlarda olup ortalama görülme yaşı 43'dür (3,25).

Makroskopik Özellikler: Makroskopik olarak benign müsinöz tümörler genellikle büyük, tek taraflı, multiloküler ya da uniloküler sulu veya visköz mukoid materyal içeren kistik kitleler şeklinde olup müsinöz kistadenom olarak da adlandırılırlar (1,25). Bilaterallik yaklaşık % 2-5'tir (3,25). Kistin en büyük çapı 50 cm'ye ulaşabilir. Loküller genellikle küçük ve çok sayıdadır. Nadiren lokül içermeyen, tek büyük basit kist şeklinde olabilirler. 10 kg'dan fazla ağırlığa ulaşan tümörler bildirilmiştir (3). Kistin dış duvarı kalın olup dış yüzeyi düz ya da hafif düzensiz donuk görünüme sahiptir (3,25). Kistler kalın, yapışkan, genellikle kirli sarı jelatinöz sıvı içerirler (3). Fibröz stroma pek belirgin değildir ancak belirgin olduğunda müsinöz adenofibrom olarak adlandırılırlar (1,3,25).

Mikroskopik Özellikler: Mikroskopik olarak benign müsinöz tümörler kistadenomlar, kistadenofibromlar ve adenofibromlardan oluşurlar. Bunlar tek sıralı, hücre içi yoğun müsin bulunan kolumnar epitelle döşeli kistler ve bez yapıları içerirler. Bu yüksek kolumnar epitel oluşturan hücreler, berrak ya da bazofilik sitoplazmalı olup küçük bazale yerleşen hiperkromatik nükleuslara sahiptir. Atipi çok hafif veya yoktur. Endoservikal benzeri müsinöz kistadenomlar hariç papiller yapılar nadirdir (1,25). Gastrointestinal yapıyı andıran müsinöz kistadenomlarda goblet hücreleri, neuroendokrin hücreler ve paneth hücreleri bulunabilir. İntestinal tip tümörler genellikle glandüler ve kistikdir. Basit müsinöz kistlerin kalın, kollajenöz, hücre içermeyen dış duvarı bulunur ve bazen distrofik kalsifikasyon içerir. Epitele komşu stromada hücresellik artabilir ve olguların %25'inde bu bölgede luteinize stromal hücreler bulunur (3,25). Müsinöz adenofibromlarda ise dağınık yerleşen müsinöz bezlerin olduğu yoğun bir stroma bulunur (1,3,25).

Müsinöz bez ve kistlerin rüptürü yaygındır. Bu durum müsinin stroma içine dağılmasına (psödomiksoma ovarii) neden olur ve buna bağlı müsin granülomu gelişimine de yol açan belirgin inflamatuvar cevap oluşur (3,25). Müsin granülomu,

stromal mikroinvazyondan ayırt edilmelidir (3).

İmmünohistokimya: Müsinöz kistadenomlar AE1, AE3, CAM5.2 gibi keratinlerle pozitif boyanma gösterirler. Vimentin ile %40 oranında pozitifdir. Olguların yarısında CEA pozitifdir. Olguların yaklaşık 1/3'ü argirofil hücreler içerirler ve bunlar serotonin, ACTH, gastrin ve çoğunlukla somatostatin ile pozitif boyanırlar (3).

1.4.2.2. Müsinöz Borderline Tümörler (MBT)

MBT'lerde benign tiplerine kıyasla müsinöz tip hücrelerin daha belirgin şekilde proliferasyonu vardır. Düşük malign potansiyele sahip over tümörleridir ve destrüktif stromal invazyon bulunmaz (1,25). SBT'lerden daha az sıklıktadır. MBT'in iki farklı klinikopatolojik alt tipi vardır: sıklık sırasıyla İntestinal tip MBT ve Endoservikal tip MBT (25).

1.4.2.2.1. Müsinöz Borderline Tümör, İntestinal Tip

Epiteli barsak epiteline benzer ve hemen daima goblet hücreleri, genellikle neuroendokrin hücreler ve nadiren paneth hücreleri bulunur (1).

Klinik Özellikler: MBT'lerin %85-90'ını oluştururlar (1,25). Tümör 5. ve 6. dekatlarda pik yapar (3). Ortalama görülme yaşı 52'dir (25). Yaklaşık %5'inde tümör bilateraldir (1,25). %80-90'ı Evre-I'dir (25).

Makroskopik Özellikler: Makroskopik olarak tümör ortalama 19 cm çapa sahiptir (25). Genellikle büyük, çok gözlü veya tek gözlü, sulu ya da visköz mukoid materyal içeren kistik kitleler şeklindedir (1,25). Kistin iç yüzeyinde papilla ya da polipoid çıkıntılar (25) ve kadifemsi kabarıklıklar bulunabilir (1). Bazen kanamalı, nekrotik, solid alanlar da içerebilir (1).

Mikroskopik Özellikler: Mikroskopik olarak intestinal tip MBT'de gastrointestinal tipte atipik hücrelerle döşeli bez yapıları ve kistler bulunur (3,25). Bezler genellikle kalabalıktır ve sırt sırta vermiş görünümde olabilir (3). Epitelyal hücreler iki ya da üç tabakalı sıralanma artışı ile ince dallanan papiller uzantılar, hafif ya da orta derecede nükleer atipi ve az sayıda mitotik figür içerirler. Stromal invazyon bulunmaz. Çoğu kist müsinöz kistadenoma benzer benign müsinöz epitel alanları da içerir (1,25).

MBT'lerin %10'unda her biri 2 mm'yi geçmeyen bir ya da birkaç mikroinvazyon odağı (10 mm²'yi aşmayan) bulunabilir. Mikroinvazyon varlığı

prognozu etkilemez (25).

İmmünohistokimya: MBT'ler AE1, AE3, CAM5.2 bulunan keratinlerle ve %70 oranında da vimentin ile pozitifdir. Hemen tümü CEA, CK7 ve CK18 ile en belirgin olarak da HAM56 ve CK20 ile pozitif boyanırlar. Östrojen reseptörleri bulunmaz. Çoğu olguda bulunan argirofil hücrelerde ise serotonin ve gastrin ile hemen daima, ACTH, somatostatin, pankreatik polipeptid, kromogranin ve neuron spesifik enolaz ile de sık oranda pozitif boyanma görülür (3).

Endoservikal MBT'lerin immünofenotipi intestinal tip MBT'lerden farklıdır. Her iki tip MBT de CK7 ile pozitiflik gösterir ancak intestinal tip MBT'lerde CK20 ve CEA ile de boyanma mevcuttur. Endoservikal tip MBT'de ise intestinal tipten farklı olarak Östrojen ve Progesteron reseptörleri ile CA125, mezotelin ve WT1 ile pozitiflik görülür (25).

Ayrırcı Tanı: Eğer overde müsinöz bir tümör varsa öncelikle primer veya metastatik olup olmadığı belirlenmelidir. Primer olduğu belirlendikten sonra MBT'lerin invaziv karsinomdan ayrırcı tanısının yapılması gerekir. Bilateralite, 10 cm'yi aşmayan çap, yaygın pseudomiksoma ovarii ve gerçek dağınık patern ile infiltratif nodüler büyüme metastatik tümörler için anlamlı özelliklerdir (3).

Ayrıca müsinöz over tümörleri benign ve düşük malign potansiyelli olabilen Brenner tümörü, teratom ve Sertoli-Leydig Hücreli tümör gibi diğer tümörlerle ilişkili olabilirler. Bu tümörlerde müsinöz epitel minör bileşendir ancak bazen baskın kısmı da oluşturabilir (3).

Prognoz: Olguların yaklaşık %82'si Evre-I, %6'sı Evre-II, %10'u Evre-III ve %2'si Evre-IV'dür (25). Başlangıç evresinde(Evre-I) tümör overlere sınırlıysa prognoz çok iyidir ve rekürrens nadiren bildirilmiştir (1). Evre-II ve III tümörlerin çoğu pseudomiksoma peritonei ile ilişkili olmakla birlikte malign gidiş göstermeyip beş yıllık yaşam oranı %100'dür (25). Evre-IV tümörlerde prognoz overin metastatik müsinöz karsinomuna benzer (1,25).

1.4.2.2.2. Müsinöz Borderline Tümör, Endoservikal Tip

Müsinöz hücreler endoservikal epitele benzer (1). MBT'lerin %10-15'ini oluştururlar (1,25). Ortalama 40 yaş (yaş aralığı 15-84) civarında görülürler. Endometriozis ile birlikteliği sıktır. Olguların %20'sinde tümör tanı esnasında peritona ya da lenf düğümlerine yayılmış durumdadır. Pseudomiksoma peritonei ile

birlikteliği tanımlanmamıştır (25). Olguların %77'si Evre-I tümörlerdir (3).

Makroskopik Özellikler: Makroskopik olarak ortalama 8-10 cm çapa sahiptir (25). Bilateralite %40'tır (1,3,25). Genellikle sulu ya da visköz mukoid materyal içeren multiloküler veya uniloküler kistik kitleler şeklindedir (1). Olguların büyük çoğunluğunda kist içinde papiller yapı bulunur (25). Hemorajik, nekrotik ve solid alanlar da bulunabilir. İntestinal tipe göre daha küçüktürler ve daha az sayıda kist içerirler. Bazen endometriyotik bir kist içerisinde gelişir. Bazılarında invaziv olan implantlar bulunabilir (1).

Mikroskopik Özellikler: Mikroskopik olarak kist içine doğru geniş bulboz papiller büyüme paterni gösterirler ve bu özellikleriyle intestinal tip MBT'den ayrılırlar (1). Kisti döşeyen hücreler endoservikal benzeri kolumnar hücrelerdir. Eozinofilik sitoplazmalı yuvarlak poligonal hücreler ise daha çok papiller yapıların uç kısımlarında bulunurlar. Nukleuslar hafif atipiktir (1,3,25). Mitoz nadirdir. Stromada yıkıcı invazyon bulunmaz (25). Bağımsız (kopmuş) hücre kümelerinde sıklıkla belirgin sıralanma artışı vardır (1). Olguların çoğunda; papiller yapıların stroması ve epiteli ile lümen içindeki müsinde tipik polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu bulunur (1,25). Nadiren mikropapiller odaklar vardır (25). Silyalı seröz hücreler, endometrioid hücreler ve skuamöz epitel gibi diğer müllerian benzeri epitel hücre tipleri bulunabilir (3,25). Olguların 1/3'ünde silyalı hücreler bulunur (3). Tümörlerin %30-50'sinde endometriozis ile güçlü ilişki vardır (1,3,25).

Olguların %19'unda tanımlanan mikroinvazyon odağının en büyük çapı 2-5 mm'den küçüktür ve birden fazla odakta görülebilir (3,25). Yaklaşık %3-20'sinde pelvik veya abdominal implantlar bulunur. Karakteristik olarak bu implantlar fibröz bir stromada birbirinden ayrık müsin içeren bezlerden oluşurlar (25). Bazı implantlar ise invaziv görünümde olabilir (1,25).

Tedavi ve Prognoz: Endoservikal benzeri MBT'ler SBT'lere yakın oldukça iyi bir prognoza sahiptir (25).

1.4.2.3. Müsinöz Adenokarsinoma

Müsinöz adenokarsinomlar overin epitelyal tümörlerinin yaklaşık %3.6'sını, over karsinomlarının %11'ini oluştururlar (3).

Klinik: Müsinöz karsinomlar 4.-7. dekatlar arasında görülürler ve ortalama görülme yaşı 53'dür. Çoğunlukla büyük kitleler oluştururlar ve buna bağlı olarak

büyük abdominal ya da pelvik kitle ve abdominal distansiyon bulguları gösterirler. Assit oluşabilir (3).

Makroskopik Özellikler: Müsinöz karsinomlar makroskopik olarak genellikle büyük, tek taraflı, düzgün yüzeyli, multiloküle veya uniloküle kistik kitleler şeklindedir (1,3,25). Kitleler ortalama 16-19 cm boyuttadır (25). Sulu veya visköz mukoid materyal içerirler (1). Yaklaşık %5’inde bilateralidir. Hemorajik, nekrotik, solid veya papiller alanlar sıktır ve bazı tümörler baskın olarak solid görünümündedir (1,25). Solid alanlar ve intrakistik nodüller, kistadenomlar ve borderline tümörlerdekinden daha yaygın görülür (3). Benign, borderline ve malign alanlar aynı tümör içinde görülebilir ve hatta karsinom çok küçük bir alanda bulunabilir (25).

Mikroskopik Özellikler: Mikroskopik olarak borderline tümörlere benzerler ancak 5 mm’den büyük invazyon alanı içerirler. Stromal invazyon üç farklı şekilde görülebilir: (a) arada stroma kalmayacak şekilde kalabalıklaşıp birleşen bezler ve keskin yuvarlak boşluklar içeren sırt sırta vermiş kribriiform bez yapıları, (b) en dışta berrak boşluk içeren, yoğun eozinofilik sitoplazmalı tek hücre grupları, (c) farklı boyutlarda düzensiz bez yapılarından oluşan infiltratif görünüm (3). Belirgin stromal invazyonun yokluğunda kompleks papiller alanların varlığı veya malign görünümlü hücrelerle döşeli sırt sırta vermiş bez yapıları küçük veya fark edilmeyen invazyon olarak değerlendirilir (1). İnvazyonun açık bir şekilde nitelendirilebilmesi için en az 10 mm²’lik alanda ve iki doğrusal çaptan her birinin en az 3mm olması gerekir (1,25). Alternatif olarak invazyon infiltratif bezler, tübüller, kordlar veya hücre yuvaları şeklinde olabilir (1). Sitolojik atipi yaygın olup karakteristik olarak nükleus/sitoplazma oranında artış, düzensiz kaba kromatin dağılımı ve belirgin nükleol bulunur. Sitoplazma dar, düzensiz sınırlı eozinofilik olup arada müsin damlacıkları içerir. Sıralanma artışı önemlidir ancak olguların %50’sinden azında 3 sırayı aşar. Nekroz sıklıkla bulunur. Mitoz çoğu olguda 10 BBA’da 5’den fazladır. Bununla beraber çoğu müsinöz karsinom iyi diferansiyedir (3). Stroma over stromasına benzeyebilir veya desmoplastik olabilir (1).

Ayrıcı Tanı: Müsinöz adenokarsinomların en önemli ayırıcı tanısı metastatik müsinöz karsinomlardır (1,3,25). Primer müsinöz karsinomu düşündüren genel özellikler yaygın invazyon paterni ve kompleks papiller paterndir. Metastatik

müsinöz karsinomu düşündüren genel özellikler ise bilateralite, küçük boyut (10 cm'nin altı), mikroskopik olarak multinodüler bir büyüme paterni, yüzey implantları, hiler yayılım, taşlı yüzük hücreleri, vasküler invazyon ve over dışı hastalığın bulunmasıdır (1,25). Hücre dışı yoğun müsin büyük olasılıkla metastatik lezyonlarda bulunur. Primer müsinöz karsinomların çoğu tek taraflı ve Evre-I'dir. Bununla beraber metastatik müsinöz adenokarsinomlar, örneğin kolorektal karsinomlar 10 cm'den büyük olabilir ve %40 tek taraflıdır (25). Ayırıcı tanıda kullanılan CK7 kolon kaynaklı tümörlerde %90 oranında negatif iken CK20 pozitifdir (3,25).

Heterolog müsinöz elementler içeren Sertoli-Leydig hücreli tümörler makroskopik olarak müsinöz kistik tümör görünümünde olabilirler. Ayırıcı tanıda esas problem lüteinize stromasından dolayı androjen üreten ve virilizasyona yol açan müsinöz tümörlerdir. Sertoli-Leydig hücreli tümörlerde yaygın seks kord benzeri yapılar, arada kistik boşluklar ve daha az oranda stroma ve lutein hücreleri bulunur. Ayrıca karsinoid ya da mezenkimal doku gibi diğer heterolog elemanların varlığı da ayırıcı tanıda yardımcıdır (25).

İmmünohistokimya: Müsinöz karsinomlar EMA, AE1, AE3, CAM5.2'i içeren sitokeratinlerle pozitif boyanırlar. Olguların yarısında vimentin pozitifliği bulunur. CEA ile %80, B72.3 ile %88, CK7 ile %93, CK20 ile %69, OC-125 ile %33 oranda pozitiflik gösterir. CK18 ve HAM56 genellikle pozitifdir. GCDPF-15 ise genellikle negatiftir. Olguların %30-70'i serotonin, gastrin ve daha az oranda somatostatin, pankreatik polipeptid, neurotensin ve kromogranin gibi belirteçlerle pozitif boyanma gösteren Grimelius pozitif argirofilik hücreler içerirler (3).

Genetik: Overin benign, borderline ve malign müsinöz tümörlerinde kodon 12/13 K/RAS mutasyonlarının varlığı bildirilmiştir. Bu mutasyonun sıklığı benignenden maligne gidildikçe artmaktadır (1,25).

Tedavi ve Prognoz: Müsinöz karsinomların tedavisi seröz karsinomlarınkine benzer. FIGO evresi tek ve en önemli prognostik faktördür. FIGO'nun yıllık bildirimine göre müsinöz karsinomların %49'u bir veya iki overe sınırlı (Evre-I), %11'i Evre-II, %29'u Evre-III, %10'u Evre-IV'dür. Beş yıllık yaşam oranları sırasıyla Evre-I için %83, Evre-II için %55, Evre-III için %21 ve Evre-IV için %9'dur (25).

1.4.3. Endometrioid Tümörler

Endometriyumun endometrioid tümörlerine benzeyen benign, düşük malignite potansiyelli ve malign tümörleridir (1). Endometrioid adenokarsinom, stromal sarkom, adenosarkom ve malign mikst müllerian tümör (karsinosarkom) de overde görülebilir (3,33).

En sık endometrioid adenokarsinom görülür (3,33). Endometrioid adenofibromlar ve borderline endometrioid tümörler nadir olup overin epitelyal neoplazilerinin %1'den azını oluştururlar (3). Her ne kadar bazı olgularda endometrioizisten köken alabileceği gösterilse de tanı için şart değildir (1,33).

1.4.3.1. Benign Endometrioid Tümörler

Endometriyum epiteli ile döşeli benign bezler veya kistlerden oluşurlar. Olguların çoğu reproduktif dönemde (1).

Klinik Özellikler: Genellikle tek taraflıdır. Nadiren her iki over etkilenmiştir. Benign endometrioid tümörlere özgü bir klinik bulgu yoktur. Küçük tümörler endometriyotik kistin duvarında tesadüfen saptanır. Büyük tümörler ise ağrı ve karında şişlik ile ortaya çıkarlar (1).

Mikroskopik Özellikler: Endometrioid adenom ve kistadenomların histopatolojik tanısı iyi diferansiye, benign görünümde endometrioid hücrelerle (beraberinde skuamöz diferansiasyon olabilir veya olmayabilir) döşeli bez ve kistlerin varlığına dayanır. Adenofibromatöz tipte fibröz stroma belirgindir. Bu olgularda endometrial hiperplazinin tüm tipleri görülebilir (1).

1.4.3.2. Endometrioid Borderline Tümör

Yoğun bir fibröz stroma içerisinde atipik veya histolojik olarak malign endometrioid bezler ya da kistlerden oluşan düşük malign potansiyele sahip bir over tümörüdür. Stromal invazyon bulunmaz (1).

Atipik epitelyal proliferasyonların olduğu ve stromal invazyonun bulunmadığı bu tümörler nadirdir. Tanısal belirteçlerin çeşitliliğinden dolayı tam olarak yaygınlığı bilinmese de malign over neoplazilerinin yaklaşık %3-18'ini oluşturduğu bildirilmektedir. Bu tümörlerin etyolojik olarak over yüzey epiteli veya endometrioizisten kaynaklandığı görüşü hakimdir (1).

Klinik Özellikler: 22-77 yaşlar arasında görülür. Çoğunda pelvik bir kitle palpe edilebilir ve diğer bir bulgu da uterus kanamasıdır. Genellikle tek taraflıdır

fakat nadiren bilateral lezyonlar da görülür (1).

Makroskopik Özellikler: Makroskopik olarak boyutları 2-40 cm arasında değişir. Kesit yüzeyi gri-beyaz renkli, değişik oranlarda solid veya solid komponent baskın olmakla beraber milimetrik boyuttan 8 cm'ye kadar ulaşabilen kistik alanlar içerir. Büyük tümörlerde çoğunlukla hemoraji ve nekroz bulunur (1).

Mikroskopik Özellikler: Histopatolojik olarak tanımlanmış üç paterni vardır. En sık olanı adenofibromatözdür. Burada adenofibromatöz bir stroma içerisinde genellikle hafif derecede atipi gösteren hücrelerle döşeli bez yapıları ve kistler bulunur. Mitotik aktivite genellikle düşüktür. Skuamöz metaplazi sıktır ve metaplastik epitelde nekroz gelişebilir. İkinci patern villoglandüler veya papiller paternidir. Benzer şekilde fibromatöz bir zeminde atipik endometrial hiperplazidekine benzer atipik hücrelerle döşeli villoglandüler veya papiller yapılar görülür. Üçüncü tip ise villoglandüler ve adenofibromatöz paternlerin birlikteliğidir. Hastaların %15-50'sinde aynı overde endometrioizis vardır (1).

Prognoz: Prognozu çok iyi olup rekürrens ve metastaz nadirdir. Fertilitenin istenmediği durumlarda bilateral salpingooferektomi, çocuk sahibi olmak isteyen kadınlarda yakın takip şartıyla unilateral salpingooferektomi uygulanabilir (1).

1.4.3.3. Endometrioid Adenokarsinom

Endometrioid adenokarsinomlar over yüzey epitel tümörlerinin %5.7'sini, over kanserlerinin %17.5'ini ve endometrioid over neoplazilerinin ise %93'ünü oluştururlar (3).

Klinik Özellikler: Endometrioid karsinomlar sıklıkla 5.-6. dekadlarda görülürler (1,3). Ortalama görülme yaşı 56'dır (3). Çoğu over kanseri gibi asemptomatiktir (1). En yaygın bulgular abdominal veya pelvik şişkinlik (3), ağrılı veya ağrısız pelvik kitle şeklindedir (1). Anormal vaginal kanama da sıktır ve bu bulgu daha çok birlikte bulunan endometrial hiperplazi ve karsinomla ilişkilidir (3). Bazen özelleşmiş over stromasından kaynaklanan steroid hormon salınımına bağlı endokrin bulgularla ortaya çıkabilir (1). Hastaların çoğunda pelvik muayenede adnekte kitle vardır (3). Serum CA125 seviyesi olguların %80'inden fazlasında yükselmiştir (1).

Tümörlerin %42'den fazlası aynı overde pelvis içinde herhangi bir yerdeki endometrioizis ile ilişkili %15-20'si ise endometrial karsinom ile birliktedir. Bu

birliktelikler over endometrioid karsinomları ile uterus endometrioid karsinomlarının gelişimlerdeki risk faktörlerinin aynı olabileceğini düşündürmektedir. Overde endometrioze bağlı tümör gelişen olgular endometriozi olmayan olgulara göre 5-10 yaş daha gençtir (1). Overinde endometrioid karsinomu olan hastaların %7'sinde aynı zamanda meme kanseri de bulunur (3).

Makroskopik Özellikler: Makroskopik olarak endometrioid adenokarsinomlar genellikle düzgün dış yüzeyi olan 12-20 cm çaplı kistik kitleler şeklindedir. Kesit yüzeyleri gevrek, yumuşak kitleler veya lümene doğru papiller uzantıları olan, içinde kanamalı sıvı bulunan kistik kitleler şeklindedir (1,3,33). Nadiren tümör tamamen solid olabilir ve yaygın hemoraji ve nekroz alanları içerebilir. Eğer tümör endometrioze kaynaklıysa genelde ince duvarlı, içi kan ile dolu kist içerisine uzanan polipoid nodül şeklinde görülür (3,33). Bilateralite %28'dir (1).

Mikroskopik Özellikler: Mikroskopik olarak uterusun endometrioid adenokarsinomlarına çok benzer (1,33). Çoğu iyi diferansiyedir (33). İyi diferansiyeli tiplerinde, sıralanma artışı gösteren hücrelerle döşeli yuvarlak, oval ya da tubuler bezler görülür (1,33). Mitoz yaklaşık 5/10BBA'dır (33). Kribriform veya villoglandüler paternler bulunabilir(1,33). Belirgin bağ dokusu içeren kalın, künt papiller yapılar seröz karsinomun ince mikropapiller yapılarından farklıdır (33).

Olguların %30-50'sinde skuamöz metaplazi bulunur ve çoğunlukla morula görünümündedir. Nadiren bol müsin içeren, sekretuar silyalı hücreler ve oksifilik tipler tanımlanmıştır (1,33).

Bu karsinomların 1/3'ü berrak hücreli ve seröz karsinoma benzer lezyonlarla karışık haldedir. Genel olarak mikst karsinom demek için ikinci ya da üçüncü epitelyal bileşen tümörde %10'u geçmelidir. Endometrioid karsinomların %10'u neuroendokrin tip argirofilik hücreler içerir (33).

İmmünohistokimya: Endometrioid karsinomlar CK7 ile %97, CK20 ile %20 oranında pozitiflik gösterirler (33). Ayrıca vimentin, epitelyal membran antijen, östrojen ve progesteron reseptörleri ve B72.3 ile de pozitif boyanırlar (1,33). CA125 ile boyanma oranı %76'dır. Alfa-inhibin ile boyanma göstermezler (33).

Derecelendirme: Endometrioid karsinomların derecelemesinde endometrial adenokarsinomdakine benzer kriterler kullanılır (1,33). Derece-I tümörler glandüler

veya papiller neoplaziler şeklinde olup solid büyüme %5'in altındadır. Derece-II tümörler %5-50 oranında solid büyüme gösterirken Derece-III'te bu oran %50'nin üzerindedir. Skuamöz ya da içsi hücre diferansiasyonlu alanlar solid büyüme olarak değerlendirilmez. Nükleusların yüksek derecede atipik ancak yapısal glandüler paternin Derece-I veya II olduğu tümörlerde derece bir değer yükseltilir (33).

Genetik: Endometrioid karsinomların çoğu sporadik olarak oluşur. Ancak nadiren MSH-2 ve MLH-1 olarak bilinen DNA mismatch tamir genlerinde germline mutasyonlara bağlı ailesel (Muir-Torre sendromu) olarak da gelişim gösterir. Bu sendrom herediter non-polipozis koli sendromunun bir varyantı olup deri ve iç organlarda neoplazilerin geliştiği otozomal geçişli bir tablo oluşturur (33).

Somatik Genetik: β -katenin(CTNNB1) ve PTEN somatik mutasyonları overin sporadik endometrioid karsinomlarında en yaygın görülen genetik anormalliklerdir (33). Endometrioid karsinomların çoğu yüzey epitelinin inklüzyonundan kaynaklanır. %42'den fazlası aynı taraf overde ya da pelviste endometriozis ile birlikte bulunur (1).

1.4.3.4. Over ve Endometriumun Eş Zamanlı Endometrioid Karsinomu

Overin endometrioid karsinomu %15-20 oranında endometrium karsinomu ile birlikte görülür. Tümörün her iki organda sınırlı olduğu olguların prognozu çok iyidir. Bu durum tümörlerin aslında müllerian etkisinin bir sonucu olarak her iki organda da primer olduğunun güçlü delilidir. Karsinomlardan birinin diğer tümörün metastazı şeklinde ortaya çıktığı durumlar daha az sıklıktadır (1).

Bağımsız gelişen primer karsinomların metastatik olanlardan ayrımında kullanılan kriterler klinikopatolojik bulgular, evre, boyut, tümörün histolojik tipi ve derecesi, kan damarı yayılımı, tubal ve myometrial invazyon, bilateralite ve overin tutulum paterni, endometrial hiperplazi veya overdeki endometriozisle bir arada bulunmasına dayanmaktadır (1).

Ayrımın zor olduğu durumlarda immünohistokimyasal ve DNA flow sitometrik yöntemlerin kullanılması yardımcı olabilir (1).

Prognoz: FIGO'nun raporuna göre tümörlerin %31'i Evre-I, %20'si Evre-II, %38'i Evre-III ve %11'i Evre-IV'dür. Evre-I hastalarda 5 yıllık yaşam oranı %78, Evre-II hastalarda %63, Evre-III hastalarda %24 ve Evre-IV hastalarda %6'dır. Derece 1 ve 2 tümörlerde derece 3'e göre yaşam oranı daha yüksektir (1).

1.4.4. Berrak Hücreli Tümörler

Genellikle berrak veya hobnail hücrelerden oluşan benign, borderline veya malign over tümörleridir. Sıklıkla diğer hücre tiplerini de içerirler ancak bunlar lezyonda nadiren baskın özelliktedir (1,33).

Berrak hücreli tümörler baskın olarak epitelyaldır veya aynı zamanda belirgin bir fibromatöz stroma içerebilirler. Epitel bir veya birden fazla hücre tipinden oluşur. En sık görülen hücreler berrak hücreler ve hobnail hücrelerdir. Diğer hücre tipleri küboidal, yassı, oksifilik ve nadiren taşlı yüzük hücreleridir. Berrak hücreli tümörlerin çoğu karsinomlardır ve adenofibromatöz bir zemin bulunur. Benign ve borderline tümörler nadirdir ve hemen daima adenofibromatözdür (1).

1.4.4.1. Berrak Hücreli Adenofibrom

Yoğun bir fibröz stroma içerisinde histolojik olarak berrak veya hobnail hücrelerle döşeli benign bez ya da kistlerden oluşan bir over tümörüdür. Yaklaşık 12 vaka bildirilmiş olup bunların ortalama yaşı 45'dir (1).

Adenofibromlar ortalama 12cm çapa sahiptir. Dış yüzeyleri düzgün, lobule görünümünde olup kesit yüzeyi küçük kistler nedeniyle bal peteği görünümündedir (1).

Berrak hücreli adenofibromlar poligonal, hobnail veya yassı hücreler içeren bir ya da iki epitel tabakasıyla döşeli tübüler bezlerle karakterizedir. Sitoplazmaları berrak, hafif granüler veya eozinofilik olabilir. nükleer atipi ve mitotik aktivite çok azdır. Stroma yoğun fibröz yapıdadır (1).

1.4.4.2. Borderline Berrak Hücreli Adenofibromatöz Tümör

Düşük malignite potansiyeline sahip olup yoğun bir fibröz stroma içerisinde berrak veya hobnail hücrelerle döşeli kistler veya atipik ya da histolojik olarak malign epitelle döşeli bez yapılarından oluşur (1,3). Ortalama yaş 65'dir (1).

Malign epitelle döşeli bezlerin bulunduğu adenofibromatöz tümörler 'intraepitelyal karsinom içeren borderline berrak hücreli adenofibromlar' şeklinde tanımlanır. Borderline adenofibromlara benzerler. Bazen çok küçük invazyon odakları seçilebilir ve bu tümörler 'mikroinvaziv' olarak tanımlanır. Epitelde sıralanma artışı ve tomurcuklanma sıklıkla görülür ancak bunlar gerçek papiller yapılar değildir (1).

1.4.4.3. Berrak Hücreli Adenokarsinom

Glikojen içeren berrak hücreler, hobnail hücreler ve ara sıra diğer hücre

tiplerinden oluşan malign over tümörüdür (1,3,33). Tümörler doğrudan over yüzey epiteli, inklüzyon kistleri veya endometriotik bir kistten gelişebilir (1).

Klinik Özellikler: Yüzey epitel kanserleri içerisinde over ve pelviste görülen endometriozis ve paraendokrin hiperkalsemiyle en çok birliktelik gösteren tümörlerdir. Hastaların yaş ortalaması 57'dir (1).

Makroskopik Özellikler: Tümörün ortalama çapı 15 cm'dir. Solid olabilir ancak daha sıklıkla kesit yüzeyinde lümene doğru uzanan çok sayıda sarı-et benzeri nodüller içeren kalın duvarlı tek gözlü kist veya seröz ya da müsinöz sıvı içeren çok gözlü kistler görülür. Endometriozisle birliktelik gösterebilir (1).

Mikroskopik Özellikler: Berrak hücreli adenokarsinomlar tubulokistik, papiller ve solid görünümler oluşturur. Saf olabildikleri gibi mikst te olabilirler. En sık karşılaşılan görünüm papiller ve tubulokistiktir. Nadiren yolk sak tümörüne benzer şekilde retiküler bir görünüm oluşur. Solid paternde karakteristik olarak ince bir fibrovasküler veya hyalinize stroma ile ayrılan geniş berrak sitoplazmalı polihedral hücre tabakaları bulunur. Tubulokistik patern küboidal, yassı veya bazen hobnail hücrelerle döşeli değişik büyüklüklerde tübüller ve kistlerle karakterizedir. Papiller patern ise fibröz doku veya bol hyalin materyal içeren kalın ya da ince papillalar ile karakterizedir. En sık hücre tipi berrak ve hobnail hücrelerdir. Berrak hücreler solid yuvalar veya kitleler oluşturma eğilimindedir ya da kist, tübül veya papiller yapıları döşer. Aynı şekilde hobnail hücreler de tübül ve kistleri döşeyip papiller yapıları çevreler. Berrak hücreler ekzantrik nükleuslu, sıklıkla belirgin nükleollü, yuvarlak veya poligonal hücrelerdir. Hobnail hücreler dar sitoplazmalı ve hiperkromatik nükleusludur. Yassı veya küboidal hücrelerle de karşılaşılabilmektedir. Arasına geniş eozinofilik sitoplazmalı oksifilik hücreler bulunur. Taşlı yüzük hücreleri genellikle bir vakuolün merkezinde mukoid materyal içerir ve 'hedef benzeri' hücre olarak isimlendirilir (1).

Berrak hücreli karsinomlarda nükleer derece 1-3 arasında değerlendirilir. Ancak Derece-I tümörler oldukça nadirdir. Çoğunlukla nükleer derece yüksektir (1).

İmmünohistokimya: Berrak hücreli adenokarsinom keratinler, epitelyal membran antijen, Leu M1 ve B72.3 ile diffüz ve güçlü boyanma gösterirler. CEA ile olguların %38'i CA-125 ile olguların %50'si boyanma gösterir. Nüks ve hiperkalsemi geliştiği zaman paratiroid hormonla ilişkili protein immün boyanması

güçlü pozitifdir ancak primer tümörde negatiftir (1).

Ayırıcı Tanı: Ayırıcı tanıda özellikle yolk sak tümörü, disgerminom ve nadiren struma ovarii gibi germ hücreli tümörler, sekretuar değişiklik gösteren endometrioid karsinom ve berrak sitoplazmalı belirgin hücre alanları içeren steroid hücreli tümörler yer alır. Kadın genital sisteminin başka bir odaktan metastaz yoluyla gelen berrak hücreli neoplazileri nadirdir. Klinik bilgiler ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Örneğin; germ hücreli tümörler genellikle genç kadınlarda ortaya çıkar ve yolk sak tümöründe genellikle serum AFP düzeyleri oldukça yüksektir. Histolojik olarak berrak hücreli karsinomdaki papiller yapılar yolk sak tümöründekinden daha komplekstir ve hyalinize korlar içerir. Ayrıca yolk sak tümöründe belirgin bir retiküler patern ve Schiller-Duval cisimcikleri vardır. EMA'nın pozitif boyanması ve sitokeratinler için diffüz kuvvetli pozitiflik disgerminomdan ayırır. Struma ovarii ile ayırıcı tanıda da tiroglobulin ile immün boyanma kullanılır. Sekretuar değişikliklerle birlikte olan endometrioid karsinomlar tipik olarak erken sekretuar endometriuma benzer subnükleer ve supranükleer vakuolizasyon gösteren kolumnar hücrelerden oluşurken Berrak hücreli karsinomdaki berrak hücre değişiklikleri daha diffüzdür, hücreler poligonaldır ve tipik olarak berrak hücreli karsinomun diğer karakteristik özelliklerini gösterirler. Metaplastik bir epidermoid bileşen endometrioid karsinomda görülebilirken berrak hücreli karsinomda görülmez. Yine berrak hücreli karsinomlardan farklı olarak belirgin şeffaf sitoplazmaları bulunan overin steroid hücre tümörleri daha küçük, iyi sınırlı, düşük dereceli nükleer özelliklere sahip olup bu lezyonlarda alfa-inhibin güçlü şekilde pozitifdir (1).

Prognoz: Seröz karsinomlu hastalara göre berrak hücreli adenokarsinomlu kadınlarda yaşam oranı biraz daha düşüktür. Evre-I tümürlü hastalarda beş yıllık yaşam oranı %69, Evre-II tümürlü olgularda %55, Evre-III tümürlü olgularada %14 ve Evre-IV tümürlü olgularada %4 olarak belirlenmiştir (1).

1.4.5. Değişici Epitel Tümörleri

Histolojik olarak ürotelyal epitelden oluşan over tümörleridir. Tüm over tümörlerinin %1-2'sini oluştururlar (1). Bu gruptaki tümörler :

1. Benign Brenner Tümörü; değişici epitel yuvalarının eşlik ettiği belirgin bir stromal komponentle karakterlidir.
2. Borderline ve Malign Brenner Tümörü; benign Brenner tümörüne göre

değişen derecede atipik ve belirgin proliferatif olan fakat invaziv olmayan tümörlerdir.

3. Değişici Epitel Karsinomu.

1.4.5.1. Benign Brenner Tümörü

Fibromatöz yoğun bir stroma içerisinde matür ürotelyal epitele benzeyen hücrelerden oluşan solid ve kistik over tümörüdür (1,3). Overdeki benign epitelial tümörlerin %4-5'ini oluştururlar. En sık 30-60 yaş arasında görülürler (1).

Klinik Özellikler: Klinik olarak hastaların büyük çoğunluğu semptomsuzdur. Sadece %10 olguda pelvik bir kitleyi düşündüren bulgu ve belirtiler görülür (1).

Makroskopik Özellikler: Makroskopik olarak tipik benign brenner tümörleri küçük, sıklıkla 2 cm'nin altında, iyi sınırlı, sert ve beyaz kitlelerdir. Bazen fokal veya yaygın kalsifikasyon nedeniyle kesilirken gıcırtı sesi alınabilir. Küçük kistler sık olmasına rağmen kistik bileşen nadiren baskındır. Yüzde yirmi beşi diğer tümörlerle, genellikle de müsinöz kistadenomla birlikte olabilir. Benign brenner tümörlerinin sadece %7-8'i bilateraldir (1).

Mikroskopik Özellikler: Histopatolojik olarak değişici epitel hücre yuvaları ve adalarıyla karakterizedir. Belirgin bir fibromatöz stroma içerisinde santral olarak yarıklanma gösteren 'kahve çekirdeği' görünümünde nükleusları olan geniş amfofilik veya berrak sitoplazmalı hücreler izlenir. Bu yuvalar solid olabilir veya müsin içeren santral bir lümen yapısı gösterir. Lümen değişici epitel benzeri hücreler veya müsinöz silyalı ya da kolumnar hücrelerle döşeli olabilir. Değişici epitel ya da müsinöz epitelle döşeli değişik büyüklükteki kistler sıktır. Benign bir müsinöz komponentle birlikte değişici epitelden oluşan çok sayıda yuvalar ve kistler, bazen kompleks bez yapıları bulunduğu 'metaplastik brenner tümörü' olarak isimlendirilir (1).

İmmünohistokimya: Benign brenner tümörleri uroplakin salınımı ile bir miktar ürotelyal diferansiyasyon gösterebilirler. Çoğu olgu trombomodulin ve CK20 ile negatiftir. Endokrin bir hücre bileşeni içerdiklerinde kromograninA, serotonin ve nöron spesifik enolaz ile pozitif boyanırlar (1).

1.4.5.2. Borderline Brenner Tümör

Overin düşük malignite potansiyeline sahip değişici epitel tümörüdür. Epitel atipik ya da malign özelliktedir ancak belirgin stromal invazyon yoktur (1,3,33).

Klinik Özellikler: Brenner tümörlerinin sadece %3-5'i borderline'dır. Borderline Brenner tümörleri overe sınırlıdır ve nadir olgular dışında tek taraflıdır. Olguların çoğunda abdominal ağrı veya abdominal kitle gözlenir. Az sayıda olguda anormal vaginal kanama olabilir (1).

Makroskopik Özellikler: Makroskopik olarak borderline brenner tümörleri tipik olarak 16-20 cm çapında büyük kitleler şeklindedir. Genellikle solid bileşen bulunur, benign brenner tümöründekini andıran papiller ya da polipoid kitle içeren kistik bir yapıda olabilir (1).

Mikroskopik Özellikler: Histopatolojik olarak borderline brenner tümörleri benign olanlara göre daha ileri derecede yapısal karmaşaya sahiptir. Sıklıkla kistik boşluk içine uzanan değişici epitle çevrili dallanan fibrovasküler papillalar bulunur. Benign bir brenner bileşeni tipik olarak bulunur ancak küçük olduğunda kolaylıkla gözden kaçabilir. Mitoz oldukça değişkendir ve fokal nekroz sıktır. Müsinöz metaplazi baskın özellik olabilir (1).

Tedavi: Stromal invazyon içermeyen bu ara kategorideki borderline tümörlerinin metastaz yaptığı ya da bir hastanın ölümüne yol açtığı bildirilmemiştir (1).

1.4.5.3. Malign Brenner Tümörü

Fibromatöz bir stroma içerisinde invaziv değişici epitel kümeleri içeren over tümörüdür. Sadece %5'i maligndir ve büyük çoğunluğu 50-70 yaş arasında görülür (1). Çoğu olguda abdominal kitle veya ağrı vardır. Az sayıda olguda ise vaginal kanama görülür (1).

Makroskopik Özellikler: Malign brenner tümörleri tipik olarak 16-20 cm çapa sahip büyük kitleler oluştururlar. Benign tipe benzer şekilde papiller ya da polipoid uzantılar içeren kistler bulunabilir. Olguların %12'sinde bilateralidir. Yaklaşık %80'i tanı anında Evre-I'dir (1).

Mikroskopik Özellikler: Histopatolojik olarak malign brenner tümörlerinde benign veya borderline brenner alanları ile birlikte stromal invazyon görülür. İnvaziv eleman genellikle yüksek dereceli değişici epitel karsinomu ya da skuamöz hücreli karsinomdur. Bununla birlikte tümörlerde ara sıra çok sayıda düzensiz adalar şeklinde düşük dereceli malign değişici epitel izlenir. Glandüler elemanlarla karışık halde olabilir ancak saf müsinöz veya seröz karsinomlar benign bir Brenner Tümörü

ile bir arada bulunabilir. Ara sıra kalsifikasyon odakları belirgindir (1).

İmmünohistokimya: Malign brenner tümöründe de benign brenner tümörünün immün profili bulunur. Bazı vakalarda invaziv bileşende üroplakin immün pozitifliği görülmüştür (1).

Prognoz: Overe sınırlı olduğunda malign brenner tümörleri iyi prognozludur. Evre-IA tümörlü olgularda 5 yıllık yaşam oranı %88'dir. Ayrıca ileri evredeki malign brenner tümörleri aynı evredeki değişici epitel karsinomundan daha iyi prognoza sahiptir (1).

1.4.5.4. Değişici Epitel Karsinomu

Histolojik olarak malign ürotelyal neoplazilere benzeyen, benign ya da borderline bileşeni bulunmayan over tümörleridir. Değişici epitel karsinomu over kanserlerinin %6'sında saf halde veya baskın eleman şeklinde bulunur (1).

Klinik Özellikler: Çoğu 50-70 yaş arasındaki kadınlarda görülür. Karın ağrısı, karında şişlik, kilo kaybı, mesane ya da barsak ile ilgili klinik belirtiler gösterirler (1).

Makroskopik Özellikler: Olguların yaklaşık %15'inde bilateralidir. Makroskopik olarak diğer epitelyal-stromal tümörlerden ayırt edilemezler (1).

Mikroskopik Özellikler: Tipik olarak sıralanma artışı gösteren değişici epitel dōşeli papiller yapılar içerirler (papiller tip) ve lūmen sınırları düzgündür. Fibrotik bir stroma içerisinde düzensiz dağılım gösteren malign değişici epitel yuvaları ile karakterize 'malign brenner benzeri tip' olarak farklı bir tip daha tanımlanmıştır. Glandüler ve/veya epidermoid diferansiasyon alanları görülebilir. Başlıca seröz adenokarsinom olmak üzere diğer karsinom tipleriyle sıklıkla karışık halde bulunur. Bazı benign ve malign brenner tümörlerinin karakteristiğı olan belirgin stromal kalsifikasyon bu tümörlerde bulunmaz (1). Derecelendirilmesi üriyer değişici epitel karsinomlar için kullanılan kriterlerle yapılır (1).

İmmünohistokimya: Değişici epitel karsinomlarının immün profili üriyer sistemin değişici epitel karsinomundan farklıdır ve overin epitelyal-stromal tümörlerine çok benzer. Değişici epitel tümörleri üroplakin, trombomodulin, CK 13 ve CK 20 ile her zaman negatiftir. CA 125 ve CK 7 ile ise pozitifdir (1).

Prognoz: Değişici epitel karsinomunun beş yıllık yaşam oranı %35'dir (1).

1.4.6. Diğer Tümörler

Yukarıdaki tümörler dışında overin yüzey epitel tümörleri arasında sayılan ve çok az sıklıkta görülen bazı tümörler de şunlardır:

1. Skuamöz Hücreli Lezyonlar

A. Skuamöz Hücreli Karsinom: Skuamöz epitelden oluşan malign tümörler olup metastatik skuamöz hücreli karsinomdan ayrıt edilmelidir. Yüksek dereceli tümörlerdir ve prognozları kötüdür (1).

B. Epidermoid Kist: Skuamöz epitelle döşeli benign over kistidir. Deri ekleri ve teratomatöz bileşen bulunmaz (1).

2. Mikst Epitelyal Tümörler

Seröz, müsinöz, endometrioid, berrak ve tranzisyonel hücre özelliğindeki overin yüzey epitel tümörlerinden iki ya da daha fazlasının bir arada görüldüğü tümörlerdir. Benign, borderline veya malign görünümde olabilirler. Tümörde ikinci veya ikinci ve üçüncü hücre tipleri tek başına ya da birlikte tümör epitelinin en az %10'unu oluşturmaktadır veya her iki bileşen makroskopik olarak görülebilir olmalıdır (1).

3. İndiferansiye Karsinom

Diferansiasyon göstermeyen primer over tümörüdür. Genellikle soliddir ve geniş nekroz alanları bulunur. Çok sayıda mitoz ve önemli derecede sitolojik atipi gösteren solid hücre gruplarından oluşur. Ayırıcı tanıda erişkin tip granüloza hücreli tümör, tranzisyonel hücreli karsinom, kötü diferansiye skuamöz hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom ve metastatik indiferansiye karsinom bulundurulmalıdır. Olguların %91'i Evre-III ve IV olup beş yıllık yaşam oranı %6'dır (1).

4. Sınıflandırılmayan Adenokarsinom

Yeterince diferansiye olmamış primer over adenokarsinomudur. İyi veya orta derecede diferansiye tümörlerden oluşurlar. Prognozu henüz bilinmemektedir (1).

1.5. Apoptoz

Apoptoz genetik kontrol mekanizmaları aracılığıyla ölmeye programlanmış olan hücrelerin kendi nükleer DNA'larını ve sitoplazmik proteinlerini parçalayacak enzimleri aktive eden bir hücre ölüm sürecidir (7,34,35). Programlı hücre ölümü olup pek çok patolojik ve fizyolojik süreçte rol alır (7,36-38).

1.5.1. Apoptoz Nedenleri

Apoptoz nedenleri iki grupta sınıflanabilir (34)

A. Fizyolojik Nedenlere Bağlı Apoptoz:

- 1- Embriyogenezde (implantasyon, organogenez, gelişimsel involüsyon ve metamorfoz) hücrelerin programlı ölümü.
- 2- Hormona bağlı doku involüsyonu (Menstürel siklusta, menopozda ovaryan atrezide, laktasyon gösteren memenin regresyonunda, kastrasyon sonrası prostat atrofisinde).
- 3- Çoğalma gösteren hücre gruplarında hücre sayısının devamlılığının(homeostazis) sağlanması (kemik iliği ve timustaki immatür lenfositler, germinal merkezdeki B hücreleri ve intestinal kriptlerdeki epitel hücreleri).
- 4- Potansiyel olarak zararlı self-reaktif lenfositlerin olgunlaşmalarını tamamladıktan sonra ya da önce elimine edilmesi.
- 5- Akut inflamatuvar yanıtta nötrofiller, veya immün bir yanıtta görev alıp kullanılmış konak hücrelerinin ölümü.
- 6- Sitotoksik T hücreleri tarafından gerçekleştirilen hücre ölümü (virüsle enfekte hücreler, neoplastik hücreler ve transplant reaksiyonu) (34).

B. Patolojik Nedenlere Bağlı Apoptoz

- 1- Çeşitli etkenler (radyasyon, sitotoksik kanser ilaçları, hafif derecede hipoksi ve ısı... gibi) ile oluşan DNA hasarı. DNA hasarı ve tümör supresör gen p53'ü de kapsayan mekanizma ile apoptoz indüklenir. DNA hasara uğrayınca hücrede p53 birikir ve tamir işlemi için zaman kazanmak üzere hücre siklusunu G1 fazında durdurur. DNA onarım süreci başarısız olduğu takdirde p53 apoptozu tetikler. Ayrıca p53 mutasyona uğradığında veya yok olduğunda apoptozu uyarmada yetersiz kalır. Ve bu durum bazı kanserlerde olduğu gibi hücrenin sağ kalımını sağlar.
- 2- Katlanmış proteinlerin birikimi (Santral sinir sistemi ve diğer organlarda endoplazmik retikulumda stres oluşturan protein birikimi).
- 3- Bilinen bazı enfeksiyonlara bağlı hücre ölümü (adenovirüs, HIV enfeksiyonu ya da doku immün yanıtı oluşturan viral hepatitler).

- 4- Duktus obstrüksiyonundan sonra organ parankiminde patolojik atrofi (pankreas, parotis ve böbrek).
- 5- Tümörlerde hücre ölümü (çoğunlukla gerileyen tümörlerde olmakla birlikte bazen de aktif büyüyen tümörlerde) (34).

1.5.2. Morfoloji

Apoptozda morfolojik bulgular şunlardır:

Çevre Hücrelerden Ayrılma: Apoptozda ilk olarak hücreler birbirleriyle olan temas bölgelerini ve mikrovillusları içeren yüzey oluşumlarını kaybederek komşu hücrelerden ayrılmaya başlarlar (37).

Hücre Büzüşmesi: Hücre boyutları küçülür. Sitoplazma yoğun olup organeller nispeten normal görünmekle birlikte sıkı paketlenmeler gösterir (34). Organel bütünlüğü korunur ancak bu organeller küçülerek hücre zarına bağlı cisimler oluştururlar (37).

Kromatin Yoğunlaşması: Apoptozun en karakteristik görüntüsünü oluşturur (34,36). Değişik boyut ve şekillerde kromatin birikimleri periferde hücre membranının altında bulunur (34,37,38). Nükleus iki ya da daha fazla parçaya bölünür (34,38).

Sitoplazmik Kabarcıklar ve Apoptotik Cisimlerin Oluşumu: Apoptotik hücre ilk önce yaygın yüzeyel tomurcuklanma gösterir (34,38). Daha sonra membranla çevrili sitoplazmada nükleer parçalarla birlikte veya onlar olmadan sıkı paketlenmiş organellerden oluşan apoptotik cisimlere parçalanırlar (34,37,38).

Apoptotik Hücre veya Cisimciklerin Genellikle Makrofajlar Tarafından Fagositozu: Apoptotik cisimcikler hızla fagositlerin lizozomal enzimleri tarafından sindirilir (34,37).

İlk kez 1972'de Kerr tarafından tanımlanan (34,36,37) apoptoz hücrelerden kaynaklanan ve membranla çevrili farklı görünüme sahip parçacıkların varlığıyla tanınmış ve Greek tarafından daha sonra 'dökülme' şeklinde adlandırılmıştır. Apoptotik hücreler yoğun nükleer kromatin parçaları içeren koyu eozinofilik sitoplazmalı yuvarlak veya oval cisimler şeklinde görülürler (34).

Apoptotik hücreleri hematoksilen eozin boyalı kesitlerde gösterebilmek her zaman kolay olmadığı için doku kesitlerinde apoptozu daha açık ve net olarak gösterecek yeni teknik ve yöntemler geliştirilmiştir (7). Özellikle M30 ile immün

boyanmanın TUNEL ve ISEL gibi apoptozu gösteren yöntemlere üstünlüğünün olduğu belirtilmiştir. M30'un nekrotik hücreleri boyamaması bu yöntemin tercih edilmesini sağlamaktadır (36). Ancak M30'un sadece sitokeratin eksprese eden epitel kaynaklı hücrelerde pozitif boyanma göstermesi dezavantajdır (38).

1.5.3. Apoptotik İndeks

Apoptotik İndeks (AI); Apoptotik hücre sayısının yaşayabilir hücrelere oranı ile belirlenmektedir. Bu oran apoptozu, doku kesitlerinde çeşitli yöntemlerle görülebilir hale getirdikten sonra belirlenebilir. Bu amaçla çeşitli morfolojik ve biyokimyasal değişiklikleri içeren yöntemler belirlenmiştir (38). M30 ile immünohistokimyasal boyama bu yöntemlerden biridir.

1.6. M30

M30 apoptoz sırasında salınan hücre ölüm ürünlerinden olup hücre iskeletinde ve nükleer membranda bulunur. Hatta hücre yüzeyi ile ilişkili şekilde kanda da bulunabilir. Bu özelliklerinden dolayı serolojik ve immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilebilir (8).

Sitokeratin-18 (CK18) normal epitel hücrelerinin spesifik hücre içi yapısal proteini tip-1 intermediyer proteindir (8,38,39). Basit nonstratifiye, duktus epiteli ve pseudostratifiye epitelde bulunur (39). Apoptozda kaspaz-8 aracılığıyla CK18 yapısal hücre iskeleti proteini yıkılır. M30, CK18 yıkımı ile ortaya çıkan bu protein ürünlerine bağlanma gösteren spesifik bir antikordur (7,8,38,39). Kaspaz-8 aracılı CK18 yıkımı apoptozun erken dönemlerinde oluşur. Bu nedenle M30 epitelde apoptozun erken dönemini belirlemede kullanılır (7,39,40).

Over karsinomlarında M30 ile ilgili çalışmalar son derece azdır. M30 pozitifliğinin over kanserlerinde aynı histopatolojik tip ve farklı tümörler arasında heterojenite gösterdiği klinikopatolojik parametreler ile ilişkisinin saptanmadığı bildirilmiştir (8).

1.7. CD44

CD44 bir hücre yüzey hyalüronat reseptörü ve hücre adezyon molekülü olup hücre-hücre ve hücre-matriks ilişkisinde etkili transmembran bir proteindir (5,41-44). Hematopoetik, epitel ve mezotel kökenli hücrelerde yaygın şekilde salınırlar (5,43).

Tüm CD44 moleküllerini kodlayan tek gen bulunur (5,44). Bu gen 11. kromozomda yerleşen 20 ekzon içerir (5,41). Araya çeşitli ekzonlar eklenerek farklı

varyasyonlarda CD44 formları üretilebilir (5,44).

En basit ve yaygın bulunan CD44 izoformu (simplest CD44, CD44 standart) CD44s olup doku ya da hematopoetik form olarak bilinir (5,44). CD44s ek bir ekson ürünü içermez (44) ve moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 80-90 Kd'dur (6,43).

Pek çok klinik ve deneysel çalışma kanser ilerlemesi, invazyonu ve metastazında CD44 molekülünün etkili olduğunu göstermiştir (5,42,43). CD44s ve/veya izoformlarının artmış salınımı Non-Hodkin lenfoma, meme kanseri, kolorektal kanser ve yüksek dereceli böbrek hücreli karsinomlarda ilerlemiş (agresif) hastalıkla birlikte bulunmuştur (5).

Son yıllarda tümör metastazında CD44 izoformlarının potansiyel rolü üzerinde daha fazla ilgi gösterilmiştir. Hayvan modellerinde tümör hücrelerindeki metastatik davranışı uyaran v6 ekzon içeren varyant izoformlar gösterilmiştir (5). İnsan malign neoplazilerinden olan; mide, kolon, meme ve serviks uteri karsinomlarında CD44 varyant (CD44v) salınımı çeşitlilik gösterir ve bu ilerleyici kötü tümör davranışıyla birlikte (5,42). Çoğalan hücrelerin daha fazla CD44 eksprese ettiği bildirilmiş olup özellikle tamir, organogenez, anjiogenez gibi olaylarda çoğalan hücrelerde daha fazla CD44 salınımı bulunmuştur. CD44s olarak bilinen standart formun şeklinin kaybı, çoğu organda neoplastik dönüşümle ilişkili bulunmuştur ve agresif gidişten sorumlu tutulmuştur. CD44 kaybolunca farklı varyantların ortaya çıktığı ve malign hücrelerin bu varyantları eksprese ettiği belirlenmiştir (42).

Over kanser hücreleri peritonun mezotel hücrelerine, hücre membranında bulunan adezyon moleküllerini kullanarak tutunurlar. Çeşitli çalışmalarda CD44s, normal over epiteli ve over kanser hücrelerinde başlıca matriks adezyon molekülü olarak belirlenmiştir. İntegrinler, selektinler ve proteoglikanlar şeklinde üç sınıf adezyon molekülü var olup CD44s proteoglikanlar ailesine aittir. Normal over epiteli ve over kanser hücrelerinde çoğunlukla $\beta 1$ integrinler ve CD44s salınımı belirlenmiştir (45). Over karsinomlarında CD44 izoformlarının oldukça bol miktarda salındığı belirlenmiş ve CD44 izoformları over kanserlerinde kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (6,10,44).

1.8. Ki-67

Ki-67 antijeni G0 hariç hücre siklusunun tüm fazlarında etkili bir antijendir (42,46-49). Ortalama molekül ağırlığı 320-359 Kd arasında değişir. Ki-67

protein salınımı hücre siklusunun aktif fazı ve hücre proliferasyonu ile belirgin olarak ilişkilidir (47). Çoğalan hücrelerde eksprese edilen Ki-67 özellikle tümörlerde proliferasyonun belirleyicisidir (42,47).

Sadece histolojik tiplerine göre klinik gidişin nasıl olacağına karar verilemeyen bazı kanserlerde Ki-67 indeksi oldukça değerlidir. Bu tümörlere örnek olarak prostat karsinomu verilebilir. Çok sayıda çalışmada görülmüştür ki Ki-67 indeksi tüm evre ve dereceler dahil hastalıksız yaşam süresi için önemli ve bağımsız bir prognostik faktördür. Ki-67 indeksinin önemli olduğu bir diğer karsinom meme karsinomudur. Son yıllara kadar yapılan çalışmalardan toplanan veriler meme kanserinde Ki-67'nin yaşam süresi ve tümör rekürrensi için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (47).

Overin yüzey epitel kökenli karsinomlarında Ki-67 proliferasyon indeksini gösteren pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada over yüzey epitel karsinomlarında Ki-67 ile ortalama %30 pozitiflik saptanmıştır (48). Ki-67 ile overin seröz karsinomlarında derece yükseldikçe proliferasyon indeksinin arttığı görülmüştür (50). Benign over tümörleriyle karşılaştırıldığında over karsinomlarında Ki-67 oldukça yüksek bulunmuştur (51). Ancak bazı çalışmalarda ise Ki-67'nin prognostik faktörlerle ilişkisi belirlenmemiştir (48).

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Fırat Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına 2002-2009 yılları arasında gönderilmiş 20 benign (13 seröz, 7 müsinöz), 20 borderline (12 seröz, 8 müsinöz) ve 20 malign (16 seröz, 4 müsinöz) over yüzey epitel tümörü tanısı alan toplam 60 olguya ait boyalı preparatlar ve parafin bloklar çalışmaya alındı. Olgulara ait arşiv preparatları ışık mikroskobu ile yeniden incelenerek tanıları doğrulandıktan sonra immünohistokimyasal uygulama için parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında yeni kesitler yapıldı.

Olgulara ait arşiv raporları gözden geçirilerek borderline ve malign olguların hem klinik hem de patolojik özelliklerine ait bilgiler elde edildi. Buna göre lenf düğümü tutulumu, periton ve uzak organ metastazlarının bulunup bulunmadığı belirlendi. Hem lenf düğümü tutulumu hem de metastaz ayrı ayrı olmak üzere yoksa (0), varsa (1) ve hakkında tutulumla ilgili bilgiye ulaşılamayan olgularda (-) olarak değerlendirildi ve skorlandı.

Malign seröz ve müsinöz tümörler değerlendirilirken tanı ve dereceleme (3'lü histolojik dereceleme sistemi) için WHO kriterleri (1) kullanıldı. Buna göre bu kriterler kullanılarak her bir olgu yeniden değerlendirildi.

2.1. İmmünohistokimyasal İnceleme

Altmış olguya ait örneklerde tümör içeren bloklardan 4 mikron kalınlığında elde edilen kesitler lamaların üzerine alındı. İlk olarak 37°C'de 15 dakika etüvde bekletilen lamalar daha sonra CD44 (DBS, monoclonal mouse antibody to human CD44/HCAM, 1 ml, clone 156-3C11, 1/50, Pleasanton CA USA), M30 (Alexis, M30 CytoDEATH monoclonal antibody, 200 test, clone M30, 1/100, San Diego CA. USA) ve Ki-67 (Spring, rabbit anti-human Ki-67 monoclonal antibody, 0.1 ml, clone SP6, 1/100, Mannheim Germany) boyamaları için otomatik boyama cihazında (Ventana Medical System, SN: 712299, REF: 750-700, Arizona, USA) işleme alındı. Primer antikor ile işlemten sonra lamalar musluk suyunda yıkanarak Ultramount ile kapatıldı. Kontrol olarak CD44 ve Ki-67 için tonsil dokusu, M30 için kolon adenokarsinomuna ait doku örnekleri kullanıldı.

2.2. İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal CD44, M30 ve Ki-67 boyalı lamalar Olympus marka BX51 ışık mikroskobunda değerlendirildi. Ki-67 için nükleer boyanma, CD44 için

hücre membranı boyanması ve M30 için sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi.

Ki-67 için doku kesitlerinde 5 büyük büyütme alanında (X40) her alanda 300 hücre olmak üzere toplam 1500 hücre sayılarak nükleer boyanma gösteren hücrelerin sayısının toplam hücre sayısına oranı yüzde olarak hesaplandı (49).

CD44 için membran boyanması gösteren hücrelerin tüm hücrelere oranı değerlendirildi. Buna göre membranöz boyanma yaygınlığı Brenner ve arkadaşlarının yöntemi esas alınarak tümör dokusunda tüm hücrelerin % 76-100'ü arasında ise (++++), % 26-75 arasında ise (+++), % 6-25 arasında ise (++), % 1-5 arasında ise (+) olarak ve boyanma hiç görülmediyse (0) olarak kabul edildi (52).

M30 için tüm doku kesitlerinde sitoplazmik boyanmanın yaygınlığı Bar ve arkadaşlarının yöntemi esas alınarak değerlendirildi. Boyanmanın yaygınlığı hiç boyanmayan %0, %10'dan az boyanma (1) ve %10'dan fazla boyanma (2) şeklinde değerlendirildi. Boyanma yoğunluğuna göre ise (+++) kuvvetli boyanma, (++) orta derece yoğun boyanma, (+) zayıf boyanma ve (0) boyanmanın hiç görülmemesi şeklinde skorlandı (8).

2.3. İstatistiksel İnceleme

Elde edilen veriler SPSS 12 (Statistical package for social sciences) paket programı kullanılarak değerlendirildi. Verilere ilişkin frekans ve yüzde dağılımları elde edildi. Bütün değerler ortalama + standart hata ortalaması ve yüzde dağılımı şeklinde belirlendi. Grupların normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile analiz edildi. Normal dağılım gösteren grupların gruplar arası karşılaştırmalarında çift yönlü varyans analizi kullanıldı. Gruplar için Posthoc analizi ise Tukey HSD testi kullanılarak değerlendirildi. İkili grupların karşılaştırılmasında ise Students T testi kullanıldı. İstatistiksel Anlamlılık seviyesi olarak 0.05 kullanılmış olup, $p < 0.05$ olması durumunda anlamlı farklılık olduğu, $p < 0.05$ olması durumunda ise anlamlı farklılık olmadığı belirtildi.

Tablo 2. Olguların Histopatolojik Tip, Yaş, Boyanma Özellikleri ve Lenf Düğümü Tutulumu ile Periton-Diğer Metastaz Durumları.

Sıra No	Yaş	Histolojik Derece	Ki-67 %	CD44	M30 Boyanma Şiddeti	M30 Boyanma Yaygınlığı	Lenf Düğümü Tutulumu	Periton, Diğer Metastaz*
1	56	-	0,00	0	1	2	-	-
2	67	-	0,66	0	1	2	-	-
3	34	-	0,00	1	1	2	-	-
4	77	-	0,00	0	3	1	-	-
5	37	-	0,00	0	0	0	-	-
6	2	-	0,00	0	1	2	-	-
7	55	-	0,83	0	2	2	-	-
8	33	-	1,83	1	1	2	-	-
9	29	-	0,50	2	3	2	-	-
10	30	-	0,00	2	0	0	-	-
11	109	-	1,33	1	1	2	-	-
12	24	-	0,00	0	1	2	-	-
13	41	-	0,16	1	1	2	-	-
14	43	-	0,33	4	1	2	-	-
15	54	-	0,16	0	2	2	-	-
16	71	-	0,33	0	0	0	-	-
17	68	-	0,00	0	0	0	-	-
18	17	-	0,50	0	0	0	-	-
19	21	-	0,16	0	0	0	-	-
20	26	-	3,66	0	1	2	-	-
21	29	-	8,77	1	0	0	0	1
22	55	-	6,77	4	0	0	0	1
23	36	-	6,11	3	0	0	0	0
24	44	-	0,00	1	0	0	0	0
25	61	-	4,22	1	0	0	-	-
26	25	-	10,22	2	0	0	0	0
27	28	-	13,66	2	0	0	1	1
28	49	-	3,33	3	0	0	0	0
29	31	-	9,44	4	1	1	0	0
30	22	-	7,22	4	1	2	-	-
31	62	-	1,00	3	1	1	-	-
32	19	-	1,88	2	0	0	0	0
33	71	-	9,33	2	0	0	0	0

Sıra No	Yaş	Histolojik Derece	Ki-67 %	CD44	M30 Boyanma Şiddeti	M30 Boyanma Yaygınlığı	Lenf Düğümü Tutulumu	Periton, Diğer Metastaz*
34	43	-	0,88	4	0	0	0	0
35	27	-	12,66	0	0	0	0	0
36	50	-	5,66	0	1	1	-	-
37	36	-	12,00	1	0	0	-	-
38	40	-	9,11	2	3	2	-	-
39	29	-	28,44	2	1	1	0	0
40	45	-	2,22	3	1	1	-	-
41	79	1	29,11	1	3	1	1	1
42	61	2	34,11	2	3	2	1	1
43	83	1	38,55	2	1	1	-	-
44	82	3	21,11	3	1	1	1	1
45	59	2	26,77	3	1	2	0	1
46	40	1	7,88	4	0	0	0	0
47	73	3	31,33	4	0	0	1	1
48	52	2	31,44	2	0	0	0	0
49	50	1	8,33	0	0	0	0	0
50	67	2	10,66	0	1	2	1	1
51	46	1	7,55	1	0	0	1	1
52	30	2	16,77	1	0	0	0	1
53	39	3	43,22	4	0	0	1	1
54	71	2	18,66	3	2	1	1	1
55	50	2	38,33	1	0	0	1	1
56	53	2	1,11	4	0	0	1	1
57	23	-	2,00	2	0	0	1	1
58	62	-	21,66	3	3	2	0	0
59	72	-	20,44	1	2	1	1	0
60	44	-	8,00	2	0	0	1	1

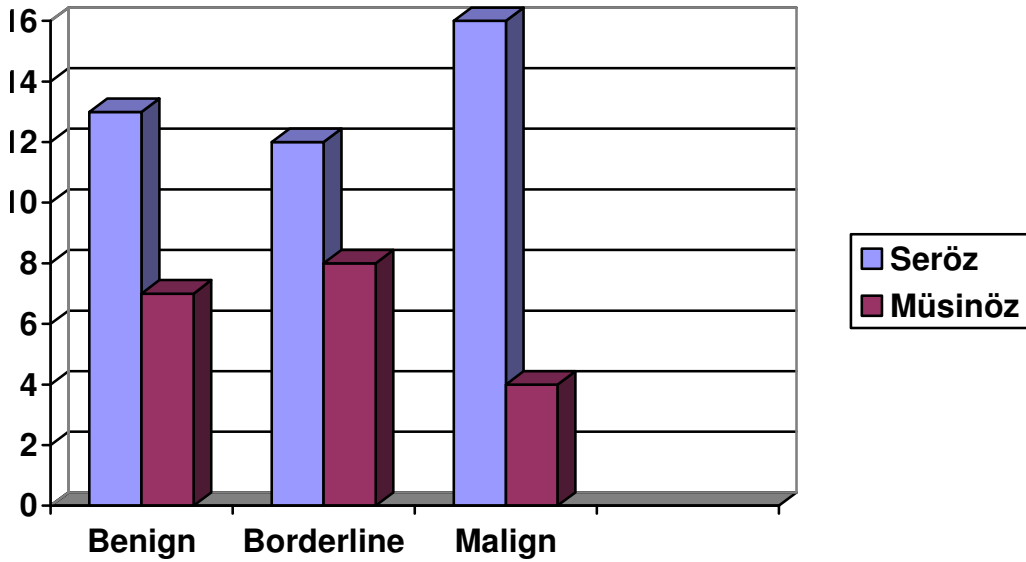
1-13: Benign Seröz, 14-20: Benign Müsinöz, 21-32: Borderline Seröz, 33-40: borderline müsinöz, 41-56: Malign Seröz, 56-60: Malign Müsinöz. *: Barsak serozası, uterus seroza ve myometriumu, appendiks, karın ön duvarı, paratubal bölge, kolon, dalak, karaciğer tutulumu.

3. BULGULAR

Çalışmamıza seröz ve müsinöz histolojik alt tiplerden oluşan 20 benign, 20 borderline ve 20 malign over tümörüne ait 60 olgu alındı. Benign olgulardan %65'i seröz (13 olgu), %35'i müsinöz (7 olgu) özellikte; borderline tümörlerin %60'ı seröz (12 olgu), % 40'ı müsinöz (8 olgu) özellikte ve malign tümörlerin %80'i seröz (16 olgu) ve %20'si müsinöz (4 olgu) özellikteydi. Histolojik tipler arasında seröz (benign, borderline ve malign) tümörler tüm olguların %68,3'ünü (41 olgu) ve müsinöz (benign, borderline ve malign) tümörler ise tüm olguların %31.7'sini (19 olgu) oluştuyordu (Tablo 3, Şekil 1).

Tablo 3. Histopatolojik Tanılara Göre Olguların Dağılımı ve Yüzdesi.

HİSTOLOJİK TANI	OLGU SAYISI	YÜZDE
Benign seröz tümör	13	21.7
Benign müsinöz tümör	7	11.7
Borderline seröz tümör	12	20.0
Borderline müsinöz tümör	8	13.3
Malign seröz tümör	16	26.7
Malign müsinöz tümör	4	6.7
TOPLAM	60	100.0



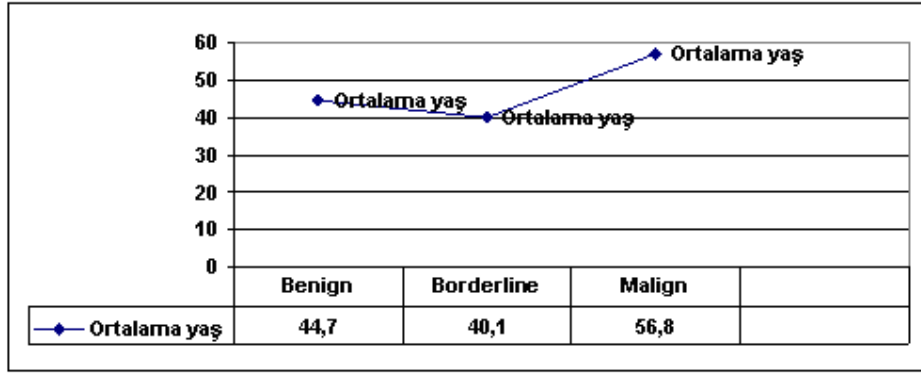
Şekil 1. Olgu Sayısı Grafiği

Gruplar için genel yaş ortalaması ise benign olgularda 44,7, borderline olgularda 40,1 ve malign olgularda 56,8 olarak bulundu (Tablo 4 – Şekil 2).

Tablo 4. Gruplara Göre Olguların Yaş Dağılımı

Histolojik Tanı	Olgu Sayısı	EB Yaş	EK Yaş	Yaş Ortalaması	Standart Sapma
BENİGN	20	109	2	44.70	25.079
BORDERLINE	20	71	19	40.10	14.509
MALİGN	20	83	23	56.80	17.065
Toplam	60	109	2	47.20	20.361

EB: En büyük, EK: En küçük



Şekil 2. Ortalama Yaş-Grup Grafiği

Malign seröz ve müsinöz tümörler için histolojik derece üçlü derecelendirme sistemi kullanılarak belirlendi. Buna göre 16 malign seröz tümör olgusunun 5'i (%31.25) histolojik derece-I, 8'i (%50.0) histolojik derece-II ve 3'ü (%18.75) histolojik derece-III bulundu. Müsinöz tümörlerin tümü derece-II idi.

Tüm olgular arasında radikal cerrahi operasyon ile lenf düğümü ve pelvis, periton ve batin içinde çeşitli bölgelerden örnek alınmış olan olgu sayısı belirlendi. Bu olguların tümü borderline ve malign gruba ait olup benign olguları içermemekteydi. Borderline ve malign gruba ait toplam 40 olgunun 32'sine radikal cerrahi uygulanmıştı. Radikal cerrahi uygulanmış olan 32 olgunun 13'ü borderline (9'u seröz, 4'ü müsinöz) ve 19'u malign (15'i seröz, 4'ü müsinöz) olup bu olgularda lenf düğümü tutulumu ile periton ve uzak organ metastazı varlığı belirlendi. Seröz

borderline tümörlü grupta lenf düğümü tutulumu olan sadece 1 olgu mevcut olup bu olguda periton ve uzak organ metastazı (barsak tutulumu) da mevcuttu. Bu olgu dışında 2 olguda da lenf düğümü tutulumu olmadan periton ve uzak organ metastazı varlığı belirlendi. Borderline müsinöz tümörlü olgularda ise lenf düğümü tutulumu ve metastaz belirlenmedi. On beş malign seröz tümör olgusun 3'ünde lenf düğümü tutulumu ile periton ve uzak organ metastazının her ikisi de mevcut değilken 2'sinde lenf düğümü tutulumu olmadan sadece periton ve uzak organ metastazı ve 10'unda ise hem lenf düğümü tutulumu hem de periton ve uzak organ metastazı (barsak, karaciğer, dalak, karın ön duvarı, uterus myometrium) mevcuttu. Dört malign müsinöz tümör olgusundan 1'inde hiçbir tutulum yok, 1'inde sadece lenf düğümü tutulumu ve 2'sinde ise hem lenf düğümü tutulumu hem de periton ve uzak organ metastazı vardır (Tablo 5, Tablo 6).

Tablo 5. Borderline ve Malign Gruplarda Lenf Düğümü Tutulumu.

	Tutulum Var		Tutulum Yok		Toplam	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
BORDERLİNE	1	%7.1	12	%66.7	13	%40.6
MALİGN	13	%92.9	6	%33.3	19	%59.4
TOPLAM	14	%43,75	18	%56,25	32	%100.0

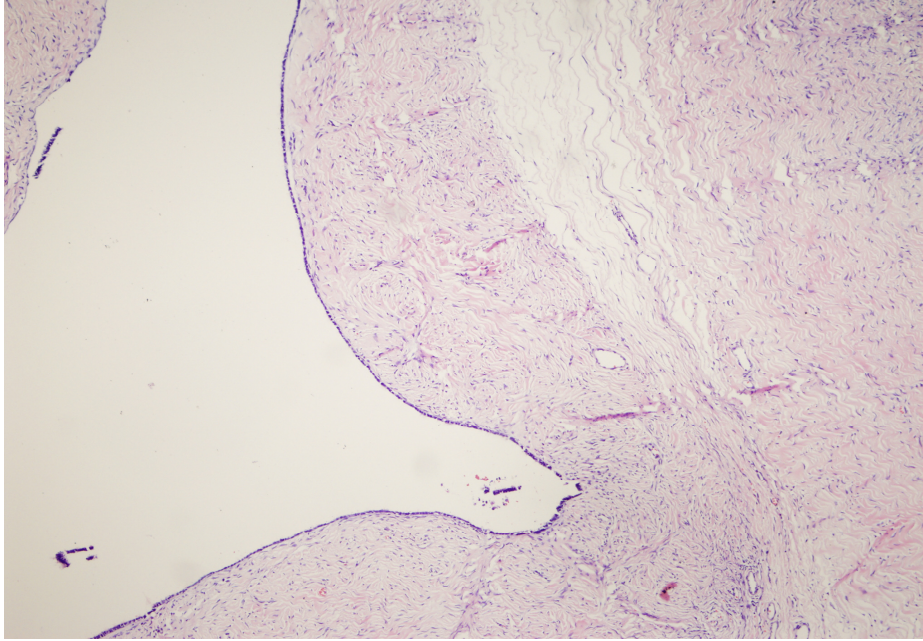
Tablo 6. Borderline ve Malign Gruplarda Periton ve Diğer Metastaz Durumu.

	Metastaz Var		Metastaz Yok		Toplam	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
BORDERLİNE	3	%17.6	10	%66.7	13	%40.6
MALİGN	14	%82.4	5	%33.3	19	%59.4
TOPLAM	17	%53.1	15	%46.9	32	%100.0

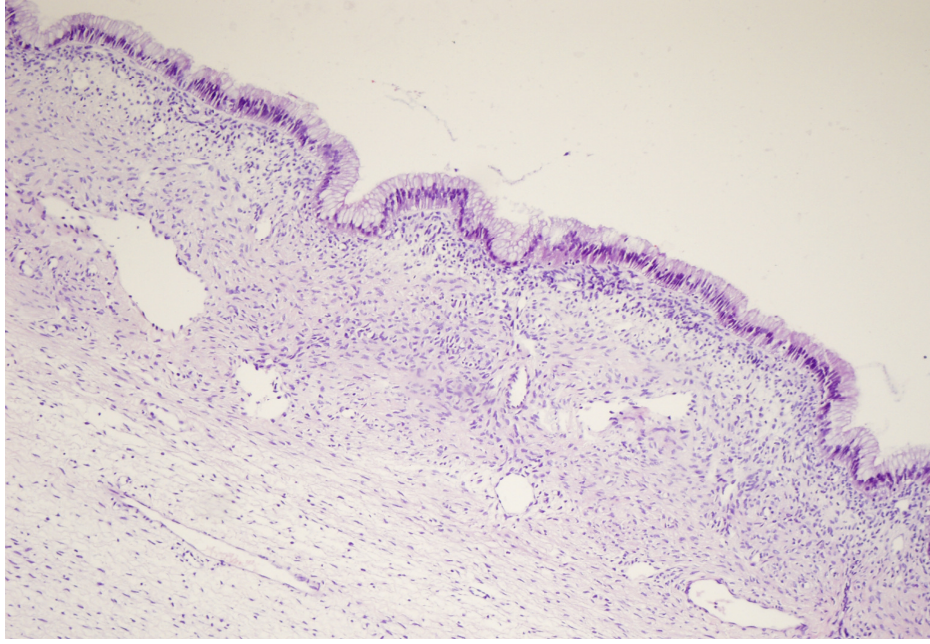
Lenf düğümü tutulumu ile periton ve uzak organ metastazları için istatistiksel olarak borderline grup ile malign grup arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Borderline grupta 13 olgunun birinde lenf düğümü tutulumu varken malign tümörlerde 19 olgunun 13'ünde lenf düğümü tutulumu mevcuttu. Ayrıca periton ve uzak organ metastazları açısından borderline tümörlerde 13 olgunun 3'ünde tutulum

varken, malign grupta 19 olgunun 14'ünde metastaz tespit edildi. Periton ve uzak organ metatazları için de borderline grup ile malign grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Sonuç olarak malign tümörlere göre borderline tümörlerde lenf düğümü tutulumu ile periton ve uzak organ metastazları daha az görülmüştür.

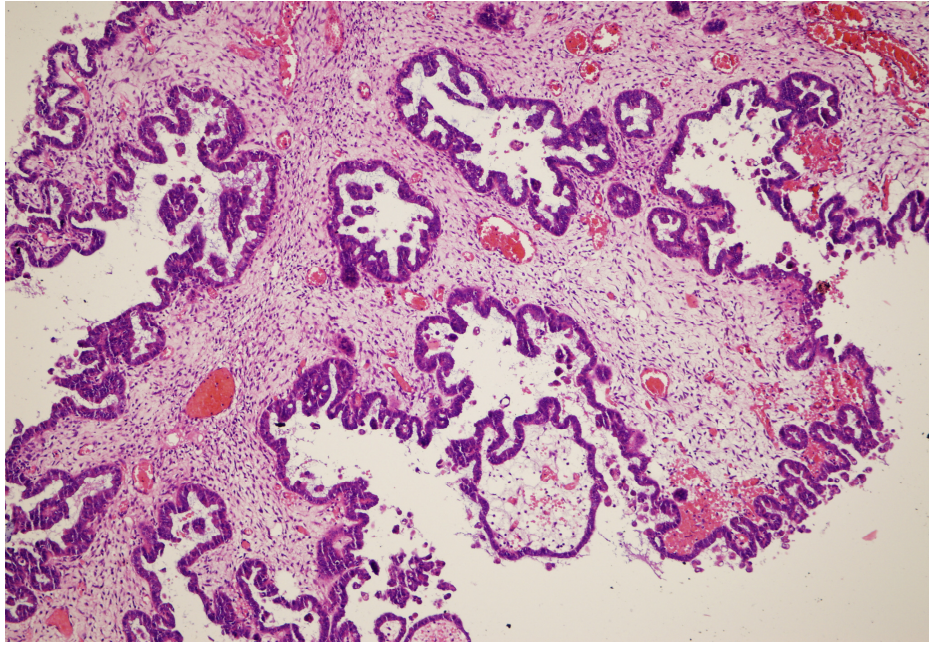
Histopatolojik olarak benign tümörlerden hem seröz hem de müsinöz tipler tek sıralı epitelle döşeli kistik yapılardan oluşmuştu (Şekil 3,4). Borderline tümörlerde yine kistik yapılar söz konusu olmakla birlikte seröz tipte belirgin papiller oluşumlar ve epitelin birden fazla sıralı görünümü belirgindi (Şekil 5). Müsinöz borderline tipte ise papiller oluşumlar ve epitel sıra sayısındaki artış daha sınırlı odaklarda mevcuttu (Şekil 6). Malign tümörlerden seröz tipte olanlarda karmaşık papiller yapılar, solid alanlar, nekroz odakları ve ileri derecede atipik hücreler görüldü (Şekil 7-10). Malign müsinöz tümörlerde ise epiteli belirgin atipik olan çok sayıda ve sırt sırta vermiş bez yapıları vardı (Şekil 11).



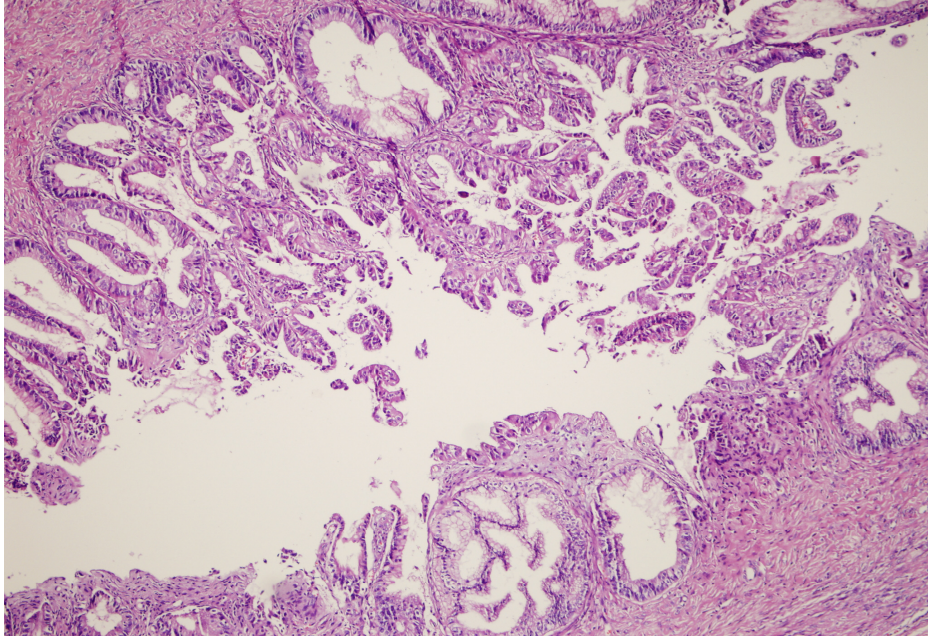
Şekil 3. Benign Seröz Tümör Histolojik Görünümü (HE X 100).



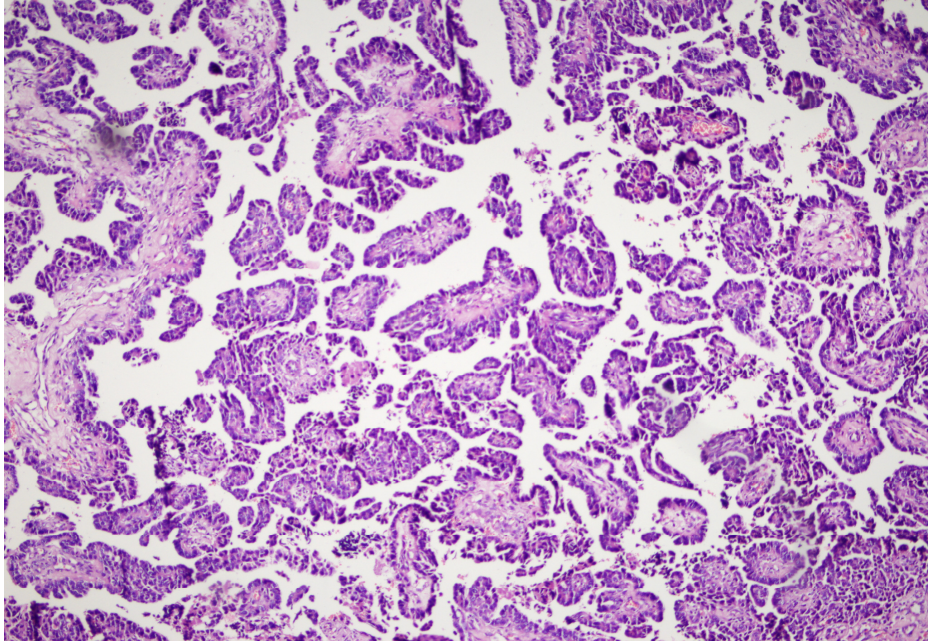
Şekil 4. Benign Müsinöz Tümör Histolojik Görünümü (HE X 100).



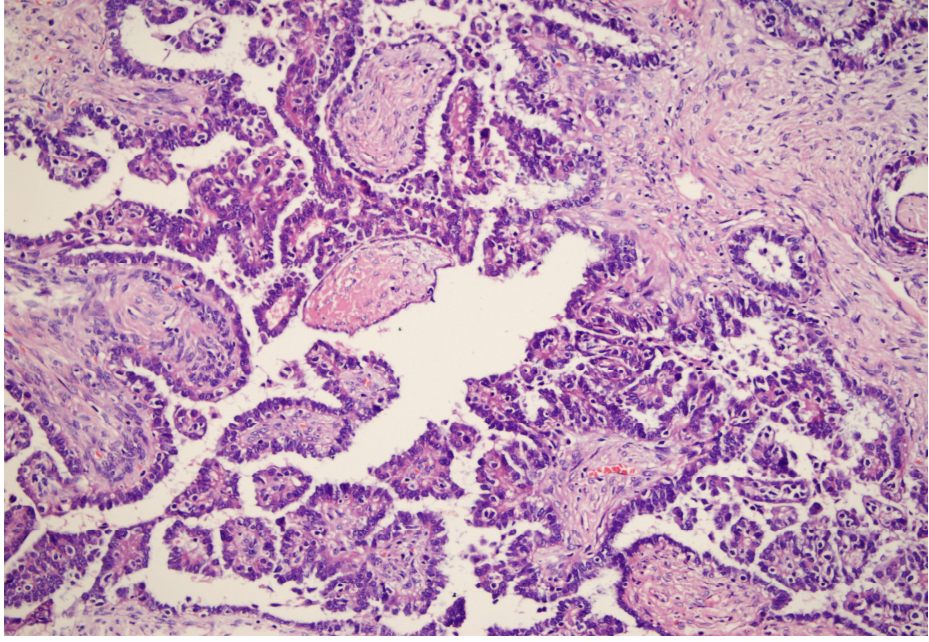
Şekil 5. SBT'ün Histolojik Görünümü (HE X 100).



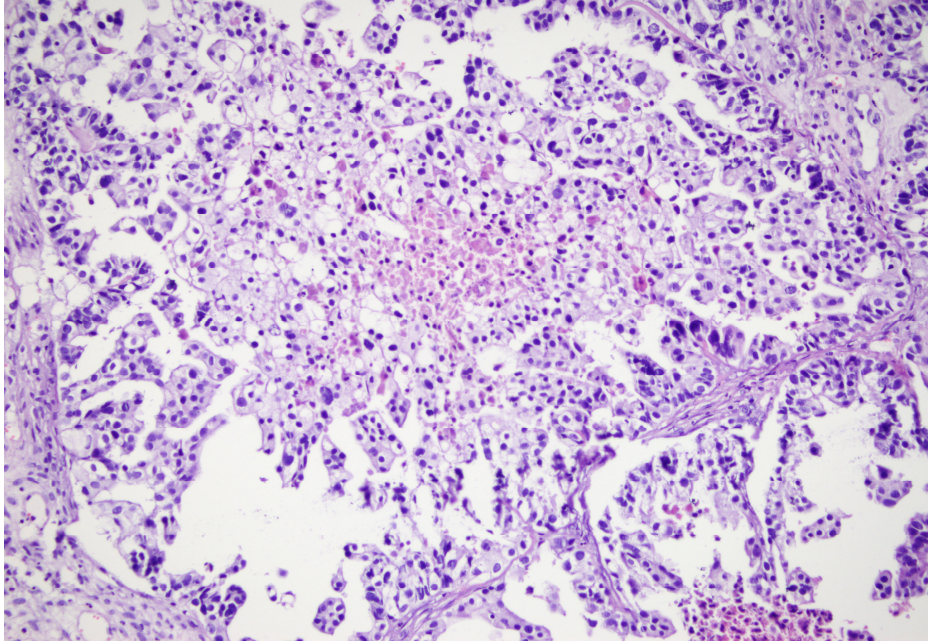
Şekil 6. MBT'ün Histolojik Görünümü (HE X 100).



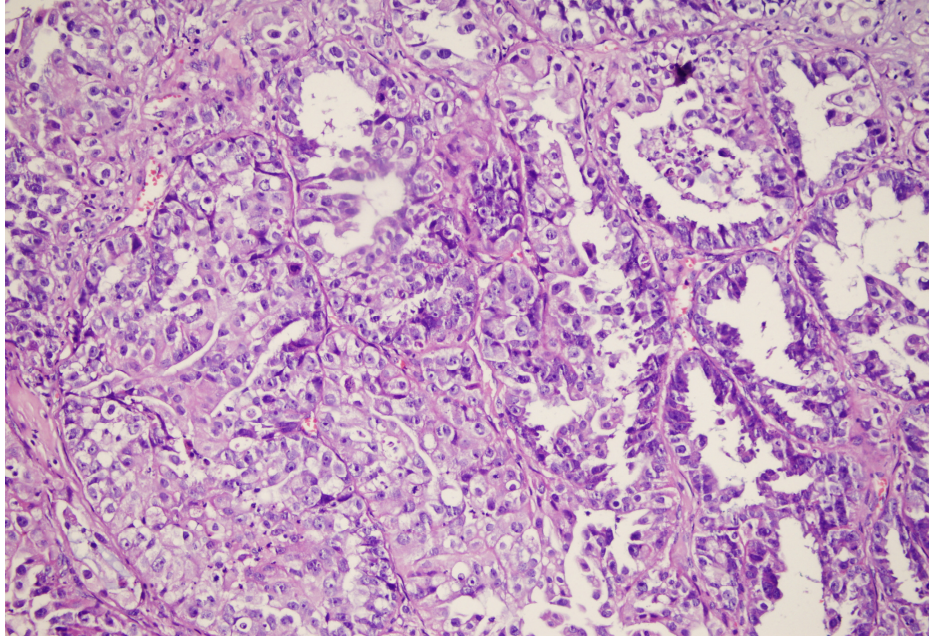
Şekil 7. Seröz Karsinomda; Karmaşık Papiller Yapılar (HE X 100).



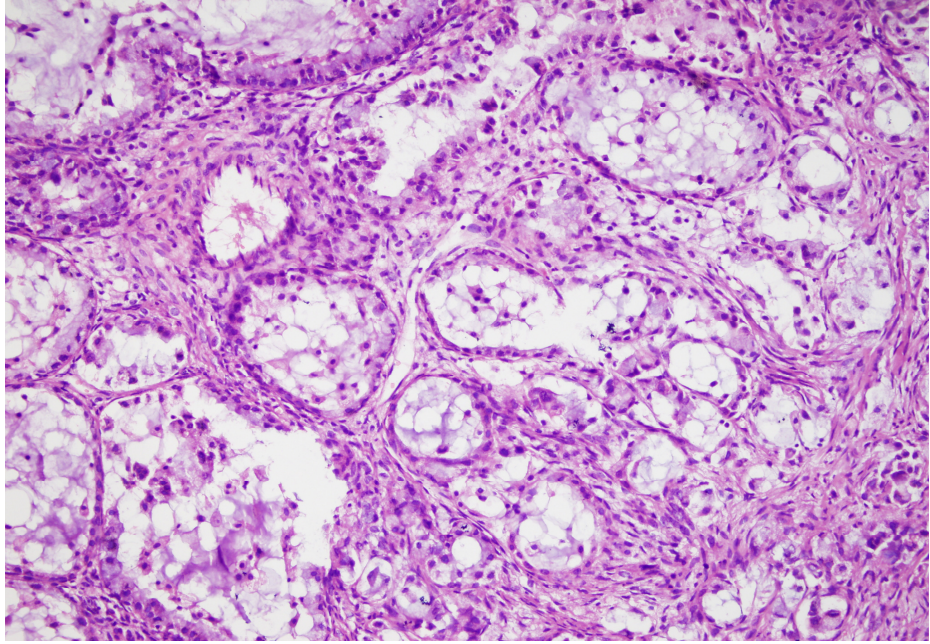
Şekil 8. Seröz Karsinomda; Karmaşık Papiller Yapılar (HE X 200).



Şekil 9. Seröz Karsinomda; Nekroz (HE X 200).



Şekil 10. Seröz Karsinomda; Solid Alanlar ve Atipik Hücreler (HE X 400).



Şekil 11. Müsinöz Karsinomda; Atipik Hücrelerle Döşeli Bez Yapıları (HE X 200).

İmmünohistokimyasal değerlendirmede M30 antikoru için hücrelerin sitoplazmalarındaki boyanmalar pozitif olarak kabul edildi. Hücrelerde nükleer boyanmalar da elde edilmiş olup literatür bilgilerinde böyle bir boyanmaya hiç

değerlendirilmemiş olduğu için değerlendirmede dikkate alınmadı. Tüm olgularda M30 pozitif boyanan hücrelerin yüzdesi bulundu ve yine tüm olgularda M30 pozitif boyanan hücrelerdeki boyanma yoğunluğu değerlendirildi (Tablo 7-8).

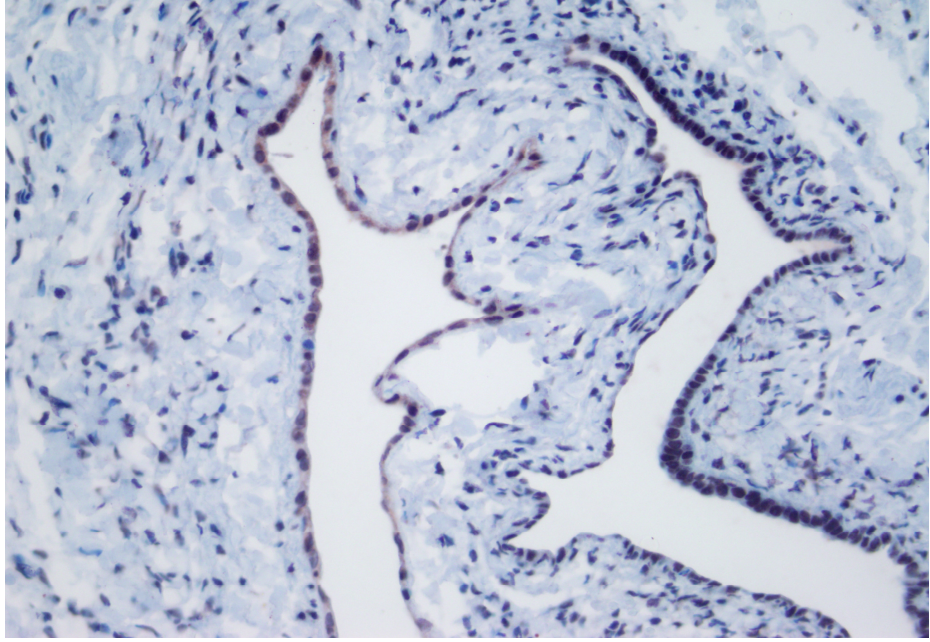
Tablo 7. M30 Boyanma Yoğunluğu.

	(-)		1 (+)		2 (++)		3 (+++)		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
BENİGN	6	%30	10	%50	2	%10	2	%10	20	%100
BORDERLİNE	13	%65	6	%30	-	%0.0	1	%5	20	%100
MALİGN	11	%55	4	%20	2	%10	3	%15	20	%100
TOPLAM	30	%50	20	%33.3	4	%6.7	6	%10	60	%100

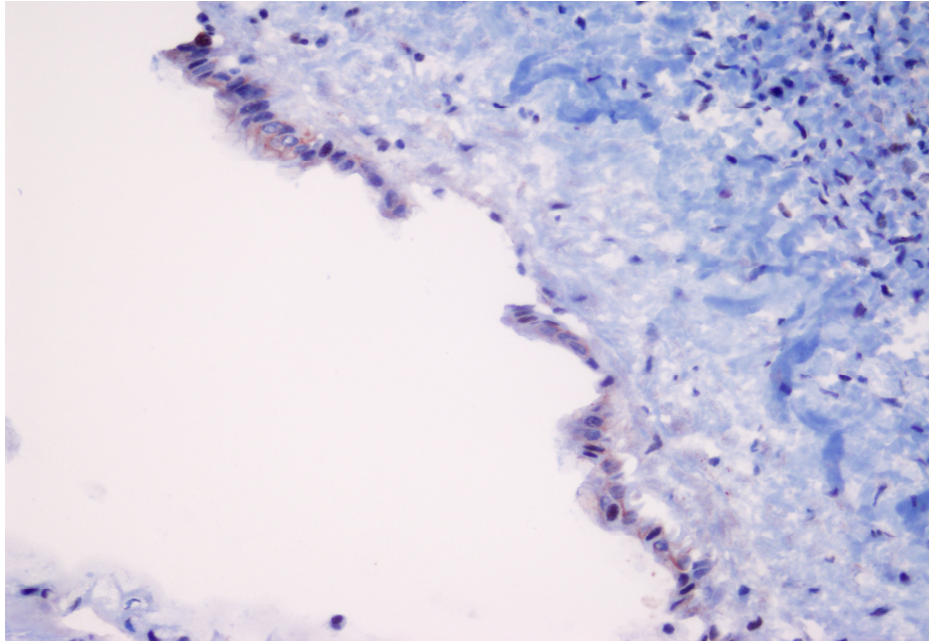
Tablo 8. M30 Boyanma Yaygınlığı.

	%0		%10'un altı		%10'un üstü		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
BENİGN	6	%30	1	%5	13	%65	20	%100
BORDERLİNE	13	%65	5	%25	2	%10	20	%100
MALİGN	11	%55	5	%25	4	%20	20	%100
TOPLAM	30	%50	11	%18.3	19	%31.7	60	%100

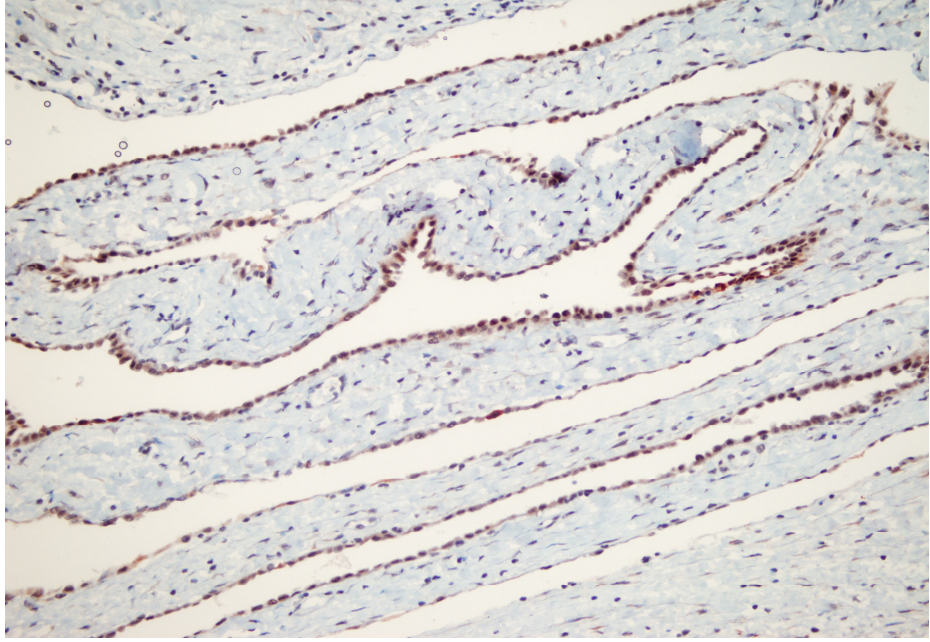
Benign grupta 20 olgunun 6'sında (%30) M30 ile boyanma görülmezken, 14 olgu (%70) M30 ile pozitif boyandı. On olguda (%50) M30 boyanma yoğunluğu bir pozitif (Şekil 12-13), 2 olguda (%10) iki pozitif (Şekil 14-15) ve 2 olguda (%10) üç pozitif (Şekil 16) bulundu. M30 ile boyanan benign olgularda boyanmanın yaygınlığı 1 olguda (%5) (1) (Şekil 12) ve 13 olguda (%65) (2) (Şekil 13 - 16) bulundu.



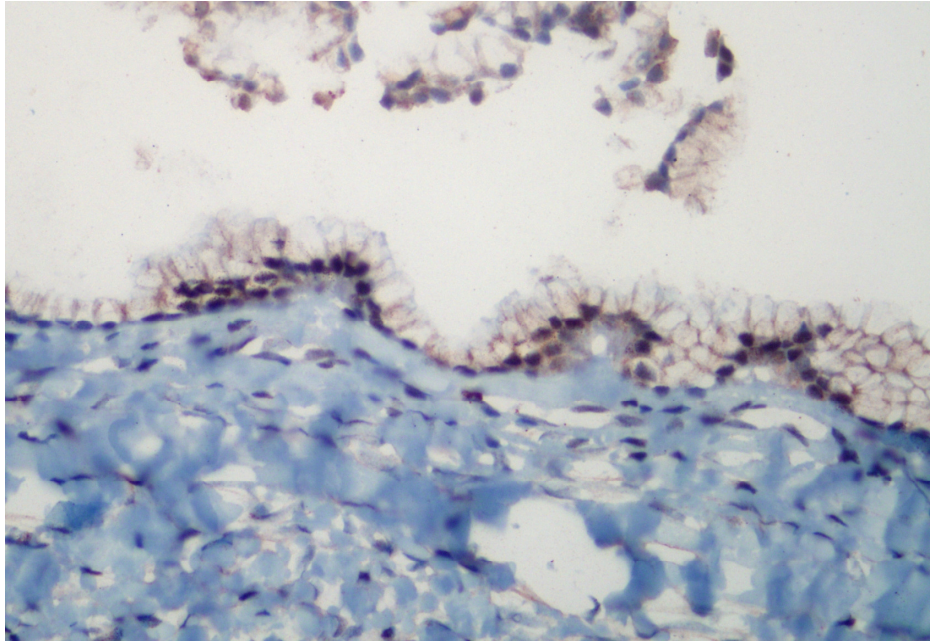
Şekil 12. Benign Seröz Tümörde M30 Boyanma Yoğunluğu (+), Yaygınlığı (1)
(İmmünperoksidaz X 400).



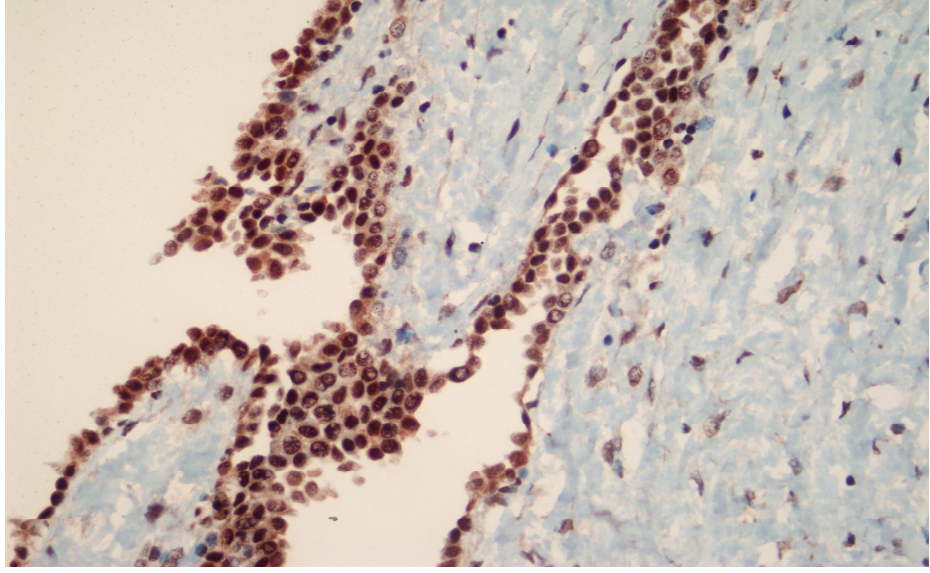
Şekil 13. Benign Seröz Tümörde M30 Boyanma Yoğunluğu (+), Yaygınlığı (2)
(İmmünperoksidaz X 400).



Şekil 14. Benign Seröz Tümörde M30 Boyanma Yoğunluğu (++), Yaygınlığı (2) (İmmünperoksidaz X 200).

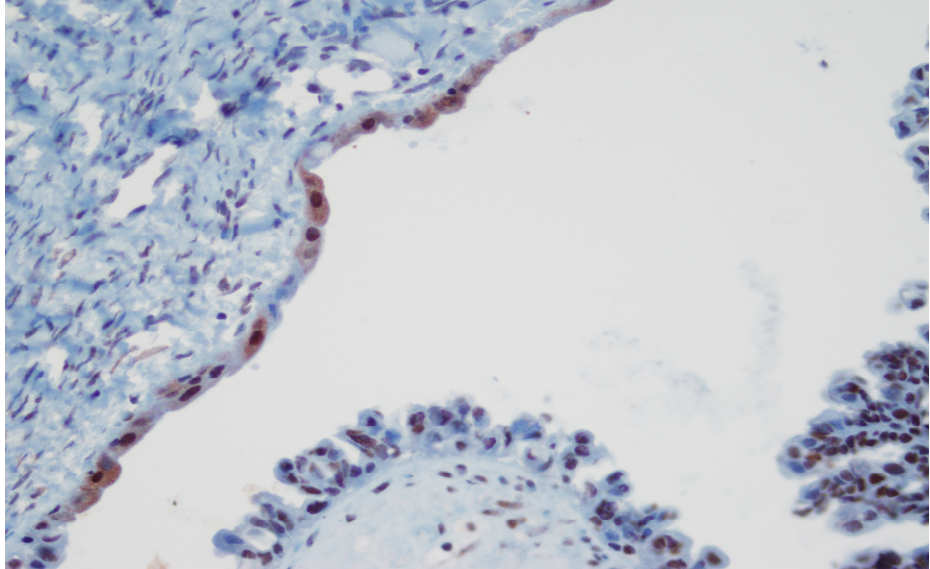


Şekil 15. Benign Müsinöz Tümörde M30 Boyanma Yoğunluğu (++), Yaygınlığı (2) (İmmünperoksidaz X 400).

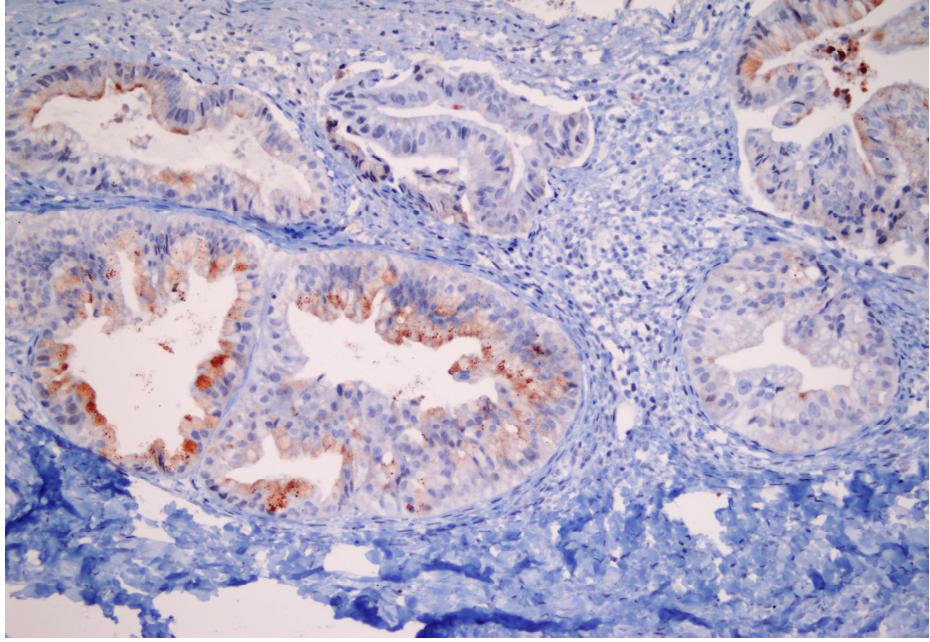


Şekil 16. Benign Müsinöz Tümörde M30 Boyanma Yoğunluğu (+++), Yaygınlığı (2) (İmmünperoksidaz X 400).

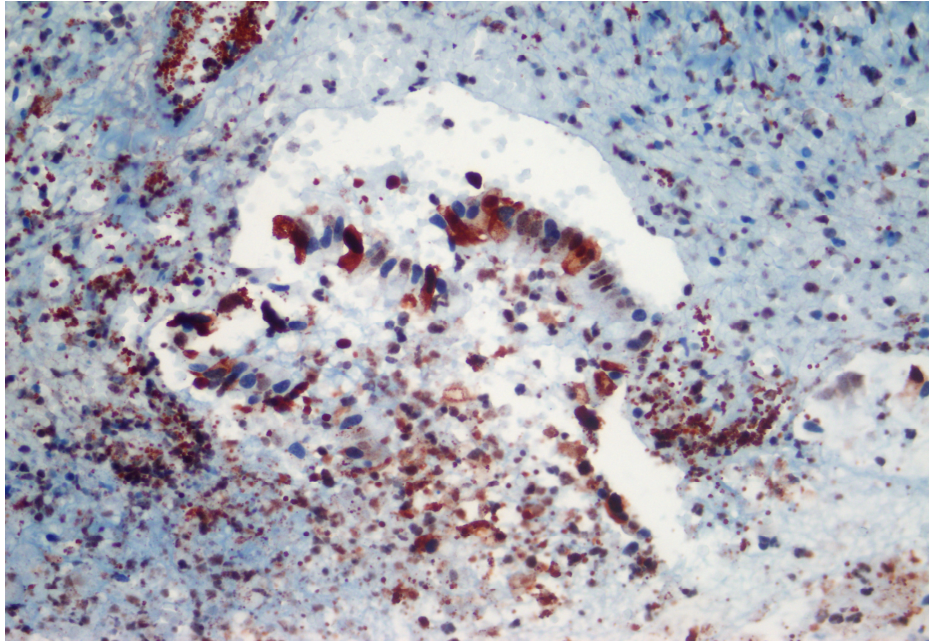
Borderline grupta toplam 20 olgunun 13'ü (%65) M30 ile boyanmazken, 7 olguda(%35) M30 ile pozitif boyanma belirlendi. Boyanan olguların 6'sında (%30) M30 ile boyanma yoğunluğu bir pozitif (Şekil 17 - 18), 1 olguda (%5) da üç pozitif (Şekil 19) olarak bulundu. Borderline grupta iki pozitif boyanma görülmedi. M30 ile boyanan olguların 5'inde (%25) boyanma yaygınlığı (1) (Şekil 17) ve 2'sinde (%10) (2) (Şekil 18 - 19) bulundu.



Şekil 17. SBT'de M30 Boyanma Yoğunluğu (+), Yaygınlığı (1) (İmmünperoksidaz X 400).



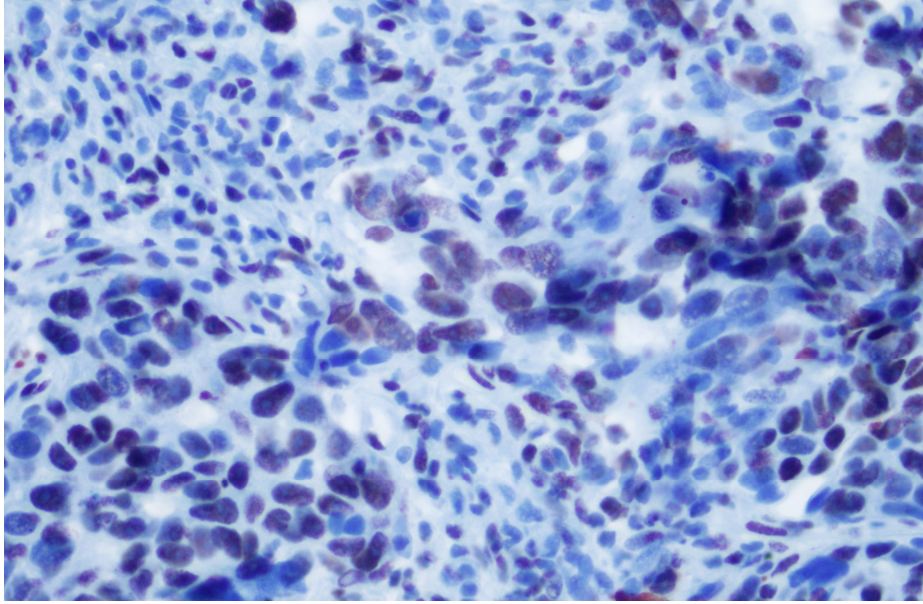
Şekil 18. MBT’de M30 Boyanma Yoğunluğu (+), Yaygınlığı (2) (İmmünperoksidaz X 200).



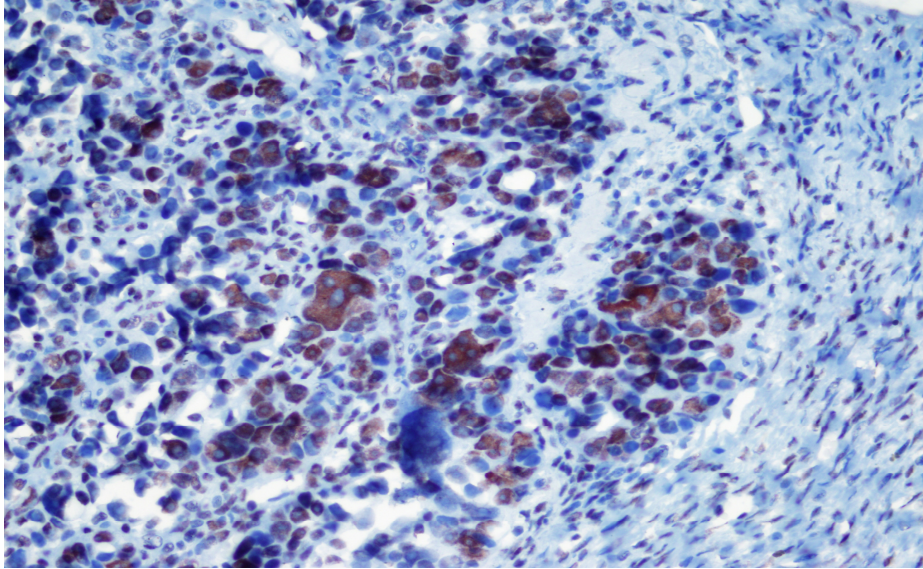
Şekil 19. MBT’de M30 Boyanma Yoğunluğu (+++), Yaygınlığı (2) (İmmünperoksidaz X 400).

Malign grupta toplam 20 olgunun 11’inde (%55) hiç boyanma görülmezken, 9 olguda (%45) M30 ile pozitif boyanma görüldü. M30 ile boyanan olgularda

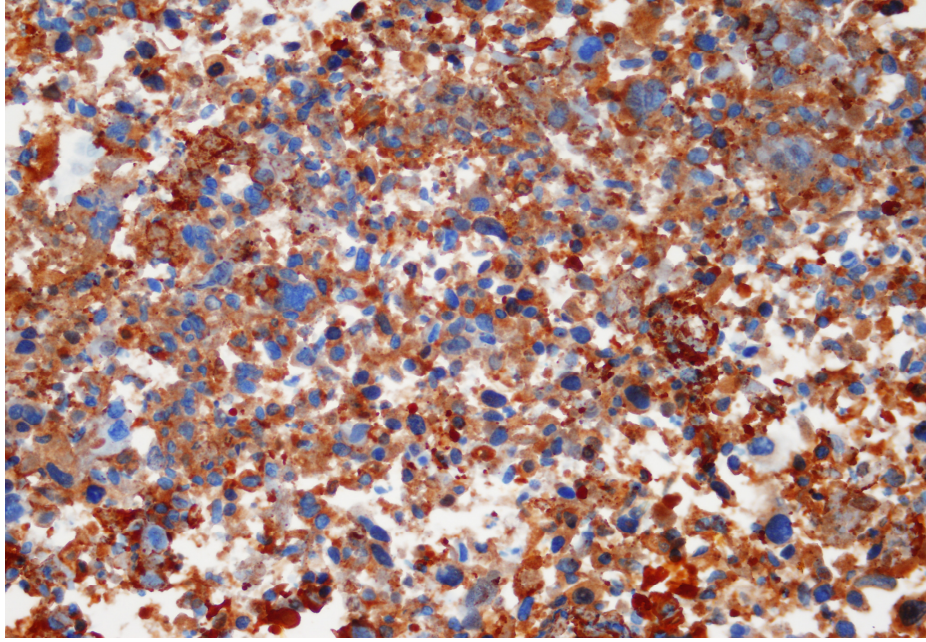
boyanma yoğunluğu 4 olguda (%20) bir pozitif (Şekil 20) , 2 olguda (%10) iki pozitif (Şekil 21) ve 3 olguda (%15) üç pozitif (Şekil 22) bulundu. Bu olgularda M30 ile boyanma yoğunluğu ise 5 (%25) olguda (1) iken (Şekil 20 - 21) 4 (%20) olguda (2) idi (Şekil 22).



Şekil 20. Seröz Karsinomda M30 Boyanma Yoğunluğu (+), Yaygınlığı (1)
(İmmünperoksidaz X 400).



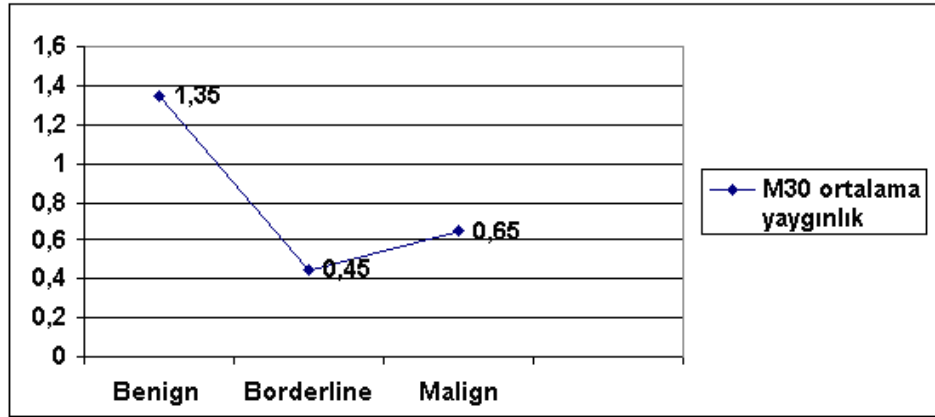
Şekil 21. Seröz Karsinomda M30 Boyanma Yoğunluğu (++), Yaygınlığı (1)
(İmmünperoksidaz X 400).



Şekil 22. Seröz Karsinomda M30 Boyanma Yoğunluğu (+++), Yaygınlığı (2)
(İmmünperoksidaz X 400).

M30 ile boyanma yoğunluğunun ortalaması benign grupta 1.00, borderline grupta 0.45 ve malign grupta 0.85 bulundu. Benign, borderline ve malign gruplar arasında M30 boyanma yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). Ancak güçlü (+++) boyanma borderline grupta en az, malign grupta en fazla sayıda olguda görüldü. Borderline grupta genel olarak boyanma yoğunluğu zayıf (+) olup orta (++) boyanmaya hiç rastlanmadı ve güçlü (+++) boyanan olgu sayısı da sadece 1 olguydu.

M30 ile boyanma yaygınlığı ortalaması ise benign grupta 1.35, borderline grupta 0.45 ve malign grupta 0.65 bulundu (Şekil 23). M30 boyanma yaygınlığı açısından borderline ve malign grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p > 0.05$); benign grup ile borderline ve malign gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Boyanan olgu sayısı en fazla benign grupta idi. Elde edilen bulgulara göre M30 boyanma yaygınlığı en fazla benign olgularda, şiddetli yoğunlukta boyanma ise en fazla malign olgularda mevcuttu. Borderline olgular, boyanmanın hem şiddeti hem de yaygınlığı açısından diğer benign ve malign gruplara göre daha düşük değerde bulundu.



Şekil 23. Gruplara Göre M30 Ortalama Boyanma Yaygınlığı Grafiği.

Histolojik tanımlar arasında M30 boyanması değerlendirilecek olursa benign, borderline ve malign grupta güçlü boyanmanın hemen tümü (4 olgu) seröz tümörlerde görüldü. Müsinöz tümörler arasında (benign, borderline ve malign) sadece 1 borderline ve 1 malign müsinöz tümörlü toplam 2 olguda (+++) şiddetli yoğunlukta boyanma belirlendi. M30 ile benign 11 olgu, borderline 3 olgu ve malign 7 olgu olmak üzere toplam 41 seröz tümörlü olgunun 21'i (%51.21) pozitif boyanma gösterdi. Müsinöz tümörlerde ise 3 benign, 4 borderline ve 2 malign olmak üzere toplam 19 olgunun 9'unda (47.36) pozitif boyanma vardı. Bu bulgulara göre seröz tümörler müsinöz tümörlere göre daha fazla M30 boyanması göstermekle birlikte iki tip tümör arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p \geq 0.05$) bulunmadı (Tablo 9,10).

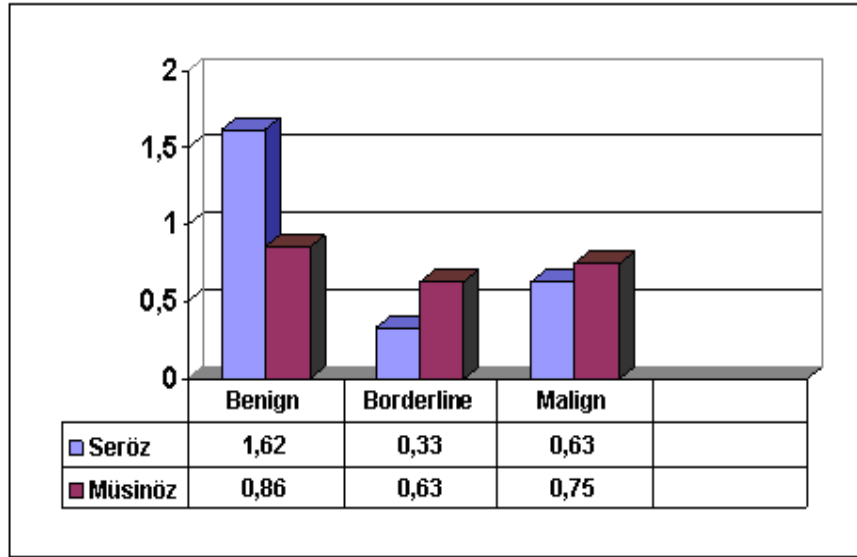
Tablo 9. Histolojik Alt Tiplere Göre Gruplarda M30 Boyanan Olgu Sayısı.

M30 Boyanması	BENİGN		BORDERLİNE		MALİGN		TOPLAM
	Seröz	Müsinöz	Seröz	Müsinöz	Seröz	Müsinöz	
Var (+)	11	3	3	4	7	2	30
Yok (-)	2	4	9	4	9	2	30
Toplam	13	7	12	8	16	4	60

Seröz tümörler (benign, borderline ve malign) kendi arasında müsinöz tümörler kendi arasında M30 boyanma şiddeti açısından karşılaştırıldığında şiddet olarak istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (Şekil 24). Ancak M30 boyanma yaygınlığı açısından karşılaştırıldığında benign seröz tümörler ile borderline ve malign seröz tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Müsinöz tümörlerde böyle bir farka rastlanmadı (Tablo 11).

Tablo 10. Gruplarda Histolojik Tiplere Göre M30 Boyanma Yaygınlığı Ortalama Değerleri.

	Benign	Borderline	Malign
SERÖZ	1,62	0,33	0,63
MÜSİNÖZ	0,86	0,63	0,25



Şekil 24. M30 Boyanma Yaygınlığı-Histolojik Tip İle İlişkisi.

Ki-67 ile boyanma, hücrelerin nükleuslarında mevcut olup, aynı olguda farklı alanlarda boyanma farklılıkları vardı, diğer bir deyişle tümörlerdeki Ki-67 boyanması homojen değildi. Bazı nükleuslarda şiddetli ve homojen boyanma görülürken bazılarında da zayıf ve granüler boyanma gözlendi. Her iki boyanma

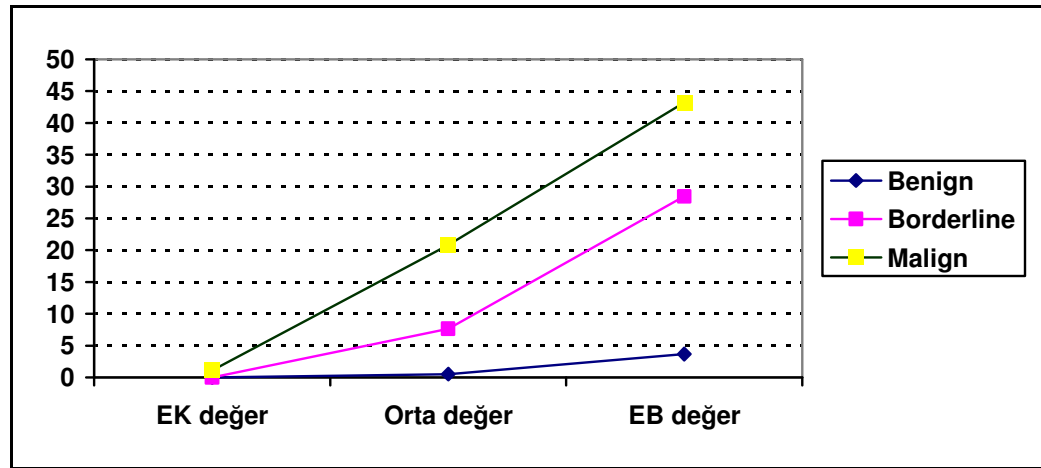
şekli de pozitif kabul edildi.

Olgularda Ki-67 ile boyanma yüzdesi, proliferasyon indeksi (PI) benign tümörlerde ortalama % 0.52, borderline tümörlerde ortalama % 7.64 ve malign tümörlerde % 20.85 olarak belirlendi (Tablo 12, Şekil 25). Kİ-67 ile borderline grupta 1 olguda hiç boyanma bulunmazken, malign olguların tümünde (Şekil 26 - 27) boyanma mevcuttu. Ki-67 PI istatistiksel olarak benign, borderline ve malign gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Ki-67 yüzdesi en az benign olgularda ve en fazla malign olgularda olmak üzere tüm gruplar arasında benignden maligne gidildikçe doğru orantılı şekilde artış gösteriyordu (Şekil 28 - 31) .

Tablo 11. Gruplara Göre Ki-67 Yüzde Dağılımı.

Histolojik Tanı	Olgu Sayısı	EB %	EK %	Ort. %	Standart Hata Ort.
BENİGN	20	3.66	0.00	0.52	0.19
BORDERLİNE	20	28.44	0.00	7.64	1.43
MALİGN	20	43.22	1.11	20.85	2.88

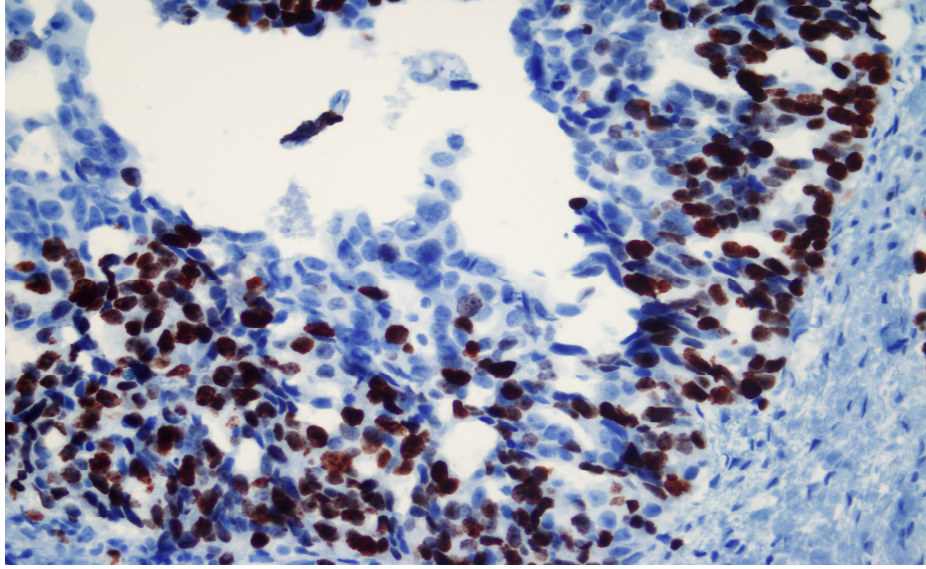
EK: En Küçük, EB: En Büyük



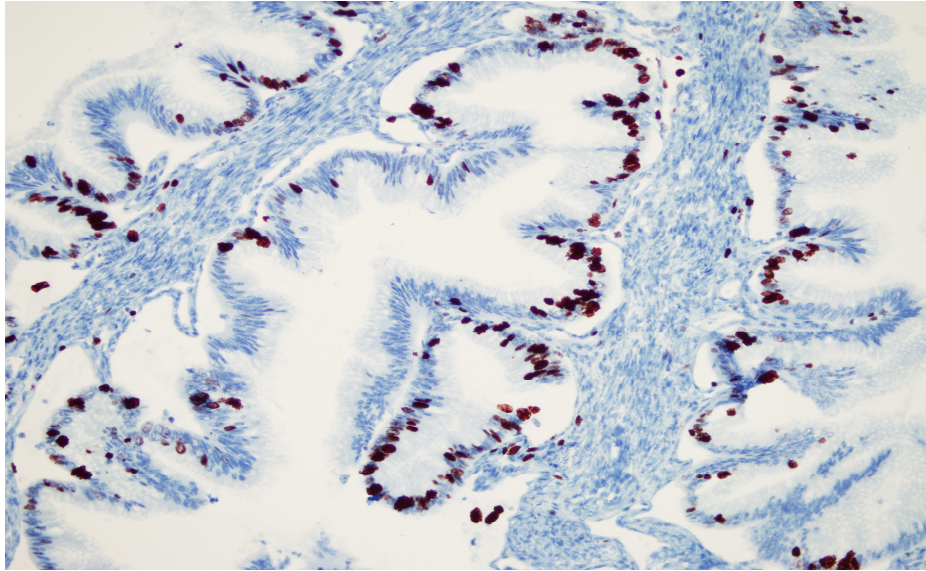
Şekil 25. Gruplar Arası Ki-67 Yüzde Grafiği. (EK: En küçük, EB: En büyük)

Bu gruplarda histolojik alt tiplere göre ortalama Ki-67 PI ise benign seröz tümörlerde % 0.40, benign müsinöz tümörlerde % 0.73, borderline seröz tümörlerde % 6.05, borderline müsinöz tümörlerde % 10.03, malign seröz tümörlerde % 22.80, malign müsinöz tümörlerde % 13.02 olarak bulundu. Seröz histoloji gösteren tümörler için gruplar arasında (benign, borderline ve malign) istatistiksel olarak anlamlı

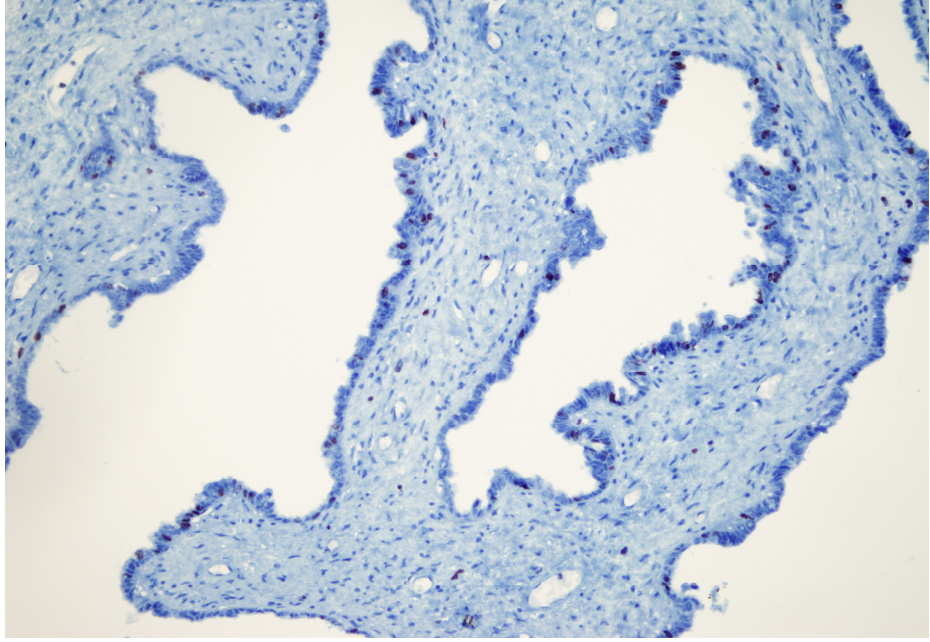
fark görüldü ($p < 0.05$). Benign seröz tümörlerde borderline ve malign seröz tümörlere göre ve borderline seröz tümörlerde de malign seröz tümörlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Benign, borderline ve malign grupta aynı grup içinde seröz ve müsinöz tümörler arasında Ki-67 PI için anlamlı fark görülmedi.



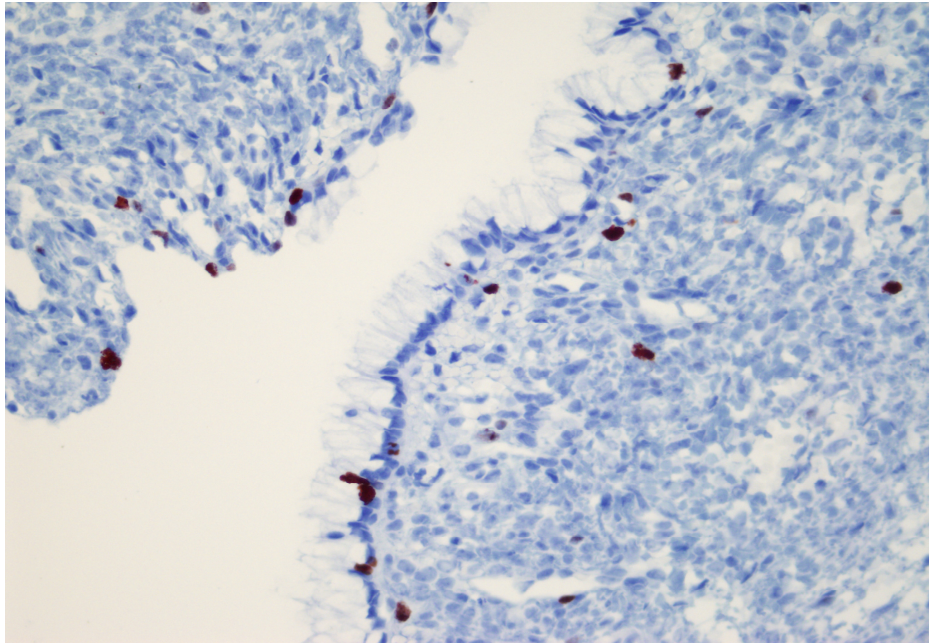
Şekil 26. Seröz Karsinomda Ki-67 Pozitifliği (İmmünperoksidaz X 400).



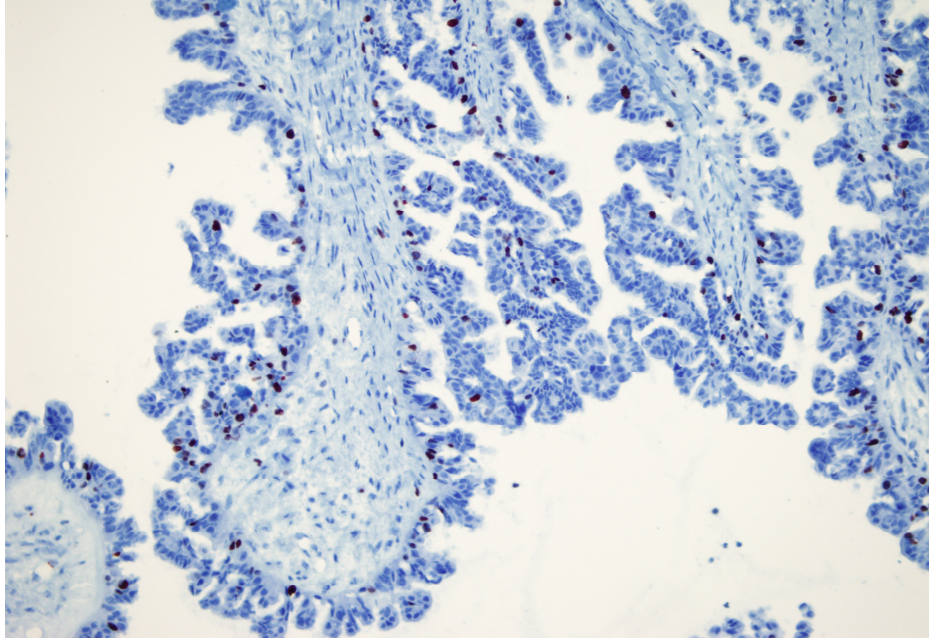
Şekil 27. Müsinöz Karsinomda Ki-67 Pozitifliği (İmmünperoksidaz X 200).



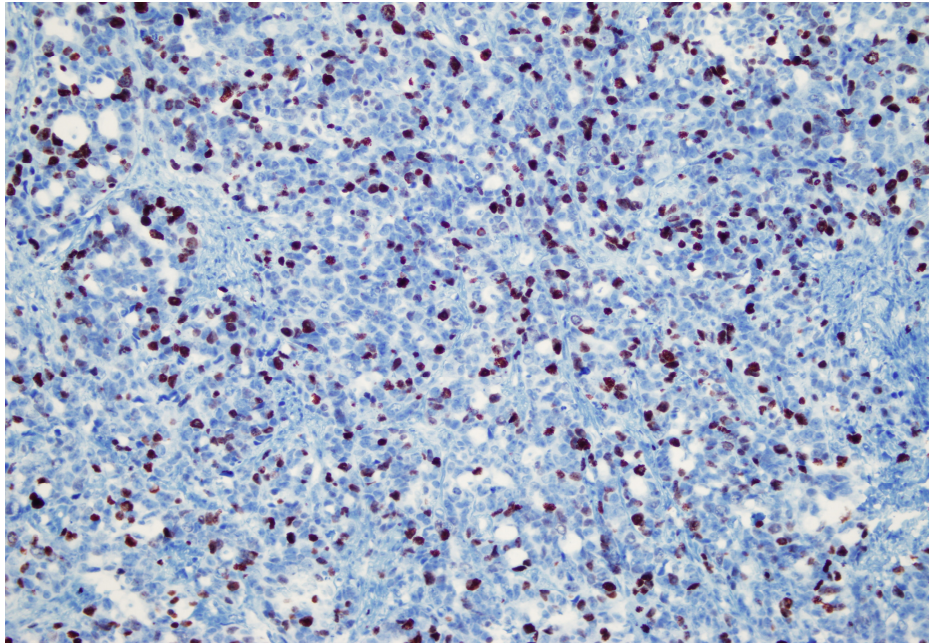
Şekil 28. Benign Seröz Tümörde Ki-67 Pozitifliği (İmmünperoksidaz X 100).



Şekil 29. Benign Müsinöz Tümörde Ki-67 Pozitifliği (İmmünperoksidaz X 200).



Şekil 30. SBT’de Ki-67 Pozitifliği (İmmünperoksidaz X 200).



Şekil 31. Seröz Karsinomda Ki-67 Pozitifliği (İmmünperoksidaz X 200).

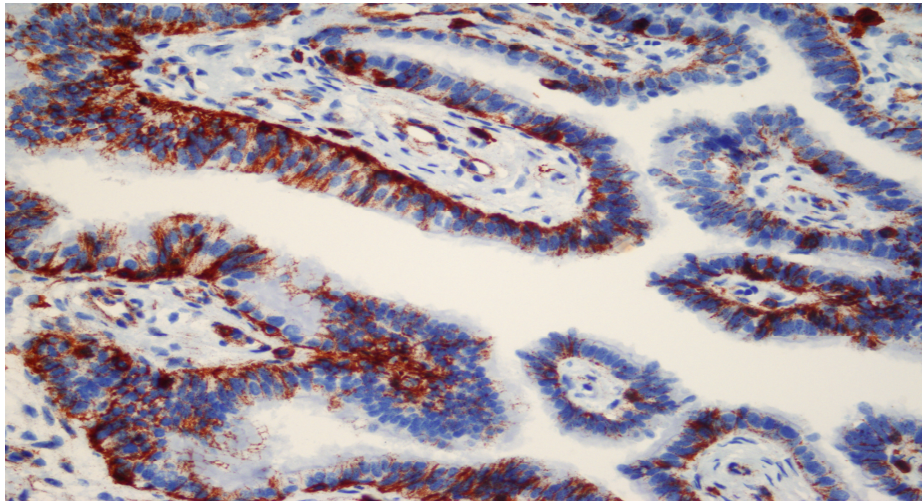
CD44 ile boyanma hücrelerin membranlarına sınırlı olup bazı olgularda kronik inflamasyon yanıtının olduğu bölgelerde mononükleer hücrelerde ve damarların endotel yüzeylerinde de pozitif boyanmalar gözlemlendi. Tümör

hücrelerindeki membran boyanması pozitif kabul edildi ve boyanmanın yaygınlığı dört skor şeklinde değerlendirildi.

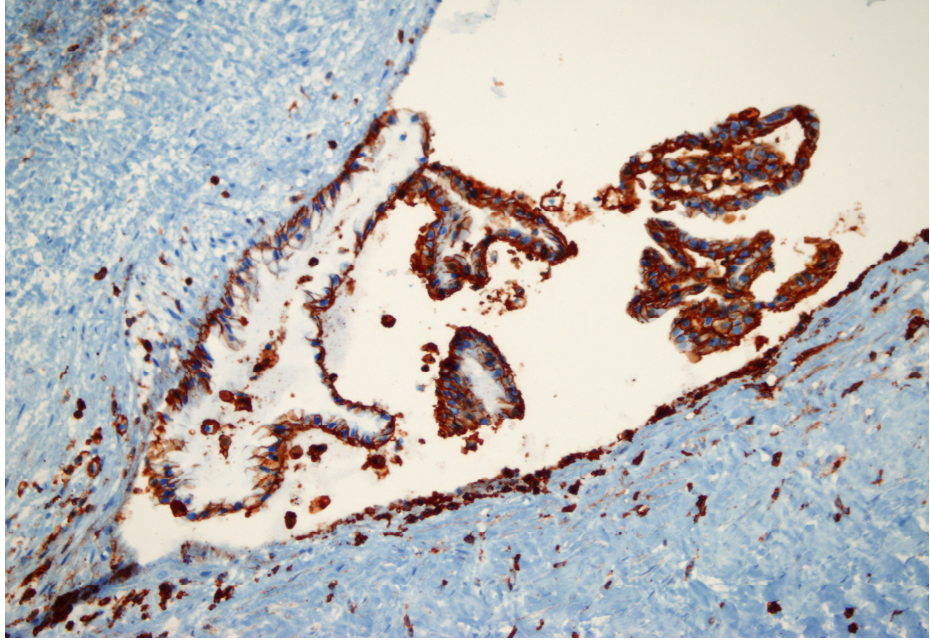
CD44 ile benign grupta 13 olgu, borderline grupta 2 olgu ve malign grupta 2 olguda boyanma görülmeydi. Benign grupta boyanan toplam 7 olgunun 4'ü (+) (Şekil 32) % 0-5 arasında, 2'si (++) % 6-25 arasında ve 1'i (+++++) (Şekil 33) % 76-100'ü arasında bulundu. Borderline grupta boyanan 18 olgunun 4'ü (+) (Şekil 34) % 0-5 arasında, 6'sı (++) (Şekil 35) %6-25 arasında, 4'ü (+++) (Şekil 36 - 37) % 26-75 arasında ve 4'ü (+++++) (Şekil 38) % 76-100'ü arasında bulundu. Malign grup içinde boyanan 18 olgunun 5'i (+) (Şekil 39) % 0-5 arasında, 5'i (++) (Şekil 40 - 41) % 6-25 arasında, 4'ü (+++) (Şekil 42 - 43) % 26-75 arasında ve 4'ü (+++++) (Şekil 44) % 76-100'ü arasında bulundu (Tablo 13).

Tablo 12. CD44 Boyanma Yaygınlığı.

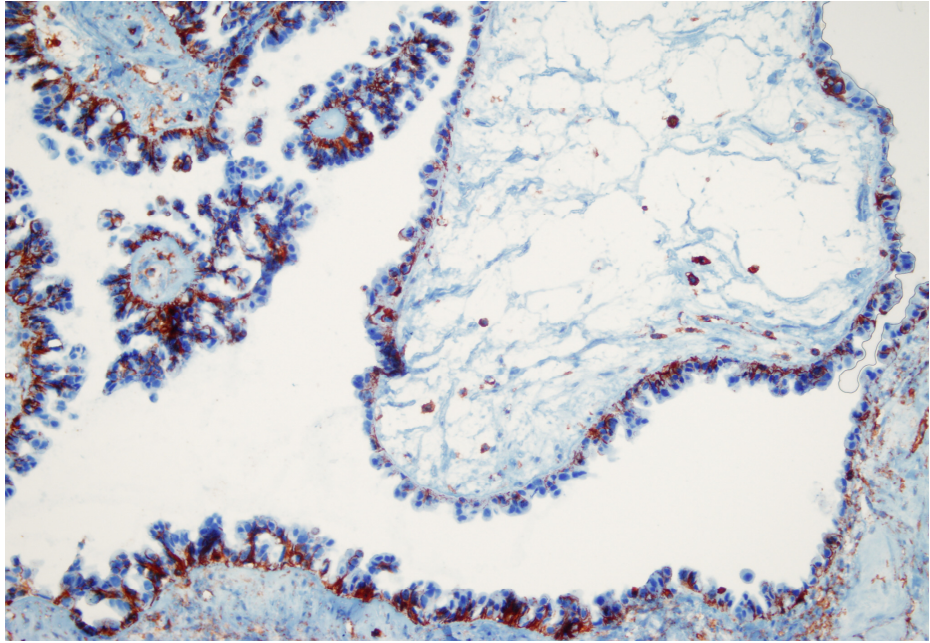
TANI	%0 (-)	%1-5 (+)	%6-25 (++)	%26-75 (+++)	%76-100 (+++++)	TOPLAM	Ort. Yaygınlık	Standart hata ort.
BENİGN	13	4	2	-	1	20	0.60	0.234
BORDERLINE	2	4	6	4	4	20	2.20	0.287
MALİGN	2	5	5	4	4	20	2.15	0.293
TOPLAM	17	13	13	8	9	60		



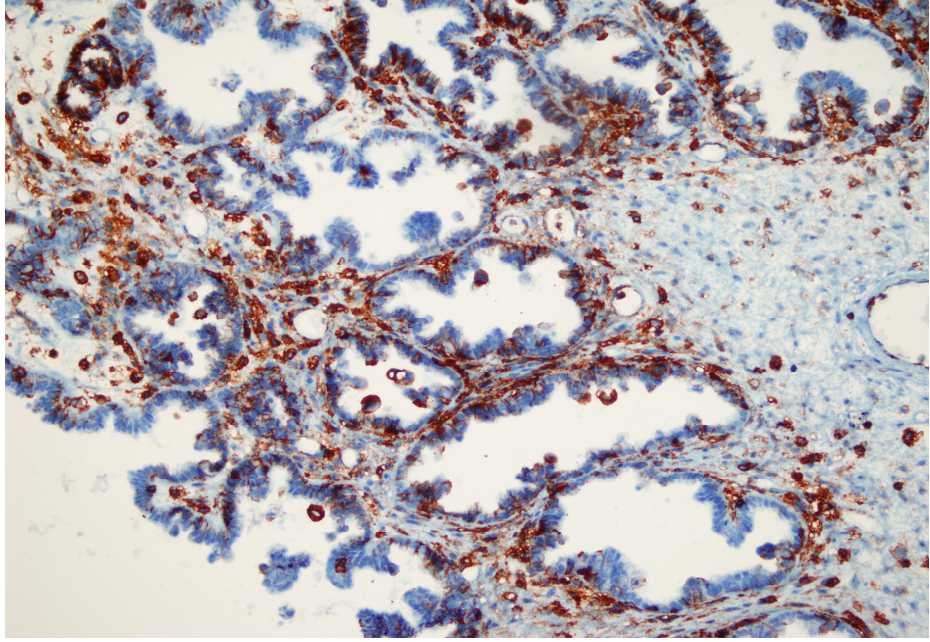
Şekil 32. Benign Seröz Tümörde CD44 (+) Boyanma (İmmünperoksidaz X 400).



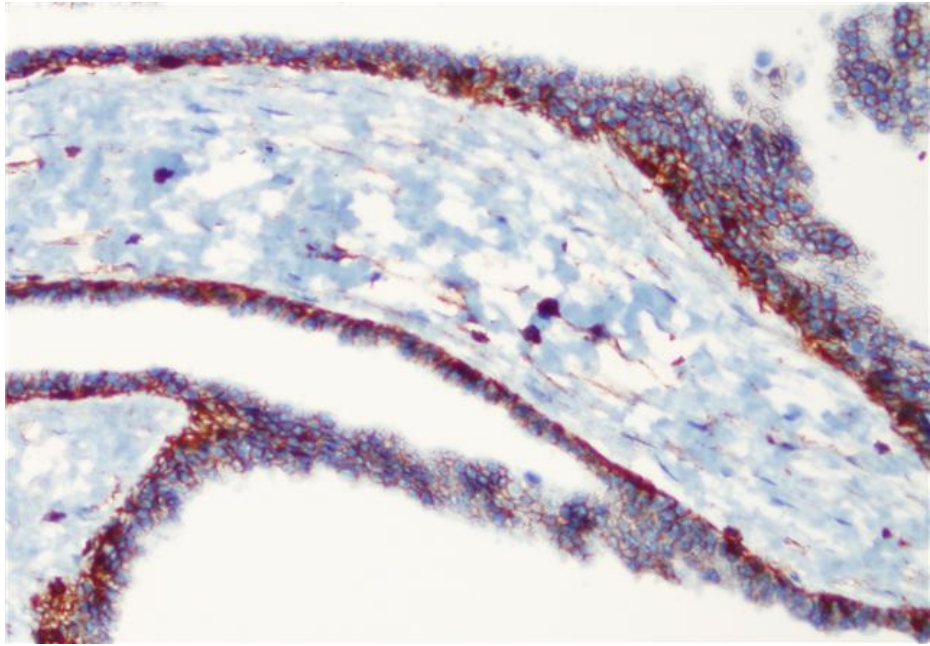
Şekil 33. Benign Müsinöz Tümörde CD44 (++++) Boyanma (İmmünperoksidaz X 200).



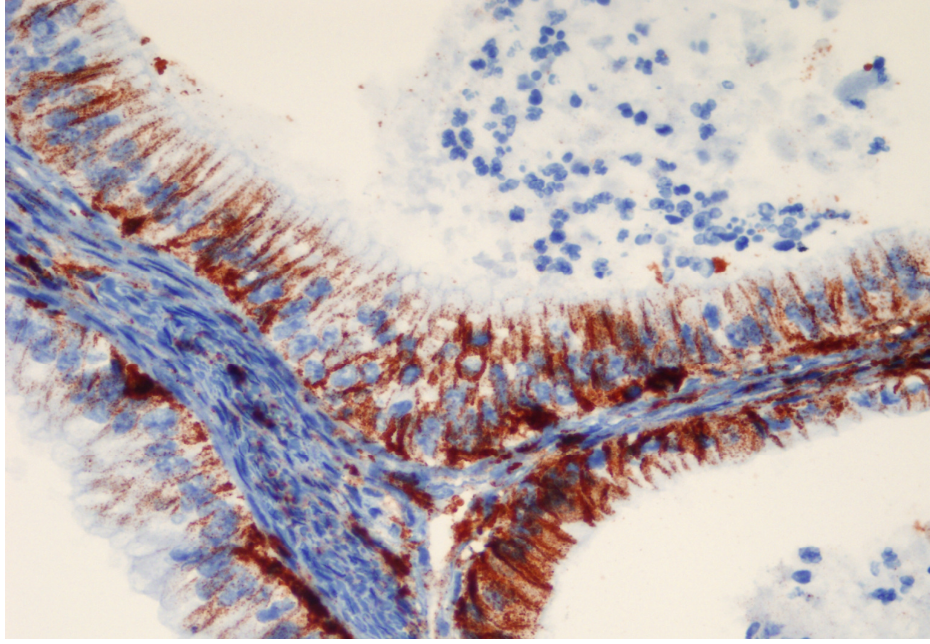
Şekil 34. SBT’de CD44 (+) Boyanma (İmmünperoksidaz X 200).



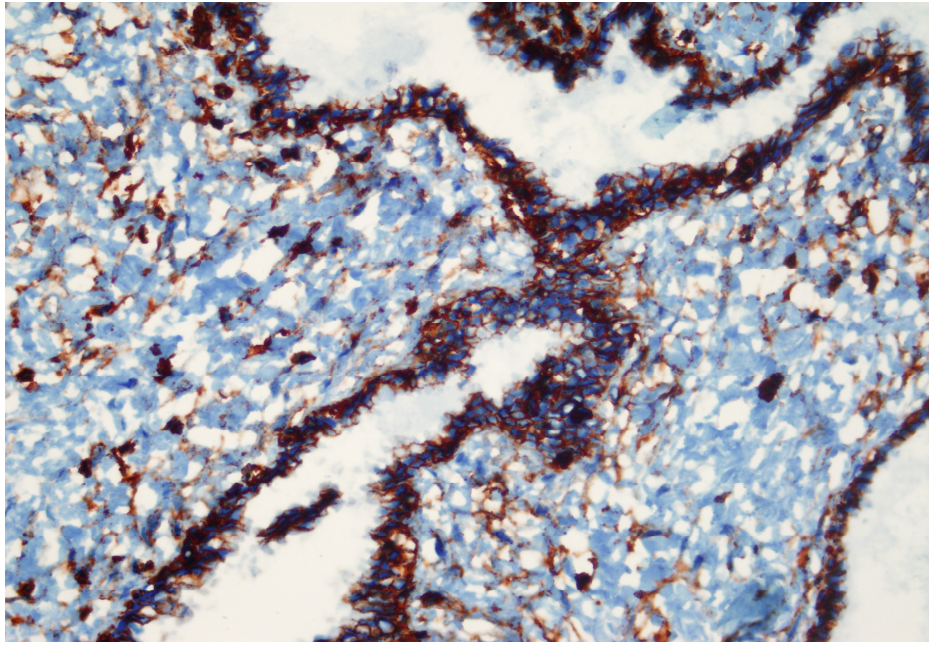
Şekil 35. SBT’de CD44 (++) Boyanma (İmmünperoksidaz X200).



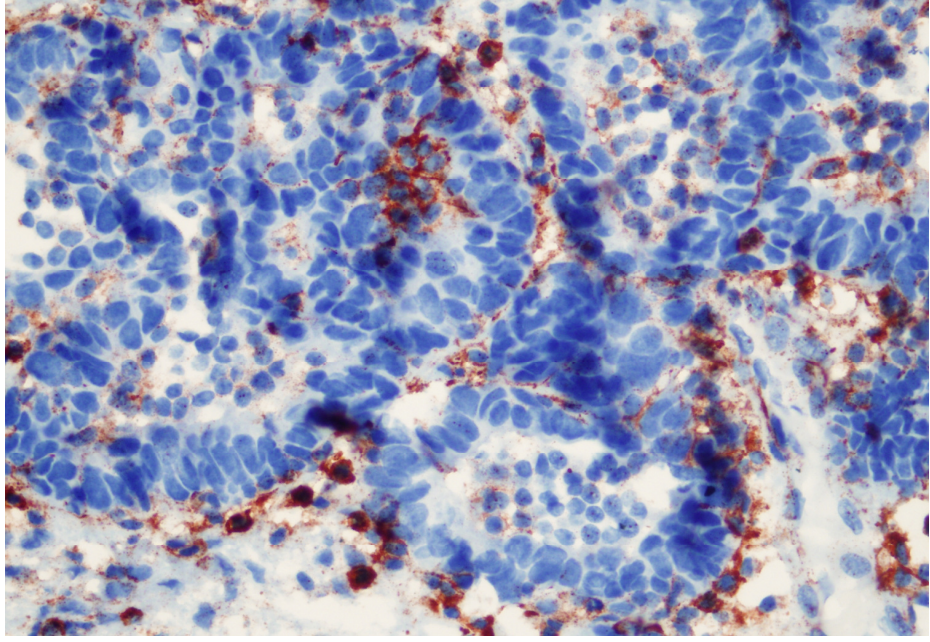
Şekil 36. SBT’de CD44 (+++) Boyanma (İmmünperoksidaz X 200).



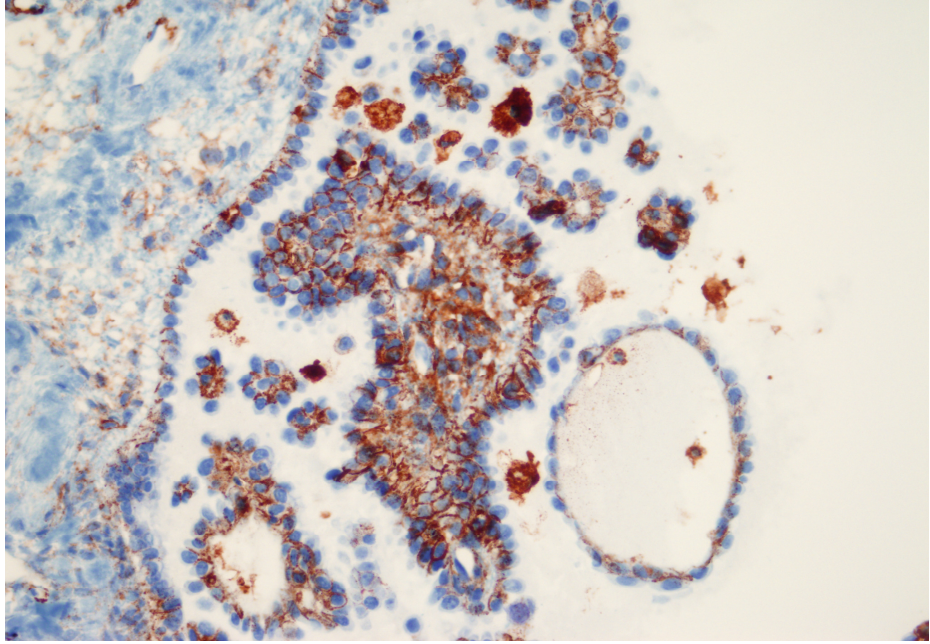
Şekil 37. MBT’de CD44 (+++) Boyanma (İmmünperoksidaz X 200).



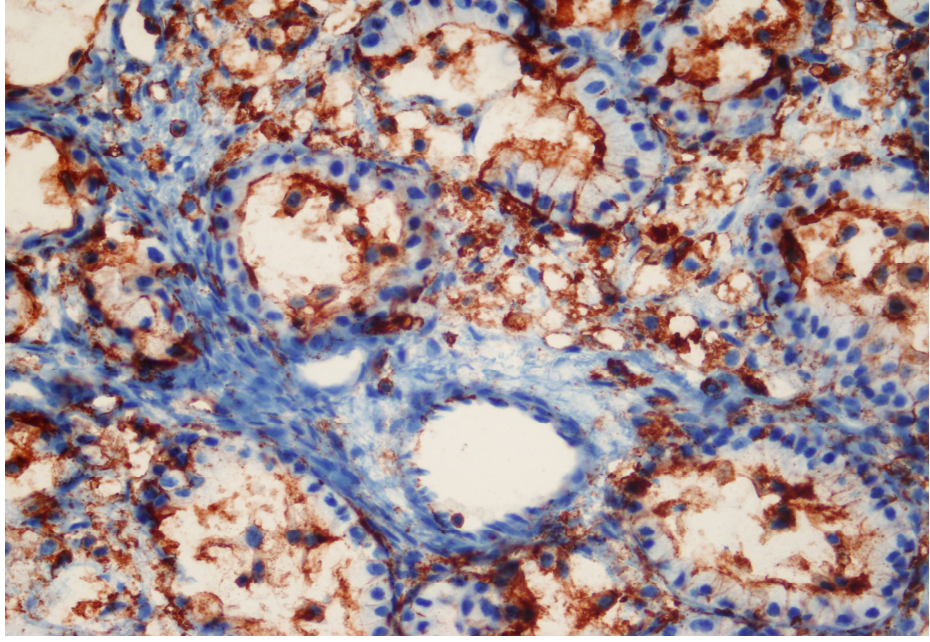
Şekil 38. SBT’de CD44 (++++) Boyanma (İmmünperoksidaz X 400).



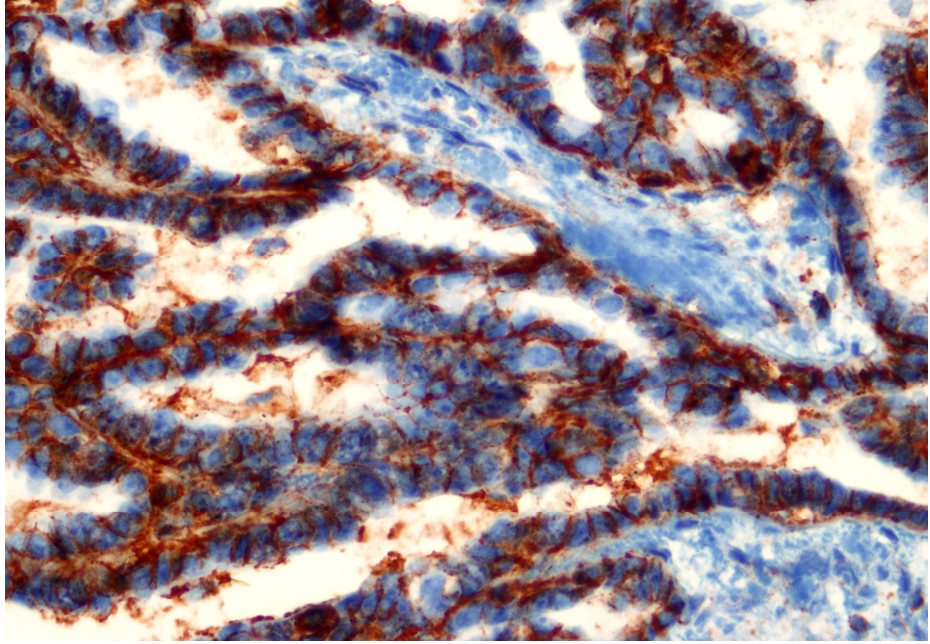
Şekil 39. Seröz Karsinomda CD44 (+) Boyanma (İmmünperoksidaz X 400).



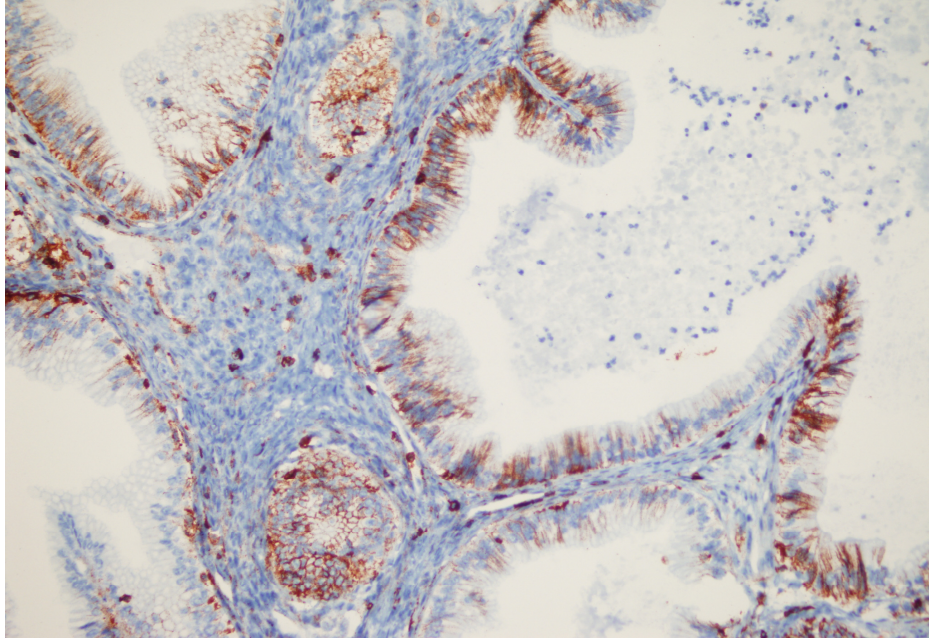
Şekil 40. Seröz Karsinomda CD44 (++) Boyanma (İmmünperoksidaz X 400).



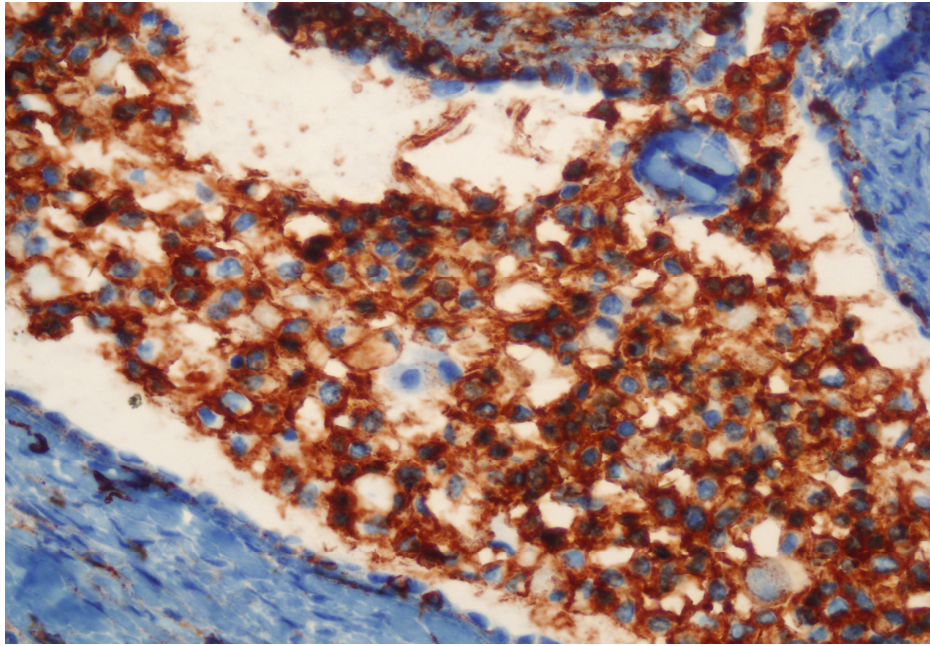
Şekil 41. Müsinöz Karsinomda CD44 (++) Boyanma (İmmünperoksidaz X 400).



Şekil 42. Seröz Karsinomda CD44 (+++) Boyanma (İmmünperoksidaz X 400).



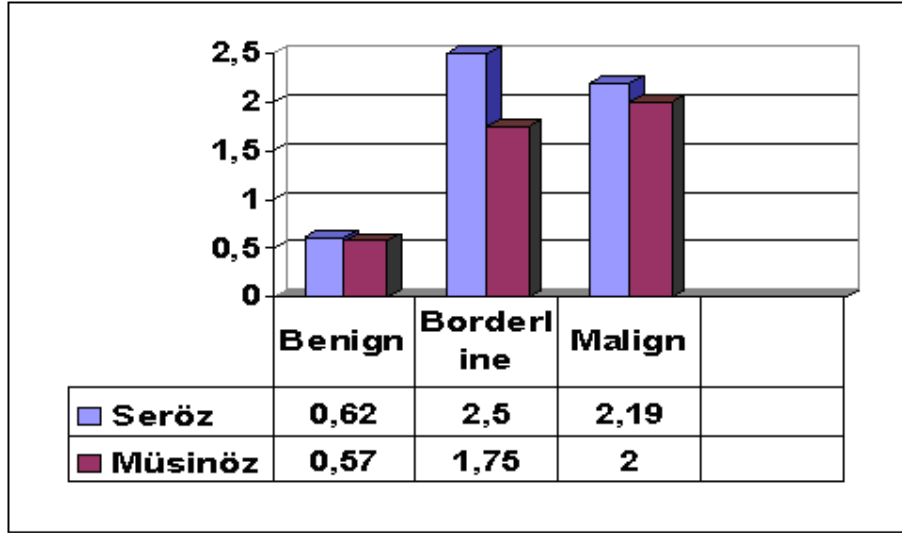
Şekil 43. Müsinöz Karsinomda CD44 (+++) Boyanma (İmmünperoksidaz X 200).



Şekil 44. Seröz Karsinomda CD44 (++++) Boyanma (İmmünperoksidaz X 400).

Boyanma yaygınlığı (Şekil 45) ortalama değerleri benign tümörlerde 0.60, borderline tümörlerde 2.20 ve malign tümörlerde 2.15 bulundu. Histolojik alt gruplara göre ise CD44 boyanma yaygınlığı ortalaması benign grupta seröz

tümörlerde 0.62, müsinöz tümörlerde 0,57; borderline grupta seröz tümörlerde 2.50, müsinöz tümörlerde 1.75, malign grupta seröz tümörlerde 2.19 ve müsinöz tümörlerde 2.00 bulundu. CD44 boyanma yaygınlığı açısından en küçük ortalama değer benign grupta ve müsinöz tümörlerde, en yüksek ortalama değer ise borderline grupta ve seröz tümörlerde izlendi. Grupların kendi içlerinde seröz ve müsinöz tümörler arası CD44 ortalama yaygınlığı açısından anlamlı fark görülmedi. Yine her üç grubun müsinöz olguları kendi arasında değerlendirildiğinde ortalama yaygınlık için anlamlı fark görülmedi. Ancak her üç grubun seröz tümörleri karşılaştırıldığında benign seröz tümörlerde ortalama yaygınlık borderline ve malign seröz tümörlere göre düşük olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Borderline seröz ve malign seröz tümörler arasında anlamlı fark bulunamadı borderline tümörlerde malign tümörlere göre oran biraz daha yüksekti.



Şekil 45. Gruplar İçin CD44 Ortalama Boyanma Yaygınlığı Grafiği.

İstatistiksel olarak CD44 için boyanma yaygınlığı borderline grup ile malign grupta birbirine yakın iken benign grupla aralarında anlamlı şekilde ($p < 0.05$) farklı bulundu. Benign grupta yaygın boyanan (+++++) 1 olgu mevcut olup diğer olguların çoğunun boyanma yaygınlığı açısından değerleri düşüktü. Ayrıca boyanmayan olgu sayısı benign grupta borderline ve malign gruba kıyasla oldukça fazla (13 olgu) bulundu.

Lenf düğümü tutulumu ile periton ve uzak organ metastazları olan olgular için Ki-67, CD44 ve M30 yaygınlık ve şiddeti karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Borderline grupta lenf düğümü tutulumu olan sadece 1 olgu bulunduğu ve diğer olgularda lenf düğümü tutulumu bulunmadığından immünohistokimyasal boyamalarla karşılaştırılması yapılamadı. Malign grupta lenf düğümü tutulumu, periton ve uzak organ metastazının varlığı ile Ki-67, CD44, M30 boyanma yaygınlığı ve şiddeti arasındaki ilişki değerlendirildi (Tablo 14 - 15).

Tablo 13. Malign Grupta Lenf Düğümü Tutulumu-İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Karşılaştırılması.

	Tutulum VAR					Tutulum YOK				
	Sayı	EK	EB	ORT	S.Hata	Sayı	EK	EB	ORT	S.Hata
Ki-67	13	1.11	43.22	20.43	3.88	6	7.88	31.44	18.80	3.93
CD44	13	0	4	2.15	0.37	6	0	4	2.16	0.60
M30 Yoğunluk	13	0	3	0.92	0.32	6	0	3	0.66	0.49
M30 Yaygınlık	13	0	2	0.61	0.21	6	0	2	0.66	0.42

Tablo 14. Malign Grupta Periton ve Uzak Organ Metastazı ile İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Karşılaştırılması.

	Tutulum VAR					Tutulum YOK				
	Sayı	EK	EB	ORT	S. Hata	Sayı	EK	EB	ORT	S.Hata
Ki-67	14	1.11	43.22	20.62	3.63	5	7.88	31.44	17.95	4.44
CD44	14	0.00	4.00	2.21	0.35	5	0.00	4	2.00	0.70
M30 Şiddet	14	0.00	3.00	0.78	0.29	5	0.00	3	1.00	0.63
M30 Yaygınlık	14	0.00	2.00	0.64	0.22	5	0.00	2	0.60	0.40

Periton-diğer metastaz ve lenf düğümü tutulumunun immün boyamalarla arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde olgu sayısının azlığı da dikkate alınarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 14,15).

4. TARTIŞMA

Epitelyal over kanserleri kadınlarda jinekolojik kanserler arasında ana ölüm nedenini oluşturlar (8,29,35,53). Hastaların çoğu tanı esnasında ileri evrededir (8,29,41,43). Sitoredüktif cerrahiye ve kemoterapiye rağmen ileri evre hastaların çoğunda hastalık ilerler ve ölümle sonuçlanır (8,29,43). Tüm hastalar için beş yıllık yaşam süresi %30 civarındadır. Tümörün biyolojik görüntülerinden çok geleneksel klinikopatolojik parametreler hastalığın iyi veya kötü gidişi hakkında karar vermede oldukça önemli etkenlerdir (8).

Over karsinomlarının %90'ı yüzey epitelden köken alır (29). WHO sınıflamasına göre over yüzey epitel tümörleri; benign kistadenomlar, invaziv karsinomlar ve ara grup olan borderline tümörleri içerir (54). Yüzey epitel tümörleri arasında en sık görülen histopatolojik alt tip seröz tümörler olup bunlar içerisinde en sık görülen benign seröz kistadenomlar ve malign tümörler içerisinde en sık görülen seröz papiller kistadenokarsinomlardır (29). Çalışmamızda overin yüzey epitel tümörleri arasında sadece seröz ve müsinöz histolojiye ait tümörler bulunmaktadır. 20 olgudan oluşan gruplar içerisinde benign grupta 13 olgu (%21.7), borderline grupta 12 olgu (%20), ve malign grupta ise 16 olgu (%26.7) olmak üzere seröz tümörler müsinöz tümörlere göre daha fazla sayıda olgu içeriyordu. Genel olarak tüm olgular içerisinde seröz tümörlerin oranı % 68.4 ile müsinöz tümörlerden (%31.6) daha yüksekti.

Benign tümörler sıklıkla 20-45 yaşları arasındaki genç kadınlarda görülür (2). Overde kanser oranı yaşla birlikte katlanarak artar. Yıllık risk artışı 30 yaş altı kadınlarda 3/100.000'den az iken, 75-79 yaş arası kadınlarda 54/100.00 civarındadır. Over kanserlerinin ortalama görülme yaşı 60'dır (3,55). Çalışmamızda olguların yaş ortalamaları benign grupta 44.7, borderline grupta 40.1 ve malign grupta 56.8 bulunmuştur. Bu değerler literatür bilgisi (1) ile uygun olup benign ve borderline olguların yaş ortalamaları malign gruptan daha düşüktü.

Over karsinomlarının overin dış kısmını saran yüzey epiteli, benign epitelyal inklüzyonlar ya da kistadenom olarak bilinen kistik tümörlerden geliştiğine inanılır (54). Ovaryan karsinogenezde iki farklı yolak olabileceği öne sürülmüştür. Seröz, endometrioid ve berrak hücreli tiplerden oluşan karsinomlar yüzey epiteli ve inklüzyon kistlerinden doğrudan gelişirken müsinöz karsinomlar doğrudan gelişme

göstermeyip daha çok önceden var olan bir müsinöz kistadenomdan gelişirler (43).

Cheng ve ark. (54) çalışması, morfolojik ve moleküler olarak seröz borderline tümörlerin ileride düşük dereceli seröz karsinoma dönüşebileceğini temel almaktadır. Bu düşük dereceli seröz karsinomlarla borderline tümörlerde BRAF ya da K/RAS mutasyonları daha sık görülürken p53 mutasyonu nadirdir. Tam tersine yüksek dereceli seröz karsinomlarda p53 mutasyonları sıktır. Yüksek dereceli seröz karsinomların, invaziv mikropapiller karsinom gibi düşük dereceli karsinomların aksine doğrudan yüzey epiteli veya inklüzyon kistlerinden de novo geliştiği düşünülür.

Diğer bir karsinom gelişim yolağı da seröz karsinogenezis olup erken tümorogeneziste genetik değişikliklere (BRAF-K/RAS mutasyonları gibi) bağlı olduğu düşünülmektedir (54).

Wang'ın (50) araştırmasında belirttiği hipoteze göre, benzer şekilde düşük dereceli seröz karsinomların, seröz kistadenom ya da adenofibromlardan, borderline seröz tümöre, daha sonra invaziv olmayan mikropapiller seröz borderline tümöre ve invaziv düşük dereceli seröz karsinoma dönüşmek suretiyle geliştiği öne sürülmüştür. **Tip-I yolak** olarak tanımlanan bu süreci destekleyen çeşitli morfolojik bulgular öne sürülmüştür. Yüksek dereceli seröz over karsinomlarının patogenezi düşük dereceli seröz karsinoma nazaran daha az bilinir. Düşük dereceli seröz karsinomun mutasyonları olarak bilinen K/RAS, BRAF veya ERBB2 mutasyonları yüksek dereceli seröz over karsinomlarında nadirdir. Bunun aksine yüksek dereceli seröz over karsinomlu olguların %80'inde TP53 mutasyonu söz konusudur. Yüksek dereceli seröz karsinomların öncü lezyonları araştırmacılar için hala bir bilinmeyen bulmaca gibidir. Hemen daima ileri evre hastalıkla ilişkili yüksek dereceli seröz karsinomların gelişiminin overin yüzey epiteli ya da inklüzyonlardan doğrudan hızlı bir geçiş ile oluştuğu düşünülmektedir. Son zamanlarda, öncelikle over yüzeyine komşu tubal fimbrialarda olmak üzere overin sitolojik olarak yüksek dereceli seröz karsinomuna benzeyen tubal intraepitelyal karsinom olguları tanımlanmıştır. Overin proksimal yüzeyini örten fimbriaları içeren tubanın, overin yüksek dereceli seröz karsinomu için öncü bir alt grup olduğu öne sürülmüştür. Yüksek dereceli seröz over karsinomlarının patogenezi **Tip-II yolak** olarak tanımlanmaktadır.

Genel olarak Tip-I ve Tip-II yolaklar birbirinden bağımsızdır. Malpica ve ark. (50) yaptığı bir çalışmada yüksek dereceli seröz karsinomlu hastaların %2'si seröz borderline tümör ile ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda seröz borderline tümör içerisinde yüksek dereceli seröz karsinom olan olgular da bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada seröz borderline tümörlü iki olgunun rekürrensini yüksek dereceli seröz karsinom şeklinde olduğu bildirilmiştir. Tüm bu bulgular düşük dereceli seröz karsinomların yüksek dereceli karsinoma dönüşebileceğini destekler (32). Çalışmamızda yer alan ve önceden seröz borderline tümör tanısı olan bir olguda yaklaşık iki yıl sonra seröz karsinom geliştiği belirlenmiştir.

Henüz tam olarak açıklanamasa da benign, borderline ve malign over tümörleri arasındaki bu ilişki ve geçişler oldukça önemlidir. Tümörün prognozunu etkileyen evre, histopatolojik tip, histolojik derece, DNA ploidi, yaş, periton sitolojisi gibi etkenler yanı sıra son yıllarda tümörögeneziste etkili pek çok immünohistokimyasal belirtecin de prognostik önemi ve etkisi belirlenmiştir. Özellikle borderline tümörler ile malign tümörler arasında hem ayırıcı tanıda hem de borderline tümörün maligniteye dönüşüm potansiyelinin ve metastaz durumunun tahmininde kullanılmak üzere çeşitli çalışmalarda değişik belirteçler kullanılmıştır. Diğer yandan malign tümörlerde tümörün gidişi ve hastanın yaşam süresi hakkında prognoz için öngörü sağlayabilecek bulgular ve immünohistokimyasal belirleyiciler araştırılmış ve over karsinomlarında kullanılmıştır (20).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla programlı hücre ölümü olarak bilinen apoptozun doku homeostazının sürdürülmesinde ve tümör patogenezisinde etkili olduğu belirtilmiştir. Doku homeostazının devamlılığı hücre ölümü ve çoğalması arasındaki dengeye bağlıdır. Bu olayda hücre kaybının çoğunlukla apoptoz ile gerçekleştiği kanıtlanmıştır (35). Apoptoz fizyolojik ve patolojik pek çok süreçte görülebilir. Kaspaz-8 aracılı sitokeratin-18 yarıklanması ile oluşan M30'un epitelyal hücrelerde apoptozun erken döneminde çeşitli fizyolojik ve benign patolojik durumlarda (taşlı kolesistitlerde, ektopik endometriozis olgularında, deneysel intestinal iske mi reperfüzyon hasarında, normal ve komplikasyon gösteren plasentada, göz hastalıklarında,..vs) salınımını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (37,39,56-58). Bunun dışında kolorektal karsinomlar ve endometrium karsinomları gibi malign durumlarda apoptozun gösterilmesinde ve bunun prognostik bir faktör

olup olmadığının araştırılmasında M30 birçok çalışmada yer almıştır (7,36,40). Kolorektal kanserlerde mikrosatellit insitabilitenin olduğu olgularda mikrosatellit insitabilitenin sabit olduğu olgulara göre M30 ile apoptotik indeks daha yüksek bulunmuştur (36). M30 sadece immünohistokimyasal olarak epitel hücrelerinde değil aynı zamanda serumda da bulunabilen bir belirleyicidir. Bir çalışmada serum M30 seviyeleri hepatik ve biliyer inflamasyon olan olgularda ölçülmüş ve sirozla da ilişkili olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca siroz olmadan hepatosellüler kanserde serum değerlerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (59). Başka bir çalışmada ise nonalkolik steatohepatiti göstermede ELISA yöntemi ile serum M30 seviyeleri ölçülmüş ve spesivitesi %97.4 bulunmuştur (60). Sepsis ve travmalı kritik durumdaki hastalarla yapılan bir çalışmada sepsisli hastalarda travmalı hastalara göre M30 serum seviyelerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (61). Meme kansinimleri ile yapılan bir başka çalışmada kemoterapiye yanıtta serum M30 seviyelerinin önemi araştırılmış ve kemoterapiye iyi yanıt alınan hastalarda yanıt alınmayan gruba göre M30 seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (62). Prostat kansinimleri ile yapılan bir başka çalışmada tedavinin takibi ve etkinliğinde M30 serum ölçümlerinin ucuz ve faydalı bir yöntem olduğu belirtilmiştir (63).

Malign tümörlü hastalarda tedavinin amacı kansinom hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederek ve hücre ölüm oranını arttırarak kanser hücrelerine zarar vermektir. Bununla birlikte tedavide ilacın tipi ve tümör hücrelerinin kemosenitivitesi de önemlidir. Genel olarak kemoterapotik ilaçların oluşturduğu hücre hasarı ilk olarak G1-S ya da G2-M fazında hücre siklusunun tamamen durdurulması ve DNA hasarının onarımıdır. İkinci olarak onarım mekanizmalarında eksiklik olan olgularda apoptoz oluşumunu uyarmaktır. Kemoterapi ve radyoterapiye yanıtın olmaması ve tümörün ilerleme göstermesinin en önemli nedenlerinden biri apoptotik hücre ölüm mekanizmasındaki bozukluklar olabilir. Apoptoz, apoptozu gerçekleştiren ve düzenleyen genleri içeren çeşitli genlerle kodlanan bir protein kaskadıyla düzenlenir. Kendiliğinden ya da antikanseröz ilaçlara bağlı olarak gerçekleşir. Yeni bir belirleyici olan M30 over kanserlerinde apoptozu belirlemede yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir (8).

Hem hücre proliferasyonu hem de apoptozun düzenlenmesinde rol alan çok sayıda genetik faktör bulunmaktadır. Bu olayları düzenleyen genlerde gelişen

anormallikler ve bu anormal genlerin ürünleri tümörlerin büyüme ve gelişmesinde önemli rol oynar. Örneğin p53 geni DNA hasarına yanıt olarak DNA’da özel bir bölgeye bağlanmak suretiyle hücre çoğalmasını kısıtlar ve hücre siklusunu durduran diğer genlerin salınımını düzenler, DNA’yı onarır ve apoptozu başlatır. P53 geni aynı zamanda antiapoptotik gen bcl-2’nin salınımını da düzenler. Preethi ve arkadaşlarının (35) çalışmasında benign, borderline ve malign seröz ve müsinöz tipleri içeren 92 olguda TUNEL yöntemi ile apoptotik indeks değerlendirilmiş olup benign tümörlerde borderline ve malign tümörlere göre daha düşük bulunmuştur. Aynı zamanda malign tümörlerde oran borderline tümörlere göre daha yüksek olup malign olgular arasında seröz ve müsinöz tümörler için fark görülmemiştir. Ayrıca tümörün boyutundaki artışla birlikte apoptotik indeksin arttığı belirlenmiştir. Ancak apoptotik indeks ile lenf düğümü tutulumu ve FIGO evresi arasında ilişki belirlenememiştir (35).

Munakata ve ark. çalışmasında (64) epitelyal over tümörlerinde Fas ligand ve diğer apoptoz ile ilgili belirteçlerden Fas, bcl-2 ve bax değerlendirilmiştir. Apoptozu gösteren Fas için benign, borderline ve malign grup arasında fark görülmemiştir.

Over tümörlerinde apoptozu göstermek için yukarıda da belirtilen çeşitli yöntemler ve belirleyiciler kullanılmıştır. Ancak M30 ile az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bar ve ark. (8) çalışmasında M30 ile genellikle over tümörlerinde fokal heterojen bir boyanma izlenmiş olup pozitiflik tümörde çoğunlukla %40’ı aşmamıştır. Tüm over tümörlerinin %47,7’sinde (seröz tümörlerin %52,6’sında, endometrioid tümörlerin %40’ında, müsinöz tümörlerin %12,5’inde, indifferansiye tümörlerin %57,9’unda) M30 pozitifliği bulunmuştur. Olgular < %30 pozitif olanlar ve > %30 pozitif olanlar şeklinde iki grupta incelendiğinde bu oranlardan < %30 olanlar %38,5 ve > %30 olanlar ise %9,2 bulunmuştur. FIGO Evre-I/II’de boyanma %37,5 iken FIGO Evre-III/VI’de %51,9 bulunmuştur. M30 ile tümörün histolojik tipi değerlendirilecek olursa en yüksek oranda boyanma indifferansiye ve seröz karsinomlarda görülürken, daha az boyanma endometrioid ve en az boyanma ise müsinöz karsinomlarda izlenmiştir. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. M30 boyanan tümörler daha çok Evre-III ve IV tümörlerdir. □ %30 pozitif olan tümörlerin sıklıkla derece-I (GI) iyi diferansiye tümörler olduğu

görülmüştür. Tüm tümör hücrelerinde görülen % 47,7'lik boyanma oranı, spontan apoptozun tümör dokusunun küçük bir alanına sınırlı olduğunu akla getirmiştir. Daha önceki verilere ve bu çalışmadaki gözlemlere dayanarak spontan apoptozun olduğu tümörlerin, kanser tedavisine daha duyarlı olduğu tahmininde bulunulabilir. Diğer yandan over karsinomlarında düşük M30 antikör seviyelerinin olması bu tümörlerin agresif biyolojik davranışlarını açıklayabilir. Ayrıca yine bu çalışmada M30 ile klinikopatolojik belirleyiciler arasında istatistiksel ilişki bulunmamıştır (8).

Bu sonuçlar sitokeratinler gibi hücre ölüm substratlarının ortaya çıkmasını sağlayan farklı apoptotik yollar ile de açıklanabilir. Bunlardan biri ölümü indükleyen sinyal kompleksi (DISC: Death-inducing signaling complex) oluşumunu aktive eden reseptör ile ilişkilidir. Sitokrom-c'nin mitokondriyal salınımını ve apoptozomda kaspaz-9'un aktivasyonunu içeren başka bir yolda apoptoz indükleyici faktör (AIF) salınımı gibi, ilave mekanizmalar yer alır. Bu her iki yolda sitokeratinler gibi hücre ölümü substratlarının oluşmasını sağlar (8).

Sonuç olarak ovaryan borderline ve malign tümörlerinin patogenezi ve gelişmesinde apoptotik ve proliferatif aktivite önemli rol oynamaktadır. Karsinomlarda yüksek proliferatif oran agresif tümör davranışıyla birlikteyken borderline tümörlerde yüksek apoptotik oran rölatif olarak iyi klinik gidişle birlikte (9).

Nitekim çalışmamızda M30 boyanma yaygınlığı en yüksek benign tümörlerde tespit edilmiş olup bu durum organizmanın tümöral bir olay karşısında benign olgularda daha etkili bir savunma ile apoptozu sergilediğini düşündürmektedir. Buna karşılık istatistiksel olarak anlamlı olmasa da boyanma yaygınlığı ve şiddeti açısından en düşük değerlere sahip grup borderline tümörler olmuştur. 20 olgu içerisinde boyanmanın olduğu 7 olgunun sadece 1'inde boyanma şiddetli olup diğerlerinde zayıf yoğunlukta bulunmuştur. Yine boyanan 7 borderline olgunun ancak 2'sinde boyanma yaygınlığı %10'u aşmaktadır. Buna karşın malign tümörlerde şiddetli boyanan olgu sayısı boyanan 9 olgu arasında 3 olup, boyanma yaygınlığı 4 olguda %10'un üzerinde bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da borderline grupta M30 boyanma yaygınlığı da şiddeti de malign ve benign gruptan daha düşük bulundu. Benign tümörlerde ise M30 boyanma yaygınlığı borderline ve malign tümörlere kıyasla anlamlı olarak yüksekti. Malign olgularla

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da M30 ile şiddetli boyanma benign grupta daha az iken, malign grupta daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın bulguları, M30 pozitifliğinin, önceki çalışmalarda bildirildiği gibi benigninden maligne doğru doğrusal ve gittikçe artan bir seyir gösterdiği yönündedir. Bu durum muhtemelen olgu sayısı ve çalışılan laboratuvar ortamıyla ilişkili olabilir. Ancak bu durumda boyanmanın yoğunluğu ve yaygınlığı açısından daha niteleyici yorumlar için olgu sayısının daha çok olduğu yeni çalışmalara gerek olduğu düşüncesindeyiz.

Doku homeostazının devamlılığını ve dengesini oluşturan diğer bir süreç hücre çoğalmasdır (35). Ki-67 G1'den mitozaya kadar hücre siklusunda salınan bir antijendir. Hücrenin tüm aktif fazlarında nükleer salınım gösterdiği için proliferatif aktivitenin belirlenmesinde kullanılan önemli bir belirteçtir. Tümörlerin malignite derecesi, tümörün proliferasyon aktivitesi, ilaç direnci ve invazyon ya da metastaz kapasiteleri değerlendirilerek belirlenir (65). Pek çok tümörde Ki-67 ile tümörün malignitesini belirlemek ve prognostik önemini göstermek amacıyla çalışmalar yapılmıştır. Bazı dokularda rejeneratif veya displazik hücre ayırımında kullanılabilmesi, ayrıca meme tümörlerinde olduğu gibi, prognoz tayininde de yardımcı olabilen oldukça geniş kullanım alanına sahip önemli bir belirteç olan Ki-67'yi çalışmaların değişmez antikoru haline getirmiştir (42).

Mide adenokarsinomları ile yapılan bir çalışmada tümörün derecesi arttıkça proliferasyon oranının da arttığı belirlenmiş ancak histolojik derece dışında diğer prognostik faktörlerle ilişki saptanmamıştır (42).

Garcia ve ark. (48) çalışmasında Ki-67 ile %30'dan fazla nükleer boyanma olan over karsinomlu olgularda tedaviye yanıtın tam olacağı bildirilmiştir. Ancak Ki-67 pozitifliği ile hastalıksız yaşam süresi ya da tüm yaşam süresi arasında ilişki belirlenememiştir.

Rhölke ve ark. (66) çalışmasında orta ya da yüksek dereceli, p53 ekspresyonu olan over karsinomlu olguların, düşük dereceli ve negatif boyanma olanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek oranda seröz papiller histoloji gösterdiği ve yüksek Ki-67 proliferasyon indeksine sahip oldukları belirlenmiştir. Ancak yaş, klinik evre, histolojik tip, derece, yaşam süresi ve reseptör durumu ile ilişki belirlenmemiştir.

Darai ve ark. (44) çalışmasında Ki-67 proliferasyon indeksi benign, borderline ve malign tümörlerde sırasıyla %1, %5 ve %44.5 bulunmuştur. Çalışmada

benign ve borderline tümörler ile malign tümörler arasında anlamlı derecede fark bulunurken, benign ve borderline tümörler arasında ilişki bulunamamıştır. Aynı çalışmada DNA ploidsine göre tüm benign tümörler ile borderline tümörlerin %97'si diploid bulunurken, malign tümörlerde bu oran %44.5 bulunmuştur. Benign ve borderline tümörler arasında fark bulunmazken borderline ve malign tümörler arasında DNA ploidi açısından anlamlı fark belirlenmiştir. Borderline over tümörlerinde Ki-67 ile ne histolojik ve klinik parametrelerle, ne yaşam süresi ile ve ne de DNA ploidi ile anlamlı ilişki belirlenememiştir (44).

Viale ve ark. (67) çalışmasında ise özellikle ileri evre over karsinomlarında Ki-67 ile derece ve evre arasında pozitif korelasyon gösteren anlamlı bir ilişki belirlenirken, tümörün histolojik tipi ve diğer klinik verilerle ilişki belirlenememiştir. Yaşam süresinin tüm hastalarda yaş, derece, evre, seröz tip, p53 ve Ki-67 seviyeleri, cerrahi sonrası tümör miktarı ve performans durumu ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu görülmüştür.

Terlikowski ve ark. (68) çalışmasında ise overin benign, borderline ve iyi diferansiye müsinöz tümörlerinde Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama değerleri araştırılmış olup benign kistadenomlarda % 5.7, benign papiller müsinöz kistadenomlarda % 7.9, borderline tümörlerde % 12.2 ve iyi diferansiye karsinomlarda % 16.8 bulunmuştur. Bu veriler istatistiksel olarak borderline ve malign tümör arasında anlamlı bulunmamış, ve iyi diferansiye müsinöz karsinomların borderline tümörlerden ayırımında Ki-67'nin kullanılamayacağı kanısına varılmıştır.

Çalışmamızda da benign, borderline ve malign grupta müsinöz tümörler karşılaştırıldığında Ki-67 indeksi ortalama, benign müsinöz tümörlerde % 0.73, borderline müsinözlerde % 10.03 ve malign müsinöz tümörlerde % 13.02 bulundu. İstatistiksel olarak müsinöz tümörler kendi arasında değerlendirildiğinde borderline ve malign tümör arasında anlamlı fark bulunmazken benign müsinöz tümörler ile borderline ya da malign müsinöz tümörler arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu. Çalışmamızda seröz histolojideki benign, borderline ve malign olgular karşılaştırıldığında benign tümörler ile borderline ve malign seröz tümörler, borderline seröz tümörler ile benign ve malign seröz tümörler arasında ki fark benignden malign tümörlere gidildikçe artacak şekilde anlamlı bulunmuştur.

Huettner ve ark. (69) çalışmasında Ki-67 indeksi benign tümörlerde %2.7, borderline tümörlerde % 12.3 ve malign tümörlerde % 27.6 bulunmuştur. Bu değerler istatistiksel olarak malign tümörlerde benign ya da borderline tümörlere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada diploid ve anöploid tümörler arasında Ki-67 indeksinin anöploid tümörlerde belirgin şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. Ki-67 indeksi ile yaş, nükleer derece ve klinik evre arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Ancak daha eski yıllara ait (1973-1989) bazı çalışmalarda Ki-67 ile histolojik derece ve evre arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir (69).

Cheng ve ark. (54) çalışmasında benign seröz tümörlerde Ki-67 indeksinin normal over yüzey epitelinden ve belirgin şekilde de borderline tümörlerden anlamlı olarak daha düşük olduğunu belirlemişlerdir. M30 ile belirlenen apoptotik indeksin ise benign seröz tümörlerde, overin normal yüzey epitelinde olduğu gibi seröz borderline tümörlerden daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Mevcut çalışmamızda da Ki-67 indeksi benign tümörlerde % 0.52, borderline tümörlerde 7.64 ve malign tümörlerde 20.85 olmak üzere her 3 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Böylece overde yüzey epitel tümörlerinde Ki-67 proliferatif indeksinin lezyonun benign, borderline ya da malign olduğu konusunda bilgi verebileceği sonucuna varılmıştır.

Yapılan bir çalışmada overin benign yüzey epitel tümörleri ile borderline ve malign tümörleri karşılaştırıldığında apoptotik indekste anlamlı farklılıklar elde edildiği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada görülmüştür Ki-67 kullanarak belirlenen proliferasyon indeksinin karsinomlarla benign ya da borderline tümörler arasında anlamlı fark gösterdiği belirlenmiştir. Benign tümörlerde apoptotik ve proliferatif indeksin her ikisi de düşük, borderline tümörlerde ise proliferatif indeks düşük ancak apoptotik indeks yüksek bulunmuştur. Oysa karsinomlarda hem proliferatif ve hem de apoptotik indeks yüksek düzeyde belirlenmiştir. Borderline tümörler arasında seröz olanların müsinözlerden daha düşük apoptotik indeks ve daha yüksek proliferatif indekse sahip olduğu bildirilmiştir (9).

Malign tümörlerde önemli olan ve özellikle prognozun belirleyicisi olarak kabul edilen diğer özellikler invazyon ve metastazdır (42). CD44 bu olayda önemi kabul edilen bir adezyon molekülüdür (42,43). CD44 kaybı hücre-hücre adezyonunda kayıp, bazal membranda ayrılma ve hücrelerin invazyonu gibi olayları

kolaylaştırdığı için malign tümörlerin kötü gidişinden sorumlu tutulmaktadır. CD44'ün tümör oluşumundaki rolüne ait pek çok olası teori ileri sürülmektedir. Bu teorilerden biri, CD44'ün aynı zamanda hücre büyümesi ve çoğalmasını teşvik ettiği yönündedir. Mide kanserlerinde yapılan çalışmalarda invazyon derinliği arttığında veya metastatik durumlarda, CD44 pozitifliğinin yüzdesinde de artış olduğu belirlenmiştir. Özellikle CD44 varyantlarının malign tümörlerde daha fazla bulunduğu, CD44s tipinin ise daha çok neoplastik olmayan mukozada eksprese edildiğini, ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. Ancak CD44s'nin tümörlerde de eksprese edildiğini invazyon ve metastaz ile ilişkili olduğunu ortaya koyan araştırmalar da bulunmaktadır (42).

Proteoglikanlar ekstrasellüler matriksin ana bileşenidir ve diğer ekstrasellüler matriks ve hücresel komponentler arasındaki ilişkide aracılık yapar. Proteoglikanlar hücre adezyonu, hücreler arası sinyal iletimi ve apoptozun düzenlenmesinde görev alırlar. Kanserlerde değiştirilmiş (bozulmuş) glikozilasyon malignitenin en yaygın görüntüsüdür ve bu değişimlerden bir kısmı adezyon, migrasyon ve invazyonu içeren metastatik olaya katkı sağlar. CD44 over karsinom hücrelerinde bulunan yüksek affinite ile ECM glikozaminoglikan hyaluronana bağlanır. Fibronektin, Tip-IV kollajen ve laminine affinitesi ise düşüktür. Hyaluronan yüksek moleküler ağırlıklı proteoglikan olup peritonu döşeyen mezotel hücrelerinin hücre dışı matriksinde bulunur (70).

Bazı araştırmacılar over tümörlerinde CD44 varyantları ile prognostik faktörler ya da yaşam süresi arasındaki ilişkinin net olmadığını açıklarken diğer araştırmacılar bunun tam tersini savunmaktadır. Saegusa ve ark. çalışmasında (43) CD44s ile normal overde epitelyal hücrelerin yüzeyinde sporadik oldukça zayıf boyanma tespit edilmiştir. Overin epitelyal olmayan yapılarında ise CD44s ile immün bağlanmanın tamamen kaybolduğu görülmüş, ancak dokuyu infiltre eden lenfositler daima güçlü immün boyanma gösterir. CD44 pozitifliği borderline ve malign over tümörlerinde görülürken kistadenomlarda nadiren boyanma bildirilmiştir. CD44s, CD44v3 ve CD44v6 pozitif boyanma skorları oldukça büyük farkla malign ve borderline tümörlerde benign tümörlerden daha fazladır. Yine aynı çalışmada CD44s salınımı müsinöz kistadenomlarda anlamlı şekilde serözlerden daha yüksek bulunmuştur. CD44s, CD44v3 ve CD44v6 ortalama boyanma değerleri FIGO Evre III/IV'de Evre

I/II'ye göre anlamlı derecede düşüktür. Ancak bu oranın lenf düğümü metastazı ile ilişkisi bulunmamaktadır (43).

Aynı çalışmada CD44s ve varyantlarının salınımının normal seviyeleriyle karşılaştırıldığında borderline ve malign tümörlerde anlamlı şekilde yükseldiği görülmüştür. Buna göre CD44 salınımının normal epitelden öncül lezyonlara, ya da kistadenomlardan maligniteye dönüşümle ilişkili olabileceği ileri sürülmüş ve premalign veya malign over tümörlerinin erken tanısında yardımcı olabileceği bildirilmiştir. Aynı çalışmada da seröz ve seröz olmayan karsinom grupları arasında yani over karsinomunun değişik histolojik fenotipleri arasında CD44 değerinde anlamlı farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Bu durum tümörlerde histogenetik gelişim yolağının farklı omasına bağlı olabilir. CD44'ün prognostik değeri tümörün kaynaklandığı alana göre değişir. Örneğin CD44v6, skuamöz karsinomların tümör metastaz belirleyicisi olarak kullanılmaz ancak prostat adenokarsinomunda CD44s salınımındaki azalma derece ve evreden bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu çalışma CD44s ve varyantlarının salınımındaki azalmanın açık bir şekilde ileri evre over karsinomuyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte CD44v3 salınımının kaybı güçlü şekilde evre ve lenf düğümü metastazından bağımsız olarak kötü yaşam süresiyle ilişkili bulunmuştur (43).

Yakın dönemdeki çalışmalar CD44'ün; tümör hücrelerinin diferansiasyonu ve morfogenezinin düzenlenmesine katkı sağlayabileceğini göstermiştir. CD44 ekspresyon paterninin berrak hücreli ve kromofilik renal hücreli karsinom arasında farklılıklar gösterdiği rapor edilmiştir (43).

Darai ve ark. (44) çalışmasında overin seröz ve müsinöz borderline tümörlerinde tanısal ve prognostik açıdan CD44'ün etkisi analiz edilmiştir. Burada amaç: (1) benzer histolojideki benign ve malign tümörlerle karşılaştırıldığında; overin borderline seröz ve müsinöz tümörlerinde CD44'ün salınım paternini belirlemek, (2) borderline tümörlerdeki CD44 paternini; proliferatif indeks, p53 proteininin salınımı ve anormal kaderin salınımında artışı ve diğer prognoz ile ilgili parametrelerle karşılaştırmaktır. Sonuç olarak bu çalışmada CD44s ve izoformları normal over dokusunun yüzey epitelinde dağınık şekilde pozitiflik göstermiştir(6,44). Buna karşılık normal overin germinal epitelinde CD44v3 ve CD44v6 bulunmamıştır. CD44 varyantları spesifik antikörle over stromal

hücrelerinin çoğu ve over damarlarının endotelial yüzeyinde tespit edilmiştir. Bu çalışmadaki olgularda tümör hücreleri CD44s ve diğer tüm izoformlarla borderline tümörlerde %97.2, benign tümörlerde %60, karsinomlarda %100 bulunmuştur. Pozitif hücre oranı olguya ve tümörün tipine göre değişmektedir. CD44v3 sadece borderline ve malign tümörlerde bulunmuş. Borderline tümörlerin %25'i ve karsinomların %55'i CD44v3 ile boyanmıştır. CD44v6 için de benzer oranlar söz konusu olup antikorla pozitif ya da negatif boyanan borderline ve malign olgular karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Tümörün boyutu, klinik evresi ve rekürren hastalık varlığı gibi klinik takipteki belirleyicilerle CD44 salınım paterni arasında borderline tümörlerde anlamlı ilişki elde edilememiştir. Benzer biçimde malign olgularda tümörün boyutu, FIGO sınıflamasına göre klinik evresi ve assit varlığına göre yapılan değerlendirmede de anlamlı fark bulunamamıştır. Proliferatif indeksle karşılaştırmada da borderline tümörlerde CD44v3 negatif ve pozitif olguların birbirine benzer olduğu görülmüş. Ancak farklı olarak proliferatif indeksin CD44 v6 pozitif olgularda negatiflerden anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir. Benzer sonuç over karsinomlarında da mevcuttur (44).

Cho ve ark. (53) çalışmasında CD44s pozitifliği malign tümörler (%42, 40/95) ve benign tümörlere (%13.4, 4/23) kıyasla borderline tümörlerde (%75, 30/40) daha fazla saptanmıştır. Bu çalışmada CD44s salınımının tümörün derecesi, FIGO evresi ve yaşam süresi ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur. Peritonu ve serozayı içeren implantları bulunan tüm borderline tümörlerde CD44s ile boyanma görülmemiştir. Bu çalışmada benign tümörlerle karşılaştırıldığında borderline tümörler ve adenokarsinomlarda CD44s salınımının anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüş, borderline tümörlerde adenokarsinomlardan daha fazla bulunmuştur. Borderline ve malign tümörlerde ekspresyon paterninde benzerlikler olmasına rağmen aynı zamanda bazı farklılıklar da mevcuttur. Bunlardan ilki over seröz karsinomlarının heterojen olmaları, yani bir kısmı borderline tümörlerden gelişirken bazılarının de novo oluşmalarıdır. İkincisi ise adezyon moleküllerindeki değişimlerin birikiminin borderline tümörlerde karsinomatöz progresyonu ortaya çıkarabilmesi durumudur. Over karsinogenezisi için önerilen ve belirlenen bu iki model olmakla birlikte overin seröz tümörlerinin tümörogenezisi konusunda tam bir uzlaşma sağlanmamıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre overin borderline tümörü ve

karsinomunda CD44s artış gösterirken tümörün ilerlemesi ile CD44s salınımının azaldığı görülmüş olup over tümörlerinde CD44s salınımı ile kötü prognoz arasında ters bir ilişki olduğu vurgulanmıştır (53).

Sillanpaa ve ark. (41) çalışmasında iyi diferansiye müsinöz tümörlerde yüksek CD44 salınımı görülmüştür. Aynı zamanda yüksek CD44 salınımı gösteren tümörlerin adjuvan kemoterapiye daha iyi yanıt verdiği belirlenmiş. İleri evre tümörlerde ise düşük CD44 salınımı tespit edilmiştir. Düşük CD44 salınımı aynı zamanda daha büyük hacimli (2 cm'nin üstü) primer rezidüel tümör, rekürrens ve hasta ölümü gibi kötü prognostik bulgularla ilişkili bulunmuştur. Yine hastaların 5 yıllık prognozları karşılaştırıldığında prognoz, yüksek CD44 salınımı olan olgularda, düşük CD44 salınımı olan olgulara göre daha iyi bulunmuştur. Aynı zamanda melanom, prostat ve kolon karsinomlarında da CD44'ün düşük salınımı kötü prognoz ile ilişkilidir. Buna karşılık böbrek hücreli karsinom, küçük hücreli dışı akciğer karsinomları, Evre-II ve III meme kanserleri ile FIGO Evre-Ib serviks kanserlerinde CD44 salınımının artması yaşam süresini kötü yönde etkiler. Örneğin mide kanserlerinde ise CD44 salınımı ile prognoz arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (41).

Çalışmamızda CD44 ile benign olgulara göre borderline tümörlerde ve malign olgularda anlamlı derecede yüksek oranda pozitif boyanma saptanmıştır. Bu durum yukarıda özetlenen birçok çalışma ile uyumluluk göstermektedir. Böyle bir sonucun elde edilmiş olması over tümörlerinde CD44'ün, metastaz yeteneği olabilen olgularda pozitiflik gösterdiğini ve metastazla doğrudan ilgili bir belirteç olarak değerlendirilmesinin uygun olacağını düşündürmektedir. Yine CD44'ün benign, borderline ve malign tümör gruplarındaki seröz ve müsinöz tip olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir boyanma farkı göstermediği de belirlenmiştir. Bu durum CD44 pozitifliğinin, overin seröz ve müsinöz tümörlerinde histolojik tiple ilişki göstermediğini ortaya koymaktadır.

Over tümörlerinde kabul edilmiş prognostik faktörler arasında en önemlilerinden bazıları FIGO evresi ve ileri evre hastalarda geride kalan tümör miktarıdır (55). Çalışmamızda borderline ve malign grupta toplam 40 olgu bulunmakta olup bu olguların 32'sine ait cerrahi radikal diseksiyon materyali ile ilgili rapor bilgileri mevcuttu. Bu 32 olgunun 19'u malign ve 13'ü borderline

tümördü. Elde edilen veriler değerlendirildiğinde çalışmamızda lenf düğümü tutulumu ile metastaz, borderline tümörlerde malign tümörlere kıyasla oldukça düşük oranda belirlenmiştir. Periton ve pelvis dışı alanlara metastazların her biri hem tek tek hem de birlikte malign tümörlerde borderline olanlara göre oldukça yüksekti. M30, Ki-67 ve CD44'ü içeren immün boyamalar ile malign grupta lenf düğümü tutulumu ve metastazlar değerlendirildiğinde gerek apoptotik indeks, gerek proliferatif indeks ve de CD44 ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenememiştir.

Tümörün histolojik derecesi de etkili prognostik faktörlerdendir (29-32). Mevcut çalışmamızda seröz karsinom olgu sayısı 16 olup bu olgulara 3'lü dereceleme sistemi uygulandığında 5 olgu Derece-I, 8 olgu Derece-II ve 3 olgu Derece-III olarak belirlenmiştir. Olguların çoğu Derece-II bulunmuştur. Olgu sayımız derecenin prognostik etkisini gösterme de yetersiz olup istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. Yapılan immün boyamalar ve lenf düğümü tutulumu ve diğer metastazlar açısından dereceye göre olguların heterojen dağılımda olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak;

1. Over yüzey epitel tümörlerinde Ki-67 proliferasyon indeksinin sırasıyla benign tümörlerde en düşük, borderline tümörlerde malign ve benign arasında ve malign tümörlerde en yüksek düzeyde olması benign, borderline ve malign tümör ayırımında Ki-67 indeksinin kullanılabileceğini ve çok yüksek Ki-67 seviyesinin malignite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

2. Özellikle seröz tümörlerde Ki-67 indeksi benign, borderline ve malign gruplar arasında anlamlı şekilde farklı bulunmuş olup malign tümörlerde en yüksek düzeydedir. Ancak müsinöz tümörlerde sadece benign tümörler ile borderline ve malign tümörler arasında fark olup borderline ve malign tümörler arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

3. Böylece Ki-67 indeksi borderline ve malign ayırımında kullanılırken tümörün histolojik tipinin önemli olduğu söylenebilir.

4. M30 boyanma şiddeti açısından en şiddetli boyanan olgu sayısı malign grupta daha fazla olmakla birlikte benign, borderline ve malign grup arasında boyanma yoğunluğu açısından anlamlı fark bulunmamaktadır.

5. M30 boyanma yaygınlığı benign tümörlerde en yüksek olup borderline tümörler ve malign tümörlerle arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Ancak malign tümörlerde borderline olgulara göre biraz daha fazla yaygın boyanma olmakla birlikte borderline ve malign tümörler arasında M30 yaygınlığı açısından anlamlı fark görülmemiştir.

6. Metastazda etkili CD44 molekülü ile benign tümörlerde boyanan olgu sayısı ve boyanma yaygınlığının borderline ve malign tümörlere göre anlamlı şekilde daha az olduğu böylece CD44'ün malign dönüşümle ilişkili olduğu söylenebilir.

7. CD44 boyanma yaygınlığı açısından borderline ve malign tümörler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

8. Malign tümörlerde lenf düğümü tutulumu ve metastaz ile Ki-67, M30 ve CD44 arasında anlamlı ilişki belirlenememiştir.

5. KAYNAKLAR

1. Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the ovary and peritoneum. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. In World Health Organization Classification of Tumours. IARC pres, 2003: 117-145.
2. Crum CP. The female genital tract. Kumar V, Abbas AK, Fausto N (editors). Pathologic Basis of Disease. 7 th edition, Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Saunders, 2005; 1090-1099.
3. Seidman JD, Russell P, Kurman RJ. Surface epithelial tumors of the ovary. Kurman R (editor): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th edition, New York. Springer-Verlag, 2002; 791-904.
4. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Neoplasia. Pathologic Basis of Disease. 7 th edition, Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Saunders 2005; 270-280.
5. Ross JS, Sheean CE, Williams SS, Malfetano JH, Szyfelbein WM, Kallakury M. Decreased CD44 standard form expression correlates with prognostic variables in ovarian B.V.S.carcinomas. Am J Clin Pathol 2001; 116: 122-128.
6. Cannistra SA, Abu-Jawdeh G, Nilof J, Strobel T, Swanson L, Andersen J, Ottensmeier C. CD44 variant expression is a common feature of epithelial ovarian cancer: lack of association with standard prognostic factors. J Clin Oncol 1995; 13: 1912-1921.
7. Carr NJ. M30 Expression demonstrates apoptotic cells, correlates with in situ end-labeling, and is associated with Ki67 expression in large intestinal neoplasms. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 1768-1772.
8. Bar JK, Wyrodek E, Grybos M. Immunohistochemical evaluation of neoepitope cytokeratin 18 expression in relation to p53 protein in ovarian carcinoma. Adv Clin Exp Med 2007; 16: 197-204.
9. Liu A, Chen L, Ngan HY, Khoo US, Zhao Y, Cheung AN. Apoptotic and proliferative activity in ovarian benign, borderline and malignant tumors. Chin Med Sci J 2002; 17: 106-111.
10. Afify AM, Ferguson AW, Davila RM, Werness BA. Expression of CD44 and CD44v5 is more common in stage 3 than in stage 1 serous ovarian carcinomas. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2001; 9: 309-314.

11. Muthukumaran N, Miletti-Gonzalez KE, Ravindranath AK, Rodriguez-Rodriguez L. Tumor Necrosis Factor-alpha differentially modulates CD44 expression in ovarian cancer cells. *Mol Cancer Res* 2006; 4: 511-520.
12. Rodriguez-Rodriguez L, Sancho-Torres I, Mesonero C, Gibbon DG, Shih WJ, Zotalis G. The CD44 receptor is a molecular predictor of survival in ovarian cancer. *Med Oncol* 2003; 20: 255-263.
13. McLean JM. Embryology and anatomy of the ovaries. Fox H, Wells M (editors). Haines Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology, 5th edition, Spain. Elsevier Science, 2003; 1: 635-661.
14. Moore KL. Ürogenital sistem. Polat S (çeviren). Klinik Yönleri İle İnsan Embriyolojisi. Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H (çeviren). 6'ıncı baskı, İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 303-348.
15. Şeftalioğlu A. Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi. 3'üncü baskı, Ankara, Tıp ve Teknik Yayıncılık, 1998: 346-380.
16. Sadler TV. Ürogenital sistem. Langman's Medikal Embriyoloji. Başaklar A.C, Sönmez K (çeviren). 7'inci baskı, Ankara. Palme Yayınları, 1996: 260-297.
17. Dere F. Anatomi. 3'üncü baskı, Adana. Okullar Pazarı Kitabevi, 1994: 688-703.
18. Russel P, Robboy JS. Normal ovaries, inflammatory and nonneoplastic conditions. Robboy S.J, Mutter G.L, Prat J, Bentley R.C, Russel P, Anderson MC (editors): Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract. 2. th edition, China. Churchill Livingstone Elsevier, 2009; 21: 543-566.
19. Clement PB. Anatomy and histology of the ovary. Kurman R (editor). Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th edition. New York, Springer-Verlag, 2002; 649-673.
20. Rosai J. Female reproductive system, ovary. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Vol 2, 10th edition. Edinburgh, London, New York, Oxford, Mosby, Elsevier, 2004; 2: 1649-1736.
21. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Female reproductive system. Histology A Text and Atlas with Cell and Molecular Biology. 4th edition. Philadelphia, PA, 2003: 726-741.

22. Eroschenko VP. Kadın üreme sistemi. Can A, Semiz O (çeviren). Histoloji Atlası Fonksiyonel İlişkileriyle Demir R (çeviren). 9'uncu baskı, Ankara. Palme Yayıncılık, 2001: 301-320.
23. Berek JS. Ovarian cancer. Berek J.S (editor): Novak's Gynecology. 12th edition, Los Angeles California. Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 32: 506-537.
24. Lacey Jr JV, Sherman ME. Ovarian neoplasia: epidemiology and etiology. Robboy S.J, Mutter G.L, Prat J, Bentley R.C, Russel P, Anderson MC (editors). Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract. 2. th edition, China. Churchill Livingstone Elsevier, 2009; 23: 601-610.
25. Prat J. Ovarian serous and mucinous epithelial-stromal tumors. Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, Bentley RC, Russel P, Anderson MC (editors). Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract. 2. th edition, China. Churchill Livingstone Elsevier, 2009; 24: 611-654.
26. Hart WR. Borderline epithelial tumors of the ovary. Modern Pathology 2005; 18: 533-550.
27. Kane A, Uzan C, Rey A, Gouy S, Camatte S, Pautrier P, et al. Prognostic factors in patient with ovarian serous low malignant potential (borderline) tumors with peritoneal implants. Gynecol Oncol 2009; 14: 591-600.
28. Fadare O. Recent developments on the significance and pathogenesis of lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors). Int J. Gynecol Cancer 2009; 19: 103-108.
29. Güneş N, Yılmaz F, Uzunlar K. Overin seröz kistadenomlarının derecelendirilmesi ve BRCA1 ile p53 immünreaktivitesi arasındaki ilişki. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27: 335-343.
30. Doyle EM, Foley M, Kelehan P, Money EE. Histological grading of epithelial ovarian carcinomas. J Obstet Gynaecol 2007; 27: 71-74.
31. Kommoss S, Schmidt D, Kommoss F, Hedderrich J, Harter P, Pfisterer j, Bois du AD. Histological grading in a large stage ovarian carcinomas by three widely used grading systems: Consistent lack of prognostic significance. A translational research subprotocol of a prospective randomized phase III study. Virchows Arch 2009; 454: 249-256.

32. Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, Silva EG. Grading ovarian serous carcinoma using two-tier system. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 496-504.
33. Prat J. Ovarian endometrioid, clear cell, Brenner, and rare epithelial-stromal tumors. Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, Bentley RC, Russel P, Anderson MC (editors). *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract*. 2. th edition, China. Churchill Livingstone Elsevier, 2009; 25: 655-692.
34. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC (editors). Cellular responses to stress and toxic insults: adaptation, injury, and death. *Pathologic Basis of Disease*. 8 th edition. Philadelphia, PA. Elsevier Saunders 2010; 3-42.
35. Preethi TR, Chacko P, Kesari AL, Praseeda I, Chellam VG, Pillai MR. Apoptosis in epithelial ovarian tumors. *Pathol. Res. Pract* 2002; 198: 273-280.
36. Kang HJ, Sol ME, Park DY, Lee SH, Shin DH, Kim JY, et al. Assesment of apoptosis by M30 immunoreactivity and the relationship with the MSI status and the clinicopathological characteristic of colorectal carcinomas. *Korean J Pathol* 2006; 40: 319-325.
37. Abbasoğlu ÖE, Hoşal BM. Apoptosis: It's place in eye diseases. *T Klin J Ophthalmol* 2001; 10: 115-120.
38. Güleş Ö, Eren Ü. Apoptozun belirlenmesinde kullanılan yöntemler. *Y.Y.Ü Veteriner Fakültesi Dergisi* 2008; 2: 73-78.
39. Tooth S, Pomfy M, Wohlfahrt P, Pingorava S, Kiss J, Balaz P, et al. Detection of early stages of apoptosis in experimental intestinal ischemia-reperfusion injury. *Section Cel and Mol Biol* 2007; 4: 491-497.
40. Hassan M, Mathie L, Wolfram J, Viveka B, Martin R.T, Hamdy K, et al. The patterns of expression of an apoptosis-related CK18 neotipe, the bcl2 proto-onkogene, and the Ki-67 proliferation marker in normal, hyperplastic, and malignant endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 2: 118-126.
41. Sillanpaa S, Anttila MA, Voutilainen K, Tammi RJ, Tammi MI, Saarikoski SV, Komsa VM. CD44 Expression indicates favorable prognosis in epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5318-5324.

42. Arıcı S, Kıvanç F, Özer H, Eğilmez R, Elagöz Ş. Mide adenokarsinomlarında CD44 ve Ki-67 ekspresyonu (klinikopatolojik parametrelerle korelasyon). *Türk Patoloji Dergisi* 2006; 22: 26-31.
43. Saegusa M, Machiada D, Hashimura M, Okayasu I. CD44 expression in benign, premalignant, and malignant ovarian neoplasms: Relation to tumour development and progression. *J Pathol* 1999; 189: 326-337.
44. Darai E, Walker-Combrouze F, Fauconnier A, Madelenat P, Potet E, Scoazec Y. Analysis of CD44 expression in serous and mucinous borderline tumours of the ovary: Comparison with cystadenomas and overt carcinomas. *Histopathology* 1998; 32: 151-159.
45. Kayastha S, Freedman AN, Piver MS, Mukkamalla J, Romero-Guittierez M, Werness BA. Expression of hyaluronan receptor, CD44s, in epithelial ovarian cancer is an independent predictor of survival. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1073-1076.
46. Kayaselçuk F, Zorludemir S, Bal N, Erdoğan B, Erdoğan S, Erman T. The expression of survivin and Ki-67 in meningiomas: Correlation with grade and clinical outcome. *J Neurooncol* 2004; 67: 209-214.
47. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000; 182: 311-322.
48. Garcia-Velasco A, Mendiola C, Sanchez-Munoz A, Ballestin C, Colomer R, Cortes-Funes H. Prognostic value of hormonal receptors, p53, Ki-67 and HER2/neu expression in epithelial ovarian carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2008; 10: 367-371.
49. Tezer İ, Şanlı A, Sarısoy B, Şen D, Barışık NÖ. Nazal poliplerdeki epitelyal hücre proliferasyonu ile fizik muayene bulgularının karşılaştırılması. *KBB Forum* 2006; 5: 118-121.
50. Wang R, Shih IM, Kurman RJ. Ovarian low grade and high grade serous carcinoma pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol* 2009; 16: 267-282.
51. Bar JK, Grelewski P, Popiela A, Noga L, Rabezynski J. Type IV collagen and CD44v6 expression in benign, malignant primary and metastatic ovarian tumors: Correlation with Ki-67 and p53 immunoreactivity. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 23-31.

52. Berner HS, Davidson B, Berner A, Risberg B, Kristensen GB, Trope CG, et al. Expression of CD44 in effusions of patients diagnosed with serous ovarian carcinoma- diagnostic and prognostic implications. *Clin Exp Metastasis* 2000; 18: 197-202.
53. Cho EY, Choi Y, Chae SW, Sohn JH, Ahn GH. Immunohistochemical study of the expression of adhesion molecules in ovarian serous neoplasms. *Pathol Int* 2006; 56: 62-70.
54. Cheng EJ, Kurman RJ, Wang M, Oldt R, Wang BG, Berman DM, Shih IM. Molecular genetic analysis of ovarian serous cystadenomas. *Labinvest* 2004; 84: 778-784.
55. Dawar R. Surface epithelial tumors of ovary. *Indian J Med and Paediat Oncol* 2004; 25: 5-9.
56. Vakkala M, Laurila JJ, Saarnio J, Koivukangas V, Syrjala H, Karttunen T, et al. Cellular turnover and expression of hypoxic-inducible factor in acute acalculous and calculous cholecystitis. *Crit Care* 2007; 11: 1-6.
57. Hassa H, Tanir HM, Tekin B, Artan S, Dundar E, Kirilmaz SD, Mutlu FS. Apoptosis patterns in eutopic and ectopic endometrium, adhesions and normal-looking peritoneum from women with or without endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 195-199.
58. Tanir HM, Sener T, Artan S, Kaytaz B, Mutlu FS, Ozen ME. Programmed cell death (apoptosis) in placentas from normal pregnancy and pregnancy complicated by term (t) and preterm (p) premature rupture of membranes (PROM). *Arch Gynecol Obstet* 2005; 273: 98-103.
59. Yagmur E, Trautwein C, Leers MP, Gressner AM, Tacke F. Elevated apoptosis-associated cytokeratin 18 (CK18Asp386) in serum of patients with chronic liver diseases indicate hepatic and biliary inflammation. *Clinical Biochemistry* 2007; 40: 651-655.
60. Yilmaz Y, Dolar E, Ulukaya E, Akgoz S, Keskin M, Kiyici M, et al. Soluble forms of extracellular cytokeratin 18 may differentiate simple steatosis from nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 837-844.
61. Roth GA, Kren C, Brunner M, Moser B, Ploder M, Spitter A, et al. Elevated serum levels of epithelial cell apoptosis-specific cytokeratin 18 neoepitope m30 in critically ill patients. *Shock* 2004; 22: 218-220.

62. Demiray M, Ulukaya EE, Arslan M, Gokgoz S, Saraydarağlu O, Ercan I, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer could be predictable by measuring a novel serum apoptosis product, caspase-cleaved cytokeratin 18: A prospective pilot study. *Cancer Investigation* 2006; 24: 669-676.
63. Kramer G, Shwarz S, Hagg M, Havelka A.M, Linder S. Docetaxel induces apoptosis in hormone refractory prostate carcinomas during multiple treatment cycles. *Br J Cancer* 2006; 94: 1592 –1598.
64. Munakata S, Enomoto T, Tsujimoto M, Otsuki Y, Miva H, Kano H, Aozasa K. Expression of Fas ligand and other apoptosis-related genes and their prognostic significance in epithelial ovarian neoplasms. *Br J Cancer* 2000; 82: 1446-1452.
65. Ohishi Y, Kaneki E, Tamiye S, Oda Y, Hirakawa T, Miyamoto S, Kaku T, Nakano H, Tsuneyoshi M. Role of immunohistochemical expression of Ki-67 in ovarian carcinoma. In Hayat MA (editor): *Handbook of Immunohistochemistry and in situ hybridization of human carcinomas*. Elsevier Academic Pres., 2006; 7: 363-370.
66. Röhlke P, Milde-Langosch K, Weyland C, Pichlmeier U, Jonat W, Löning T. P53 is a persistent and predictive marker in advanced ovarian carcinomas: multivariate analysis including comparison with Ki-67 immunoreactivity. *J Cancer Res Oncol* 1997; 123: 496-501.
67. Viale G, Maisonneuve P, Bonoldi E, Di Bacco A, Bevilacqua P, Panizzoni, et al. The combined evaluation of p53 accumulation and of Ki-67 (MIB1) labelling index provides independent information on overall survival of ovarian carcinoma patients. *Ann of Oncol* 1997; 8: 469-476.
68. Terlikowski S, Sulkowski S, Lenczewski A, Musiatowicz B, Kulikowski M. Study of borderline and invasive mucinous ovarian tumors using Ki-67 (MIB 1) antibodies and nucleolar organizer region (NOR) staining. *Arc Gynecol Obstet* 1999; 263: 29-33.
69. Huettnner PC, Weinberg DS, Lage JM. Assessment of proliferative activity in ovarian neoplasms by flow and static cytometry correlation with prognostic features. *Am J Pathology* 1992; 141: 699-796
70. Casey RC, Oegeme Jr TR, Skubitz KM, Pambuccian SE, Grindle SM, Skubitz APN. Cell membrane glycosylation mediates the adhesion, migration, and invasion of ovarian carcinoma cells. *Clin Exp Metastasis* 2003; 20: 143-152

6. ÖZGEÇMİŞ

1978 Yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 1995 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım ve 2001 yılında mezun oldum. Pratisyen hekim olarak Elazığ İzzetpaşa Sağlık Ocağında 4 yıl görev yaptıktan sonra Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak 2005 yılı Aralık ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen eğitime devam etmekteyim. Evliyim ve bir çocuk annesiyim.