

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

**ENDOMETRİYUM ve OVER YÜKSEK DERECELİ
SERÖZ ADENOKARSİNOMLARINDA
p16, p53 ve Ki-67 (MIB-1) DIŞAVURUMLARININ
AYIRICI TANI ve PROGNOTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berrin ÇAYLAK

ANKARA-2009



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

**ENDOMETRİYUM ve OVER YÜKSEK DERECELİ
SERÖZ ADENOKARSİNOMLARINDA
p16, p53 ve Ki-67 (MIB-1) DIŞAVURUMLARININ
AYIRICI TANI ve PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berrin ÇAYLAK

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. A. Nihan HABERAL REYHAN

ANKARA-2009

10.03.2009 tarih ve KA09/85 sayı

Bu tez çalışması Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Başkent Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nı kazandığımda sonucu yakınlarım ve arkadaşlarımla paylaştıkça, başta hepimizin hocası Prof. Dr. Mehmet HABERAL olmak üzere Başkent Üniversitesi ve Patoloji Anabilim Dalı hakkında son derece güzel bilgiler edindim. Gittikçe artan bir hevesle bu ortamda olmak istediğime karar verdim.

Öncelikle, yıllarca yorulmak bilmeden çalışıp bu hastaneyi ve çalışma ortamını hazırlayan, kendini işine adanmış bir bilim adamı olan Prof. Dr. Mehmet HABERAL'a bize bu imkanları sunduğu için teşekkür ederim.

Başkent Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'ndaki görevime başladıktan sonra buranın sadece bir iş yeri değil aynı zamanda ikinci ailemiz olduğunu fark ettim. Bölümümüzün bu sıcak ortamını yaratan, öğrendiğim ne varsa sadece O'nlara borçlu olduğum, mikroskop başında vaka bakarken her zaman sesleri kulaklarımda çınlayacak olan başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Beyhan DEMİRHAN hocam olmak üzere, diğer hocalarım Prof. Dr. Bülent CELASUN'a, Prof. Dr. Banu BİLEZİKÇİ'ye, Prof. Dr. Handan ÖZDEMİR'e, Doç. Dr. Özlem ÖZEN'e, Yrd. Doç. Dr. Ünser ARIKAN'a ve Yrd. Doç. Dr. Nihan HABERAL REYHAN'a bana kazandırdıkları medikal ve paramedikal tüm bilgiler için çok teşekkür ederim.

Zaman zaman vaka danışmak üzere yanına gittiğimde beni her zaman güler yüzle karşılayan ve kendisinden çok şey öğrendiğim Prof. Dr. Ömer GÜNHAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Her moralim bozulduğunda yanına koştuğum, moralimi düzeltecek bir şeyi mutlaka bulan, tez çalışmamda vaktini ve bilgilerini sınırsızca benimle paylaşan sevgili tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Nihan HABERAL REYHAN'a sabrı için ayrıca teşekkür ederim.

Tez çalışmamın istatistik analizini yapan Sn. Aydan ÖZDEMİR'e teşekkür ederim.

Son dört yıldır vaktimizin çoğunu birlikte geçirdiğimiz, çalışma saatlerindeki yoldaşım ve en büyük desteğim, en sıkıldığım anlarda gözlerimin aradığı dostum Dr. Gülnur GÜVEN, iyi ki vardın, her şey için teşekkürler.

Uzun süre birlikte çalıştığımız, kendilerinden çok şey öğrendiğim asistan arkadaşlarım Dr. Dinç SÜREN, Dr. Serap TORU, Dr. Aydan KILIÇ, Dr. Aysel ÇOLAK, Dr. Alper KOÇBIYIK ve Dr. Müge ÜNLÜKAPLAN, sizlerle tanışmak çok özeldi. Paylaşımlarınız için teşekkür ederim.

Aramıza son anlarda katılıp yüzümüzü güldüren, keşke daha önce tanışsaydık diye düşünmekten kendimi alamadığım asistan arkadaşlarım Dr. Alev OK ATILGAN ve Dr. Kadriye AYGÜN, iyi ki geldiniz de tanıştık.

İyi ve kötü gün ve gecelerde, laboratuvarında birlikte çalışıp birlikte gülmeye eğlendiğimiz Halil ÖZCAN, Büşra OKURSOY, Leyla BAŞKAN, Gürkan GÜMÜŞOĞLU'na yardımları ve paylaşımları için çok teşekkürler.

İlk geldiğim günden beri pek çok şeyi O'nlardan öğrendiğim, her zaman işlerini titizlikle yapan, iş arkadaşından çok arkadaşım olan Ayten ŞAHİN, Sema BEHLÜLGİL ve Ümit YILMAZ'a arkadaşlıkları için teşekkürlerimi sunarım.

Her sabah ilk karşılaştığım yüzlerden biri olan ve her zaman güler yüzle çalışan Sultan DEĞİRMENCİ ve Mustafa AKDEMİR'e yardımları için teşekkür ederim.

Doğduğum günden beri beni sarıp sarmalayan, gözümde düşen tek damla yaşa bile dayanamayan, her başım sıkıştığında yanlarına koştüğüm, hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim ANNEM ve BABAM, bu dünyada neye sahipsem hepsinin sebebi sizsiniz. Bana duyduğunuz sevgi ve güven için teşekkürler. Ömrüm boyunca size layık olmaya çalıştım ve çalışacağım.

Uzaktan da olsa desteklerini hissettiğim, kardeş olmanın sıcaklığını ve güvenini her zaman hissettiren ablam Belkıs ile kardeşlerim Bengü ve Esra, her zaman yanımda olacağınızı bilmenin mutluluğunu yaşattığınız için teşekkürler.

Doğumundan beri en büyük neşe kaynağım olan benim bir tanecik prensesim Zeynebim, beni her Ankara'ya gönderdiğinde arkamdan döktüğün gözyaşlarını asla unutmayacağım. Hayatımdaki varlığın ve son dört yıldır gösterdiğin sabrın için teşekkürler.

Ve ailemize en son katılan, şimdiden ikinci bir neşe kaynağım olan minik yeğenim Alkım'a bize yaptığı sürpriz için teşekkür ederim.

ÖZET

Over karsinomları; jinekolojik malignensiler arasında en yüksek mortaliteye sahiptir. Over seröz adenokarsinomlar (OSA) over tümörlerinin %30'unu oluşturmakta olup çoğunluğu yüksek derecelidir. Endometriyal seröz adenokarsinomlar (ESA) ise; endometriyal karsinomlarının %5-10'unu oluşturur. Endometriyoid karsinomla karşılaştırıldığında daha yaşlı popülasyonda görülür ve daha agresif seyirlidir.

OSA ile ESA'lar erken metastaz ve yaygın invazyon gösteren tümörlerdir. Çoğu vakada tanı sırasında hem overler hem de endometriyumda tümör vardır. Morfolojik olarak da benzer olan bu tümörler farklı biyolojik davranışa sahiptir. Bu nedenlerden dolayı bu iki tümörün ayırıcı tanısı çok önemlidir.

Benzer morfolojiye sahip bu iki tümörün ayırıcı tanısı ile ilgili literatür çalışmaları çoğunlukla WT1, Her-2/neu gibi belirteçleri içermekte olup p16 ve p53 belirteçleri ile ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan en kapsamlı olanında; OSA tanısı almış 10 vaka ile ESA tanısı almış 11 vaka kullanılmıştır. Ancak ESA tanısı alan 11 vakanın 6 tanesi mikst tümör iken sadece 5 tanesi pür seröz adenokarsinomdur. Endometriyal tümörler ile ilgili bazı çalışmalarda Ki-67 (MIB-1) proliferasyon indeksinin p16 ve p53 dışavurumları ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Benzer morfolojiye sahip OSA ile ESA arasındaki ayırıcı tanı için p16, p53, Ki-67 (MIB-1) dışavurum paternlerinin değerini ve bu belirteçlerin her iki lokalizasyondaki tümörler için prognostik parametreler ile ilişkisini incelemek için yapılan bu çalışmada ESA olgularının hepsinin pür seröz adenokarsinom olması nedeniyle az sayıda vaka ile yapılan seyrek çalışmanın bulunduğu literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Klinik veriler ve immunohistokimyasal inceleme sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde p16 ve p53 dışavurumları OSA ve ESA ayırıcı tanısı için anlamlı olmamakla beraber her iki lokalizasyondaki tümörlerin kötü prognostik faktör içerenlerinde p16 belirteci ile boyanma yüzdelerinin p53 antikoru ile boyanma yüzdelerinden yüksek olduğu saptanmıştır. OSA ve ESA'larda Ki-67 belirteci ile yapılan incelemelerde her iki lokalizasyondaki tümörlerin Ki-67 proliferasyon indeksinin anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür.

Sonuç olarak; OSA ve ESA olgularında p16, p53 ve Ki-67 ile yapılacak immünohistokimyasal çalışmanın ayırıcı tanı için faydalı olmadığı, ancak özellikle p16 belirteci boyanma yüzdesinin kötü prognozun bir göstergesi olabileceği dikkati çekmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

| | |
|---|------------|
| ÖNSÖZ | i |
| ÖZET | iii |
| İÇİNDEKİLER | iv |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Overin Anatomisi | 3 |
| 2.2. Over Tümörleri Etyolojisi ve Epidemiyolojisi | 3 |
| 2.3. Over Tümörlerinin Sınıflandırılması | 5 |
| 2.4. Over Yüzey Epitelyal-Stromal Tümörleri..... | 6 |
| 2.5. Over Tümörlerinin TNM ve FIGO Klasifikasyonu | 7 |
| 2.6. Over Seröz Tümörleri | 9 |
| 2.7. Over Kanserlerinde Prognostik Parametreler | 14 |
| 2.8. Uterusun Anatomisi | 14 |
| 2.9. Endometriyum Tümörleri Etyolojisi ve Epidemiyolojisi | 15 |
| 2.10. Endometriyal Tümörlerin Sınıflandırılması | 18 |
| 2.11. Endometriyal Tümörlerde Evreleme ve Derecelendirme..... | 19 |
| 2.12. Endometriyal Kanserlerin Prognostik Parametreleri | 20 |
| 2.13. Endometriyal Seröz Adenokarsinom | 21 |
| 2.14. Normal Hücre Siklusu | 24 |
| 2.15. P16 (INK4a) Proteini | 27 |
| 2.16. P53 Geni..... | 28 |
| 2.17. Ki-67 (MIB-1) Proteini | 28 |

| | |
|---|----|
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM..... | 30 |
| 3.1. Olguların Genel Özellikleri | 30 |
| 3.2. İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi ve Değerlendirilmesi | 30 |
| 3.3. İstatistiksel Değerlendirme | 36 |
| 4. BULGULAR..... | 37 |
| 4.1. Klinik bulgular..... | 37 |
| 4.2. P16, P53, Ki-67 İmmunohistokimyasal İnceleme Sonuçları ve Prognostik Parametreler ile ilişkileri..... | 39 |
| 5. TARTIŞMA..... | 45 |
| 6. KAYNAKLAR | 49 |

GİRİŞ ve AMAÇ

Over karsinomları; jinekolojik malignensiler arasında en yüksek mortaliteye sahiptir. Seröz adenokarsinomlar over tümörlerinin %30'unu oluşturmakta olup düşük ve yüksek dereceli olmak üzere iki grupta sınıflandırılır. Bu iki grup klinik, patolojik görünüm ve patogenezi açısından farklılıklar göstermektedir. Over seröz adenokarsinomları (OSA)'nın çoğunluğu yüksek derecelidir (1,2).

Endometriyal seröz adenokarsinomlar (ESA) ise; endometriyal karsinomlarının %5-10'unu oluşturur. Endometriyoid adenokarsinomla karşılaştırıldığında daha yaşlı popülasyonda görülür ve daha agresif seyirlidir. Ekstrauterin yayılım, miyometriyuma ve lenfatiklere invazyon diğer endometriyum kanserlerine oranla daha yaygındır (3-6).

OSA ile ESA'lar erken metastaz ve yaygın invazyon gösteren tümörlerdir. Bu nedenle çoğu vakada tanı sırasında hem overler hem de endometriyumda tümör vardır. Morfolojik olarak da benzer olan bu tümörler farklı biyolojik davranışa sahip olup kemoterapiye verdikleri yanıtlar da farklıdır. Tüm bu nedenlerden dolayı bu iki tümörün ayırıcı tanısı çok önemlidir (1-6).

OSA ile ESA'nın her ikisinde de p16 ve p53 dışavurum oranları yüksektir. Benzer morfolojiye sahip bu iki tümörün ayırıcı tanısı ile ilgili literatür çalışmaları çoğunlukla WT1, Her-2/neu gibi belirteçleri içermekte olup p16 ve p53 belirteçleri ile ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında p16 ve p53 dışavurum oranlarının OSA'lara kıyasla ESA'larda daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca endometriyal tümörler ile ilgili bazı çalışmalarda Ki-67 (MIB-1) proliferasyon indeksinin p16 ve p53 dışavurumları ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (7-10). Bu çalışmalardan en kapsamlı olanında; OSA tanısı almış 10 olgu ile ESA tanısı almış 11 olgu incelenmiştir. Ancak ESA tanısı alan 11 vakanın 6 tanesi mikst tümör iken sadece 5 tanesi pür seröz adenokarsinomdur (11).

Bu çalışmada amacımız benzer morfolojiye sahip ESA ile OSA'da her iki lokalizasyonda tümör varlığında, primer odağın saptanmasında p16 ve p53 dışavurum paternleri yanısıra Ki-67 (MIB-1) proliferasyon indeksinin değerini araştırmaktır. Ayrıca her iki lokalizasyondaki tümörler için yukarıda belirtilen belirteçler ile prognostik parametrelerin ilişkisini incelemek ve literatürdeki az sayıda vaka ile yapılan seyrek çalışmaya katkıda bulunmak hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

2.1. Overlerin Anatomisi

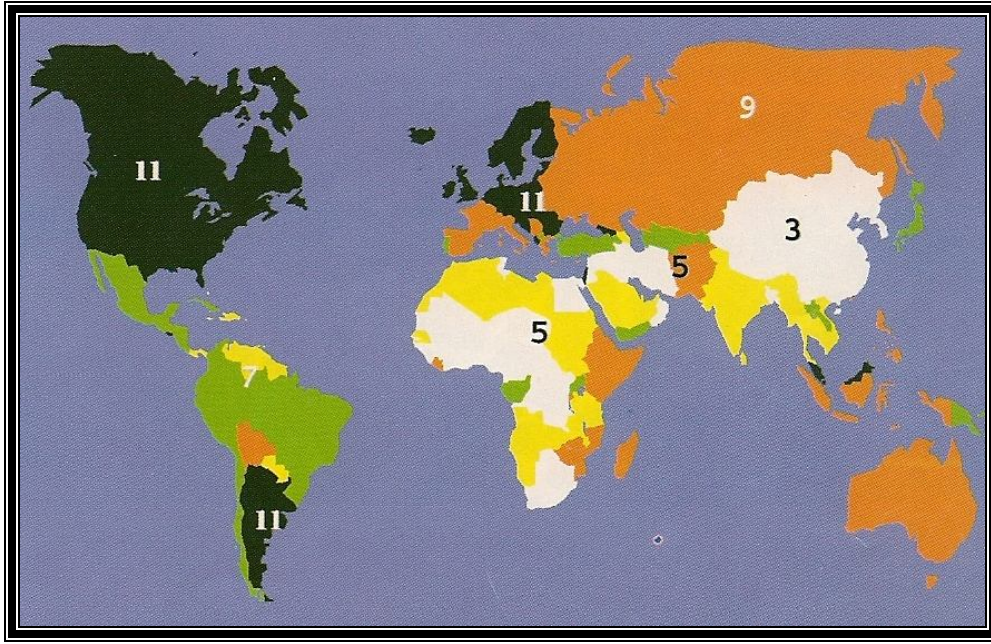
Overler, uterusun her iki tarafında uzanan ve lateral pelvik duvarı kapatan çift taraflı organlardır. Broad ligament arkasında ve rektumun önünde yer alırlar. Overin kendisi peritonla sarılı değildir fakat direkt olarak peritoneal kaviteye uzanır. Ortalama 2.5-5 cm uzunluk, 1.5-3 cm genişlik ve 0.7-1.5 cm kalınlık gösterirler, yaklaşık 4-8 gr ağırlığındadır. İç yüzünün üst kısmı tuba uterinaların fimbriaları ile örtülüdür olup kalan kısmı ince bağırsak kıvrımları ile komşudur. Ön kenarına mezoovaryum tutunur. Damarlar, sinirler ve lenfatikler organa hilus denilen bu alandan girer. Arka kenarı “excavatio rectouterina” ya bakar, üst ucuna “ligamentum suspensorium ovarii” tutunur. Bu ligamentin içinden “arteria” ve “vena ovarica” ile “plexus ovaricus” geçer. Alt ucuna “ligamentum ovarii proprium” tutunur. Overin arterleri aortanın dalları olup infundibulopelvik ligament ve mezoovaryal sınır boyunca seyrederek ve uterin arterin ovaryan kolları ile anastomozlaşır. Yaklaşık 10 arteriyel dal over hilusuna penetre olur. İntraovaryan venler arterlere eşlik eder.

Overin içindeki venler hilustaki ağa direne olur sonra mezoovaryumu çaprazlar ve infundibulopelvik ligament boyunca yol alır. Overin venleri ayrıca uterin venlerin kolları ile de anastomozlaşır. Sol ovaryan ven sol renal vene, sağ ovaryan ven ise vena cava inferiora direne olur. Overin major lenfatik drenajı paraaortik nodlara olur. Bununla birlikte aksesuar kanallar subovaryan pleksusu atlayıp, broad ligamentini geçerek internal iliak, eksternal iliak ve interaortik lenf nodlarına veya bazı kadınlarda round ligament yolu ile iliak ve inguinal lenf nodlarına direne olur (12).

2.2. Over Tümörleri Etyolojisi ve Epidemiyolojisi

Over tümörleri kadınlarda sık görülen neoplazmlardır. Kadın genital sistem kanserlerinin %30'unu oluşturur. Güneydoğu Asya ve Afrika gibi az gelişmiş ülkelerde endometriyum ve serviks kanserlerinden sonra üçüncü sırada iken sosyoekonomik olarak gelişmiş ülkelerde (Amerika, Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda vb.) daha yüksek oranda görülür

(Resim 2.1). Birleşik devletleri'nde kadınlarda en sık görülen 6. kanserdir. Kadınlarda görülen kanserlerin %6'sını oluşturur. Over kanserlerinde erken tanı oranı düşük olduğundan görülme sıklığı ile orantısız bir kanser ölüm riskine sahiptir (1). Kadın genital sistem kanserlerine bağlı ölümlerin yaklaşık yarısını oluşturur. Bu tümörlerin %20'si benign olup en sık 20-45 yaş arası genç kadınlarda görülürken malign tümörler 40-65 yaş arasındaki kadınlarda sıktır (2).



Resim 2.1. Over kanserlerinin dünyadaki insidans oranları.
*Rakamlar % değerlerini göstermektedir.

Over kanserleri için risk faktörleri diğer genital tümörlere oranla daha belirsiz olsa da nulliparite, aile öyküsü ve kalıtsal mutasyonlar tümör gelişimine neden olur (2). Son yıllardaki epidemiyolojik çalışmalarda; gebelik, oral kontraseptif kullanımı, emzirme ve erken menapoz gibi nedenlerle ovülasyon sayısının azalmasının over kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (1). Postmenapozal kadınlarda 10 yıldan fazla uzun süreli östrojen replasman tedavisi ise riski arttırmaktadır (1). Erken menarş, geç menapoz, gonadal disgenез, endometriyozis de risk faktörleri arasındadır (2).

Genetik faktörler incelendiğinde; 70 yaşın altında over kanseri olan kadınların %5'inde BRCA1 mutasyonu görülmüştür. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları olan kadınlarda 70 yaşına kadar over kanserine yakalanma riski %20-60'dır. Bu kanserlerin büyük kısmı seröz

kistadenokarsinomlardır. Ayrıca over kanser hastalarının %30'unda kötü prognozla ilişkili olan HER2/neu (ERB-B2) onkogeni ekspresyonu yüksek düzeydedir. Over kanserlerinin %50'sinde p53 tümör baskılayıcı gen mutasyonları görülür (2).

Over kanserli kadınlarda prognoz kötüdür. Avrupa'da 5 yıllık yaşam oranı ortalama %32'dir (1).

2.3. Over Tümörlerinin Sınıflandırılması

Over tümörleri "World Health Organization" (WHO) 2003 sınıflamasına göre; over yüzey epitelyal-stromal tümörleri, seks kord stromal tümörler, germ hücreli tümörler, germ hücreli ve seks kord-stromal tümörler, rete ovarii tümörleri, lenfoid ve hematopoetik tümörler, tümör benzeri lezyonlar ve diğer tümörler ana başlıkları altında toplanır.

Overin yüzey epitelyal-stromal tümörleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir (1).

Tablo 2.1. Overin Yüzey Epitelyal-Stromal Tümörleri

Seröz Tümörler

| | |
|-------------------|---|
| Malign | — Adenokarsinom — Yüzey papiller adenokarsinomu — Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom) |
| Borderline | — Papiller kistik tümör — Yüzey papiller tümörü — Adenofibrom, kistadenofibrom |
| Benign | — Kistadenom — Papiller kistadenom — Yüzey papillomu — Adenofibrom ve kistadenofibrom |

Müsinöz tümörler

| | |
|-------------------|--|
| Malign | — Adenokarsinom — Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom) |
| Borderline | — İntestinal tip — Endoservikal benzeri |
| Benign | — Kistadenom — Adenofibrom ve kistadenofibrom |

Mural nodüller içeren müsinöz kistik tümör

Psödomiksoma peritonei ile birlikte müsinöz kistik tümör

Skvamöz farklılaşma gösteren varyantları da içeren endometrioid tümörler

- Malign** — Adenokarsinom-spesifiye edilemeyen
— Adenokarsinofibrom (malign adeno fibrom)
— Malign müllerian mikst tümör (karsinosarkom)
— Adenosarkom
— Endometrioid stromal sarkom (düşük dereceli)
— İndifferansiye over sarkomu
- Borderline** — Kistik tümör
— Adenofibrom, kistadenofibrom
- Benign** — Kistadenom
— Adenofibrom, kistadenofibrom

Berrak hücreli tümörler

- Malign** — Adenokarsinom
— Adenokarsinofibrom (malign adeno fibrom)
- Borderline** — Kistik tümör
— Adenofibrom, kistadenofibrom
- Benign** — Kistadenom
— Adenofibrom, kistadenofibrom

Transizyonel hücreli tümörler

- Malign** — Transizyonel hücreli karsinom (non-Brenner tip)
— Malign Brenner tümörü
- Borderline** — Borderline Brenner tümörü
— Prolifere varyant
- Benign** — Brenner tümörü
— Metaplastik tip

Skvamöz hücreli tümörler

- Skvamöz hücreli karsinom
— Epidermoid kist

Mikst epitelyal tümörler

- Malign
— Borderline
— Benign

İndifferansiye ve klasifiye edilemeyen tümörler

- İndifferansiye karsinom
— Adenokarsinom-spesifiye edilemeyen

2.4. Overin Yüzey Epitelyal-Stromal Tümörleri

Bu grup tümörler overin en yaygın tümörleridir. Histolojik olarak bir veya daha fazla farklı tipte epitel ile değişen miktarda stroma içerirler (1). Bu tümörler için erken tanı yönteminin olmaması nedeni ile jinekolojik kanserler içinde en önemli ölüm nedenidir (5). Son yıllarda yapılan çalışmalarda; bu tümörlerde c-erb-B2, c-myc ve p53 gibi birçok gen değişimi tanımlanmıştır (8).

Yüzey epitelyal-stromal tümörler tüm over neoplazmalarının %30'unu oluşturur. Bu tümörlerin %60'ı benign, %10'u borderline ve %30'u maligndir. Borderline ve malign tümörler over kanserlerinin %40-45'ini oluştururlar (8). Yüksek parite ve oral kontraseptif kullanımı koruyucu faktörler iken postmenapozal kadınlarda 10 yıl veya daha fazla süreli yüksek dozda östrojen replasman tedavisi over kanser riskini arttırmaktadır. Batı stili yaşam, özellikle obezite artmış risk ile ilişkilidir (1).

Erken tanı için uyarı veren semptomlar ve tanısal bir testin olmaması nedeniyle hastaların %70'i ileri evrede tanı alır. Ultrasonografide solid ya da kistik lezyonların varlığı saptanabilse de ultrasonografi, manyetik rezonans veya bilgisayarlı tomografi tetkikleri ile benign-borderline ve malign tümörlerin ayırımı mümkün değildir. Cerrahi eksplorasyon evrelemede standart yaklaşımdır (1).

Overin yüzey epitelyal-stromal tümörlerinin orijini overi saran mezotelyal yüzey hücreleri ve/veya bu yüzeyin yüzeyel over korteksine invajinasyonu ile oluşan inklüzyon kistleridir (1).

Genetik olarak BRCA1 gen mutasyonu (17. kromozomun uzun kolunda lokalize) ve BRCA2 gen mutasyonu (13. kromozomun uzun kolunda lokalize), Lynch tip II sendromu ve Hereditör Nonpolipozis Kolon Kanseri olan hastalarda overin yüzey epitelyal-stromal tümörlerine yatkınlık vardır (1,5).

Over kanserli hastaların yaklaşık %70-75'inde tanı anında pelvis dışına yayılım vardır. Over kanserlerinin yayılımı lokal büyüme, intraabdominal ve/veya lenfatik yol ile olur. Kan dolaşımı ile yayılım nadirdir (1).

2.5. Over Tümörlerinin TNM ve FIGO Klasifikasyonu

Bugün uluslararası kullanılan evreleme sistemi "International Federation of Gynecology and Obstetrics" (FIGO) sistemidir. pTNM sistemi ise postoperatif patolojik evrelemedir (1) (Tablo 2.2).

TABLO 2.2. Over Tümörlerinin TNM ve FIGO Klasifikasyonu**T-Primer Tümör**

| TNM | FIGO | |
|----------------|-------------|--|
| TX | | Primer tümör değerlendirilememiştir. |
| T0 | | Primer tümöre ait bulgu yoktur. |
| T1 | I | Tümör overlere sınırlıdır. |
| T1a | IA | Tümör bir overe sınırlı olup over kapsülü intakt, over yüzeyinde tümör yok, asit ya da batın yıkama sıvısında malign hücre yoktur. |
| T1b | IB | Tümör her iki overe sınırlı olup over kapsülü intakt, over yüzeyinde tümör yok, batın yıkama sıvısında malign hücre yoktur. |
| T1c | IC | Tümör bir ya da her iki overe sınırlıdır. Kapsül rüptürü, over yüzeyinde tümör, asit ya da batın yıkama sıvısında malign hücrelerden herhangi birinin varlığı. |
| T2 | II | Tümör bir ya da her iki overdedir. Pelvik yayılım mevcuttur. |
| T2a | IIA | Uterus ve/veya tubada tümör yayılımı ve/veya tümör implantı. Asit sıvısında ya da batın yıkama sıvısında malign hücre yoktur. |
| T2b | IIB | Diğer pelvik dokulara yayılım, asit veya batın yıkama sıvısında malign hücre yoktur. |
| T2c | IIC | Pelvik yayılım (2a veya 2b) ve asit veya batın yıkama sıvısında malign hücre varlığı. |
| T3 ve/veya N1 | III | Tümör bir ya da her iki overdedir ve pelvis dışında intraperitoneal metastazlar mevcuttur ve/veya bölgesel lenf nodları tutulmuştur. Karaciğer metastazı T3/stage III olarak kabul edilir. |
| T3a | IIIA | Mikroskopik olarak periton metastazının varlığı. |
| T3b | IIB | Makroskopik olarak 2 cm'den küçük periton metastazının varlığı. |
| T3c ve/veya N1 | IIC | Makroskopik olarak 2 cm'den büyük periton metastazının varlığı ve/veya bölgesel lenf metastazı. |
| nodu | IV | Uzak metastaz mevcuttur (peritoneal metastaz kabul edilmez), Karaciğer parankim metastazı M1/Evre IV, pozitif plevral effüzyon M1/Evre IV kabul edilir. |

N-Bölgesel lenf Nodları

| | |
|----|---|
| NX | Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte |
| N0 | Bölgesel lenf nodu metastazı yok |
| N1 | Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut |

M-Uzak metastaz

| | |
|----|-------------------------------------|
| MX | Uzak metastaz değerlendirilememekte |
| M0 | Uzak metastaz yok |
| M1 | Uzak metastaz mevcut |

EVRE GRUPLARI

| | | | |
|-----------|----------------|----------------|----|
| Evre IA | T1a | N0 | M0 |
| Evre IB | T1b | N0 | M0 |
| Evre IC | T1a | N0 | M0 |
| Evre IIA | T2a | N0 | M0 |
| Evre IIB | T2b | N0 | M0 |
| Evre IIC | T2c | N0 | M0 |
| Evre IIIA | T3a | N0 | M0 |
| Evre IIIB | T3b | N0 | M0 |
| Evre IIIC | T3c | N0 | M0 |
| | Herhangi bir T | N1 | M0 |
| Evre IV | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1 |

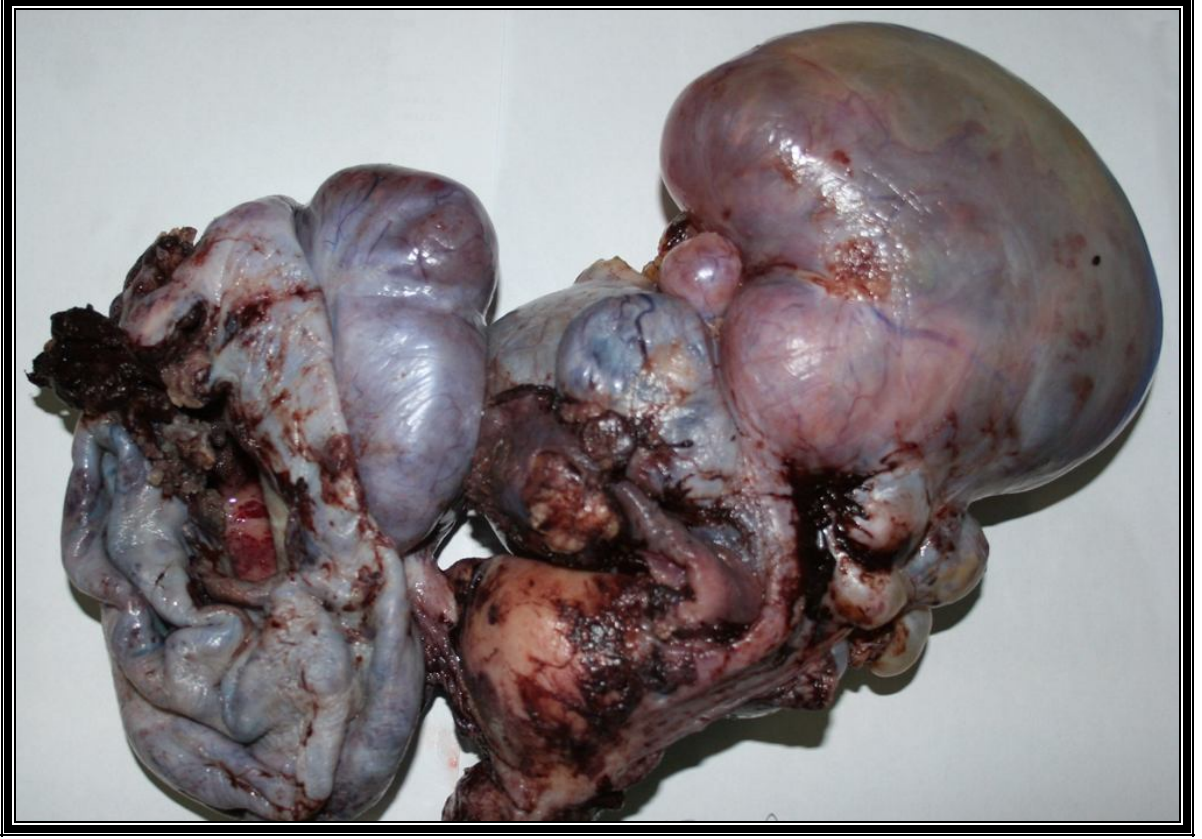
2.6. Over Seröz Tümörleri

Seröz tümörler sık görülen kistik neoplazmlardır. Kistin içi berrak, seröz nitelikte sıvı ile dolu olup uzun, kolumnar, silyalı epitel ile döşelidir. Bu hücre tipi karakteristik olarak tuba epiteline benzer (1). Tüm over tümörlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur. Seröz kistadenokarsinomlar tüm over tümörlerinin %40'ını oluşturur ve en sık görülen malign over tümörleridir (2). Seröz tümörlerin yaklaşık %30-50'si bilateral olup yaklaşık %30'unda psammom cisimler vardır (5).

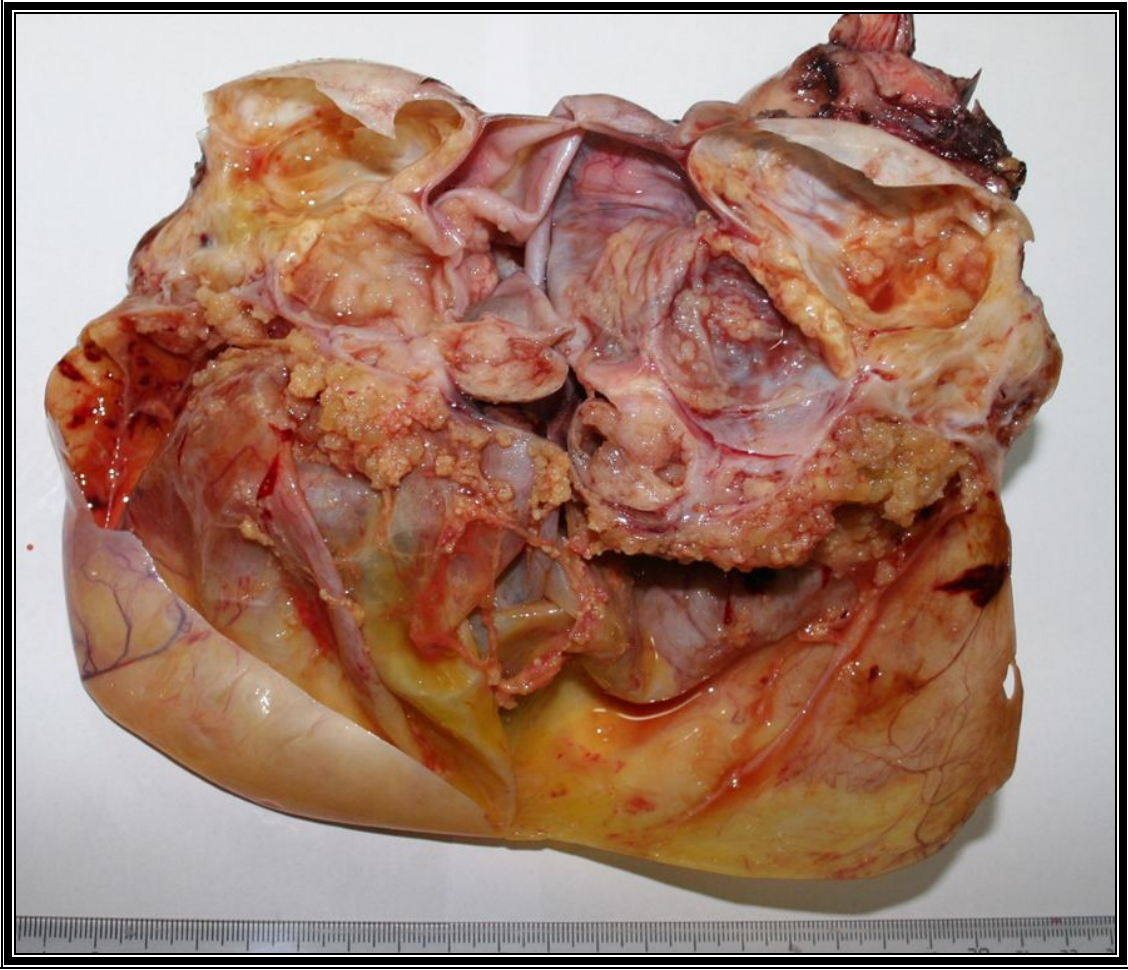
2.6.1. Overin Seröz Adenokarsinomları (OSA)

Seröz adenokarsinomlar (SA) overin invaziv epitelyal tümörlerindedir. Tanı anında vakaların sadece 1/3'ü evre I'dir. İyi diferansiye olanları tuba epiteline benzer görünümde hücre gruplarından oluşur. Az diferansiye tümörlerde ise şiddetli nükleer atipi içeren anaplastik epitelyal hücreler mevcuttur (1). Bu tümörler sıklıkla bilateral (tüm vakaların 2/3'ü), oldukça agresif ve genellikle cerrahi sırasında peritoneal yayılımla birlikte (5). Tüm over kanserlerinin yaklaşık %40'ı seröz adenokarsinom olup en sık görülen malign over tümörüdür (2).

İyi diferansiye tümörler solid ve kistik görünümündedir. Kistik alanlarda ve/veya yüzeye doğru yumuşak papiller yapılar mevcuttur (Resim 2.2 ve Resim 2.3). Papiller yapılar borderline tümörlerden daha yumuşak olma eğilimindedir. İyi diferansiye tümörlerin over dışına yayılımı az diferansiye tümörlere oranla daha nadirdir (1).

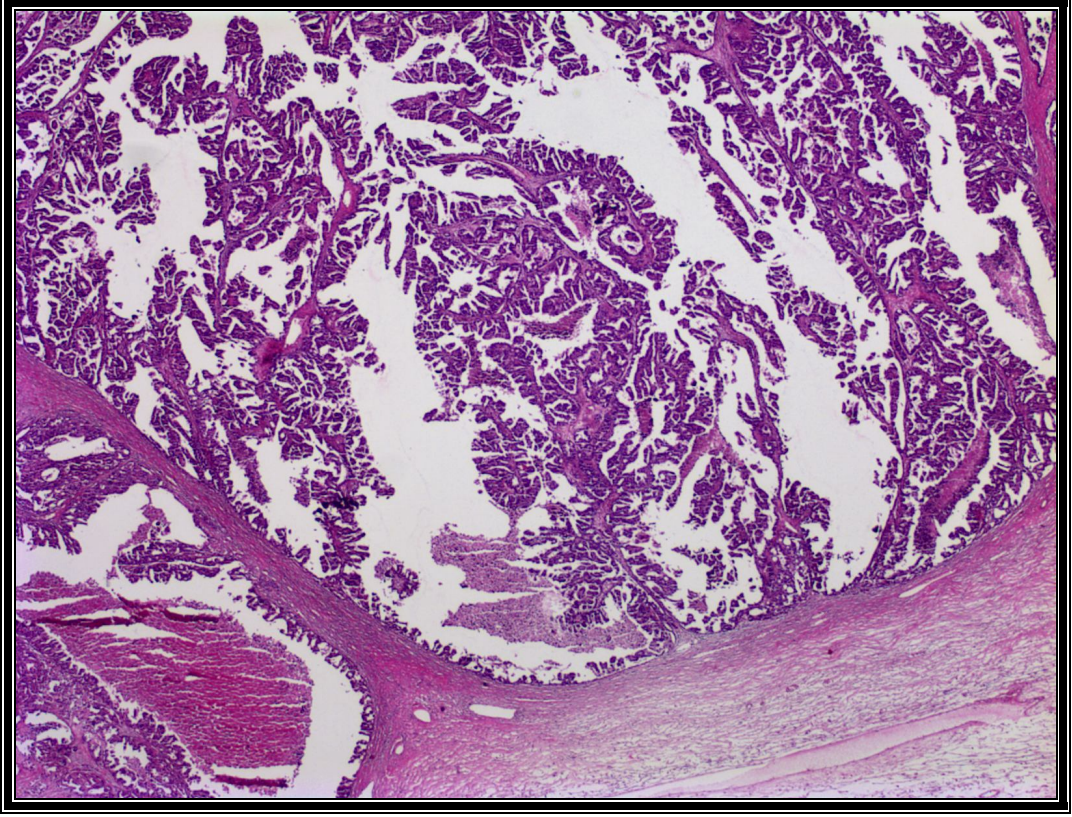


Resim 2.2. Over seröz adenokarsinomu makroskopik görünümü (Olgu 8)

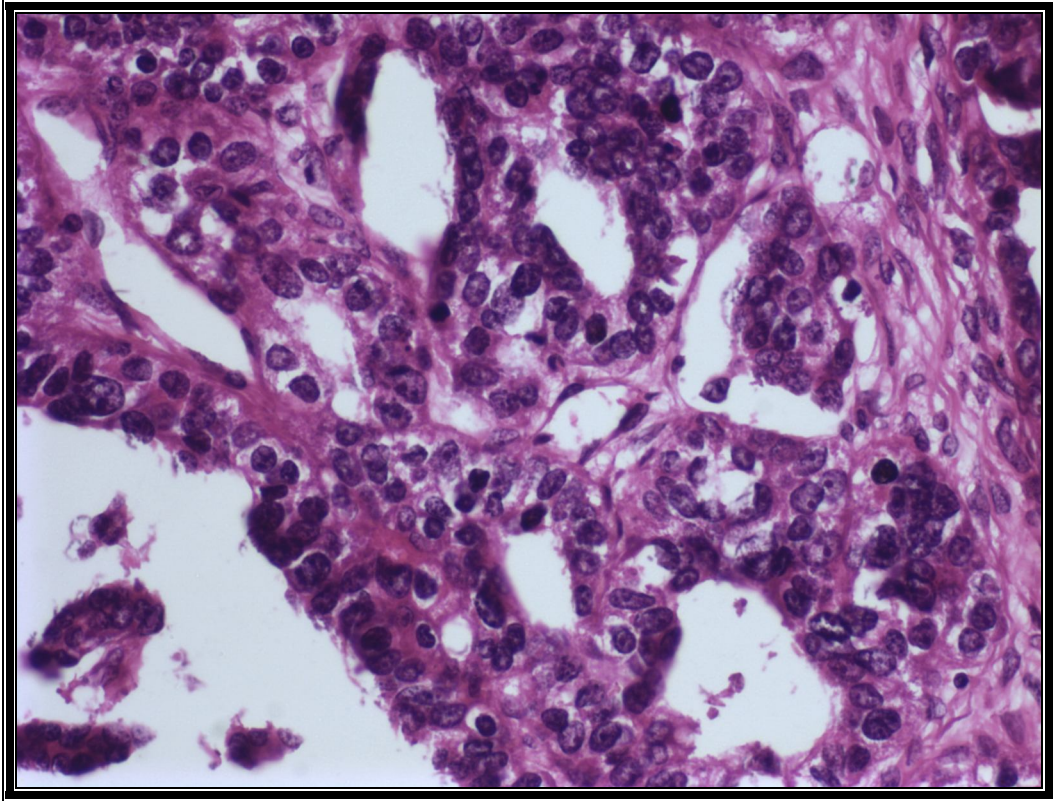


Resim 2.3. Olgu 8'e ait over seröz adenokarsinom makroskopisinin açılmış görünümü

Az differansiye tümörler solid, fragil, multinodüler kitleler olup nekroz ve kanama alanları içerirler (1). Tümör; glandüler, papiller ve solid yapıda olabilir. Glandlar tipik olarak yarık benzeri veya düzensizdir. Papiller yapılar genellikle hiyerarşik büyüme paterni gösterir ve hücreden oldukça zengindir. Az diferansiye tümörlerde solid alanlar genellikle baskındır. Az diferansiye hücre tabakaları ile küçük papiller kümeler mikzoid ya da hyalen stroma ile ayrılır. Değişen sayıda psammom cisimleri bulunabilir. Stroma az miktarda ya da dezmoplastik olabilir (Resim 2.4 ve Resim 2.5).



Resim 2.4. Over seröz adenokarsinom vakasında hiyerarşik papiller büyüme (H&E, x20 HPF)



Resim 2.5. Over seröz adenokarsinom olgusunda nükleer atipi (H&E, x400 HPF)

SA'lar daima sitokeratin 7 pozitif ve sitokeratin 20 negatif olup tipik olarak WT1 nükleer pozitifliği gösterirler. Yüksek grade tümörler büyük oranda p53, p16, Ki-67 (MIB-1), bcl2, HER-2/neu ve c-kit dışavurumu gösterirler (8)

Seröz borderline tümörler ve düşük grade tümörlerde BRAF ve K-ras mutasyonları sık olmasına rağmen yüksek grade tümörlerde (seröz borderline tümörden gelişmediyse) bu mutasyonlar görülmez (8)

Ayrıca EMA, CAM5.2, AE1/AE3, B72.3 ve Leu M1 pozitif olup vakaların %85'inde de CA 125 pozitifdir. Kalretinin ve diğer mezotelyal belirteçler negatiftir (1).

SA'ların patogenezinde baskın görüş over yüzey epitelinin invajinasyonu ya da epitelyal inklüzyonlarından geliştikleri yönündedir (1).

Seröz borderline tümörlerin noninvaziv ve invaziv mikropapiller tipleri sıklıkla K-ras mutasyonu gösterir fakat nadiren p53 mutasyonu mevcuttur. İleri evre SA'larda K-ras mutasyonu çok nadir olup %60'ında p53 mutasyonu gözlenir. Son zamanlarda sadece düşük grade SA'da mutasyonu tespit edilen BRAF geni, K-ras'ın mediatörüdür. BRCA1 mutasyonu olan kadınlarda sıklıkla ovaryan, tubal ve peritoneal seröz karsinom geliştiği saptanmıştır (1).

SA'larda ortalama 5 yıllık sağ kalım yaklaşık %40'dır. Vakaların %85'inde yaygın metastatik hastalık mevcuttur ve bu grupta 5 yıllık sağ kalım oranı %10-20'dir. Hastalık over veya pelvisde sınırlı ise 5 yıllık sağ kalım oranı %80'dir (1)

SA'ın derecelendirilmesinde "Gynecologic Oncology Group" (GOG) kriterleri kullanılırken son yıllarda Malpica ve arkadaşları "two-tier system" ismini verdikleri ikili derecelendirme sistemini önermişlerdir. Bu sisteme göre tümörler; primer olarak nükleer atipi, ikincil olarak da mitoz oranlarına göre düşük dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere iki gruba ayrılır. Düşük dereceli olan grupta hafif-orta derecede nükleer atipi ile 10 BBA'da 12 ya da daha az sayıda mitoz vardır. Yüksek dereceli tümörlerde ise belirgin nükleer atipi ve 10 BBA'da 12'den fazla mitoz görülür (13).

GOG kriterlerine göre derecelendirme Tablo 3'te gösterilmiştir (14).

Tablo 2.3. Over Seröz Adenokarsinomların Derecelendirilmesi

| Grade 1 (iyi diferansiye) | Grade 2 (orta derecede diferansiye) | Grade 3 (az diferansiye) |
|--|---|-------------------------------------|
| Papiller ve glandüler yapılar | Kompleks papiller yapılar ile glandüler yapılar | |
| Solid komponent %5'ten az | Solid alanlar %5-50 | Solid komponent baskın |
| Nükleusta hafif polarite kaybı, stratifikasyon, anizonükleus ve hiperkromazi | Nükleer atipi artmış | Belirgin nükleer pleomorfizm mevcut |

2.7. Over Kanserlerinde Prognostik Parametreler

Özellikle tümör FIGO evresi, cerrahi rezeksiyon sonrası rezidüel tümör volümü ile Ca-125 düzeyi, histopatolojik grade, tanı anındaki yaş ve DNA “ploidy”nin prognozda rol oynadığı kanıtlanmıştır (6,9,10).

2.8. Uterusun Anatomisi

Uterus, pelvis boşluğunda mesane ile rektum arasında bulunan, armut şeklinde, kastan oluşan bir organdır. Abdominal bölümü tuba uterinalar, pelvik bölümü ise vajina ile birleşir. Gebe olmayan erişkin bir kadında uterus; yaklaşık 7.5 cm uzunluğunda, ön bölümünde 5 cm genişliğinde, 2.75 cm kalınlığında olup 30-40 gr ağırlığındadır.

Uterusun duvarı “tunica serosa” (perimetriyum), “tunica muscularis” (miyometriyum) ve “tunica mucoza” tabakası (endometriyum) olmak üzere 3 tabakadan oluşur.

“Tunica serosa” (perimetriyum): Bu tabaka peritondan oluşur. Periton, uterusun ön yüzünün tümünü, arka yüzünün ise bir kısmını örter.

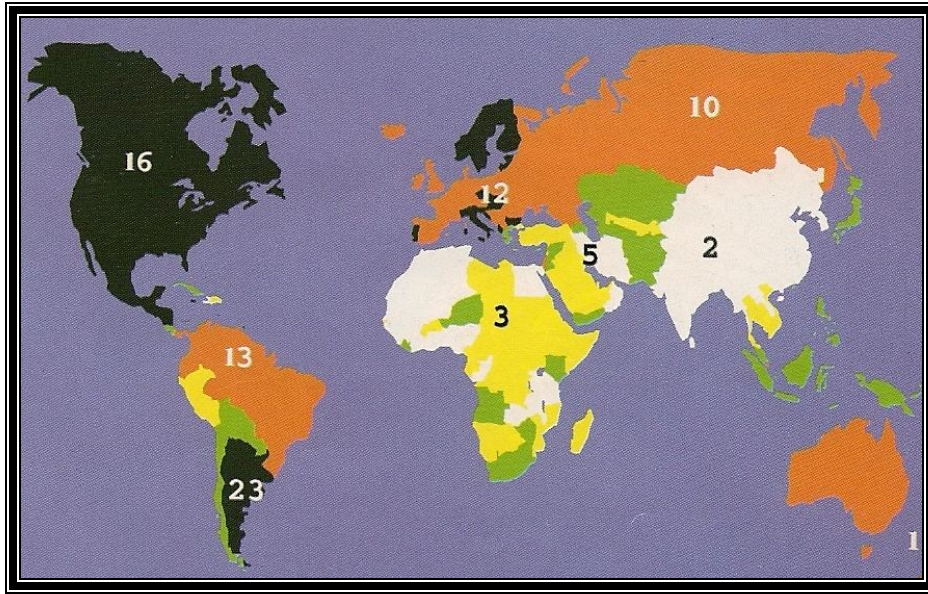
“Tunica muscularis” (miyometriyum): Uterusun büyük kısmını oluşturur. Doğurmamışlarda daha sıkı yapılı ve grimtrak renklidir. Kas tabakası, uterus gövdesi ve

orta hatta daha kalın, tuba uterinaların uterusu bağlandığı yerlerde ise biraz daha incedir. Gebelik sırasında kas dokusu belirgin şekilde gelişir ve kas lifleri genişler.

“Tunica mucosa” (endometriyum): En iteki tabakadır. Ovaryal siklus boyunca çeşitli evrelerden geçer. Embriyonun yerleştiği tabaka olup embriyonun beslenmesini sağlayan bol miktarda kan damarı içerir (1).

2. 9. Endometriyal Tümörlerin Etyolojisi ve Epidemiyolojisi

Endometriyal karsinom olguları özellikle 1950’den sonra dünyada belirgin bir artış göstermiştir. Amerikan Kanser Derneği 2003 yılında ABD’de 40.100 yeni endometriyal kanser olgusu olduğunu bildirmiştir. Yapılan çalışmalarda her yıl yaklaşık 6800 kadının bu kanserden öldüğü saptanmıştır. Yaklaşık olarak insidansı 100.000’de 80 civarındadır (Resim 2.6). Endometriyal kanser kadınlarda meme, bağırsak ve akciğer kanserinden sonra dördüncü en sık görülen tümördür. Genel olarak bakıldığında kadınlarn yaşamları boyunca % 2-3’nde endometriyal kanser gelişecektir. Endometriyal kanserlerin %95’i 40 yaşım üzerinde kadınlarda görülür. Olguların %75’i postmenopozal, %25’i ise premenopozal dönemdedir. Ortalama görülme yaşı 61’dir. Hastalığın erken teşhis ve tedavisi konusundaki gelişmeler ile 5 yıllık sağ kalım oranı artmıştır (2).



Resim 2.6. Endometriyal kanserlerinin dünyadaki insidans oranları

*Rakamlar % değerlerini göstermektedir

Endometriyal kanserin iki farklı patogenetik tipi bilinmektedir. En sık rastlanan tipi (Tip 1) endojen yada ekzojen karşılanmamış östrojene maruz kalma öyküsü olan genç, perimenapozal kadınlarda görülür. Bu kadınlarda tümör endometriyumda hiperplazik değişiklikler olarak başlar ve kansere ilerler. Bu tümör östrojen bağımlı olup, iyi diferansiye olma eğilimindedir. Diğer endometriyum kanseri (Tip 2) endometriyumu uyuracak östrojen kaynağı bulunmadan gelişir. Bu kanserlerde öncül lezyon olarak endometriyal hiperplazi görülmez ve çoğunlukla östrojen bağımlı tümörlere göre daha kötü prognozlu durlar. Bu tümörler daha yaşlı, postmenapozal, zayıf kadınlarda görülme eğilimindedir (1, 5, 6).

Endometriyal kanser için risk faktörleri kısaca şöyle özetlenebilir:

1. Yaş: Endometriyal kanser genellikle 40 yaşın üzerindeki kadınlarda görülür. 45 yaşından sonra insidans artar, 60 yaşa doğru maksimum düzeye ulaşır ve sonra hafifçe düşer. Ortalama görülme yaşı 61 olup ancak %5 olguda 40 yaşın altında ortaya çıkar.

2. Parite: Endometriyal kanserli kadınların %23-31'i nullipardır. Kanser riski nullipar olgularda primiparlara göre 2 kat, 5 ve üzeri doğum yapmışlara göre 3 kat daha fazladır. Bunun nedeni bu kadınlarda anovulasyon ve dolayısıyla kronik östrojen uyarısının daha fazla olmasıdır. Ayrıca gebelikteki yüksek progesteron düzeyinin endometriyal kansere karşı koruyucu bir etkisinin olduğu ileri sürülmekte ve nulliparlarda bu etki oluşmamaktadır.

3. Irk: Bilinmeyen bir nedenle zenci ırkta aynı yaş grubundaki beyaz kadınlara göre daha az kanser tanısı konulmuş olup beyaz ırkta endometriyal kanser gelişme riski iki kat daha fazladır.

4. Obezite: Endometriyal kanserli kadınlardaki en yaygın problem obezitedir. Normal kilosunu 22 kg'dan daha çok aşan kadınlarda bu risk 2-3 kat artmaktadır. Bunun nedeni şişmanlık ve beslenme alışkanlıkları nedeniyle ekstrahepatik aromataz sisteminin değişmesi ve periferik östrojen (östron) üretiminin artmasıdır. Periferik östrojen üretiminin en önemli kaynağı olan yağ dokusu yüksek aromataz aktivitesine sahip olduğundan bu dokuda androstenodiondan östron, ve testosterondan östradiol oluşmaktadır. Bu mekanizmanın etkisi yaşlılık, hipertiroidi ve hepatik hastalıklar ile artmaktadır. Kanserli kadınlarda yağ dokusunun her gramının aromataz kapasitesi artmıştır. Ayrıca şişman

kadınlarda hepatik aromatisasyon da artar. Normal şartlarda karaciğerde redüktaz sistemleri, aromataz sistemlerinden daha güçlüyken, obesite ve hepatik hastalıklarda aromataz aktivitesi artarak östron oluşumunu arttırabilmektedir.

Obez kadınlarda seks hormonu bağlayan globulin düzeyleri de azalır ve bu nedenle serbest hormon miktarı artar. Özellikle düşük yağlı yiyeceklerle beslenen Japon kadınlarında endometriyal kanser daha az görülmektedir.

5. Diyabet: Diyabetik kadınlarda endometriyal kanser riski 2.8 kat artmaktadır. Bazı çalışmalarda, anormal glukoz toleransı varlığında riskin 2-2.5 kat arttığı bildirilmektedir. Hastaların %5-41'inde anormal glukoz toleransı saptanmaktadır

6. Hipertansiyon: Doğrudan bir risk faktörü olmaktan çok, yaşlı kadın popülasyonunda sıklığı artan bir klinik antite olması nedeniyle endometriyal kansere eşlik edebilmektedir.

7. Endokrin faktörler: Bunların başında over fonksiyon bozuklukları gelmektedir. Over fonksiyon bozuklukların başlıca nedenleri; FSH ve LH stimülasyon kaybı, persistan östrojen sekresyonu (ovaryan ya da adrenal tümör nedeniyle), anormal östrojen klirensi ve/veya metabolizması, insülin rezistansı, hiperinsülinemi ve hiperandrojenizmdir (15). Polikistik over (PKO) sendromlu kadınlarda yine anovulasyona bağlı olarak risk artar. PKO sendromlu kadınlarda androstenodion ve östron normalden 3-4 kez daha fazla üretilir. Kronik anovulasyon nedeniyle normalden çok yüksek olan östronun progesteronla karşılanmaması, endometriyal hiperplaziyi ve premalign değişimleri indükler veya arttırır. Ayrıca PKO sendromlu kadınlarda hiperinsülinemi vardır. Bu kadınlarda artmış insülin ve insülin benzeri büyüme faktörünün endometriyal kansere yakalanma riskini arttırdığı düşünülmektedir.

8. Östrojen salgılayan tümörler: Overin östrojen salgılayan granüloza ve teka hücreli tümörleri kanser gelişimi için risk faktörüdür. Ayrıca ovaryan stromayı stimüle ederek hormon üretimine neden olan primer ya da metastatik herhangi bir tümör de dolaylı olarak endometriyal hiperplazi ve kanserojenik etki yaparak risk faktörü oluşturabilir.

9. Erken menarş-geç menapoz: 12 yaşından önce adet görenlerde daha fazla anovulatuvar siklus olması nedeniyle 1.6 kez, 52 yaşından sonra adetten kesilenlerde de daha fazla östrojen uyarısı nedeniyle 2.4 kez kanser riski artmıştır.

10. Diyet: Endometriyal kanser ile yüksek yağlı ve proteinli diyet arasında pozitif bir korelasyon vardır. Bu diyetle beslenen Kuzey Avrupa ülkelerinde kanser riski artarken, protein ve yağdan fakir beslenen Japonya’da risk daha azdır.

11. Aile Öyküsü: Endometriyal kanserde heredite ve aile öyküsünün rolü açık değildir. Bazı çalışmalarda hastaların %15’inde aile öyküsünün olduğu gösterilmiştir. Endometriyal kanserin kesin ailevi geçişi tanımlanamamasına karşın dikkatli bir anamnezle ailede kanser varlığı araştırılmalıdır. Ailesel adenokarsinom sendromu (Lynch tip 2) olan hastalar endometriyal kanserler açısından taranmalı ya da anormal kanama olması halinde vakit geçirmeden değerlendirilmelidir.

12. Sigara: Bu alışkanlık çoğu kanserde tetikleyici olmasına rağmen endometriyal kanser ile olan ilişkisi açık değildir. Bazı çalışmalara göre sigara içen postmenapozal kadınlarda endometriyal kanser riski daha düşüktür. Ancak bu koruyucu etki premenopozal kadınlar için netlik kazanmamıştır. Bunun nedeni sigaranın kandaki östrojen düzeyini düşürmesi olabilir. Yapısındaki nikotin, östrojenin hepatik up-take’ini ve metabolizmasını artırır. Sigaranın bu etkisi obez kadınlarda daha belirgindir. 20 adet/gün sigara içilmesi endometriyal kansere yakalanma riskini %30 azaltmaktadır.

13. Oral Kontraseptifler: Bazı oral kontraseptiflerin uzun süre kullanılması endometriyal kanserden koruyucu etki göstermektedir. Bu koruyucu etki oral kontraseptiflerin kesilmesinden sonra yaklaşık 15 sene daha devam etmektedir. Ancak çift fazlı ve östrojenik etkisi fazla olan oral kontraseptiflerin daha etkin risk faktörü olduğu unutulmamalıdır.

14. Diğer faktörler: Pelvik radyasyona maruz kalma, yüksek sosyoekonomik durum, safra kesesi hastalığı, artrit gibi çeşitli durum ve hastalıkların endometriyal kanser için risk faktörü olduğu söylene de henüz bunlara dair çalışma bulunmamaktadır (1,2,5,6).

2.10. Endometriyal Tümörlerin Sınıflandırılması

Endometriyal tümörler “World Health Organization” (WHO) 2003 sınıflamasına göre; epitelyal tümörler ile ilişkili lezyonlar, mezenkimal tümörler, mikst epitelyal ve

mezenkimal tümörler, gestasyonel trofoblastik hastalık, “miscellaneous” tümörler, lenfoid ve hematopoetik tümörler ile sekonder tümörler ana başlıkları altında toplanır (3).

Epitelyal tümörler Tablo 2.4.’te gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Endometriyal Epitelyal Tümörler

Endometriyal karsinom

Endometrioid adenokarsinom

Skvamöz farklılaşma gösteren varyant

Villoglandüler varyant

Sekretuar varyant

Silli hücreli varyant

Müsinöz adenokarsinom

Seröz adenokarsinom

Şeffaf hücreli adenokarsinom

Mikst hücreli adenokarsinom

Skvamöz hücreli karsinom

Transizyonel hücreli karsinom

Küçük hücreli karsinom

Diferansiye edilemeyen karsinom

Diğerleri

2. 11. Endometriyal Tümörlerde Evreleme ve Derecelendirme

Endometriyal tümörlerde evreleme Tablo 2.5’de, derecelendirme ise Tablo 2.6.’te gösterilmiştir (16).

Tablo 2.5. Endometriyal Tümörlerde Evreleme

| | | |
|--------|-----|--|
| Evre 1 | 1A | Tümör uterus korpusunda sınırlı. Miyometriyal invazyon yok ya da miyometriyumun iç ½'sinde var. |
| | 1B | Miyometriyal invazyon miyometriyumun yarısında ya da dış ½'sinde var. |
| Evre 2 | | Tümör servikal stromayı invaze etmiş fakat uterusu aşmamış. |
| Evre 3 | 3A | Tümör lokal ve/veya bölgesel yayılmış Tümör uterusun serozasına ve/veya adneklere invaze. |
| | 3B | Vajinal ve/veya parametriyal tutulum var. |
| | 3C | Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı. |
| | 3C1 | Pelvik lenf nodları pozitif. |
| | 3C2 | Paraaortik lenf nodları veya pelvik bölge dışındaki lenf nodları pozitif. |
| Evre 4 | 4A | Tümör mesane ve/veya bağırsak mukozasına invaze ve/veya uzak metastaz var. |
| | 4B | Tümör mesane ve/veya bağırsak mukozasına invaze. Uzak metastaz (abdomen içi ve/veya inguinal lenf nodları metastazı dahil). |

Tablo 2.6. Endometriyal Tümörlerde Derecelendirme

| Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 |
|--|--|--|
| Nonskuamöz veya nonmorüler solid büyüme şekilleri <% 5 | Nonskuamöz veya nonmorüler solid büyüme şekilleri % 6-50 | Nonskuamöz veya nonmorüler solid büyüme şekilleri >%50 |

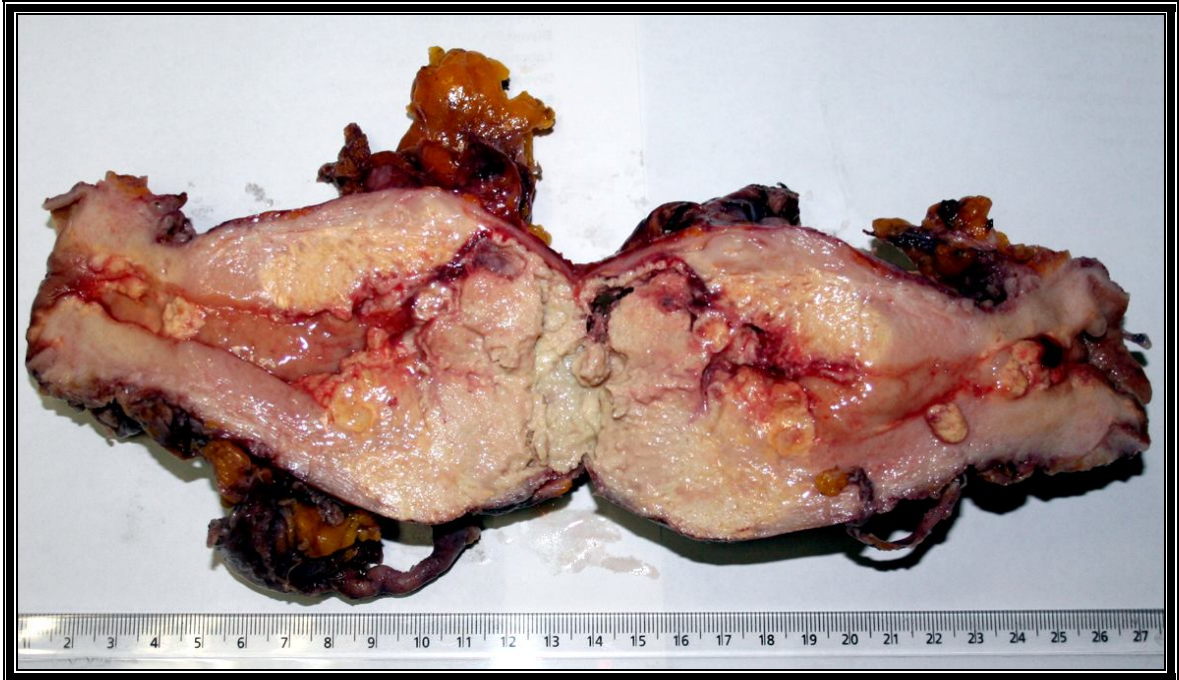
2.12. Endometriyal Kanserlerin Prognostik Parametreleri

Endometriyal kanserlerde prognostik faktörler; tümörün histolojik tipi, Grade'i, miyometriyal invazyon miktarı, istmus-serviks yayılımı, lenfovasküler invazyon, adnekslerin tutulumu, intraperitoneal yayılım, pozitif peritoneal sitoloji ve pelvik-paraaortik lenf nodu metastazından oluşmaktadır (5,6).

2.13. Endometriyal Seröz Adenokarsinomlar

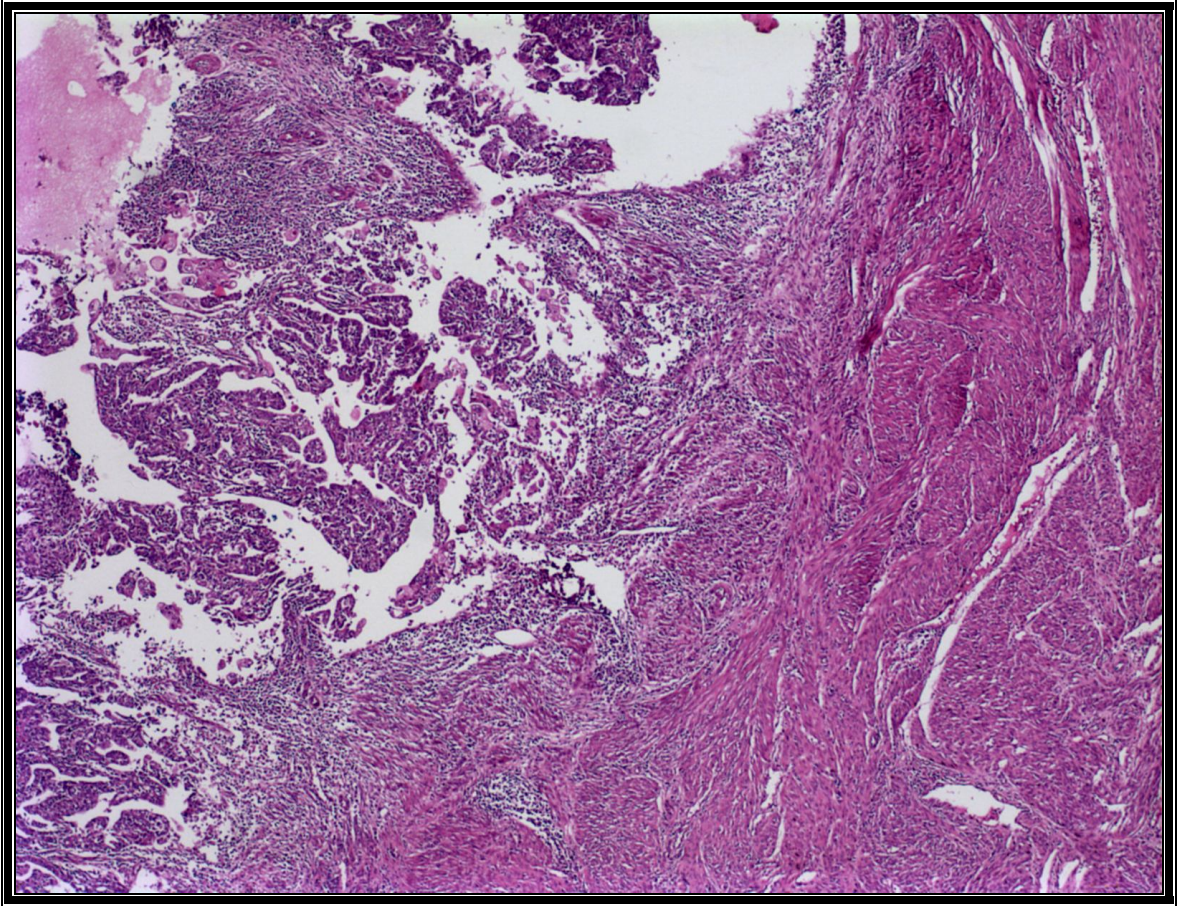
Seröz adenokarsinomlar; endometriyal karsinomlar içinde OSA'nın morfolojisine benzer papiller patern gösteren tümörler olup çok agresif davranış gösterirler. Diğer papiller gelişim gösteren endometriyal karsinom tiplerinden belirgin sitolojik atipi göstermeleri ile ayrılırlar. ESA prevalansı yaklaşık olarak %10'dur. Yaş aralığı geniş olmasına rağmen (39-93) tipik olarak postmenopozal kadınlarda, endometriyoid tipe oranla daha yaşlı popülasyonda görülürler. Hiperöstrojenizm, endometriyoid tipin aksine bu tümörlerde etkili değildir. Anormal servikal sitoloji endometriyoid tipe oranla seröz karsinoma daha sık eşlik eder. Olgular daha çok normal kilolu ve zayıf kadınlardan oluşmakta olup obezite ile ilişkili bir tümör değildir. Endometriyoid tipe oranla siyah ırkta daha yüksek oranda ortaya çıkarlar (6,17,18).

Makroskopik olarak tümörlü uterus genellikle küçük ve atrofiktir. Tümör sıklıkla ekzofitik ve papiller görünümündedir (Resim 2.7). Makroskopik olarak tümör invazyonunu değerlendirmek zor olabilir. Makroskopi sırasında benign görünümlü olan poliplerde seröz karsinom ya da endometriyal intraepitelyal karsinom (EİK) tanısı verilmesi seyrek değildir. Çünkü bu tümör sıklıkla polip içinde gelişim göstermekte olup prekürsör lezyonu EİK'dur (6,16,18).

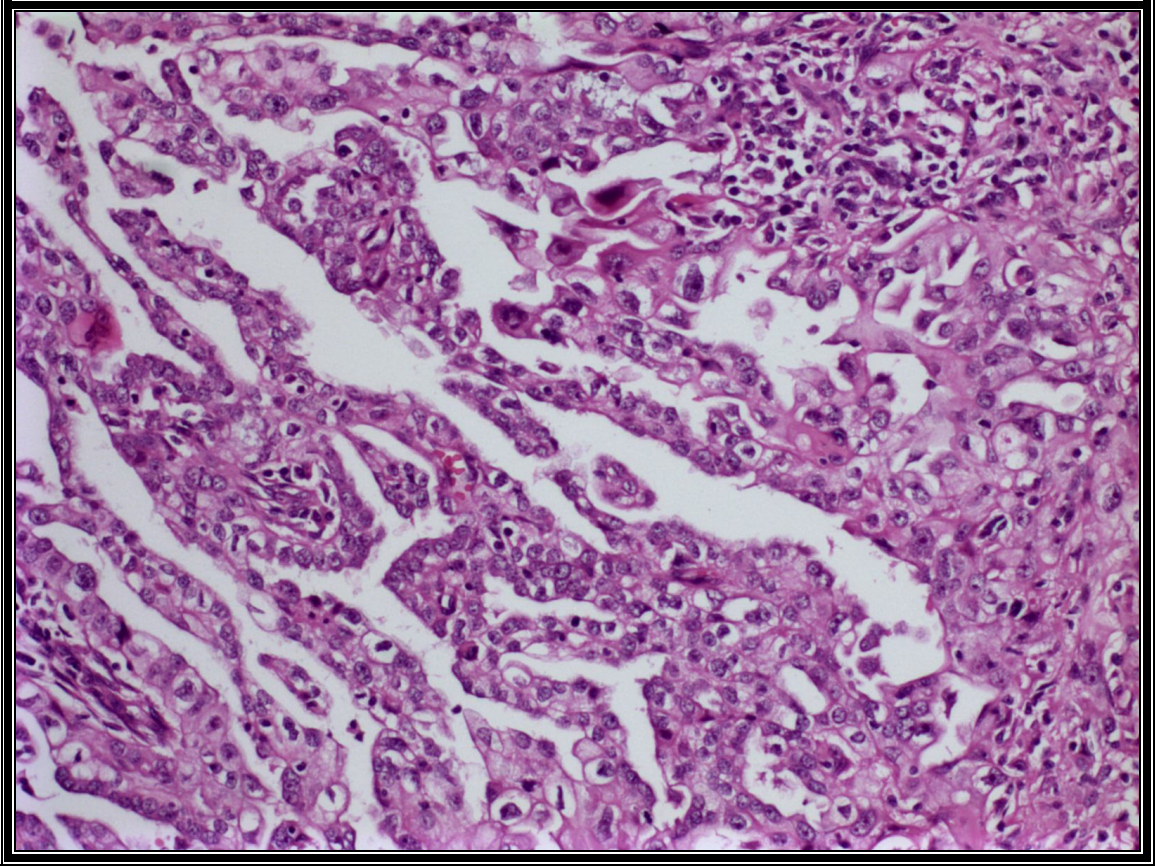


Resim 2.7. Endometriyal seröz adenokarsinomun makroskopik görünümü (Olgu 35)

Mikroskopik incelemede tipik olarak papiller patern dominant olsa da glandüler ve solid paternler de görülür. Seröz karsinom tanımlamasında kalın ve kısa papiller yapılar tarif edilse de ince papiller görünüm de seyrek olmayıp olguların yarısından fazlasında izlenir. Tümör genellikle eozinofilik ve şeffaf sitoplazmalı poligonal hücrelerden oluşur. Fakat hobnail hücreler de az değildir. Belirgin nükleer atipi hemen her zaman bulunur. Hücrelerde kohezyon kaybı vardır. Mitotik aktivite genellikle yüksektir ve anormal mitotik figürler görülebilir. Psammom cisimleri olguların 1/3 ünde vardır (Resim 2.8 ve Resim 2.9) (6,17,18).



Resim 2.8. Endometriyal seröz adenokarsinom olgusunda mikroskopik görünüm (H&E, x40 HPF)



Resim 2.9. Endometriyal seröz adenokarsinomda kalın ve kısa papiller yapılar (H&E, x200 HPF)

Seröz adenokarsinom olgularının tümör dışı endometriyumları genellikle atrofiktir. Atipisiz hiperplazi, olguların ancak %10'unda görülür. Prekürsör lezyonu olan EİK ile erken invaziv seröz adenokarsinomun ayrımı oldukça zordur. Bu nedenle son zamanlarda yapılan çalışmalarda uzunluğu 1 cm ya da daha az olan EİK ve seröz adenokarsinoma “minimal uterin seröz karsinom” denilmesi önerilmiştir. Çünkü bu iki lezyonu hem birbirinden ayırmak zordur hem de benzer klinik davranış gösterirler (6,16,18).

Seröz adenokarsinomlar miyometriyal ve lenfatik invazyon yapmaya meyillidirler. Erken dönemde pelvik ve abdominal peritoneal yüzey invazyonu gösterirler. Uzak metastazları genellikle karaciğer, beyin ve deriye olur (6,17,18).

Tüm evreler göz önüne alındığında 5 ve 10 yıllık yaşam oranları sırasıyla %36 ve %18'dir. Yapılan bir çalışmada Evre 1 seröz adenokarsinomların 5 yıllık yaşam oranları %40 olarak bulunmuştur (19). Yaşamı kısaltan prognostik faktörler; 60 yaşından büyük olmak,

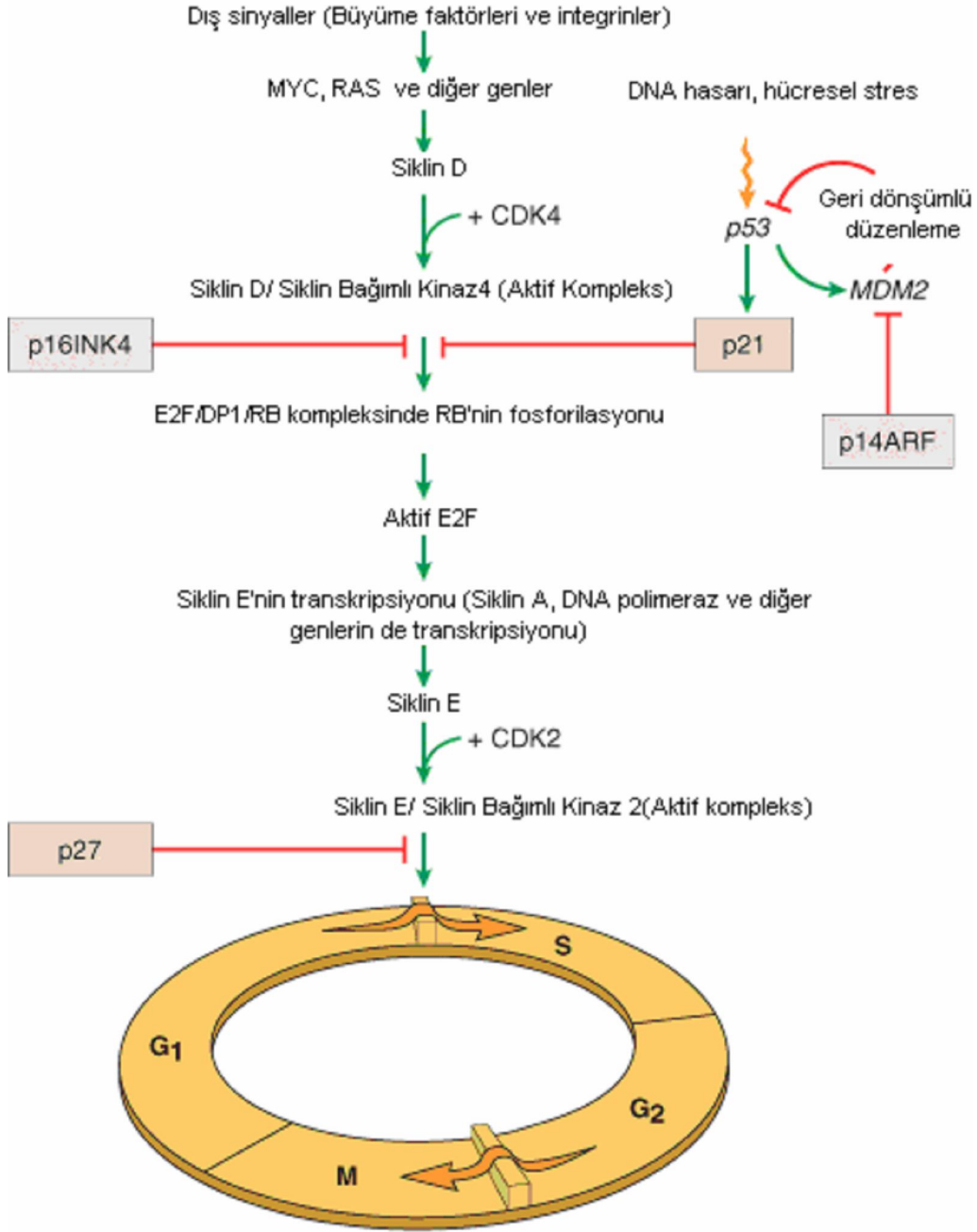
vasküler invazyon ve miyometriyal invazyonun %50'nin üstünde olmasıdır. Olguların %13'ünde paraaortik lenf nodu metastazı vardır (6).

ESA'larda, endometriyoid tipin aksine moleküler çalışmalar yeterli değildir. Sınırlı sayıdaki çalışmalar sonucunda sadece p53 tümör supresör genin tümör ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Seröz adenokarsinom olgularının yaklaşık %90'ında, prekürsör lezyonu olan EİK'ların ise %75'inde p53 mutasyonu saptanmıştır. p53 mutasyonu endometriyoid tip kanserlerde grade 3 tümörlere eşlik ederken seröz karsinomlarda tümörün her evresinde hemen hemen eşit oranda görülür. Bu çalışmalara göre seröz adenokarsinomlarda p53 mutasyonu tümörün daha erken safhalarında rol oynamakta olup olasılıkla agressif davranışının nedeni budur (6).

Endometriyoid karsinomların aksine K-ras ve PTEN mutasyonları seröz karsinomlarda oldukça seyreklerdir. Bu tümörlerde c-myc ve Her-2/neu artmış dışavurumu görülebilir (6).

2.14. Normal Hücre Siklusu

Son yıllarda, moleküler olayların etkili olduğu hücre proliferasyonu ile ilgili bilgiler büyük bir artış göstermiştir. Normal hücre proliferasyonuna etkileri saptanan protoonkogen ve tümör supresör genler olarak isimlendirilen hücre genleri ortaya çıkarılmıştır. Hücrelerin replikasyonu genellikle büyüme faktörleriyle ya da ekstrasellüler matriks komponentlerinin integrinleri uyarmasıyla stimüle olur. DNA replikasyonunun oluşması ve bölünme için hücre, hücre siklusu olarak bilinen yüksek kontrollü döngüye girer (20,21). Hücre siklusunun farklı evreleri süresince hücrelerin düzenli ilerlemesini siklinler, siklin bağımlı kinazlar (SBK) ve bunların inhibitörleri yönetir (22). Siklusun harekete geçmesi hücrelerin bir sonraki evreye geçebilmeleri için gerekli olan kritik hedef proteinlerin SBK'lar tarafından fosforillenmesi ile olur. Hücre siklusu boyunca SBK'lar inaktif formda bulunurlar. Siklinler adı verilen protein ailesine bağlanarak fosforile olduktan sonra aktif hal alırlar (20). Siklinlerin fonksiyonu SBK'ları aktive etmektir ve hücre siklusunun spesifik evrelerinde sentezlenirler. Bir ya da daha fazla SBK'a bağlanan siklinler görevlerini tamamladıktan sonra düzeyleri hızla düşer. Sayıları 15'ten fazla olup hücre siklusunda sırasıyla siklin D, E, A ve B görülür (Resim 2.10).



Resim 2.10. Siklin, Siklin Bağımlı Kinaz ve Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörlerinin G1/S hücre siklusu geçişinde düzenleyici rollerini gösteren şema (22).

2.14.1. Hücre Siklus İnhibitörleri:

SBK inhibitörleri denen inhibitörler siklin-SBK komplekslerinin aktivitesini sıkı bir şekilde denetler (22). SBK inhibitörleri 2 ana sınıfa ayrılır: Cip/Kip ve INK4/ARF (“inhibitor of kinase 4a/alternative reading frame”) aileleri. Bu inhibitörler tümör supresör olarak görev yaparlar ve sıklıkla tümörlerde değişikliğe uğrarlar. Cip/Kip ailesi p21, p27

ve p57 olmak üzere 3 komponentten oluşur ve siklin ile SBK'lar arasında oluşan komplekslere bağlanarak bu kompleksleri inaktive eder. p21'in transkripsiyonel aktivasyonu; mutasyonu insan kanserlerinde çok görülen tümör supresör gen p53'ün kontrolü altındadır. p53'ün hücre siklusundaki temel rolü; hasarlı hücrelerde kontrol noktalarında ilerlemeyi yavaşlatmak ya da durdurmak ve DNA tamiri gerçekleşmezse hücreyi apoptoza yönlendirmektir. İnsan INK4a/ARF loküsü hücre siklusunu bloke eden ve tümör supresör gibi davranan 2 proteini kodlar. Bunlar p16INK4a ve p14ARF proteinleridir. p16INK4a, SBK4'e bağlanmak için siklin D ile yarışır ve siklin D- SBK4 kompleksinin retinoblastom (RB) genini fosforilleme yeteneğini inhibe ederek hücre siklusunu geç G1 fazında durdurur. p16INK4a, insan kanserlerinde sıklıkla mutasyona uğrar ya da hipermetilasyonla inaktive edilir. INK4a loküsü p53 üzerinde etkili ikinci bir gen ürünü olan p14ARF'yi kodlar. P14ARF, INK4a geninin alternatif okunmasından ortaya çıkar ve gen kodlama sekansında kullanılan "ekonomik" bir yol sağlar (22). Hem p16INK4a, hem de p14ARF hücre siklusunu bloke etseler de hedefleri farklıdır. p16INK4a, siklin D-SBK4 üzerinde etkili olurken, p14ARF ise p53'ün feedback döngüsünü inhibe ederek p53'ü azalmaktan korur (23).

2.14.2. Hücre Siklusunda Kontrol Noktaları:

Hücre siklusunun kendi internal kontrol noktaları vardır. Biri G1/S geçiş bölgesinde, diğeri G2/M geçişinde olmak üzere iki temel kontrol noktası bulunur (22-25). S fazı hücre siklusunda geri dönüşü olmayan bir noktadır. Hücre replikasyona girmeden önce G1/S kontrol noktası DNA hasarını kontrol eder. Eğer DNA hasarı varsa DNA tamir mekanizmaları çalışır ve siklus durur. Siklus ilerlemesinde ertelenme tamir için gerekli zamanı sağlar. Eğer hasar tamir edilemezse apoptotik yollar aktive olur. Böylece G1/S kontrol noktası DNA defektli hücreyi replikasyondan korur. DNA hasarı replikasyondan sonra bile kromatidler ayrılncaya kadar onarılabilir. G2/M kontrol noktası DNA replikasyonunun tamamlanmasını denetler ve hücrenin güvenli bir şekilde mitozu başlamasını ve kardeş kromatidlerin ayrılmasını kontrol eder. Bu kontrol noktası özellikle iyonizan radyasyona maruz kalan hücrelerde önemlidir. Hücreler iyonize radyasyonla hasarlanırsa G2/M kontrol noktası aktive olur ve siklus G2'de durur. Bu noktadaki hatalar kromozom anomalilerine neden olur. Düzenli fonksiyon için hücre siklusunun kontrol noktaları DNA hasarı için algılayıcılara, sinyal ileticilerine, efektör moleküllere ihtiyaç

duyar. DNA hasarındaki algılayıcılar ve ileticiler G1/S ve G2/M kontrol noktaları için aynı gibi gözükmektedir. G2/M noktasında hücre siklusunun durması p53 bağımlı ve p53 bağımsız mekanizmalarla olur. Hücre siklusu kontrol noktalarındaki defekt, kanser hücrelerindeki genetik instabilitenin en önemli nedenlerinden biridir. Hücre siklusunun G1/S kontrol noktasında durması p53 ile olur. Bu durumu da hücre siklusu inhibitörü p21 indükler (20,24,25). p16, SBK4 inhibitörüdür. Spesifik olarak siklin D-SBK4/6 kompleksine bağlanarak hücre siklusunu G1/S interfazında RB aracılığı ile kontrol eder (22).

2.15. P16 (INK4a) Proteini

Hücre siklusunun kontrol mekanizmasına etki eden çok sayıda protein vardır. Hücre siklusunun özellikle G1 progresyonunun kontrolünde etkili olan proteinlerle oluşan değişiklikler, pek çok kanserin gelişiminde rol alır. Bu proteinlerin en önemlileri G1 SBK aktivitesini kontrol eden p16'dır. p16, 9. kromozomda lokalize olan, SBK4 ve SBK6'yı inaktive eden bir tümör supresör genidir. Normalde displazi içermeyen hücrelerde p16 proteini oldukça düşük seviyededir ve immunohistokimyasal olarak tespit edilemez. İnfantlarda sadece timik Hassal korpüsküllerinde eksprese edilir. Nadiren pankreas epitel hücrelerinde görülebilir. Yetişkinlerde ise normal proliferatif endometriyumda, meme duktal epitelinde, serviksin tubal metaplazik epitelinde, özofageal skuamöz epitelde, tükürük bezinde ve antral gastrik bezlerde ekspresyon gösterir. Ayrıca pankreasın Langerhans hücreleri, testisin Leydig ve Sertoli hücrelerinde de eksprese edilebilir. P16, siklin D-SBK4/6 kompleksine bağlanarak hücre siklusunu G1-S interfazında, RB aracılı bir mekanizma ile kontrol eder. p16 seviyesi ve RB, negatif feedback ile kontrol edilirler. p16 birçok kanserde, mutasyon, delesyon, promotörünün hipermetilasyonu mekanizmaları ile inaktive durumdadır (26).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda OSA'da p16 geninde mutasyonlar ve/veya promotör metilasyonu saptanmıştır (27).

ESA'da p16 inaktivasyon mekanizması kesin olarak aydınlatılamasa da bu mekanizmanın p16 delesyon ve/veya mutasyonları ile promotör hipermetilasyonu ile ilişkili olduğu düşünülür (28).

Ayrıca çalışmalar sonucunda ESA'da Ki-67 ile ölçülen tümör hücre proliferasyonu artışı ile bir hücre döngüsü inhibitörü olan p16 proteinin ekspresyon kaybı büyük oranda korelasyon göstermiş ve p16 nükleer ekspresyonu kaybının tümör anjiogenezisi ile de ilişkili olduğu görülmüştür (29).

2.16. P53 Geni

p53 geni, 17 no'lu kromozomun kısa kolunda lokalizedir. İnsan tümörlerinin yaklaşık %50'sinde p53 mutasyonu vardır. Çoğu olguda edinsel mutasyonlar p53 inaktivasyonuna neden olur. Ancak germ line bir mutant allele doğan bireyler Li-Fraumeni sendromu olarak değerlendirilir ve bu olgularda 50 yaşından önce normal popülasyona göre malign tümör görülme olasılığı %25 fazladır. En sık görülen tümörler; sarkomlar, lösemi, meme kanseri, beyin tümörleri ve adrenal korteks karsinomlarıdır. Çok sayıda primer tümör eş zamanlı görülebilir. p53 proteini nükleusta lokalizedir. Fizyolojik şartlarda yarı ömrü çok kısadır (20 dk). Normal hücre siklusunu kontrol etmez. DNA zedelenmesi durumunda ekspresyonu artar ve DNA'ya bağlanarak pek çok genin transkripsiyonunu stimüle eder. Siklusun G1'den S'e geçişini engeller. Bunu SBK inhibitörü olan p21 yapımını artırarak yapar. Hücre siklusu durunca DNA onarımına yardımcı proteinlerin ekspresyonunu artırır. Şayet hasar onarıldıysa MDM2 geni aktive olur bu gen de p53'ü inaktive eder. Ancak hasar onarılamadıysa p53 hasarlı hücreyi apoptozis ile ortadan kaldırır. Bu nedenle genomun bekçisi olarak adlandırılır.

Yapılan çok sayıda çalışmada OSA ve ESA'da yüksek oranlarda p53 gen mutasyonu bulunmuştur (22,30-33).

2.17. Ki-67 (MIB-1) Proteini

Ki-67 (MIB-1), hücre siklusunun G0 fazı dışında tüm fazlarında bulunan nonhiston nükleer proteindir. 345 ve 395 kd ağırlığındaki iki molekülden oluşur ve geni 10. kromozom üzerinde yer alır (26).

Ki-67 çoğalan hücrelerde görülen bir çekirdek proteindir. Esas olarak G1, S, M ve G2 fazında görülür. G0 fazında yoktur (34). Hücre proliferasyonunun morfolojik özelliklerini iyi bir şekilde gösteren protein olup, mitotik indeks ve tümör gradelemede sıklıkla kullanılır (35).

İmmunohistokimya ile Ki-67 için pozitif nükleer boyanma gösteren hücre yüzdesi, proliferasyon indeksini gösterir. Agresif tümörlerde bu oran yüksektir. Birçok sistem tümörlerinde (meme, akciğer, özofagus, böbrek ve prostat kanseri, malign melanom, non-hodgkin lenfoma, glial tümörler vs.) yüksek Ki-67 oranı, kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir (36).

Endometriyal proliferasyon ve endometriyal karsinom hücrelerinin diferansiasyonu hücre siklusunu destekleyen ve engelleyen çeşitli faktörlerle düzenlenir. Bir proliferasyon belirleyicisi olan Ki-67 proliferatif faz boyunca ve sekretuar fazın ilk yarısında endometriyum epitel hücrelerinde pozitif nükleer boyanma gösterir (37,38)

Ki-67 proliferasyon indeksi endometriyal karsinomun FIGO evresi, histolojik tipi ve histolojik derecesi ile anlamlı olarak ilişkilidir (38).

Endometriyal karsinomlarda Ki-67 proliferasyon indeksi tümörün histolojik derecesi ile birlikte yükselme göstermektedir ve nükleer Ki-67 ekspresyonu bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (26,39,40)

Endometriyum malignitelerinde Ki-67 proliferasyon indeksi ile mitotik indeksin karşılaştırıldığı bir çalışmada Ki-67 ile mitotik indeks arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (41).

Yine bir başka çalışmada endometriyoid karsinomlarda derece ve mitozla paralellik gösteren Ki-67 proliferasyon indeks sonuçları bildirilmiştir (42).

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Olguların Genel Özellikleri

Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 2005 Ocak-2009 Ekim tarihleri arasında opere edilerek cerrahi spesimenleri Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilen pür endometriyal seröz adenokarsinom tanısı alan tüm olgular (17 adet) ile yüksek dereceli over seröz adenokarsinom tanısı alan olgular arasından rastgele seçilen 20 adet olguya ait biyopsi materyalleri yeniden değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi. Tüm olgular immunohistokimyasal olarak p16, p53, Ki-67 (MIB-1) belirteçleri ile aşağıda belirtilen yöntemler ile boyanarak p16 ve p53 dışavurumları semikantitatif olarak değerlendirildi, Ki-67 proliferasyon indeksi hesaplandı. Ayrıca tüm olgulara ait dosya bilgileri taranarak hastaların yaşı, öz geçmiş ve soy geçmiş bilgileri, hastaların izlem süreleri, uzak metastaz gelişip gelişmediği ve yaşam durumları ile ilgili bilgiler kaydedildi. OSA ve ESA'lar p16, p53 antikörleri dışavurum paternleri yanı sıra Ki-67 (MIB-1) proliferasyon indeksleri açısından karşılaştırıldı. Ayrıca her iki tümör için bu belirteçlerin dışavurum oranları ile prognostik parametreler arasında ilişki olup olmadığına bakıldı.

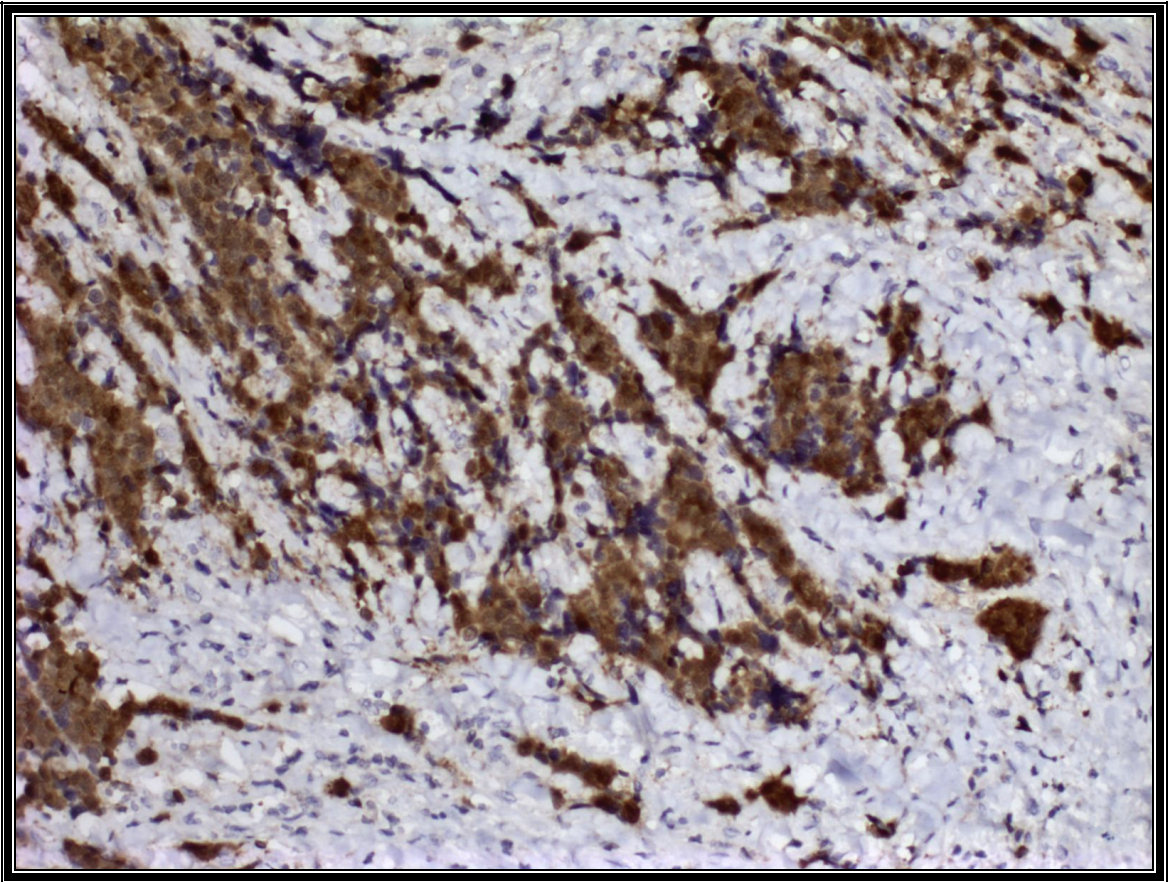
3.2. İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi ve Değerlendirilmesi

3.2.1. P16 (Monoclonal Mouse, E6H4, CINTec);

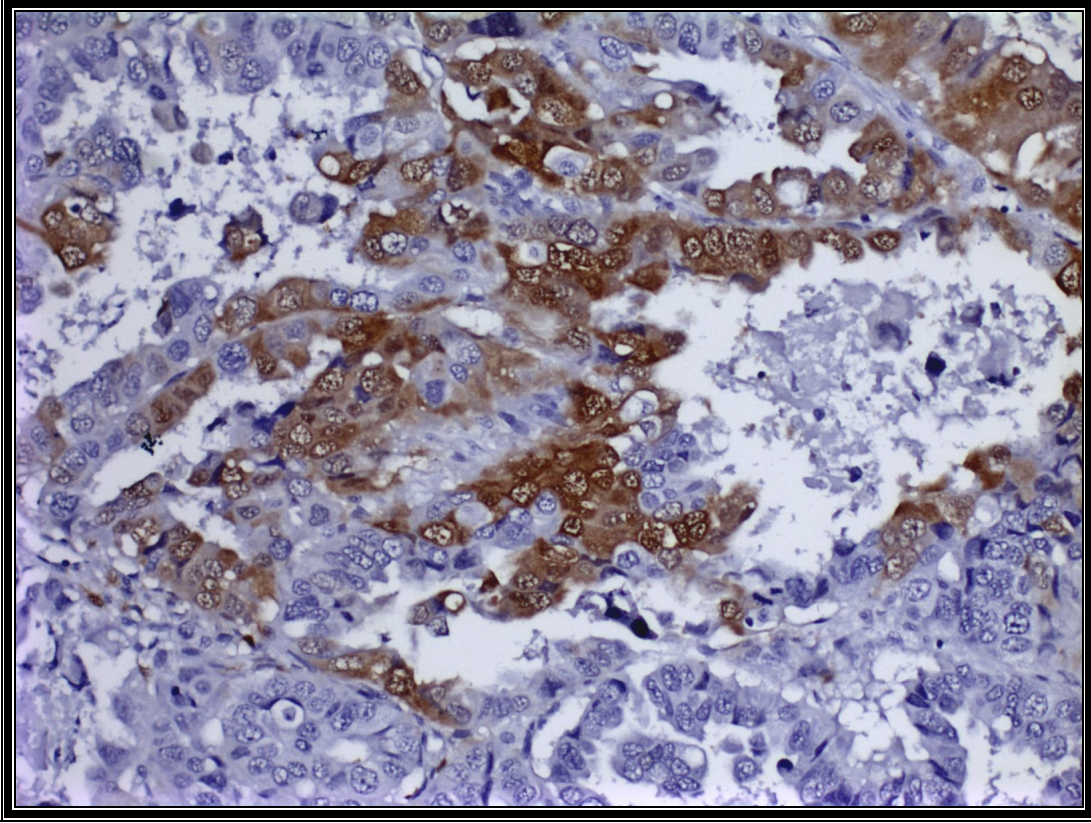
Her olgunun, %10'luk formalin solüsyonunda fiske edilip, rutin takip işleminden sonra parafin bloklara gömülen biyopsi bloklarından poly-L-lizin kaplı lamlara 3µ kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitler, 56°C'lik etüvde 12 saat bekletildikten sonra, ksilolde deparafinize, alkolde rehidrate ve distile suda hidrate edildi. Antikor uygulamasından önce antijenin geri kazanılması için "antigen retrieval" işleminde EDTA (ethilen-diamine-tetraacetic acid) buffer çözeltisi, 10mM ve pH 8.0 olarak hazırlanarak kullanıldı. Kesitler, sıvı seviyesi lamları örtecek şekilde hazırlanan sitrat solüsyonuna yerleştirilip mikrodalga fırında 20 dakika tutuldu. Sitrat solüsyonu, soğuması için oda sıcaklığında 20 dakika bekletildikten sonra distile su ile yıkanıp endojen peroksidaz aktivitesini bloke etmek amacıyla oda ısısında 15 dakika %3'lük hidrojen peroksit uygulandı. Daha sonra

“phosphate buffer salina” (PBS) ile yıkanan kesitlere; labeled streptavidin-biotin peroksidaz tekniği ile immunohistokimyasal boyama uygulandı. Uygulamada; önce kesitlere protein “blocking solution” damlatılarak oda ısısında 10 dakika bekletildi, “blocking solution” fazlası silindikten sonra kesitlere kullanıma hazır anti p16 antikorunu (Monoclonal Mouse, E6H4, CINTec) oda ısısında 2,5 saat uygulandı. PBS ile yıkama işleminden sonra; kesitler biotinlenmiş multilink sekonder antikor damlatılarak oda ısısında 15 dakika bekletilip daha sonra PBS ile yıkandı. Kesitlere konjuge streptavidin enzim damlatılıp oda ısısında 15 dakika bekletildikten sonra tekrar PBS ile yıkandı. Sonra DAB kromojen damlatılıp ardından çeşme suyunda yıkandı. Hematoksilen ile 10 saniye zıt boyama yapıp çeşme suyunda yıkandıktan sonra sırasıyla %70, %80, %96’lık alkollerde 5’er saniye tutulup ksilende şeffaflaştırıldıktan sonra balzamlı kapatıldı.

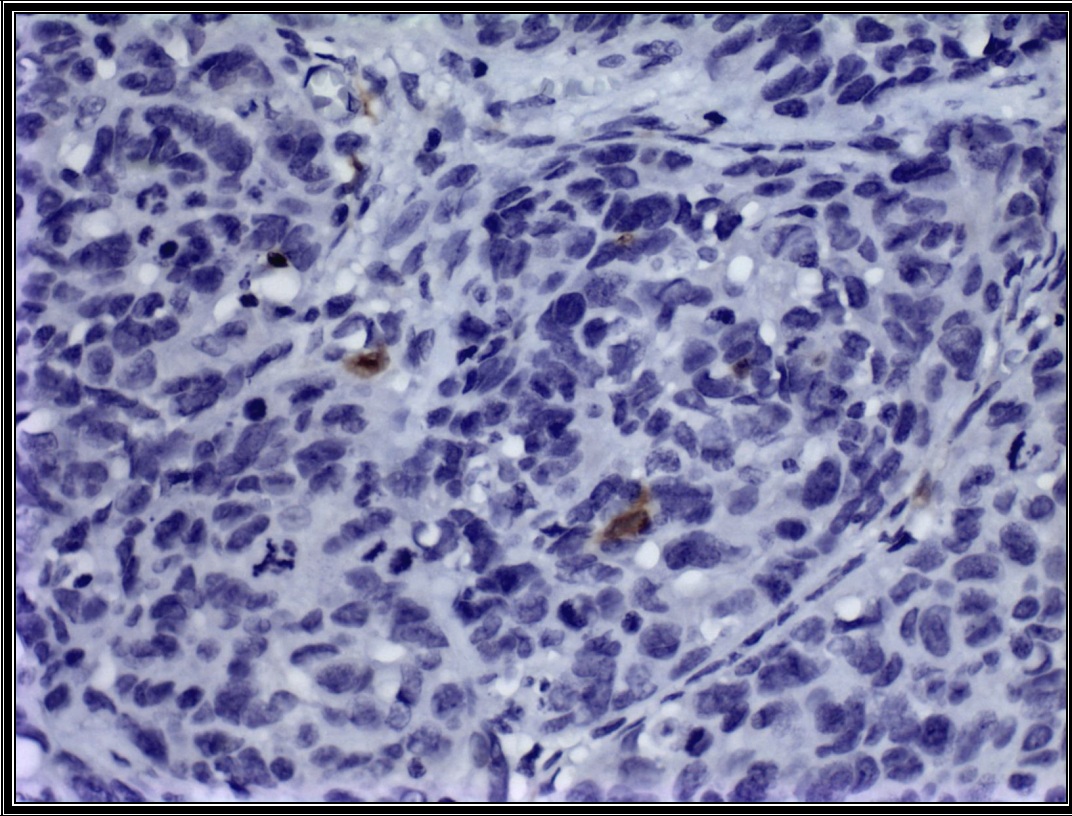
Işık mikroskopunda epitel hücrelerinde nükleer ve sitoplazmik boyanma pozitif kabul edilerek, tümör hücrelerindeki boyanmanın yüzdesi yanı sıra hafif-orta-güçlü olmak üzere boyanma paterni kaydedildi (Resim 3.1; 3.2; 3.3).



Resim 3.1. p16 belirteci ile güçlü boyanma paterni (H&E, x100 HPF)



Resim 3.2. p16 belirteci ile orta derecede boyanma paterni (H&E, x400 HPF)

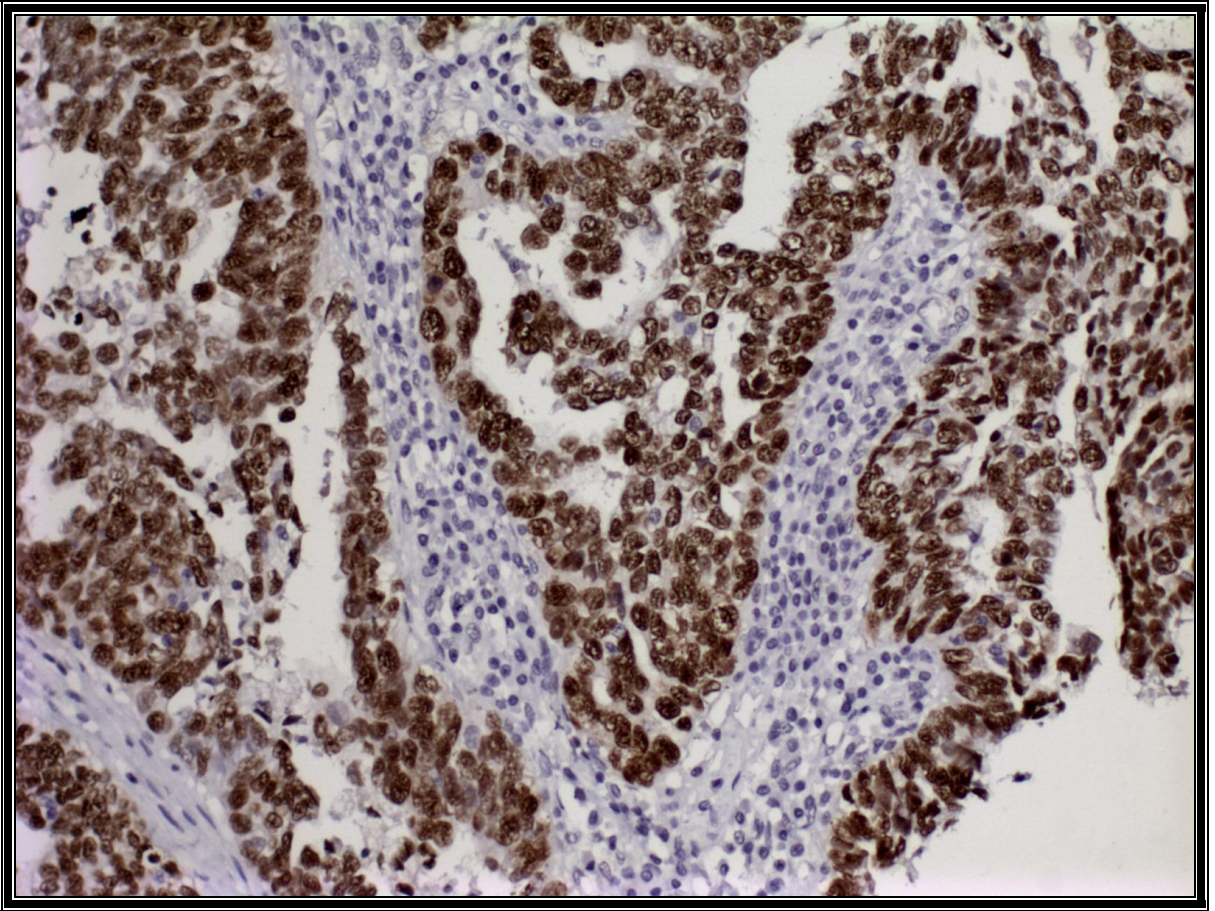


Resim 3.3. p16 belirteci ile zayıf boyanma paterni (H&E, x400 HPF)

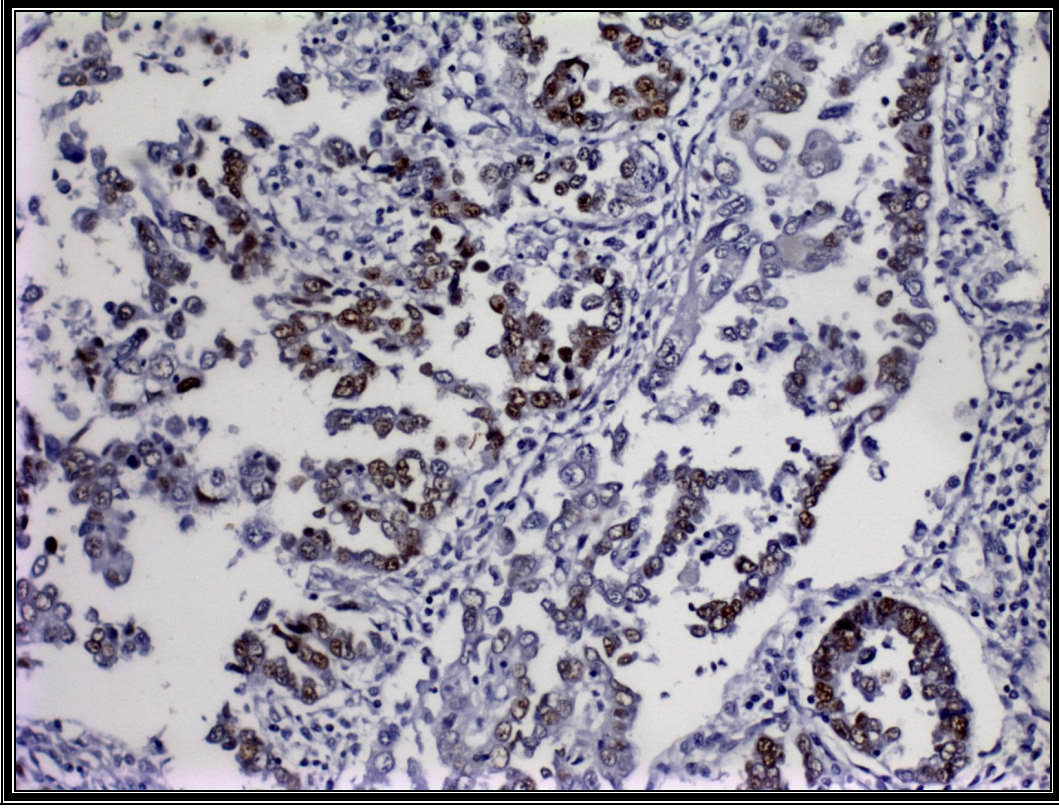
3.2.2 P53 (Monoclonal Mouse, DO-7, ScyTek);

Her olgunun, %10'luk formalin solüsyonunda fiske edilip, rutin takip işleminden sonra parafin bloklara gömülen biyopsi bloklarına p16 belirteci ile yapılan işlemlerin aynısı uygulandı.

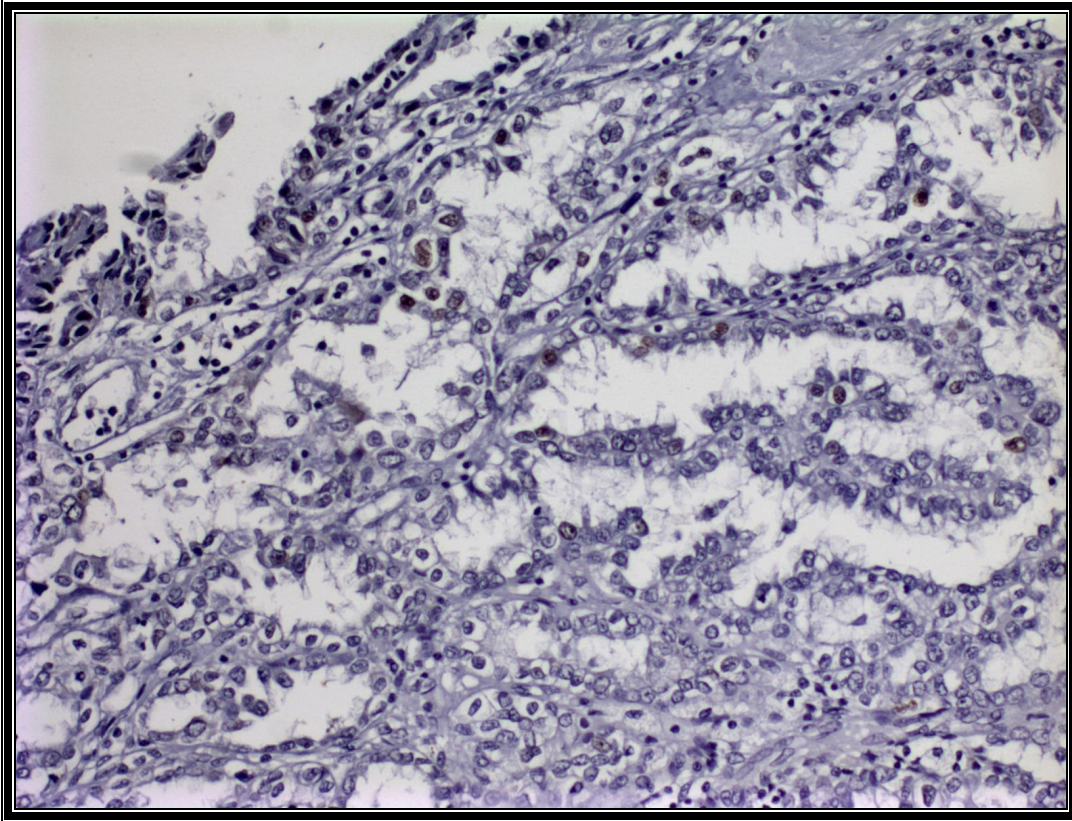
Tümör hücrelerindeki nükleer boyanma pozitif kabul edilerek, tümör hücrelerindeki boyanmanın yüzdesi yanı sıra hafif-orta-güçlü olmak üzere boyanma paterni kaydedildi (Resim 3.4; 3.5; 3.6).



Resim 3.4. p53 belirteci ile güçlü boyanma paterni (H&E, x200 HPF)



Resim 3.5. p53 belirteci ile orta derecede boyanma paterni (H&E, x100 HPF)

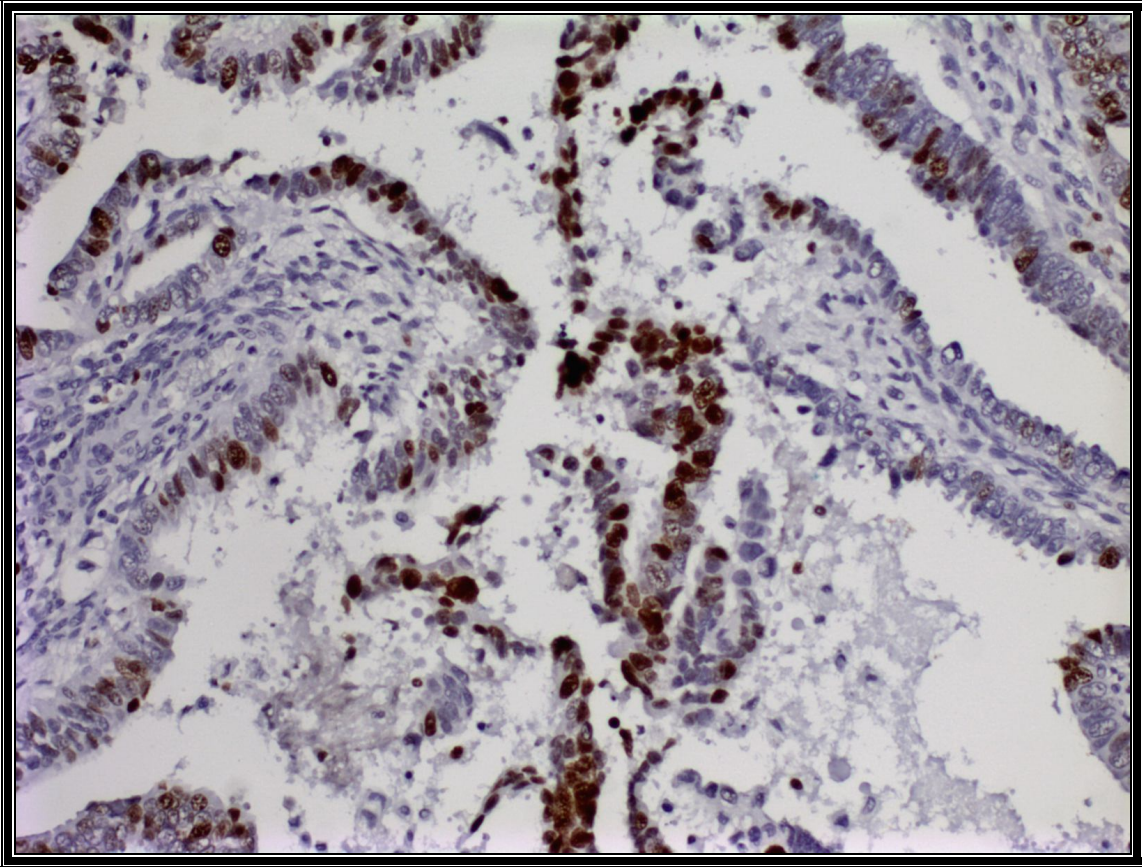


Resim 3.6: p53 belirteci ile zayıf boyanma paterni (H&E, x100 HPF)

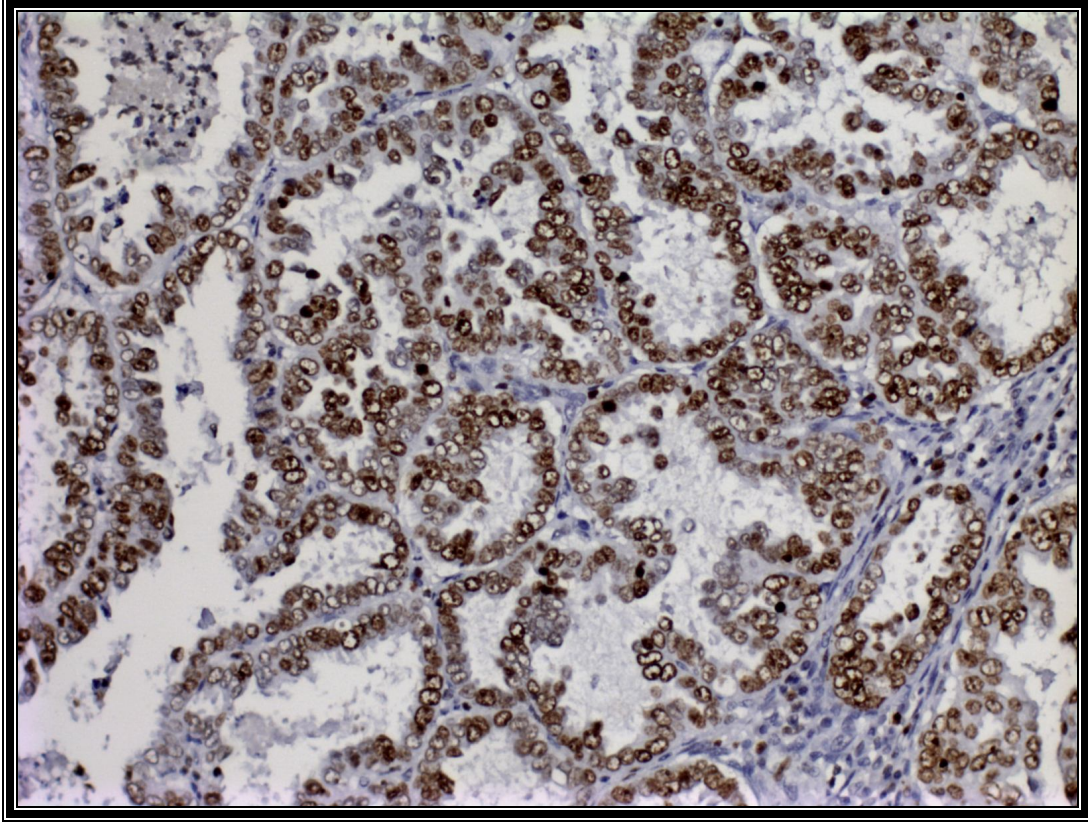
3.2.3 Ki-67 (Polyclonal Rabbit, ScyTek);

Her olgunun, %10'luk formalin solüsyonunda fiske edilip, rutin takip işleminden sonra parafin bloklara gömülen biyopsi bloklarına p16 ve p53 belirteci ile yapılan uygulamadan farklı olarak “antigen retrieval” işlemi sırasında “antigen retrieval” solüsyonu olan trisodyum sitrat tampon çözeltisi, 10mM ve pH 6.0 olarak hazırlandı.

Değerlendirmede oküler mikrometre ile; 1000 epitel hücresinde nükleer boyanma gösteren hücreler sayılarak proliferasyon indeksleri hesaplandı (Resim 3.7; 3.8).



Resim 3.7. Over seröz adenokarsinom olgusunda (Olgu 9) Ki-67 belirteci ile boyanma (H&E, x100 HPF)



Resim 3.8. Endometriyum seröz adenokarsinom olgusunda (Olgu 34) Ki-67 belirteci ile boyanma (H&E, x100 HPF)

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizleri (SPSS) yazılımı “Statistical Package for the Social Sciences for Windows, version 11.0, SPSS INC, Chicago, IL, USA” ile yapılmıştır. Gruplanabilen verilerde Ki-kare testi, ortalama değerlerin karşılaştırılmasında ise one-way ANOVA testi kullanılmıştır. Kantitatif değişkenler için değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. İmmunohistokimyasal parametreler ile prognostik parametrelerin karşılaştırılmasında “Spearman” korelasyon testi kullanılmış olup p değeri 0,05’in altında olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

4.1. Klinik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışmamıza dahil edilen OSA olgularının tanı sırasındaki yaş ortalaması $55,90 \pm 3,26$ 'dır. OSA olgularında prognostik parametrelerin görüldüğü hasta yüzdeleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Over Seröz Adenokarsinom Olgularında Prognostik Parametreler

| | Over Seröz Adenokarsinomları | | | |
|--------------------------------|------------------------------|---------|-----------|--------|
| | | Adet(n) | Yüzde (%) | Toplam |
| Kapsül bütünlüğü | Korunmuş | 3 | 15 | 20 |
| | Bozulmuş | 17 | 85 | |
| Lenfovasküler invazyon | Yok | 3 | 15 | 20 |
| | Var | 17 | 85 | |
| Batında serbest tümör | Yok | 5 | 25 | 20 |
| | Var | 15 | 75 | |
| Batın yıkama sitolojisi | Negatif | 6 | 30 | 20 |
| | Pozitif | 14 | 70 | |
| Lenf nodu metastazı | Yok | 4 | 20 | 20 |
| | Var | 16 | 80 | |
| Uzak metastaz | Yok | 20 | 100 | 20 |
| | Var | 0 | 0 | |

Çalışmamızdaki OSA olgularının içinde en eski tanı tarihine sahip olan olgunun tanısı Temmuz 2008'de konmuştur. Bu nedenle hastaların izlem süreleri oldukça kısa olup uzak metastaz ve yaşam durumları ile ilgili istatistiksel çalışmada anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Ancak diğer kötü prognostik faktörler çalışmadaki vakalarımızın büyük kısmında saptanmıştır (bkz. Tablo 4.1).

OSA olgularında tümör boyutu arttıkça kapsül bütünlüğünde bozulma oranı artmıştır ($r_s=-0,312$, $p=0,194$). Kapsül bütünlüğü bozulmuş tümörlerde lenfovasküler invazyon görülen tümör sayısı ($r_s=-0,608$, $p=0,004$) yanı sıra batında serbest tümör varlığı ($r_s=-0,404$, $p=0,07$), batın sitolojisi pozitifliği ($r_s=-0,275$, $p=0,241$) ve lenf nodu metastazı ($r_s=-0,140$, $p=0,556$) oranları da yüksek bulunmuştur. Bu parametrelerden bozulmuş kapsül bütünlüğü ile lenfovasküler invazyon görülen tümör sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

korelasyon dikkati çekmiştir ($p<0.05$). Ayrıca batın sitolojisinde pozitiflik oranı arttıkça lenf nodu metastaz sayısı da artmakta olup bu ilişki de istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Çalışmamızdaki ESA olgularının tanı sırasındaki yaş ortalamaları $68,23 \pm 10,41$ olup en eski tanı tarihi Mart 2005'e aittir. Bu olgular OSA olgularına oranla daha uzun süre takip edilebilmiştir. ESA tanısı alan olguların kötü prognostik parametrelere sahip olma oranları Tablo 4.2.'de gösterilmiştir. ESA'larda kötü prognostik faktörlerden sadece miyometriyum dış $\frac{1}{2}$ 'sine invazyon yapan tümörlerin yüzdesi yüksek olup diğer parametrelerin yüzdeleri birbirine yakın ya da düşüktür.

Tablo 4.2. Endometriyal Seröz Adenokarsinom Olgularında Prognostik Parametreler

| | Endometriyum Seröz Adenokarsinomları | | | Toplam |
|--|--------------------------------------|----|-----------|--------|
| | | | Yüzde (%) | |
| Miyometriyal invazyon | Yok | 3 | 17,7 | 17 |
| | İç $\frac{1}{2}$ | 4 | 23,5 | |
| | Dış $\frac{1}{2}$ | 10 | 58,8 | |
| Lenfovasküler invazyon | Yok | 10 | 58,9 | 17 |
| | Var | 7 | 41,1 | |
| Endoservikal glandüler invazyon | Yok | 13 | 76,5 | 17 |
| | Var | 4 | 23,5 | |
| Servikal stromal invazyon | Yok | 12 | 70,6 | 17 |
| | Var | 5 | 29,4 | |
| Batın yıkama sitolojisi | Yok | 13 | 76,5 | 17 |
| | Var | 4 | 23,5 | |
| Lenf nodu metastazı | Yok | 10 | 58,9 | 17 |
| | Var | 7 | 41,1 | |
| Uzak metastaz | Yok | 15 | 88,3 | 17 |
| | Var | 2 | 11,7 | |

ESA olgularında miyometriyal invazyon derinliği arttıkça lenfovasküler invazyon görülme oranı ($r_s=0,636$, $p=0,006$), lenf nodu metastazı ($r_s=0,465$, $p=0,060$) ve uzak metastaz ($r_s=0,509$, $p=0,037$) görülme oranları artmıştır. Miyometriyal invazyon derinliği ile lenfovasküler invazyon görülme oranı ($p<0,05$) ve uzak metastaz varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Ayrıca lenfovasküler invazyon görülen tümör sayısı arttıkça lenf nodu metastaz oranı da artmakta olup istatistiksel olarak anlamlı

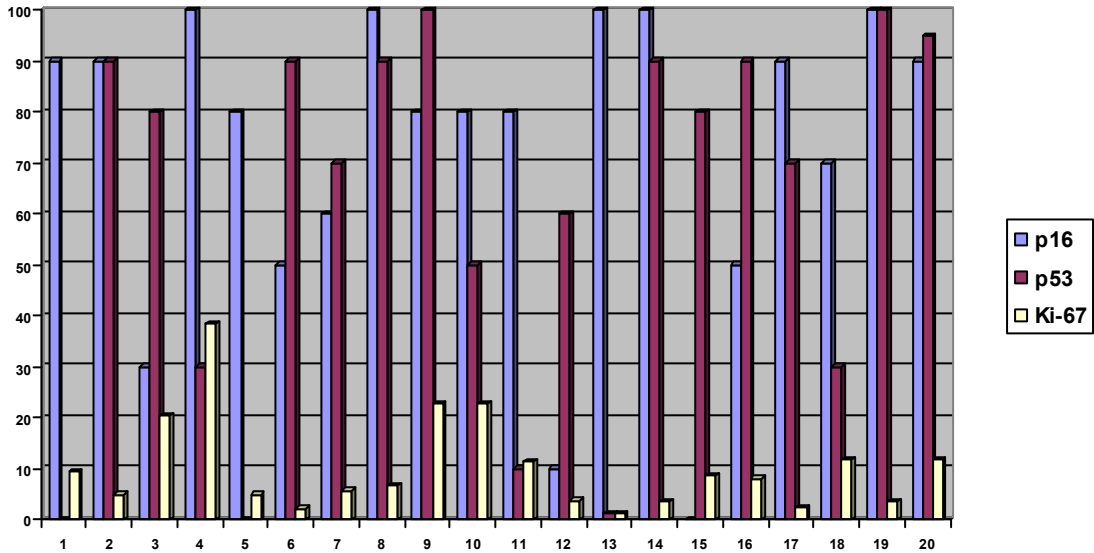
sonuçlar elde edilmiştir ($r_s=0,757$, $p<0,01$). ESA'larda tümörün evresi arttıkça lenfovasküler invazyon görülen tümör sayısı ($r_s=0,762$, $p<0,01$) ve lenf nodu metastaz oranı ($r_s=0,914$, $p<0,01$) artmıştır ve bu sonuçlar da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Lenfovasküler invazyon görülen tümör sayısı arttıkça batında serbest tümör varlığı ($r_s=0,414$, $p=0,011$), batın sitolojisi pozitifliği ($r_s=0,263$, $p=0,115$), lenf nodu metastazı ($r_s=0,593$, $p<0,01$) görülme oranları da artmaktadır. Ancak sadece lenfovasküler invazyon varlığı ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,01$).

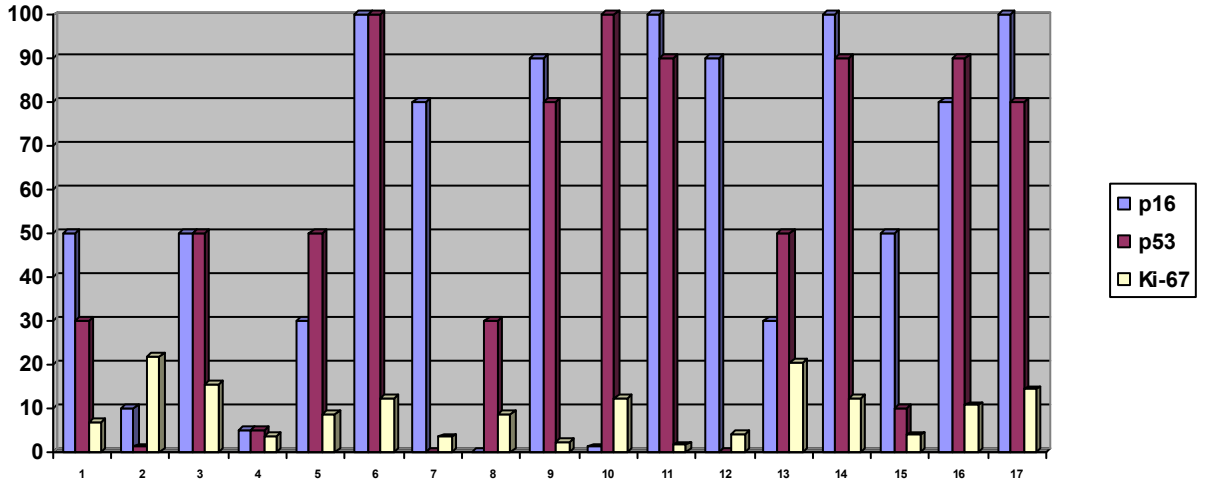
4.2. p16, p53, Ki-67 İmmunohistokimyasal İnceleme Sonuçları ve Prognostik Parametreler ile İlişkileri

OSA olgularındaki p16, p53 dışavurumlarının yüzdeleri ile Ki-67 proliferasyon indeksleri Resim 4.1'de.

ESA olgularındaki p16, p53 dışavurumlarının yüzdeleri ile Ki-67 proliferasyon indeksleri ise Resim 4.2'de gösterilmiştir.



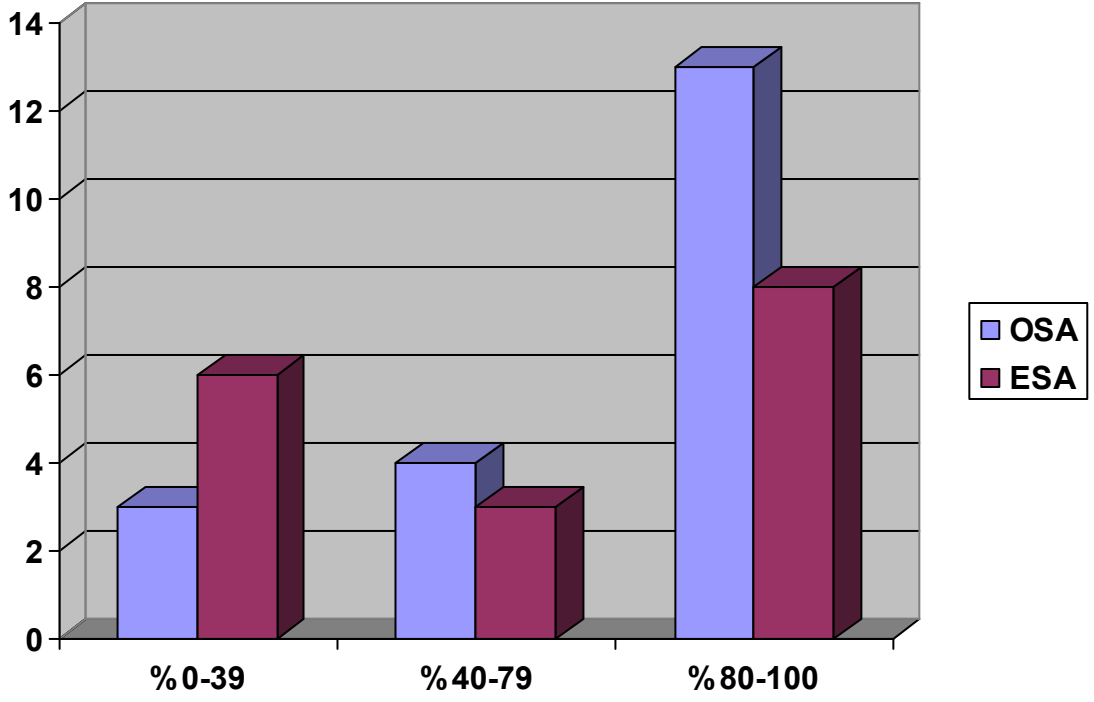
Resim 4.1. Over Seröz Adenokarsinom olgularının p16 ve p53 dışavurum yüzdeleri ile Ki-67 proliferasyon indeks grafiği



Resim 4.2 Endometriyal Seröz Adenokarsinom olgularının p16 ve p53 dışavurum yzdeleri ile Ki-67 proliferasyon indeks grafiği

OSA olgularının 13 (%65) ESA olgularının ise 8 tanesinde (%47) tvmr hcrelerinin %80-100'nde p16 belirteci ile boyanma grvlmst. Aynı belirteç ile OSA olguların 5 (%25) ve ESA olgularının ise 4 (%23,5) tanesinde tvmr hcrelerinin tm (100) boyanmıştır (Resim 4.3). OSA ve ESA olgularının yaklaşık yarısında p16 belirteci ile boyanmanın şiddeti orta derecededir. p16 belirteci ile gçlü boyanma gsteren hasta sayısı ESA olgularında OSA olgularından minimal fazladır. Her iki gruptaki bir olguda p16 belirteci ile boyanma saptanmamıştır (Tablo 4.3).

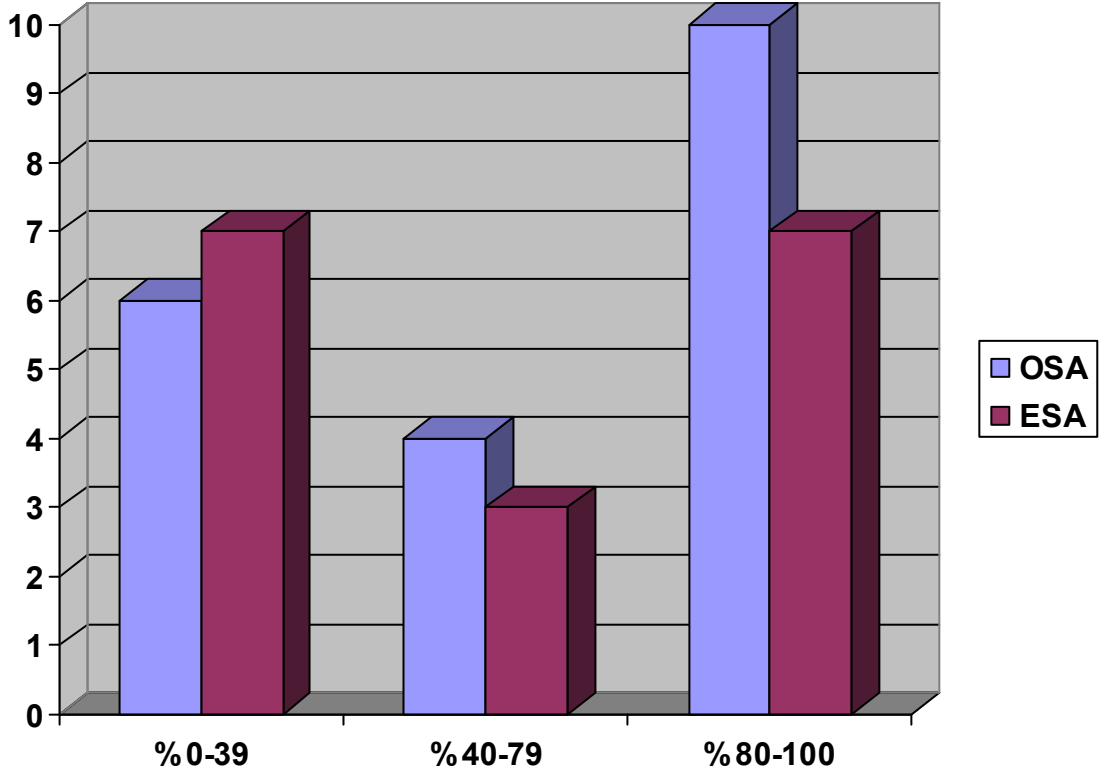
OSA olgularının 10 (%50) ve ESA olgularının 7 tanesi (%41) tvmr hcrelerinin %80-100'ü p53 belirteci ile reaksiyon gstermiştir (Resim 4.4). ESA olgularının yaklaşık yarısı p53 belirteci ile gçlü boyanma paterni gsterirken OSA olgularının yaklaşık %60'ında orta derecede boyanma grvlmst. OSA olgularının 2 , ESA olgularının ise 1 tanesinde p53 belirteci ile reaksiyon saptanmamıştır (Tablo 4.4).



Resim 4.3. Over ve endometriyal seröz adenokarsinom tümör hücrelerinde p16 dışavurum yüzdeleri

Tablo 4.3. Over ve endometriyal seröz adenokarsinom olgularında p16 dışavurum paterni

| | N | p16 immunohistokimyası | | | P |
|------------|----|------------------------|------------|-----------|---------|
| | | Zayıf | Orta | Güçlü | |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | |
| OSA | 19 | 4 (%21,1) | 10 (%52,6) | 5 (%26,3) | P=0,401 |
| ESA | 16 | 2 (%12,5) | 8 (%50) | 6 (%37,5) | |



Resim 4.3. Over ve endometriyal seröz adenokarsinom tümör hücrelerinde p53 dışavurum yüzdeleri

Tablo 4.4. Over ve endometriyal seröz adenokarsinom olgularında p53 dışavurum paterni

| | N | p53 immunohistokimyası | | | P |
|------------|----|------------------------|------------|-----------|---------|
| | | Zayıf | Orta | Güçlü | |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | |
| OSA | 18 | 4 (%22,2) | 11 (%61,1) | 3 (%16,7) | p=0,322 |
| ESA | 16 | 4 (%26,7) | 4 (%26,7) | 7 (%46,7) | |

İstatistiksel değerlendirmede OSA ve ESA olguları arasında p16 ve p53 dışavurumlarının hem yüzdeleri hem de paternleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

OSA olgularında prognostik parametreler ile p16 ve p53 dışavurumları arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Ancak kapsül bütünlüğünün bozulduğu, batın içinde serbest tümörün olduğu, batın sitolojisi pozitif bulunduğu, lenfovasküler invazyon görülen ve lenf nodu metastazı saptanan olgularda p16 belirtecinin daha yüksek oranda boyandığı görülmüştür (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Over seröz adenokarsinom olgularında p16 ve p53 dışavurumları ile prognostik parametrelerin ilişkisi

| | N | p16 | | | p | P53 | | | P |
|------------------------------|----|-------|--------|---------|--------|-------|--------|---------|--------|
| | | %0-39 | %40-79 | %80-100 | | %0-39 | %40-79 | %80-100 | |
| Kapsül bütünlüğü bozulmuş | 17 | 2 | 3 | 12 | p=0,46 | 6 | 3 | 8 | p=0,33 |
| Lenfovasküler invazyon (+) | 17 | 2 | 4 | 11 | p=0,68 | 6 | 3 | 8 | p=0,33 |
| Batın içinde serbest tümör | 15 | 3 | 3 | 9 | p=0,31 | 5 | 4 | 6 | p=0,25 |
| Batın sitolojisi pozitifliği | 14 | 3 | 3 | 8 | p=0,20 | 4 | 3 | 7 | p=0,91 |
| Lenf nodu metastazı (+) | 16 | 2 | 3 | 11 | p=0,46 | 6 | 4 | 6 | p=0,04 |

ESA olgularında prognostik parametreler ile p16 ve p53 dışavurumları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak miyometriyum dış ½'sine invazyonu olan, lenfovasküler invazyon ile servikal stromal invazyon görülen, lenf nodu metastazı tespit edilen olgularda p16 dışavurumunun p53 dışavurumundan yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Endometriyal seröz adenokarsinom olgularında p16 ve p53 dışavurumları ile prognostik parametrelerin ilişkisi

| | n | p16 | | | p | p53 | | | P | |
|-----------------------------|---------|-------|--------|---------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|
| | | %0-39 | %40-79 | %80-100 | | %0-39 | %40-79 | %80-100 | | |
| Miyometriyal İnvazyon | Yok | 2 | 1 | 1 | 0 | p=0,25 | 2 | 0 | 0 | p=0,26 |
| | İç ½ | 5 | 2 | 1 | 2 | | 1 | 2 | 2 | |
| | Dış 1/2 | 10 | 3 | 1 | 6 | | 4 | 1 | 5 | |
| Lenfovasküler invazyon | 7 | 1 | 1 | 5 | p=0,91 | 3 | 1 | 3 | p=1 | |
| Endoservikal glandüler inv. | 5 | 2 | 1 | 1 | p=0,36 | 2 | 1 | 1 | p=0,54 | |
| Servikal stromal inv. | 5 | 1 | 1 | 3 | p=0,42 | 3 | 0 | 2 | p=0,57 | |
| Batın sitolojisi (+) | 4 | 1 | 0 | 3 | p=0,33 | 2 | 0 | 2 | p=1 | |
| Lenf nodu metastazı | 7 | 2 | 1 | 4 | p=0,53 | 4 | 1 | 2 | p=0,29 | |
| Uzak metastaz | 2 | 1 | 1 | 0 | p=0,32 | 2 | 0 | 0 | p=0,11 | |

TARTIŞMA

Over karsinomları jinekolojik malignansiler arasında en yüksek mortaliteye sahiptir. SA'lar over tümörlerinin %30'unu oluşturmakta olup düşük ve yüksek dereceli olmak üzere iki grupta sınıflandırılır (14). Bu iki grup klinik, patolojik görünüm ve patogenezi açısından farklılıklar göstermektedir ve OSA'ların çoğunluğu yüksek derecelidir.

ESA'lar; endometriyum karsinomlarının %5-10'unu oluşturur. Endometriyoid karsinomla karşılaştırıldığında daha yaşlı popülasyonda görülür ve daha agresif seyirlidir. Ekstrauterin yayılım, miyometriyuma ve lenfatik damarlara invazyon diğer endometriyum kanserlerine oranla daha yaygındır. ESA'lar diğer tip endometriyum karsinomları ile (en sık endometriyoid karsinom ve nadiren şeffaf hücreli tip) birlikte görülebilir ve karışık tip tümörlerde; prognozu etkilemesi nedeniyle SA varlığı ve miktarı mutlaka belirtilmelidir.

OSA ve ESA'lar erken metastaz ve yaygın invazyon gösteren tümörlerdir. Bu nedenle çoğu vakada tanı sırasında hem overler hem de endometriyumda tümör vardır. Morfolojik olarak da benzer olan bu tümörler farklı biyolojik davranışa sahiptirler. Aynı zamanda kemoterapiye verdikleri yanıtlar da farklıdır. Tüm bu nedenlerden dolayı bu iki tümörün ayırıcı tanısı çok önemlidir.

Benzer morfolojiye sahip endometriyum seröz adenokarsinomları ile over yüksek dereceli seröz adenokarsinomları arasında ayırıcı tanı ile ilgili literatür çalışmaları çoğunlukla WT1, Her-2/neu gibi belirteçleri içermekte iken p16, p53 ve Ki-67 (MIB-1) belirteçlerinin bu iki tümörün ayırıcı tanısında kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma saptanmıştır. Bu çalışmalardan en kapsamlı olanında; over yüksek dereceli seröz adenokarsinom tanısı almış 10 vaka ile endometriyum seröz adenokarsinomu tanısı almış 11 vaka kullanılmıştır. 11 endometriyum seröz adenokarsinom vakasının ise 6 tanesi mikst tümör iken sadece 5 tanesi pür seröz adenokarsinomdur. Bizim çalışmamızda ise bugüne kadar yapılmış olan çalışmalardan daha fazla sayıda ESA olgusu mevcuttur ve tümörlerin hepsi pür SA'dur. Bu sebeplerden dolayı çalışmamızın literatüre katkısı olabileceğini düşündük ve benzer morfolojiye sahip OSA ve ESA arasındaki ayırıcı tanısı için p16, p53, Ki-67 (MIB-1) dışavurum paternlerinin değeri yanı sıra diğer çalışmalardan farklı olarak bu belirteçlerin her iki lokalizasyondaki tümörler için prognostik parametreler ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

p16 belirtecinin kullanıldığı çalışmalardan biri Reid-Nicholson ve arkadaşlarına ait olup çalışma sonucunda, 24 ESA'un 22 tanesinde p16 dışavurumu görülmüştür. Bu çalışmadaki ESA olgularında p16 dışavurum oranı %91'dir. Bu tümörlerden 15 tane ESA olgusunda p16 belirteci ile tümör hücrelerinin tümünde (%100) güçlü boyanma paterni izlenmiştir (%62) (43). Yemelyanova ve arkadaşlarının çalışmasında ise p16 belirteci ile tüm ESA vakalarında (7 adet) tümör hücrelerinin tümü (%100) diffüz, orta derecede ya da güçlü boyanmıştır (44). Bizim çalışmamızda ise ESA olgularında p16 belirteci ile olguların %94'ünde reaksiyon saptanmış olup literatürdeki çalışmalar ile benzer olarak olguların yaklaşık %90'ında orta-güçlü boyanma görülmüştür.

Bu konudaki en kapsamlı çalışmayı yapan Chiesa-Vottero ve arkadaşları ise p16 ve p53 belirteçleri ile OSA tanısı almış 10 olgu ve ESA tanısı almış 11 olguyu incelemişlerdir. ESA tanısı alan 11 olgunun 6 tanesi mikst tümör iken sadece 5 tanesi pür SA'dır. Bizim çalışmamızda ise hem daha fazla sayıda ESA olgusu vardır hem de bu olguların tümü pür SA'dır. Chiesa-Vottero ve arkadaşlarının çalışmasının sonucunda tüm ESA olgularında tümörün seröz komponentinde p16 belirteci ile tümör hücrelerinin tümünde (%100) güçlü boyanma görülmüştür. Tümörlerin endometriyoid komponentlerinde ise fokal ve zayıf boyanma izlenmiştir. p16 belirteci ile OSA olgularının 5'inde (%50) tümör hücrelerinin tümü (%100) güçlü boyanma göstermiştir. Kalan 5 OSA olgusunun 4 tanesinde tümör hücrelerinin %20-80'ninde güçlü boyanma izlenirken 1 olguda tümör hücrelerinin %20'sinde zayıf boyanma mevcuttur (11). Bizim çalışmamızda ise ESA olgularında tümör hücrelerinin tümünün (%100) boyandığı olgu sayısı 4 (%23,5)'tür. Ancak ESA olgularının yarısında orta derecede boyanma görülürken tüm olguların %87,5'unda orta-güçlü boyanma saptanmıştır. OSA olguları dikkate alındığında ise Chiesa-Vottero ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak tümör hücrelerinin tümünün (%100) boyandığı olgu sayısı 5 olup oranı %25'tir. Ancak OSA olgularının da yaklaşık %80'i p16 belirteci ile orta-güçlü boyanma göstermiştir. Chiesa-Vottero ve arkadaşlarının sonuçları ile farklı bulduğumuz yüzde değerlerinin, vaka sayımızın fazlalığına ve ESA olgularının pür olmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Ancak, sonuçlarımız genel olarak değerlendirildiğinde Chiesa-Vottero ve arkadaşlarının çalışması ile benzer olarak p16 belirteci ile güçlü boyanma paterni gösteren olgu oranı ESA olgularında OSA olgularından biraz daha fazladır.

Chiesa-Vottero ve arkadaşlarının çalışmasında; p53 dışavurumu 11 ESA olgusunun sadece 5 tanesinde tümör hücrelerinin tümünde güçlü izlenmiş, diğer 6 olguda ise fokal ve/veya hafif derecede boyanma saptanmıştır. p16 belirteci ile tümör hücrelerinin tümünde güçlü boyanma görülen 5 OSA olgusunun 4 tanesinde p53 belirteci ile de aynı oranda ve derecede boyanma izlenmiştir. Diğer olguların 2'sinde ise p53 dışavurumu p16 dışavurumundan daha güçlüdür. Ek olarak bu çalışmada 2 OSA olgusunda p53 belirteci ile reaksiyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise OSA olgularının yarısı ESA olgularının ise 7 tanesinde tümör hücrelerinin %80-100'ü p53 belirteci ile reaksiyon göstermiştir. ESA olgularının yaklaşık yarısı p53 belirteci ile güçlü boyanma paterni gösterirken OSA olgularının yaklaşık %60'ında orta derecede boyanma görülmüştür. Chiesa-Vottero ve arkadaşlarının çalışması ile benzer olarak OSA olgularımızın 2'sinde ESA olgularımızın ise 1'inde p53 dışavurumu p16'dan daha fazla olup OSA olgularının 2 tanesinde p53 belirteci ile reaksiyon saptanmamıştır. Bu çalışma sonucunda; OSA ve ESA olgularında p16 belirtecinin p53 belirtecinden daha sensitif olmadığına dikkat çekilmiştir (11). Bizim çalışmamızda da p16 belirtecinin p53 belirtecine üstünlüğüne ait anlamlı veriler elde edilememiştir.

Arnes ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise OSA tanısı almış 10 olgunun 9'unda p16 belirteci ile güçlü boyanma görülmüş olup bu 9 olgunun 6 tanesi p53 belirteci ile de güçlü pozitif boyanma göstermiştir. p16 belirtecinin p53 belirtecine oranla biraz daha fazla boyandığı görülmüştür ancak ayırıcı tanı için yeterli veri saptanmamıştır (45).

Literatürde OSA ve ESA'ların ayırıcı tanısı için p16 ve p53 belirteçlerinin değeri ile ilgili başka çalışmalar da yer almaktadır. Bu konudaki çalışmalardan ikisinde de bizim çalışmamız ile benzer olarak p16 belirtecinin p53 belirtecinden daha sensitif olduğunu kanıtlayan veriler elde edilememiştir (42,43).

p16 ve p53 antikorunun değerlendirildiği bir diğer çalışma da Bhargava ve Elishaev'e aittir. Çalışma sonucunda 6 adet ESA olgusunun hepsinde tümör hücrelerinin tümünde (%100) güçlü p16 dışavurumu saptamalarına rağmen vakaların sadece 5 tanesinde p53 belirteci ile tümör hücrelerinin tümünde güçlü boyanma izlemişlerdir. Literatürdeki çalışmalar içinde sadece bu çalışmada p16 belirtecinin OSA ve ESA olgularının ayırıcı tanısında p53 belirtecinden daha anlamlı olduğu vurgulanmıştır (46).

Endometriyumun benign ve malign neoplazmlarındaki Ki-67, p53, östrojen reseptörü (ER) ve progesteron (PR) dışavurumlarının karşılaştırıldığı Vang R.ve arkadaşlarına ait bir çalışmada 7 ESA olgusu kullanılmıştır. Çalışma sonucunda p53 belirtecinin ESA ve endometriyal şeffaf hücreli karsinomlarda daha yüksek oranda boyandığı ve Ki-67 proliferasyon indekslerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (47).

Bizim çalışmamızda Ki-67 proliferasyon indeksi OSA'larda ortalama %10,17 iken ESA'larda %9,42 bulunmuştur. OSA ve ESA olguları arasında Ki-67 proliferasyon indeksleri açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Ayrıca tüm olgular dikkate alındığında Ki-67 proliferasyon indeksi ile p16 ve p53 dışavurum oranları arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ki-67 proliferasyon indekslerinin benzerliği her iki lokalizasyondaki tümörlerin yüksek dereceli olması ile ilişkili olabilir.

OSA ve ESA olgularında p16 ve p53 dışavurumları prognostik parametreler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Ancak OSA olgularında, kapsül bütünlüğünün bozulması, batın içinde serbest tümör varlığı, batın sitolojisi pozitifliği, lenfovasküler invazyon görülmesi ve lenf nodu metastazı varlığı durumlarında p16 belirtecinin p53 belirteciye göre daha yüksek oranlarda boyandığı görülmüştür. ESA olgularında ise miyometriyum dış ½'sine invaze olmuş tümörlerde, lenfovasküler ve servikal stromal invazyon görüldüğünde, lenf nodu metastazı varlığında p16 dışavurumunun p53 dışavurumundan yüksek olduğu dikkati çekmiştir.

Sonuç olarak; çalışmamızda p16, p53 belirteçleri ve Ki-67 proliferasyon indeksinin OSA ve ESA olgularının ayırıcı tanısında kullanılabilecek belirteçler olmadığı ancak p16 ve p53 belirteçlerinin hem OSA hem de ESA olgularında kötü prognostik parametrelerin varlığında daha yüksek oranda dışavurum gösterdikleri saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Tavassoli F. A. And Devilee P. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2003.
2. Kumar V, Abbas A.K, Fausto N; The female genital tract, chapter 22, in Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia, 1092-1104, 2005.
3. Tavassoli F. A. And Devilee P. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2003.
4. Kumar V, Abbas A.K, Fausto N; The female genital tract, chapter 22, in Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia, 1086-1091, 2005.
5. Rosai J; Female reproductive system, chapter 19, in Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, ed Rosai J. St: Mosby 9 th ed, 1659-1681, 2004.
6. Kurman R. J., Endometrial Carcinoma, Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract (Kurman R.J), fifth edition, Baltimore, The Johns Hopkins Hospital, 501-559, 2002.
7. Welsh JB, Zarrinkar PP, Sapinoso LM, Kern SG, Behling CA, Monk BJ, Lockhart DJ, Burger RA and Hampton GM. Analysis of gene expression profiles in normal and neoplastic ovarian tissue samples identifies candidate molecular markers of epithelial ovarian cancer. Proc Natl Acad Sci USA. 2001 January 30; 98(3): 1176–1181.
8. Clement P. B., Young R. H., Surface Epithelial-Stromal Tumors: General Features, Serous Tumors, and Mucinous Tumors (Schmitt W. R., Bell M.), second edition, Philadelphia, USA, Saunders Elsevier, 305-347, 2008.
9. Mc Menamin ME, O'Neill AJ, Gaffney EF. Extent of apoptosis in ovarian serous carcinoma: relation to mitotic and proliferative indices, p53 expression and survival. J. Clin Pathol: Mol. Pathol. 1997; 50: 242-246.
10. Nasi ML and Castiglione M. Cyclooxygenase-2 (COX-2) a new prognostic and predictive factor for ovarian cancer? Are all the criteria fulfilled? Annals of Oncology 13: 1169-1171, 2002.
11. Chiesa-Vottero A. G., Malpica A., Deavers M. T., Broaddus R., Nuovo G. J., Silva E. G., Immunohistochemical Overexpression of p16 and p53 in Uterine Serous Carcinoma and Ovarian High-grade Serous Carcinoma, Int J Gynecol Pathol, Vol. 26, No. 3, July 2007.
12. Yener N., Tuncel M., Kadın Genital Sistem Anatomisi, Temel Anatomi (Cumhur M.), Ankara, METU pres, 281-284, 2001.

13. Malpica A, Deavers MT., Lu K., Bodurka DC., Atkinson EN, Gershenson DM., Silva EG., Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system, *Am J Surg Pathol* 2004 Apr; 28(4): 496-504.
14. DiSaia P. J., The Gynecologic Oncology Group, <http://www.gog.org/>, 21/11/2009.
15. Speroff L. and Fritz M. A., Anovulation and the Polycystic ovary, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* (Weinberg R. W., Murphy J., Pancotti R.), seventh edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 465-498, 2005.
16. Sergio P. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium, *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 105, 103-104, 2009.
17. Oluwole Fadare and Wenxin Zheng. Endometrial Glandular Dysplasia (EmGD): morphologically and biologically distinctive putative precursor lesions of Type II endometrial cancers. *Diagnostic Pathology* 2008, 3:6 doi:10.1186/1746-1596-3-6.
18. Wenxin Zheng, Peter E. Schwartz. Serous EIC as an early form of uterine papillary serous carcinoma: recent progress in understanding its pathogenesis and current opinions regarding pathologic and clinical management. *Gynecologic Oncology* 96 (2005) 579–582.
19. Carcangiu ML, Chambers JT, Uterine papillary serous carcinoma: a study on 108 cases with emphasis on the prognostic significance of associated endometrioid carcinoma, absence of invasion, and concomitant ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 47: 298-305, 1992.
20. Plummer M. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 119: 1108-1124.
21. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJ, Bosch FX . Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1093-1101.
22. Kumar V, Abbas A.K, Fausto N; The female genital tract, chapter 22, in Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th ed, p1059-1118, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005.
23. Androutsos G. The outstanding British surgeon Percivall Pott (1714-1789) and the first description of an occupational cancer. *J BUON* 2006; 11: 533-539.
24. Robert JM, Sherr CJ,:Bared Essentials of CDK2 and cyclin E. *Nat Genet* 2003 ; 35: 9-10.
25. Birt DF. Report on Carcinogens, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program 2005: 10-13.

26. Özuyar G. , Serviks Biyopsilerinde p16 ve Ki-67 ekspresyonunun ayırıcı tanıdaki yeri, uzmanlık tezi, Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim Hastanesi, Patoloji Klinigi, İstanbul, 2008.
27. D. Katsaros, W. Cho, R. Singa, S. Fracchioli I. A. Rigault de la Longrais, R. Arisio, M. Massobrio, M. Smith, W. Zheng, J. Glass and H. Yu, Methylation of tumor suppressor gene p16 and prognosis of epithelial ovarian cancer, *Gynecologic Oncology*, Volume 94, Issue 3, September 2004, Pages 685-692) .
28. D Llobet, J Pallares, A Yeramian, M Santacana, N Eritja, A Velasco, X Dolcet and X Matias-Guiu, Molecular pathology of endometrial carcinoma: therapeutic viewpoints practical aspects from the diagnostic andJ. Clin. Pathol. 2009; 62; 777-785.
29. Helga B. Salvesen,2 Soma Das, and Lars A. Akslen, Loss of Nuclear p16 Protein Expression Is Not Associated with Promoter Methylation but Defines a Subgroup of Aggressive Endometrial Carcinomas with Poor Prognosis1, *Clinical Cancer Research* Vol. 6, 153–159, January 2000.
30. M E McMenamin, A J O'Neill, and E F Gaffney. Extent of apoptosis in ovarian serous carcinoma: relation to mitotic and proliferative indices, p53 expression, and survival. *Mol Pathol*. 1997 October; 50(5): 242–246).
31. H Tashiro, C Isacson, R Levine, RJ Kurman, KR Cho and L Hedrick. p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *American Journal of Pathology*, Vol 150, 177-185, Copyright 1997 by American Society for Investigative Pathology.
32. Xi Zhang, Sharon X. Liang, Lin Jia, Ning Chen, Oluwole Fadare, Peter E. Schwartz, Beihua Kong, and Wenxin Zheng. Molecular Identification of "Latent Precancers" for Endometrial Serous Carcinoma in Benign-Appearing Endometrium. *American Journal of Pathology*. 2009; 174: 2000-2006.
33. Gad Singer, Robert J. Kurman, Hsueh-Wei Chang, Sarah K.R. Cho, and Ie-Ming Shih. Diverse Tumorigenic Pathways in Ovarian Serous Carcinoma. *American Journal of Pathology*, Vol. 160, No. 4, April 2002.
34. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown.J Cell Physiol. 2000 Mar; 182: 311-22.
35. Huisman MA, De Heer E, Grote JJ.Cholesteatoma epithelium is characterized by increased expression of Ki-67, p53 and p21, with minimal apoptosis. *Acta Otolaryngol* 2003; 123: 377-82).
36. Dahmoun M, Boman K, Cajander S, Westin P, Backstrom T. Apoptosis, proliferation, and sex hormone receptors in superficial parts of human endometrium at the end of the secretory phase. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1737-43.

37. Toki T, Horiuchi A, Li SF, Nakayama K, Silverberg SG, Fujii S. Proliferative activity of postmenopausal endometriosis: a histopathologic and immunocyto-chemical study. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15: 45-53.
38. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Identification of high-risk patients by assessment of nuclear Ki-67 expression in a prospective study of endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2779-85.
39. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Prognostic significance of angiogenesis and Ki-67, p53, and p21 expression: a population-based endometrial carcinoma study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1382-90.
40. Salvesen HB, Das S, Akslen LA. Loss of nuclear p16 protein expression is not associated with promoter methylation but defines a subgroup of aggressive endometrial carcinomas with poor prognosis. *Clin Cancer Res* 2000; 6:153-9.
41. Ioffe OB, Papadimitriou JC, Drachenberg CB. Correlation of proliferation indices, apoptosis, and related oncogene expression (bcl-2 and c-erbB-2) and p53 in proliferative, hyperplastic, and malignant endometrium. *Hum Pathol* 1998; 29: 1150-9.
42. Aksoy F, Seçkin S, Günçe S, Ergül G. Endometriumda hiperplazi ve adenokarsinoma olgularında PCNA ve Ki-67 ile proliferatif aktivite. *Ankara Patoloji Bülteni* 1998; 15:16-18.
43. Reid-Nicholson M, Iyengar P, Hummer AJ, et al. Immunophenotypic diversity of endometrial adenocarcinomas: implications for differential diagnosis. *Mod PATHOL* 2006; 19: 1091-100.
44. Yemelyanova A., Ji H., Ronnett BM. Diffüz p16 expression distinguishes uterine serous carcinoma from uterine endometrioid carcinoma of endometrial origin but not HPV-related endocervical adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2006; 19 (suppl 1): 202A-3A.
45. Bhargava R, Elishaev E. Tissue expression of p16 in benign and malignant endometria. *Mod Pathol* 2006;19 (suppl 1): 172A.
46. Armes JE, Lourie R, de Silva M. Abnormalities of the RB1 pathway in ovarian serous papillary carcinoma as determined by overexpression of the p16 (INK4A) protein. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24: 363-8.
47. Vang R., Barner R., Wheeler DT., Strauss BL. Immunohistochemical staining for Ki-67 and p53 helps distinguish endometrial Arias-Stella reaction from high-grade carcinoma, including clear cell carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2004 Jul; 23(3): 223-33.