

T695



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

+

**OVER KARSİNOMLARINDA SİKLOOKSİJENAZ-2  
(COX-2) VE i-NOS EKSPRESYONU:  
KLİNİKOPATOLOJİK FAKTÖRLER, PROGNOZ İLE  
İLİŞKİSİ, KEMOTERAPİYE CEVABA ETKİSİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Esin ÖZEL**

**Tez Danışmanı : Doç.Dr.H.Elif PEŞTERELİ**

*"Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma 2003.04.0103.005 Proje No ile desteklenmiştir.*

**"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"**

**Antalya, 2004**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	ii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	iv
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b>	v
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1-4
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	5-31
<b>2.1. Malign Epitelyal Over Tümörleri</b>	5-26
<b>2.1.1. Epidemiyoloji</b>	5-6
<b>2.1.2. Etyoloji Ve Patogenez</b>	6-12
<b>2.1.3. Prognostik Faktörler</b>	13-17
<b>2.1.4. Tedavi</b>	17
<b>2.1.5. Malign Epitelyal Over Tümörlerinin Patolojisi</b>	18-26
<b>2.2. Siklooksijenaz (COX)</b>	26-29
<b>2.3. i-NOS</b>	29-30
<b>2.4. Anjiogenezis</b>	31
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	32-35
<b>3.1. Değerlendirme</b>	34-35
<b>3.1.1. İmmünohistokimyasal Değerlendirme</b>	34-35
<b>3.1.2. İstatistiksel Değerlendirme</b>	35

<b>4. BULGULAR</b>	<b>36-60</b>
<b>4.1. Klinikopatolojik Bulgular</b>	<b>36-47</b>
<b>4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular</b>	<b>47-59</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>61-75</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>76-80</b>
<b>ÖZET</b>	<b>81-84</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>85-98</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

COX	Siklooksijenaz
NSAİİ	Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç
AA	Araşidonik asit
PG	Prostaglandin
PGH2	Prostaglandin endoperoksit
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
IL	Interleukin
TNF	Tumor necrosis factor
IFN	Interferon
HRT	Hormon replasman tedavisi
USG	Ultrasonografi
LOH	Loss of heterozygosity
FIGO	The International Federation of Gynecology and Obstetrics
MDY	Mikrodamar yoğunluğu
EGFR	Epidermal growth factor receptor
CCACS	Commission on Cancer of the American College of Surgeons
NCDB	National Cancer Data Base
EMA	Epithelial membrane antigen
CEA	Carcinoembryogenic antigen
CK	Cytokeratin
VEGF	Vascular endothelial growth factor
FGF	Fibroblast growth factor
EGFR	Epidermal growth factor receptor

PDGF

Platelet derived growth factor

TGF- $\beta$

Transforming growth factor- $\beta$

DAB

Diaminobenzidine

AAH

Atipik adenomatöz hiperplazi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
1	Endometrioid adenokarsinom olgusunda yüksek COX-2 ekspresyonu. X400	50
2	Seröz adenokarsinom olgusunda düşük COX-2 ekspresyonu. X200.	51
3	Seröz adenokarsinom olgusunda yüksek COX-2 ekspresyonu. X400.	52
4	Berrak hücreli karsinom olgusunda yüksek COX-2 ekspresyonu. X200.	52
5	Müsinöz adenokarsinom olgusunda yüksek i-NOS ekspresyonu. X400.	54
6	Seröz adenokarsinom olgusunda düşük i-NOS ekspresyonu. X200.	55
7	Grade 1 müsinöz adenokarsinom olgusunda yüksek i-NOS ekspresyonu. X400.	56
8	Grade 3 endometrioid adenokarsinom olgusunda yüksek i-NOS ekspresyonu. X400.	56
9	Seröz adenokarsinom olgusunda CD34 ile mikrodamar proliferasyonu. X200.	60
10	Müsinöz adenokarsinom olgusunda CD34 ile mikrodamar proliferasyonu. X100.	60

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge		Sayfa
1	TNM ve FIGO klasifikasyonu.	14-15
2	Over karsinomlu hastalarda 5 yıllık yaşama oranı (%).	16
3	Yüzey epiteli kaynaklı tümörlerin yaklaşık dağılımı.	18
4	Kullanılan antikorların özellikleri.	34
5	Olguların klinikopatolojik profili.	37-38
6	Olguların immünohistokimyasal bulguları.	48-49
<b>Grafik</b>		
1	Olguların tümör tiplerine göre dağılımı.	39
2	Olguların FIGO Evrelere göre dağılımı.	40
3	Olguların tümör grade'ine göre dağılımı.	41
4	Olguların nüks sayılarına göre dağılımı.	43
5	Tümör tipinin sağkalım süresine etkisi.	44
6	Tümör grade'inin hastalısız sağkalım süresine etkisi.	46
7	COX-2 ekspresyonunun yaşam süresine etkisi.	53
8	i-NOS ekspresyonunun yaşam süresine etkisi.	57
9	i-NOS ve COX-2 ekspresyonuna göre ortalama sağkalım.	58

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Over karsinomu, kadınlarda en sık görülen 5. kanserdir ve jinekolojik malignansiler arasında en yüksek mortaliteye sahiptir. Evre III hastalarda 5 yıllık yaşam %28 olup, hastaların %60'ı ileri evrede tanı almaktadır<sup>1</sup>. Over karsinomlu hastaların prognozu esas olarak hastalığın evresine, hastanın yaşına, histolojik tip ve tümörün grade'ine bağlıdır. Özellikle ilerlemiş hastalığı olanlarda ek prognostik parametrelerin belirlenmesi tedavinin planlanması açısından oldukça faydalı olacaktır.

Siklooksijenazlar (COX), araşidonik asiti immünosupresif aktiviteye sahip olan prostaglandin endoperoksit (PGH<sub>2</sub>) ye çeviren enzimlerdir. Siklooksijenazların 2 alt tipi tanımlanmıştır. COX-1, birçok memeli hücre tipinde sürekli eksprese edilmektedir.

COX-2 ise büyüme faktörleri, tümör destekleyiciler, hormonlar, endotoksinler veya sitokinler tarafından uyarılan fibroblastlar, endotel hücreleri, monositler ve bazı tümör tiplerinde eksprese edilir.

Onkolojideki önemli gelişmelerden biri; siklooksijenaz enzimini inhibe etme özelliğini taşıyan çeşitli ilaçların bazı kanser tiplerinin oluşumunu geciktirdiğinin veya engellediğinin anlaşılmasıdır. Bu ilaçlar non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) olarak bilinir; yangıyı baskılamak, ağrı ve ateşi gidermek ve trombozu önlemek için kullanılırlar. COX-2, araşidonik asitin oksidasyonunda görev alarak prostaglandin (PG) ve yüksek reaktivite gösteren yan ürünlerinin yapımını sağlar. Bunlar da karsinogenez olayını hızlandırır<sup>2</sup>.

Yapılan in vitro çalışmalar sonucu, COX-2'nin ve muhtemelen PGE<sub>2</sub>'nin, epitelyal hücrelerin neoplastik transformasyonuna yol açtığı düşünülmektedir<sup>3</sup>.

Servikal, kolorektal ve akciğer kanserleri gibi solid tümörlerde yüksek miktarda COX-2 ekspresyonu kötü prognozla ilişkili bulunmuştur<sup>4</sup>.



Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre NSAİİ'ler kolorektal karsinom ve diğer birkaç kanser tipinde insidans ve mortaliteyi azaltmaktadır. COX2 ayrıca gastrik veya pankreatik adenokarsinom, hepatosellüler karsinom, akciğer adenokarsinomu ve baş-boyunun yassı epitel hücreli karsinomu gibi diğer karsinomlarda eksprese edilir.

Epidemiyolojik çalışmalar sonucu, NSAİİ'lerin adenomatöz polipler gibi kolon karsinogenezinin erken basamaklarında etkili olduğu bulunmuştur. Onkolojide NSAİİ tedavisinin en önemli yeri kolon karsinomudur ve bu konuda yapılan tüm hayvan ve hücre kültürü deneyleri, terapötik denemeler ve epidemiyolojik çalışmalar sonunda NSAİİ'lerin kolon karsinogenezini erken bir basamakta durdurduğunu göstermektedir<sup>2</sup>.

Tong ve arkadaşları, endometriyal karsinomlu hastalarda yaptıkları bir çalışmada yüksek miktarda COX-2 ekspresyonu olduğunu bildirmişlerdir. Buna göre, COX-2 ve PGE2, tümör gelişimi sırasındaki anjiogenik olayların regülasyonu ile yakın ilişkilidir<sup>5</sup>.

Jabbour ve arkadaşlarının endometriyal adenokarsinomlarda yaptığı benzer bir çalışmaya göre, bu tümörlerde kolon, akciğer, mide, pankreas, prostat ve serviks karsinomlarında olduğu gibi COX-2 overekspresyonu söz konusudur<sup>3</sup>.

Over karsinomlarında da COX-2 ekspresyonu çalışılmıştır. Klimp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada over tümörlerinde COX-2 ekspresyonu izlenmekle beraber bazı premalign durumlarda da COX-2 ekspresyonu olabildiği bildirilmiştir<sup>6</sup>.

Rodriguez-Burford ve arkadaşlarının over karsinomlarında NSAİİ'lerin etkileri ile ilgili yaptıkları çalışmada epitel hücrelerinde COX-2 ekspresyonunun apoptozisi önlediği ve tümör hücrelerinde invazivliği artırdığı belirtilmiştir<sup>7</sup>.

Ferrandina ve arkadaşlarının over kanserinde COX-2 ekspresyonu ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, COX-2 'nin over kanserlerinde platinum

bazlı tedaviye sensitivitenin yeni bir belirteci olabileceği ve COX-2 pozitivitesinin düşük survival ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Daha önceki çalışmalarda da COX-2, servikal kanserlerde platinum bazlı kemoterapiye cevabı belirleyen bir marker olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada tedaviye cevapsız vakaların istatistiksel olarak anlamlı bir kısmında, tümörlerin COX-2 pozitif olduğu bulunmuştur<sup>4</sup>.

Denkert ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada da COX-2 ekspresyonunun over karsinomunda bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada COX-2 pozitif tümörlü hastalarda COX-2 negatif vakalara göre daha kısa survival bulunmuştur.

Bütün bu çalışmalarda COX-2 ekspresyonunun kemoterapiye cevabı tahmin etmede prognostik faktör olarak ele alınabileceği belirtilmiştir.<sup>1</sup>

Nitrik oksid (NO), makrofajlar, endotel hücreleri ve bazı karsinom hücreleri gibi çeşitli hücreler tarafından üretilir ve değişik fizyolojik ve patolojik durumlarda görev alır. NO, farklı NO sentaz (NOS) tipleri tarafından üretilir. 'Inducible' NOS (iNOS) kalsiyum bağımlıdır ve bakteriyel endotoksin (lipopolisakkarit) ve IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi inflamatuvar sitokinler NO sentezini artırır. Baş-boyunun yassı epitel hücreli karsinomu, beyin tümörleri ve meme tümörleri gibi çeşitli tümör tiplerinde yüksek oranda i-NOS ekspresyonu gösterilmiştir<sup>8</sup>. Ayrıca, jinekolojik tümörlerde tümör dışı dokulara oranla daha yüksek miktarda i-NOS ekspresyonu olduğu da bildirilmiştir<sup>9</sup>. İnsan karsinogenezinde i-NOS ve COX-2'nin immün sistemin düzenlenmesinde, anjiogenezis ve tümör hücrelerde apoptozisde önemli oldukları belirtilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda, i-NOS ve COX-2 aktivitelerinin tümör anjiogenezisini kontrol eden ortak bir yolda birleştiği düşüncesi ön plana çıkmıştır<sup>10</sup>.

Bu çalışmalarda insan karsinogenezisinde i-NOS ve COX-2'nin rollerinin anlaşılması ve aralarındaki ilişkinin saptanabilmesi için ileri çalışmalara gereksinim olduğu ve bunların sonucunda gelecekte anti-kanser

tedavi stratejilerinde i-NOS ve COX-2 inhibitörlerinin kullanımının gündeme gelebileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızın amacı da, over karsinomlu hastalarda COX-2 ve i-NOS ekspresyonunun anjiogenezis, tümör tipi, grade, evre, yaş gibi bilinen prognostik faktörler ile ilişkisi ve platinum bazlı kemoterapi alan olgularda cevabı tahmin etme ve bu hastalarda prognostik faktör olarak önemini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Malign Epitelyal Over Tümörleri

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Over kanserleri kadınlarda görülen en sık 6. kanserdir. Batı ülkelerinde 5. sırada yer almakla beraber kanser mortalitesinde 4. sırayı alır. Kadınlardaki tüm kanserlerin % 4'ünü oluşturur ve jinekolojik kanser ölüm nedenlerinin başında gelir. ABD'de tüm kanser ölümlerinin % 5'ini oluşturur. Endüstriyel ülkelerde sıklığı artmaktadır.

Over kanseri sıklığı yaşla birlikte artış gösterir. ABD'de 30 yaş altı kadınlarda 100.000'de 3'ün altında görülürken, 75-79 yaş arasındaki kadınlarda 100.000'de 54'e çıkar. Ortalama görülme yaşı 60'dır.

Over kanseri riskinde genetik faktörler önemlidir. BRCA-1 ve BRCA-2 kanser baskılayıcı genleri % 10 olguda herediter over kanserinden sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca, beyazlarda siyah ırka göre over kanseri daha sıktır. Bununla birlikte, over kanseri görülme oranı, farklı etnik gruplara göre de değişkenlik gösterir. Örneğin, Yahudi kadınlarda diğer popülasyona göre risk 8 kat fazladır.

Over kanseri riski için bir başka belirleyici de, reproduktif faktörlerdir. Oral kontraseptif kullanımı ve doğumlar, kanıtlanmış koruyucu faktörlerdir. Bazı çalışmalarda erken menarş ve geç menapozun önemli risk faktörleri oldukları belirtilmiştir. Yüksek sosyoekonomik statüye sahip kadınlarda da over kanseri riski artmaktadır.

Cerrahi olarak koruyucu faktörler ise, histerektomi, tüp ligasyonu, ve ooferektomidir.

Yukarıda sayılan risk faktörlerine ek olarak ilk çocuğu doğurma yaşı, hormon replasman tedavisi (HRT), emzirme, kilo, diyet, sigara kullanımı, çocukluk çağında geçirilmiş bazı viral enfeksiyonlar ve iyonize radyasyon da araştırılan diğer risk faktörleri arasındadır. Son zamanlarda yayınlanan,

HRT ve over riskini araştıran bir meta-analitik çalışmaya göre, HRT alan kadınlarda riskin daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur.

Over kanserinde bazı dezavantajları nedeni ile tarama testlerinin geliştirilmesi zordur. Bunların en önemlileri; overlerin kolay ulaşılabilen organlar olmaması ve prekürsör lezyonlarının çok iyi bilinmemesidir. Bu yüzden, over kanseri için bir tarama testi geliştirmek oldukça zordur. USG ve serum CA125 seviyeleri ile taranan 50.000 kadının sadece binde birinden azında over kanseri saptanmıştır.

### 2.1.2. Etyoloji Ve Patogenez

Overin yüzey epitel tümörleri çok farklı histolojik tipleri içerir ve patogenezini anlayabilmek için hücre tiplerine göre ayrı ayrı ele alınmalıdır.

Overin yüzey epitel tümörlerinin sınıflandırılmasında Dünya Sağlık rgt'nün sınıflaması kullanılmaktadır<sup>11</sup>.

Bu sınıflandırma aşağıda sunulmuştur.

- **Yüzey epitelyal-stromal tümörler**
- ***Seröz tümörler***
- Malign
  - Adenokarsinom
  - Yüzey papiller adenokarsinom
  - Adenokarsinofibrom (Malign adenofibrom)
- Borderline tümör
  - Papiller kistik tümör
  - Yüzey papiller tümör
  - Adenofibrom, kistadenofibrom
- Benign

- Kistadenom
- Papiller kistadenom
- Yüzey papillomu
- Adenofibrom ve kistadenofibrom
- **Müsinöz tümörler**
- Malign
  - Adenokarsinom
  - Adenokarsinofibrom (Malign adenofibrom)
- Borderline tümör
  - İntestinal tip
  - Endoservikal-benzeri
- Benign
  - Kistadenom
  - Adenofibrom ve kistadenofibrom
- Mural nodüller içeren müsinöz kistik tümör
- Psödomiksoma peritonei ile giden müsinöz kistik tümör
- **Endometrioid tümörler**
- Malign
  - Adenokarsinom
  - Adenokarsinofibrom (Malign adenofibrom)
  - Malign miks müllerian tümör (Karsinosarkom)
  - Adenosarkom
  - Endometrioid stromal sarkom (Düşük dereceli)
  - Andiferansiye ovaryan sarkom
- Borderline tümör
  - Kistik tümör
  - Adenofibrom ve kistadenofibrom
- **Berrak hücreli tümörler**
- Malign
  - Adenokarsinom

- Adenokarsinofibrom (Malign adenofibrom)
- Borderline tümör
  - Kistik tümör
  - Adenofibrom ve kistadenofibrom
- Benign
  - Kistadenom
  - Adenofibrom ve kistadenofibrom
- ***Değişici epitel hücreli tümörler***
- Malign
  - Değişici epitel hücreli karsinom
  - Malign Brenner tümörü
- Borderline
  - Borderline Brenner tümör
    - Prolifere varyant
- Benign
  - Brenner tümörü
    - Metaplastik varyant
- ***Yassı epitel hücreli tümörler***
  - Yassı epitel hücreli karsinom
  - Epidermoid kist
- ***Miks epitelyal tümörler***
  - Malign
  - Borderline
  - Benign
- ***Andiferansiye ve sınıflanamayan tümörler***
  - Andiferansiye karsinom
  - Adenokarsinom, sınıflanamayan

Bu grup içerisindeki karsinomların gelişimi farklılık göstermekte olup, seröz karsinomlar daha çok 'de novo' yayılırlar. Bu tümörler genellikle Evre II ve III tümörlerdir. Elde edilen bilgilere göre, seröz karsinomlar yüzey epitelinden veya inklüzyon kistlerinden, nadiren de benign seröz kistadenomlardan köken alırlar. Müsinöz, endometrioid ve berrak hücreli karsinomlar ise genellikle öncü benign lezyonlardan gelişirler ve aynı tümörde benign, sınır (borderline) ve invaziv alanlar sıklıkla izlenir.

Müsinöz tümörlerde yapılan moleküler çalışmalar sonucunda, borderline müsinöz tümörlerde ve karsinomlarda K-ras mutasyon sıklığında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Benzer bir şekilde, endometrioid kistlerde yapılan moleküler çalışmalar sonucunda, çoğu olgunun monoklonal olduğu ve hem endometrioid karsinomda hem de tümöre komşu endometriozis odağında aynı genetik lokusta 'Loss of heterozygosity' (LOH) tespit edilmiştir.

Over kanseri patogenezinin anlaşılması ovaryan kanser taraması açısından da önemlidir. Over kanserleri daha çok seröz karsinomlardır. Bu tümörler yüzey epiteli veya epitelyal inklüzyonlardan köken alırlar ve çok kısa adenom-karsinom progresyon zamanı gösterirler. Bu yüzden, ileri evrede bile küçük bir tümör olarak karşımıza çıkabilirler. Bu tümörlerde hem vajinal USG hem de serum CA-125 seviyeleri, seröz karsinomları tedavi edilebilir evrede tespit etmede yetersiz kalmaktadır.

Daha nadir görülen endometrioid ve müsinöz tümörler ise, benign kistadenomlardan yavaş büyüyerek gelişirler ve malign transformasyon göstermeden önce büyük boyutlara ulaşırlar. Sonuçta, çoğu hasta pelvik muayenede büyük pelvik kitle ile teşhis edilirler. Bu yüzden, FIGO Evre I ve iyi diferansiye gruptaki hastaların çoğu müsinöz ve endometrioid karsinomlardır. Seröz karsinomlar ise, genellikle kötü diferansiye ve erken yayılım gösteren tümörlerdir.



### 2.1.2.1. Histopatolojik Prekürsör Lezyonlar

Over karsinomunun prekürsör lezyonlarını belirlemek oldukça güçtür çünkü olgular genellikle ileri evrede tanı konulur ve olası prekürsör lezyon artık izlenememektedir. Ayrıca overde prekürsör lezyon tespit edildiği zaman cerrahi olarak çıkarıldığından lezyonun doğal gidişi hakkında bilgi elde edilememektedir. Son zamanlarda yüksek riskli kadınlarda profilaktik olarak alınan overlerde ve Evre I karsinom olgularında çıkarılan normal görünümlü karşı overlerde yapılan az sayıdaki çalışma sonucunda kısıtlı bilgi elde edilmiştir. Bu lezyonlar; yüzey epitelinde displazi, germinal epitelyal inklüzyonlar, endometriozis ve benign ve atipik proliferatif neoplazmlardır. Bu lezyonlar içinde en iyi tanımlanmış olanı endometriozistir.

### 2.1.2.2. Hormonal Faktörler

Bir çok çalışmada ovulasyonun overin yüzey epitelini tekrarlayan bir şekilde travmatize ederek proliferasyonu uyardığı ve malign transformasyona zemin hazırladığı ileri sürülmüştür. Bu hipotez yapılan epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmiştir. Buna göre, reproduktif dönemin uzunluğu ile over kanseri riski arasında korelasyon bulunmuştur. Ovulasyon sayısını azaltan faktörler over kanseri riskini belirli oranda azaltmaktadır.

### 2.1.2.3. Anjiogenezis

Karsinogenezin önemli bir mekanizması *neoanjiogenezdir*. Anjiogenez antagonistlerinin tümör büyümesini azalttıkları veya durdurdukları kanıtlanmıştır, bu yüzden bazı kanserlerde etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilirler. Birçok malign tümörde anjiogenezisin derecesiyle tümörün klinik davranışı arasında korelasyon saptanmıştır.

Ayrıca, nonneoplastik ve neoplastik over dokularında anjiogenezis araştırılmıştır. Over kanserlerinde mikrodamar yoğunluğunun (MDY) benign over neoplazmlarına göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bazı araştırmacılar ise atipik proliferatif tümörler ve karsinomlar arasında MDY bakımından anlamlı fark bulmamıştır.

Over kanserlerinde anjiogenezisin evre ve grade ile direkt bağlantılı olduğu ve yaşam süresi ile ters ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Omental metastazlarda mikrodamar sayılarının sürvi ile korele olması da önemli bir bulgudur.

#### **2.1.2.4. Tümör-Konak Hücre Etkileşimleri**

Benign ve malign epitelyal over tümörlerinde *tümörü infiltre eden lenfositler* araştırılmıştır. Karsinomlarda borderline tümörlere göre daha fazla aktive T lenfositleri ve CD4+ lenfositler bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca tümörü infiltre eden lenfositlerden salınan çeşitli sitokinler tümör progresyonu için önemli bir faktördür. Bununla birlikte, makrofajlar da ovaryan neoplazmlarında anjiogeneziste önemli rol oynamaktadırlar.

#### **2.1.2.5. Sellüler Ve Moleküler Biyoloji**

Over kanserinde çalışılan çeşitli onkogenler mevcuttur. Bunlardan en önemlileri c-erbB2 (HER2), c-erbB1 (EGFR), c-myc ve K-ras'dır. Over kanseri olgularının % 42'sinde c-erbB2 gen amplifikasyonu saptanmıştır. Bir çalışmaya göre HER2 overekspresyonu kemoterapiye dirençle ilişkilidir.

Olguların % 10-25'inde ise K-ras mutasyonları belirlenmiştir. Müsinöz tümörlerde seröz neoplazmlara göre daha sık K-ras mutasyonu bulunmuştur.

c-myc geni hücre proliferasyonunda rol oynar ve bazı over kanseri vakalarında overekspresyonu saptanmıştır. Fakat c-myc ekspresyonu, evre, grade veya sürvi ile ilişkilideğildir.

Overin endometrioid karsinomlarının % 16'sında, hücreler arası adezyonda ve transkripsiyon faktörlerinin stimülasyonunda rol oynayan beta katenin mutasyonu mevcuttur.

Ayrıca over kanserinde rol oynayan önemli tümör baskılayıcı genler p53, BRCA-1 ve BRCA-2'dir. Bu genlerin mutasyonu sonucu inhibitör etki ortadan kalkarak hücre proliferasyonu meydana gelir. Over kanserlerinin % 50-60'ında p53 mutasyonu izlenir. p53 ekspresyonu ile ileri evre ve grade arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte Ki-67 ekspresyonunun evre ve p53 ekspresyonu ile korele olduğu gösterilmiştir.

Apoptozis, DNA metilasyonu ve telomeraz aktivitesi over kanserinde etkili diğer mekanizmalardır.

Ayrıca özellikle Tip IV kollajenaz, serin proteaz, hyaluronidaz, Katepsin B ve protein kinaz C gibi hücre-ekstrasellüler matriks etkileşimlerini düzenleyen moleküller invazyon ve metastazda rol oynayan önemli faktörlerdir.

Integrinler, kaderinler, selektinler ve CD44 ise metastazda görev alan hücresele adezyon molekülleridir.

Over kanserlerinde benign over tümörlerine göre daha fazla östrojen reseptörleri bulunmaktadır. Over kanserli olgularda östrojen, progesteron ve androjen reseptörlerinin serum seviyelerinde artış bulunmuştur. Over kanserlerinin çoğunda, östrojen-bağımlı kanserlerin patogeneğinde önemli rol oynayan aromataz enzim miktarında artış saptanmıştır.

### 2.1.3. Prognostik Faktörler

#### 2.1.3.1. Evre

Jinekolojik kanserlerin evrelemesinde 'The International Federation of Gynecology and Obstetrics' (FIGO) standardizasyonu sağlamıştır. Over kanserinde prognozu belirlemede en önemli faktör FIGO'ya göre evredir. Over kanserinin FIGO'ya göre evrelemesi çizelge1'de verilmiştir (WHO). Evreye göre olguların 5 yıllık sürvi oranı ise çizelge 2'de sunulmuştur.

**Çizelge 1.** TNM ve FIGO klasifikasyonu.  
I- Primer tümör

TNM Kategoriler	FIGO Kategoriler	
TX		Primer tümör bilinmiyor
T0		Primer tümör izlenmiyor
T1	I	Tümör overlerde sınırlı
T1a	IA	Tümör bir taraf overde, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, asit veya batın yıkama sıvısında malign hücre yok
T1b	IB	Tümör her iki overde, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, asit veya batın yıkama sıvısında malign hücre yok
T1c	IC	Tümör bir veya iki overde ve şunlardan herhangi biri var: kapsül parçalanmış, over yüzeyinde tümör var, asit veya batın yıkama sıvısında malign hücreler var
T2	II	Tümör bir veya her iki overde ve pelvik tutulum var
T2a	IIA	Uterus ve/veya tuba(lar)da uzanım ve/veya implantlar; asit veya batın yıkama sıvısında malign hücre yok
T2b	IIB	Diğer pelvik dokulara uzanım var; asit veya batın yıkama sıvısında malign hücre yok
T2c	IIC	Pelvik tutulum (2a veya 2b) ve asit veya batın yıkama sıvısında malign hücreler var
T3 ve/veya N1	III	Tümör bir veya her iki overde ve peritoneal metastaz var ve/veya bölgesel lenf nodu metastazı
T3a	IIIA	Mikroskopik periton metastazı
T3b	IIIB	En büyük çapı 2 cm ve az olan periton metastazı
T3cve/veya N1	IIIC	En büyüğünün çapı 2 cm'den büyük olan periton metastazı ve/veya bölgesel lenf nodu metastazı
M1	IV	Uzak metastaz

Not: Karaciğer kapsül metastazı T3/Evre III iken, karaciğer parankim metastazı M1/Evre IV'dür.

N- Bölgesel lenf düğümleri (Hipogastrik, common iliak, eksternal iliak, lateral sakral, para-aortik ve inguinal lenf nodları)

NX	Bölgesel lenf düğümleri belirlenemiyor
N0	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
N1	Bölgesel lenf düğümü metastazı var

M- Uzak metastaz

MX	Uzak metastaz belirlenemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

### Evreleme

Evre IA	T1a	N0	M0
Evre IB	T1b	N0	M0
Evre IC	T1c	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
	T'lerden biri	N1	M0
Evre IV	T'lerden biri	N'lerden biri	M1

Over kanserinde histolojik tiplere göre evre dağılımı değişiklikler göstermektedir. FIGO evre I vakaların çoğu müsinöz veya berrak hücreli karsinomlar iken, endometrioid karsinomların % 43'ü ve seröz karsinomların sadece % 16'sı evre I'de tanı almaktadırlar. Over

kanserlerinin % 51'i Evre III'de tanı alırlarken olguların % 13'ü Evre IV'dür. Over karsinomlu olgularda en sık metastaz, karaciğer ve akciğer/plevra'ya izlenir.

**Çizelge 2.** Over karsinomlu hastalarda 5 yıllık yaşama oranı (%).

EVRE	FIGO	CCACS	NCDP
I	78	89	85
Ia	84	92	
Ib	79	85	
Ic	73	82	
II	59	57	60
IIa	65	67	
IIb	54	56	
IIc	61	51	
III	22	24	27
IIIa	52	39	
IIIb	29	26	
IIIc	18	17	
IV	14	12	16

Over karsinomlu hastalarda 5 yıllık yaşama oranı (%)  
International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO),  
Commission on Cancer of the American College of Surgeons  
(CCACS), National Cancer Data Base (NCDB).

### 2.1.3.2. Grade

Over kanserinde kullanılan ortak bir gradeleme sistemi bulunmamaktadır. Son zamanlarda geliştirilen üçlü gradeleme sisteminde 3 değişken skorlanarak toplanmaktadır. Bu değişkenler; yapısal grade, nükleer grade ve mitotik aktivitedir. Bu sistem erken evre (Evre I ve II) ve ileri evre (Evre III ve IV) olgularda prognozu belirlemede katkıda bulunmaktadır. Günümüzde over kanserinin gradelenmesi sadece Evre I olgularda klinik önem taşımaktadır.

### 2.1.3.3. Diğer

Rezidüel hastalığın volümü, birçok çalışmada önemli bir prognostik faktör olarak ele alınmıştır. Ayrıca serum CA-125 seviyesi hastalık volümü ile koreledir. Preoperatif yüksek CA-125 seviyesi, kısa yaşam süresini ve tümörün yaygınlığını işaret etse de; postoperatif CA-125 seviyesinin prognozu belirlemede daha değerli olduğu düşünülmektedir.

DNA akım sitometrisi analizi ve görüntü analizi ile ilgili prognoz açısından çelişkili sonuçlar vardır<sup>12</sup>.

### 2.1.4. Tedavi

Over kanserinde ilk cerrahi yaklaşım hastalığın yayılımını belirleyen evrelemeye yöneliktir. İleri evre hastalarda debulking veya sitoredüktif cerrahi gereklidir. Bu ameliyatların amacı hastanın yaşam kalitesini artırmak, geride en az miktarda tümör kalacak şekilde tüm tümör odaklarının çıkarılması, kemoterapiye toleransı artırmak ve rezidüel tümörün kemoterapiye cevabını artırmaktır.

Bazı olgularda kemoterapi sonrası sitoredüktif cerrahi uygulanmaktadır. İleri evre olgular (FIGO III ve IV) genellikle platinum-veya paklitaksel bazlı kemoterapi rejimlerden fayda görürler. Uygulanan diğer tedavi yöntemleri; radyoterapi, intraperitoneal kemoterapi ve hormonal tedavidir. Bu yöntemler genellikle cerrahi ve sistemik kemoterapi uygulanamayan vakalar için uygundur.



### 2.1.5. Malign Epitelyal Over Tümörlerinin Patolojisi

Overin yüzey epitelden köken alan tümörler over neoplazmları içerisinde en sık görülenleridir.

Over tümörlerinin sınıflandırılmasında Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflaması kullanılmaktadır (WHO).

Çizelge 3'de overin yüzey epitelyal tümörlerinin dağılımı verilmiştir.

**Çizelge 3.** Yüzey epiteli kaynaklı tümörlerin yaklaşık dağılımı.

	Benign	Borderline	Karsinom	Total
Seröz	30.7	5.5	16.5	52.7
Müsinöz	23.7	3.8	3.6	31.1
Endometrioid	- <sup>a</sup>	0.4	5.7	6.1
Berrak hücreli	- <sup>a</sup>	0.2	2.4	2.6
Değişici epitel hücreli	3.1	0.1	0*	3.2
Andiferansiye	-	-	2.1	2.1
Miks	0.5	0.1	1.8	2.4
TOTAL	57.5	9.9	32.6	100

<sup>a</sup> %0.5'den az,

\* Eski çalışmalar bu kategoriye dahil etmediği için yüzde verilemiyor.

#### 2.1.5.1. Seröz Adenokarsinom

Over kanserleri içerisinde en sık görülen tiptir; malign over neoplazmlarının yaklaşık % 50'sini oluşturur. En sık 45-65 yaş arasında izlenir, ortalama görülme yaşı 57'dir. Olguların %70-84'ü ileri evrede (FIGO Evre II veya üstü) tanı alır. En sık bulgu asite bağlı karın ağrısı ve distansiyondur. Hastaların % 90'ında serum CA-125 seviyeleri yüksektir.

### 2.1.5.1.1. Makroskopi

Mikroskopik boyutlardan 20 cm'nin üzerine kadar çıkan değişik çaplarda tümör izlenebilir. Olguların üçte ikisinde tümör bilateraldir İyi diferansiye tümörler solid ve kistik görünümde olabilirler; kistik boşluklarda veya yüzeyde ince papiller yapılar sık görülür. Az diferansiye tümörler solid, kolay parçalanabilir nitelikte multinodüler kitleler şeklinde karşımıza çıkar ve nekroz ve kanama alanları içerirler.

### 2.1.5.1.2. Histopatoloji

Tümör hücreleri glandüler, papiller veya solid yapılanma gösterebilirler. Bez yapıları tipik olarak yarıklar şeklinde ve düzensizdir. Papiller yapılar düzensiz dallanmalar gösterir ve çok sellülerdir. İyi diferansiye tümörler, tubal epitel hücrelerine benzer hücrelerden oluşurken, az diferansiye tümörlerde solid alanlar yoğundur ve kordonlar halinde anaplastik görünümde hücrelerden oluşurlar. Değişik oranlarda psammom cisimcikleri izlenebilir.

### 2.1.5.1.3. İmmünohistokimya

Seröz adenokarsinomlar epitelyal membran antijen (EMA), CAM 5.2, Sitokeratin 7 ile pozitif immün reaksiyon gösterirler. Bununla birlikte değişen oranlarda Sitokeratin 20, vimentin, B72.3, karsinoembriyjenik antijen (CEA), OC-125, ve S-100 ile pozitif boyanırlar. Seröz ve endometrioid adenokarsinomların büyük çoğunluğu CK7+/CK20-; ancak küçük bir yüzde CK7+/CK20+'dır.

### **2.1.5.2. Müsinöz Adenokarsinom**

Müsinöz adenokarsinomlar over kanserlerinin % 11'ini, ovaryan epitelyal neoplazmların ise % 3.6'sını oluşturmaktadırlar. Primer ovaryan müsinöz adenokarsinomların sıklığı giderek azalmaktadır çünkü bazı tümörlerin aslında overe metastaz yapmış tümörler olduğu ortaya çıkmıştır. Müsinöz karsinomların görülme yaşı ortalama 53'dür. Olguların % 63'ü FIGO Evre I'dir. Hastalar genellikle büyük pelvik veya abdominal kitle ve abdominal distansiyon ile prezente olurlar.

#### **2.1.5.2.1. Makroskopi**

Genellikle büyük, multiloküle, kistik kitle şeklinde izlenir. Kistlerin içi sıklıkla visköz, mukoid sıvı ile doludur. Solid alanlar ve intrakistik nodüller sıktır. Nadiren tamamen solid kitle izlenebilir. Kanama ve nekroz alanları içerebilir.

#### **2.1.5.2.2. Histopatoloji**

Stromada düzensiz dağılım gösteren glandüler, papiller ve kribriform yapılar oluşturan tümör hücreleri izlenir. Hücrelerde değişen derecelerde atipi ve intrasitoplazmik müsin dikkat çekicidir.

#### **2.1.5.2.3. İmmünohistokimya**

İmmünohistokimyasal özellikleri seröz karsinom ile benzerlik gösterir. CK18 ve HMA-56 genellikle pozitifdir. Olguların bazılarında Grimelius pozitif argyrofil hücreler bulunur.

### **2.1.5.3. Endometrioid Adenokarsinom**

Endometrioid karsinomlar tüm over kanserlerinin % 17.5'ini oluştururlar. Ortalama görülme yaşı 56'dır. Abdominal distansiyon ve ağrı ilk semptomlardır. Vajinal kanama sıklıkla eşlik eder ve endometriyal hiperplazi veya karsinom ile birlikte olabilir. Ayrıca meme kanseri ile de ilişkilidir. Olguların % 42'sinde aynı overde veya pelvisde başka bir bölgede endometriozis izlenir. Endometriozis ile ilişkili olan hastalar diğerlerine göre 5-10 yaş daha gençtir. Vakaların % 31'i FIGO Evre I, % 20'si Evre II, % 38'i Evre III ve % 11'i Evre IV'dür.

#### **2.1.5.3.1. Makroskopi**

10-20 cm çapında, solid, yumuşak kıvamda, kolay parçanabilen bazen kistik alanlar içeren ve lümene doğru büyüme gösteren kitle şeklinde karşımıza çıkar. % 28 olguda bilateraldir.

#### **2.1.5.3.2. Histopatoloji**

Ovaryan endometrioid karsinomlar uterusun endometrioid karsinomu ile benzer görünümündedir. İyi diferansiye tümörler müsin içermeyen stratifiye epitelle döşeli yuvarlak, oval, tübüler glandüler yapılardan oluşur. Kribriform veya villoglandüler paternler izlenebilir. Olguların % 30-50'sinde skuamoz diferansiyasyon vardır.

#### **2.1.5.3.3. İmmünohistokimya**

Endometrioid karsinomlar vimentin, sitokeratin, EMA, östrojen ve progesteron reseptörleri ve B72.3 ile pozitif immün reaksiyon gösterirler.

#### **2.1.5.4. Berrak Hücreli Adenokarsinom**

Over karsinomlarının % 7.4'ünü oluştururlar. Olguların ortalama yaşı 57'dir. Semptomları diğer epitelyal neoplazmlarla benzerdir. Paraneoplastik hiperkalsemi siktir.

Tüm over kanserleri içinde endometriozis ile en çok ilişkili olan kanserdir. Hastaların % 50'si FIGO Evre I'dir.

##### **2.1.5.4.1. Makroskopi**

Ortalama 15 cm çapındadırlar. Solid veya bal peteği görünümünde olabilirler. Genellikle lümene doğru uzanım gösteren sarı-bej renge etsy nodüller içeren kalın duvarlı uniloküle kist içeren tümör izlenir veya multiloküle kistlerden oluşabilir. Endometriyotik kiste ait alanlar izlenebilir.

##### **2.1.5.4.2. Histopatoloji**

Berrak hücreli karsinomlar değişik paternlerde karşımıza çıkabilirler. En sık paternler, solid veya tübülopapillerdir. Solid paternde ince fibrovasküler korlarla birbirinden ayrılmış geniş berrak sitoplazmalı polihedral hücre grupları izlenirken, tübülopapiller paternde ise kompleks yapılar oluşturan papiller yapılar görülür. Bu tümörün en dikkat çekici yanı, hyalinize stroma ve eozinofilik stromal fibrozisdir. Hyalen stroma muhtemelen bazal membran tipi matriks oluşumuna bağlıdır. Tümör hücrelerinin sitoplazmik sınırları genellikle belirgin olup glikojen içerirler. Ayrıca, intrasitoplazmik müsinoz inklüzyonlar izlenebilir. Tübülopapiller paternde hücreler genellikle kolumnar özellikte olup kabara çivisi görünümündedirler. Berrak hücreli karsinomlarda PAS pozitif eozinofilik veya hyalen sitoplazmik globüller sık izlenir.

### **2.1.5.4.3. İmmünohistokimya**

Diğer over karsinomları gibi berrak hücreli karsinomlar epitelyal belirleyicilerle pozitif boyanırlar. Hyalinize stromada tip IV kollajen ve laminin ile pozitif reaksiyon izlenir.

### **2.1.5.5. Değişici Epitel Hücreli Tümörler**

#### **2.1.5.5.1. Değişici Epitel Hücreli Karsinom**

Histolojik olarak malign ürotelyal neoplazmlara benzeyen epitelyal elemanlardan oluşan ve benign veya borderline Brenner tümörü alanları içermeyen tümörlerdir. Genellikle 50-70 yaş arasındaki kadınlarda görülür.

Klinik prezentasyonu ve makroskopik özellikleri diğer yüzey epiteli kaynaklı tümörlerle benzerdir.

#### **2.1.5.5.1.1. Histopatoloji**

Tümör tipik olarak papiller yapılanma gösteren çok katlı değişici epitel hücre adalarından oluşur. Ürotelyal karsinomda olduğu gibi, glandüler ve/veya skuamoz diferansiasyon alanları içerebilir. Değişici epitel hücreli karsinomlar sıklıkla diğer epitelyal karsinomlarla, özellikle de seöz karsinomlarla birliktelik gösterir.

Ovaryan değişici epitel hücreli karsinomlar üriner sistemin değişici epitel hücreli karsinomlarına göre gradelenmelidir.

#### **2.1.5.5.1.2. İmmünohistokimya**

Ovaryan değişici epitel hücreli karsinomlar, immünohistokimyasal olarak üriner sistemin değişici epitel hücreli karsinomlarından farklılık gösterirler. Ovaryan değişici epitel hücreli karsinomlar üroplakin,

trombomodulin ile sitokeratin 13 ve 20 negatif olup CA-125 ve sitokeratin 7 pozitifirler.

#### **2.1.5.5.2. Malign Brenner Tümörü**

50-70 yaş arası kadınlarda görülen, diğer epitelyal over neoplazmlarıyla klinik olarak benzer özelliklere sahip tümörlerdir.

Makroskopik olarak genellikle büyük kitle şeklinde (16-20 cm çapında) karşımıza çıkarlar ve tipik olarak benign Brenner tümörüne benzer solid komponent içerirler.

Malign Brenner tümörlerinde stromal invazyona ek olarak benign veya borderline Brenner tümör komponenti bulunur. İnvaziv alanlar genellikle yüksek gradeli değişici epitel hücreli karsinom veya yassı epitel hücreli karsinomdur. Arada glandüler elemanlar ile kalsifikasyon odakları izlenebilir.

Bazı olgularda immünohistokimyasal olarak üroplakin pozitifliği bildirilmiştir.

#### **2.1.5.6. Yassı Epitel Hücreli Karsinom**

Pür invaziv yassı epitel hücreli karsinom çok nadirdir. Genellikle matür kistik teratomun malign transformasyonu sonucu oluşur, böyle olgularda yüzey epiteli kaynaklı tümörler grubunda değil germ hücreli kökenli tümörler arasında yer alır.

Primer ovaryan yassı epitel hücreli karsinomlu olgular genellikle ileri evre olup çoğunun toplam yaşam süresi 1 yıldan azdır.

#### **2.1.5.7. Miks Epitelyal Tümörler**

Bir ovaryan epitelyal neoplazmda herbiri tümörün en az % 10'unu oluşturan iki epitel hücre tipine sahip tümörlerdir. Seröz ve endometrioid

diferansiyasyonlar genellikle beraberdir. Aynı şekilde, endometrioid ve berrak hücre diferansiyasyonları bu karsinomlarda genellikle karışık olarak bulunur. Müsinöz diferansiyasyon ise benign değişici epitel hücreli tümörlerde sıktır.

### **2.1.5.8. Andiferansiye Karsinom**

Andiferansiye karsinomlarda ovaryan yüzey epiteli kaynaklı tümörlerin hiçbirinin hücresel özellikleri izlenmez. Bu yüzden, glandüler, papiller yapılar veya psammom cisimciklerinin saptanması bu tanıyı dışlar. 3 tip primer ovaryan andiferansiye karsinom mevcuttur: andiferansiye karsinom, küçük hücreli karsinomun hiperkalsemik tipi ve pulmoner tip küçük hücreli karsinom. Küçük hücreli karsinom tipleri oldukça nadirdir.

Andiferansiye karsinom ortalama 60 yaşında görülür. Sıklıkla ileri evre tümörlerdir. Oldukça anaplastik karakterde nükleer özelliklere sahip büyük, pleomorfik hücrelerin oluşturduğu solid tabakalardan meydana gelir.

Epitelyal belirleyiciler (EMA, CAM 5.2, B72.3) genellikle pozitiftir. CK7 pozitif, CK20 negatiftir. 5 yıllık sürvi oranı % 22'dir.

### **2.1.5.9. Malign Miks Mezodermal Tümör**

#### **(Karsinosarkom)**

Ovaryan neoplazmalarının % 1'inden azını oluştururlar. Hastaların ortalama yaşı 60'dır. Genellikle büyük çaplarda tümörlerdir. Malign epitelyal ve stromal komponentlerden oluşan tümörlerdir. Epitelyal komponent genellikle yüksek gradeli seröz veya endometrioid karsinomdur. Stromal komponentte ise tabakalar halinde hiperkromatik nükleuslu, yuvarlak veya iğsi şekili, yüksek mitotik aktivite ve belirgin nükleer atipiye sahip hücreler izlenir. Heterolog elemanlar, sıklıkla kıkırdak, osteoid ve rabdomyoblastlar eşlik eder. Sarkomatöz komponentte epitelyal



belirleyiciler pozitifdir. Karsinosarkomlar genellikle fatal seyreden agresif tümörlerdir<sup>12</sup>.

## 2.2. Siklooksijenaz (COX)

COX enzimi, prostaglandinlerin (PG) biyosentezindeki hız kısıtlayıcı basamak olan araşidonik asitten (AA) PG G/H sentaz tip 2 oluşumunu katalize eder. Aynı genlerde kodlanmış iki farklı tipte COX izoenzimi tanımlanmıştır. Bu izoenzimlerin farklı fonksiyonel özellikleri olduğu gibi farklı ekspresyon paternlerine sahiptirler<sup>13</sup>.

COX-1 hemen hemen tüm hücrelerde eksprese edilir ve gastrik mukozayı korumak, böbrekte vazodilatasyon ve trombosit agregasyonunun kontrolü gibi homeostazi korumaya yönelik görevleri vardır<sup>14</sup>.

Buna karşılık, COX-2 ekspresyonu çok az hücrede meydana gelmektedir. Bununla birlikte, COX-2 uyarılabilir özelliktedir ve yangısal olaylarda rol oynar. Mitojenler, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi çeşitli uyaranlarla ekspresyon meydana gelir<sup>14</sup>.

Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda karsinogenezde PG'lerin ve onları sentezleyen enzimin yani COX-2'nin önemli rol oynadıkları gösterilmiştir. Kolon<sup>15</sup>, mide<sup>16</sup>, endometrium<sup>14</sup> ve serviks karsinomları<sup>17</sup>, pankreatik adenokarsinom<sup>18</sup>, hepatosellüler karsinom<sup>19</sup>, akciğer adenokarsinomu<sup>20</sup> ve baş-boyun bölgesinin yassı epitel hücreli karsinomları<sup>21</sup> gibi değişik karsinomlarda COX-2 ekspresyonu saptanmıştır.

COX'lar non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) hedefidir. Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada uzun süreli NSAİİ kullanımının malignensi riskini düşürdüğü ortaya konulmuştur. NSAİİ'ların başta kolorektal karsinomlar olmak üzere bazı kanser tiplerinde insidans ve mortalitede düşüşe yol açtığı bilinmektedir. NSAİİ kullananlarda kolon kanseri ve bunun prekürsör lezyonu olan adenomatöz polip gelişimi riskinin azaldığı saptanmıştır. Buna göre, NSAİİ'lar adenomatöz polip oluşumu gibi

karsinogenezisin erken basamaklarında etki etmektedir. Kolon kanseri ve normal kolon dokularında karşılaştırmalı olarak çalışılan COX-2 ve COX-1 ekspresyonu sonuçlarına göre, COX-2 ekspresyonu tümöral dokularda fazla iken, normal dokuda eksprese edilmemektedir. Buna karşılık her iki dokuda da düşük seviyelerde COX-1 ekspresyonu belirlenmiştir. Bu bulgular, COX-2 izoenziminin kolon karsinogenezinde kilit rol oynadığı tezini desteklemektedir. COX-2 indüksiyonu sonucunda AA oksidasyonu meydana gelir ve PG'ler ile birlikte karsinogenez olayını hızlandıran reaktif yan ürünler oluşur. Bununla birlikte, tümör oluşumunda COX-2 ekspresyonu ve katalizinin tam olarak hangi mekanizmaları kullandığı açıklanamamıştır. Ancak yine de, COX-2 katalizi sonucunda koruyucu ajanların ortadan kalkarak onkojenik ajan veya ajanların meydana geldiği söylenebilir. Bu sav, birçok grubun yaptığı çalışmalarla desteklenmektedir. Yüksek konsantrasyonlu serbest AA'in PG üretiminden bağımsız olarak apoptozisi artırdığı gösterilmiştir. Buna göre, yüksek COX-2 seviyesi, intrasellüler serbest AA seviyesini düşürerek apoptozisi önleyebilir. İkinci olasılık ise; COX-2'nin enzimatik etkisiyle oluşan ürünler hücre büyümesi, apoptozis, anjiogenez ve kansere yol açan diğer basamaklarda etkili olabilir. Bu olasılığı baz alarak yapılan birçok çalışmada PG'lerin hücre büyümesi ve diferansiyasyonda etkili hücresel olayları düzenledikleri gösterilmiştir. Örneğin; intestinal epitel hücrelerinde COX-2 indüksiyonu hücresel adezyonu artırmış ve hücrenin apoptotik uyarana cevabını azaltmıştır. Bu çalışmayı yapan grup ayrıca, anjiogenezde COX-2 ve COX-1'in birlikte etki gösterdiklerini ve PGE2'nin bcl-2 proto-onkogen ekspresyonunu uyarak programlı hücre ölümünü inhibe ettiğini bildirmiştir. PGE2 ve diğer PG'ler apoptozisi baskılayan intrasellüler siklik AMP konsantrasyonunu artırır.

COX inhibitörleri bütün bu mekanizmaları etkileyerek kolorektal kanser gelişimini önleyebilir. Ayrıca COX-2 seviyesinin kolorektal kanserlerde tümör boyutu ve invazyon ile korele olduğu gösterilmiştir<sup>2</sup>.

COX-2 enziminin karsinogenezde birlikte rol aldığı mekanizmalardan biri anjiogenezdir. Çeşitli tümörlerde yapılan çalışmalarda COX-2 ekspresyonu ve tümör vaskülarizasyonu arasında güçlü korelasyon saptanmıştır<sup>22,23,24</sup>.

COX-2, anjiogenezisi direkt olarak veya tümör hücrelerinden anjiogenik faktörlerin [vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), 'basic' fibroblast büyüme faktörü (bFGF), TGF- $\beta$ , PDGF ve endotelin-1] salınımını uyararak veya PG yapımını artırarak etki gösterebilir<sup>25</sup>. PG'ler ise endotel hücre migrasyonu ve tüp formasyonu yoluyla anjiogenezis mekanizmasını stimüle ederler<sup>13,26</sup>.

COX-2 enzim aktivitesinin moleküler mekanizması kesin olarak açıklanamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda COX-2, p53 ve bcl-2 arasında bir etkileşim olabileceği düşünülmektedir. In vitro çalışmalarda, COX-2 overekspresyonunun bcl-2 ekspresyonu ve apoptozisde azalma ile ilişkili olabileceği ortaya konulmaktadır<sup>27</sup>. Diğer deneysel çalışmalar sonucunda da ErbB ailesinin üyeleri ve COX-2 mekanizması arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) aktivasyonunun COX-2 üretimini ve sonuçta mitotik aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, spesifik COX-2 inhibitörü ile büyüme faktörü kaynaklı biyolojik etkiler inhibe edilebilmektedir<sup>13</sup>.

COX-2'nin, epitel hücrelerin neoplastik transformasyonunda rol oynadığını gösteren in vitro çalışmalarda COX-2 ve PGE2'nin overekspresyonunun rat intestinal epitel hücrelerinde proliferasyon hızında artış ve apoptozise dirençle sonuçlandığı öne sürülmüştür<sup>28</sup>.

Sonuç olarak COX-2'nin kanser patogenezi ve progresyonunda çeşitli görevleri vardır:

1. İntestinal epitel hücrelerinde diferansiyasyon ve apoptozisi önler,
2. Kanser hücrelerinin invazyon yapmasını önleyen E-cadherin'i baskılar,

3. Ekstrasellüler matriksin bir komponenti olan laminin ile kanser hücrelerinin konjugasyonunu artırır,
4. Bazal membranı parçalayan matriks metalloproteinaz-2'yi aktive eder,
5. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), 'basic fibroblast growth factor', 'transforming growth factor-beta ve 'platelet derived growth factor' gibi anjiogenetik faktörlerin ekspresyonunu artırır<sup>29</sup>.

### 2.3. i-NOS

Nitrik oksit sentazlar (NOS), L-arjinin'i L-sitrülin'e çevirerek nitrik oksit (NO) üreten izoenzim ailesi üyeleridir. NO genellikle yangısal olaylarda NOS indüksiyonu sonucu epitel hücreleri tarafından üretilir<sup>30,31</sup>. NOS indüksiyonunu sağlayan ise, komşu mononükleer hücrelerden salınan yangısal sitokinlerdir. İndüksiyon sonucu etki gösterdiği için bu enzim i-NOS olarak adlandırılmıştır ve bu özelliğiyle endotelyal ve nöronal NOS enzimlerinden ayrılır. Diğer NOS'lara kıyasla, i-NOS, daha fazla NO üretebilme kapasitesine sahiptir<sup>32</sup>. Enfekte ve yangılı dokularda üretilen NO'nun, DNA ve protein hasarı yoluyla karsinogenezde rol oynadığı gösterilmiştir<sup>33</sup>. NO, direk olarak DNA oksidasyonu yoluyla mutajenik etki gösterebilir<sup>34</sup>.

NO'nun kolon karsinogenezinde rol aldığını bildiren çeşitli yayınlar mevcuttur<sup>35</sup>. NO, anjiogenezis<sup>36</sup> ve p53 mutasyonunda<sup>37</sup> artış ile ilişkili olarak bulunmuştur.

i-NOS ve COX-2 'pathway' ürünleri tümör büyümesinden sorumlu çeşitli biyolojik olayların (immün yanıt, neo-vaskülarizasyon, proliferasyon gibi) düzenlenmesinde önemlidirler<sup>38</sup>. Son yapılan çalışmalarda i-NOS ve COX-2 inhibisyonu ile kanser hücrelerinde apoptotik hücre ölümünün modülasyonu belirtilmiştir<sup>39,40</sup>.

Ayrıca karsinomlarda i-NOS ekspresyonunun anjiogenez ile korele olduğu gösterilmiştir. NO, endotel hücrelerinde mitogenez ve karsinom hücrelerinde VEGF indüksiyonu yapar<sup>41</sup>.

Tümör ilişkili NO üretimi, tümörün vaskülarizasyonu ve metastaz ile koreledir ve anjiogenezi kontrol ederek kanser progresyonunu artırır<sup>42</sup>. i-NOS ve COX-2 pathway'lerindeki bu benzerlikler yangısal zeminde her ikisinin analog etkileri olabileceğini ve bu iki pathway arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir<sup>43</sup>.

i-NOS kalsiyumdan bağımsızdır ve bakteriyel endotoksinler (lipopolisakkarid) ve yangısal sitokinler (örn. İnterleukin-1-beta, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  ve interferon- $\alpha$ ) tarafından uyarılır<sup>44</sup>. Çeşitli tümör tiplerinde artmış i-NOS ekspresyonu olduğu bildirilmiştir. Örneğin baş-boyun bölgesinin yassı epitel hücreli karsinomu<sup>45</sup>, beyin<sup>46</sup> ve meme<sup>47,48</sup> tümörlerinde yüksek oranda i-NOS ekspresyonu saptanmıştır. Ayrıca jinekolojik tümörlerde de tümör dışı dokuya göre daha fazla i-NOS ekspresyonu izlenmiştir<sup>47</sup>.

## 2.4. Anjiogenezis

Tümör hücre büyümesini hücre kinetiği dışındaki faktörler de etkiler. Bunlardan en önemlisi kanlanmadır.

Anjiogenezis tümörlerin büyüme ve yayılmasında vazgeçilmez bir rol oynadığı için son yıllarda çalışmaların odak noktası olmuştur. Yeni gelişen vasküler kanallar sayesinde tümör hücreleri dolaşıma geçerler. Tümör damarlanması ve hasta yaşam süresi arasında ters korelasyon olduğu kanıtlanmıştır. Buna göre, neovaskülarizasyonun baskılanması ve sonunda tümör büyümesinin önlenmesini sağlayan anti-anjiogenik tedaviler oldukça önem kazanmaktadır<sup>12</sup>.

CD34, 110 kDa ağırlığında endotelial hücre belirleyicisi olan bir transmembran glikoproteindir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz tümörlerde mikrodamar yoğunluğunu (MDY) hesaplamak ve tümörün vaskülarizasyonunu belirlemek amacıyla immünohistokimyasal olarak CD34 antikoru kullanıldı.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 1993-2003 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda malign epitelyal over tümör tanısı almış 100 olgu dahil edildi.

Hastaların klinik bilgilerine Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ile fakülte arşivindeki dosyalarından ulaşıldı.

Olgular, immünohistokimyasal inceleme için yeterli doku örneğine sahip ve klinik takip sonuçları bilinen vakalar arasından seçildi.

Hastaların hiçbiri daha önce herhangi bir tedavi almamıştı. 6 hastaya platinyum+siklofosfamid verilirken, kalan tüm hastalara platinyum+paklitaksel verilmiştir.

Hastaların rutin takiplerinde CA-125 seviyeleri, abdominopelvik CT, USG ve normal fizik ve jinekolojik muayene yer almıştır. Progresyonsuz sağkalım süresi kemoterapinin bitmesi ile ilk hastalık rekürrensi arasındaki süre olarak belirlenmiştir. İlk rekürrens ise, tümörde CT taramasında % 50'den fazla artış ve CA-125 seviyesinde artış ile saptanmaktadır.

Formalinle fikse edilip parafine gömülmüş, 5µ kalınlığında kesilip hematoksilin-eozin (H-E) ile boyanmış, her bir olguya ait doku örnekleri tekrar incelendi. Her bir olgudan, tüm boyama prosedürleri ve anjiogenezis değerlendirmesi için, nekroz ve kanama alanı bulundurmayan bir adet demonstratif tümör bloğu seçildi.

Doku örneklerine immünohistokimyasal olarak 'Streptavidin-Biotin Kompleks' yöntemi ile COX-2 (Novocastra, 4H12), i-NOS (Neomarkers, Rabbit Polyclonal Antibody) ve CD34 (Neomarkers, Rabbit QB End/10) uygulandı (Çizelge 4).

İmmünohistokimyasal olarak boyanacak dokudan alınan 4µ kalınlığında kesitler 'Dako chemMate TM 500 capillary Gap microscope slides (75µ)' kodlu hazır kromaliumlu lamlar üzerine alındı. 60°C'de

etüvde bir gece eritilip ksilolde 2 kez 5'er dakika deparafinize edildi. Daha sonra azalan derecelerde alkollerden geçirilip 1 dakika distile suya alınarak hidrate edildi. Bundan sonra kesitlere antijenin yeniden kazanılması amacıyla 'Antigen Retrieval' işlemi uygulandı. Bu işlem, 0.01M sitrat solusyonu içinde pH:6.0'da sıvı seviyesi lamaların üzerini kapatacak ve kesitler kurumayacak şekilde 90°C'de 20 dakika mikrodalga fırında kaynatılması ile gerçekleştirildi. Daha sonra oda ısısında soğumaya bırakıldı.

Endojen peroksidaz enzim blokasyonu için %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solüsyonu ile kesitler 5 dakika inkübe edildi. Daha sonra preparatlar tamponlanmış fosfat solüsyonunda yıkanarak 5 dakika bekletildi. Zemin boyamasını önlemek amacıyla kesitler 10 dakika 'blocking' solüsyonunda (Dako Protein Block, Kod:X0909) bekletildi. Daha sonra preparatlar kurulandı. Primer antikor ile üstleri kaplanan doku kesitleri i-NOS, COX-2 ve CD34 için 1 saat inkübe edildi. Kesitler fosfatlanmış tampon solüsyonunda 5 dakika bekletildi. Primer antikor ile enzim taşıyan antikor arası bağlayıcı görev yapan Linking Reagent (Dako) ile doku kesitleri 15 dakika inkübe edildi. Labeling Reagent (Dako, Kod K0675) streptavidin ile konjuge edilmiş 'horseradish' peroksidaz ile dokular 15 dakika inkübe edildi. Kesitler tamponlanmış fosfat solüsyonunda 5 dakika bekletildi. 'Chromogenic substrate' (DAB) (Dako, Kod:K3466) ile 5 dakika inkübe edildi. Preparatlara H-E (DAKO) ile zıt boyama yapıldı ve lamelle kapatıldı.

Her 3 boyama için tüm inkübasyon basamakları oda sıcaklığında ve nemli ortamda gerçekleştirildi. Renklendirici olarak Diaminobenzidin (DAB) kullanıldı, oluşan kahve renk reaksiyonu pozitif olarak kabul edilip ışık mikroskobunda değerlendirildi.

Pozitif kontrol olarak COX-2 için ülseratif kolit olgusu, i-NOS için 'rat' akciğeri ve CD34 için ise tonsil dokuları kullanıldı.



Negatif kontrol; pozitif kontrollere antikor damlatılmadan PBS ile inkübe edilerek yapılmıştır.

**Çizelge 4.** Kullanılan antikorların özellikleri.

	<b>CLONE NO</b>	<b>KAYNAK</b>	<b>DİLÜSYON</b>
<b>COX-2</b>	4H12	NOVOCASTRA	1/200
<b>i-NOS</b>	RABBİT POLYCLONAL ANTIBODY	NEOMARKERS	1/100
<b>CD34</b>	QB End/10	NEOMARKERS	1/200

### **3.1. Değerlendirme**

#### **3.1.1. İmmünohistokimyasal Değerlendirme**

COX-2 ve i-NOS ekspresyonunu değerlendirirken, pozitif immün reaksiyon gösteren hücrelerin yüzdesi ve boyanma şiddeti belirlendi. Sadece sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi. Küçük büyütmede (40X) tüm tümör alanları değerlendirilerek pozitif boyanan hücrelerin yüzdesi verildi.

Boyanma şiddeti ise, 0 (negatif), + (zayıf), ++ (orta) ve +++ (şiddetli) olarak skorlandı.

İstatistiksel değerlendirme amacıyla, vakalar düşük ve yüksek ekspresyon gösteren olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Düşük ekspresyon, 0, +, ++, veya +++ boyanma şiddeti ve < %10 boyanan hücre oranı; veya 0 veya + boyanma şiddeti ve < %50 boyanan hücre oranı olarak kabul edildi.

Yüksek ekspresyon ise, ++ veya +++ ve > %10 boyanan hücre oranı; veya, +, ++, +++ ve  $\geq$ %50 pozitif hücre olarak tanımlandı.

Mikrodamar yoğunluğunu (MDY) hesaplamak amacıyla kullanılan CD34 boyası ile öncelikle tüm tümör alanları taranarak vaskülarizasyonun çok olduğu alanlar belirlendi. Tek bir endotel hücresi veya endotel hücre grupları tek bir damar kabul edildi. Büyük damarlar değerlendirmeye alınmadı. Toplam 10 büyük büyütme (200X) alanındaki damar sayıları toplandı ve 10 alanın ortalaması MDY olarak hesaplandı. İstatistiksel analiz için, ortalama damar sayıları baz alınarak vakalar iki alt gruba ayrıldı (<20 veya >20).

### 3.1.2. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi için SPSS 10.0 Paket Programı kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney testi, nominal verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testleri kullanıldı. Sayısal verilerin birbiriyle ilişkisi için korelasyon testleri yapıldı (Spearman ve Pearson testleri).

Etkenlerin birer birer incelenmesi için Kaplan-Meier sağkalım analizi ile log rank testi yapıldı. Sağkalımın çok değişkenli olarak incelenmesi için cox regresyon analizi yapıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinikopatolojik Bulgular

#### 4.1.1. Yaş

Çalışmamıza dahil edilen, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1993-2003 yılları arasında epitelyal over karsinomu tanısı almış, 100 olgunun yaş ortalaması  $54 \pm 10$  (ortalama  $\pm$  standart sapma) idi.

İstatistiksel değerlendirme için olgular seröz ve non-seröz adenokarsinom olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Seröz adenokarsinomlarda ortalama yaş  $56 \pm 10$  'du. Non-seröz karsinomlarda ise ortalama yaş  $53 \pm 11$  idi.

Olguların klinikopatolojik profili Çizelge 5'de verilmiştir.

#### 4.1.2. Tümör Tipi Ve Evre

Olguların 4 tanesi (%4) malign seröz adenofibrom, 39 (%39) tanesi seröz papiller adenokarsinom, 8 tanesi (%8) müsinöz adenokarsinom, 42 tanesi (%42) endometrioid adenokarsinom, 5 tanesi (%5) berrak hücreli karsinom, 1 tanesi (%1) malign endometrioid adenofibrom ve 1 tanesi (%1) malign Brenner tümörüdür.

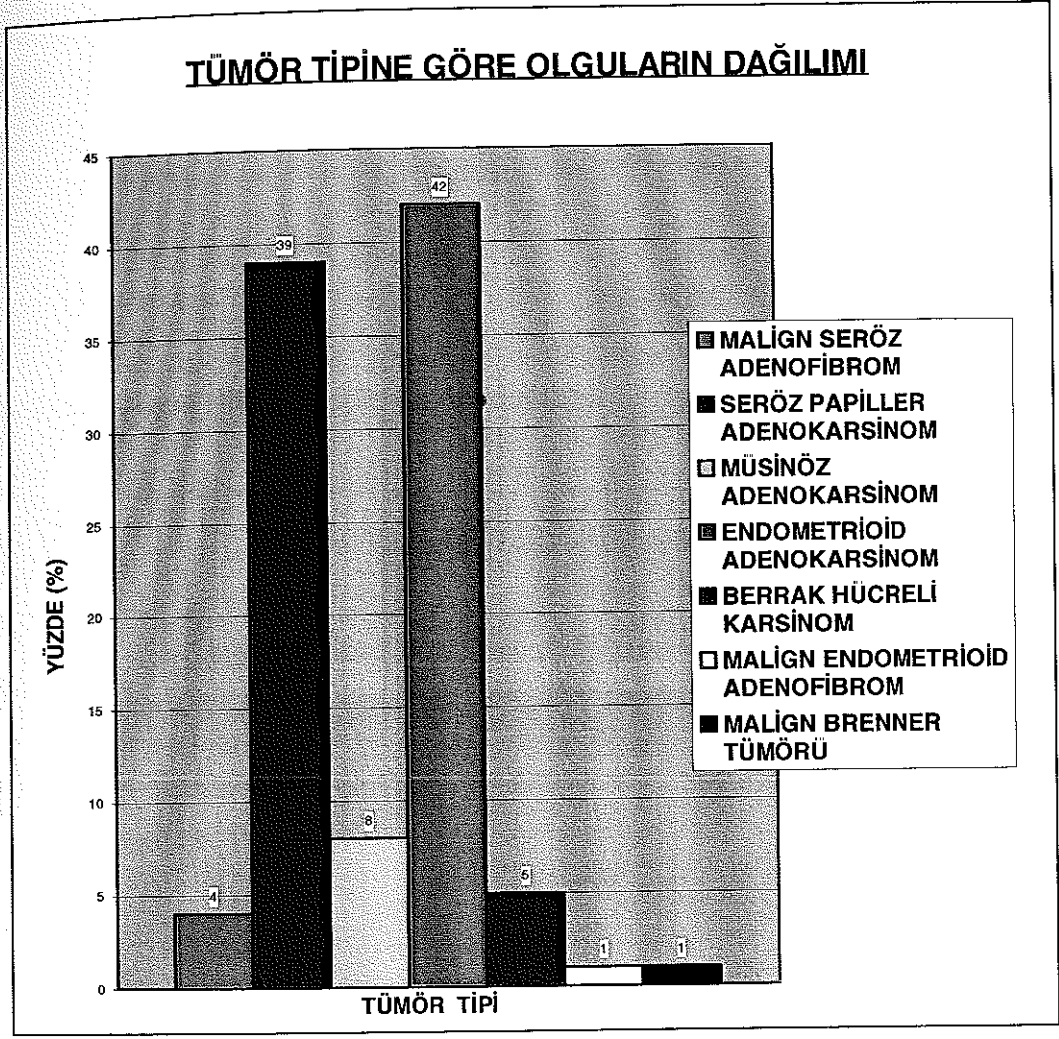
Hastaların 76 tanesi (%76) FIGO Evre IIIC olup olguların evrelere ve tümör tipine göre dağılımı grafik 1 ve 2'de sunulmuştur.

**Çizelge 5.** Olguların klinikopatolojik profili.

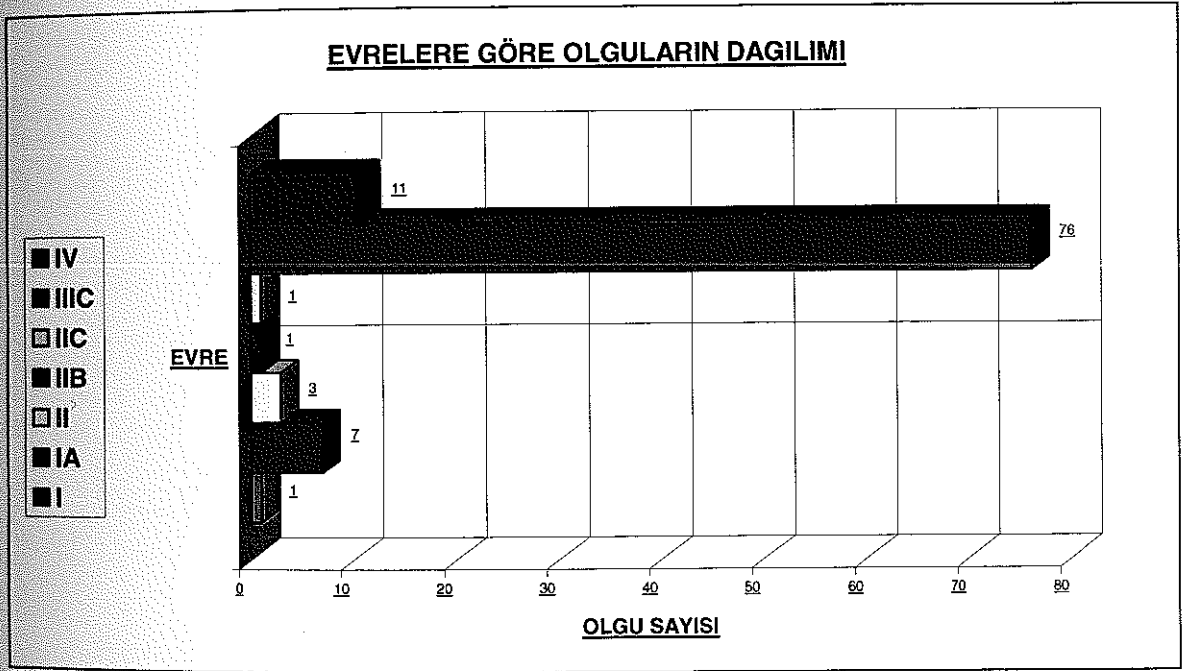
TÜMÖR TİPİ	GRADE	EVRE	YAŞ	YAŞAM SÜRESİ (AY)	HASTALIKSIZ SÜRÜVİ (AY)	NÜKS	TAKİP	CA125
MALİGN SERÖZ ADENOFİBROM	3	IIIC	67	14	0	2	EX	1520
MALİGN SERÖZ ADENOFİBROM	3	IIIC	61	19	5	1	EX	150
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	3	IIIC	60	60	1	4	SAĞ	1200
MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM	1	IIIC	50	38	0	2	EX	900
MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM	2	IIIC	60	66	46	1	SAĞ	200
AZ DİFERANSİYE ADENOKARSİNOM	3	IV	55	7	0	4	EX	1125
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	II	54	22	5	2	EX	560
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	2	IIIC	35	65	58	0	SAĞ	900
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	3	IIIC	61	28	4	3	EX	295
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	2	IIIC	42	64	49	1	SAĞ	206
AZ DİFERANSİYE ADENOKARSİNOM	3	IV	67	31	21	2	EX	520
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	3	IIIC	35	42	2	3	EX	1221
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	2	II	58	52	38	1	SAĞ	120
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	2	IIIB	48	61	55	0	SAĞ	145
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	3	IIIC	59	18	0	2	EX	1179
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	2	IIIC	62	27	15	3	EX	470
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	3	IIIC	44	44	0	2	EX	1162
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	2	IIIC	70	20	5	4	EX	400
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	3	IV	64	9	0	3	EX	1200
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	3	IIIC	50	32	0	2	EX	520
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	2	IIIC	64	23	10	2	EX	245
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	2	IA	37	54	48	0	SAĞ	72
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	3	IIIC	55	60	2	2	EX	384
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	3	IIIC	60	36	0	2	EX	1000
BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM	3	IIIC	70	19	0	3	EX	903
MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM	1	I	57	46	40	0	SAĞ	133
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	IIIC	60	23	0	3	EX	1340
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	3	IIIC	53	22	6	3	EX	815
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	2	IIIC	47	49	36	0	SAĞ	154
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	2	IIIC	39	23	1	1	EX	776
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	2	IIIC	70	22	0	2	EX	450
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	2	IIIC	44	109	60	3	EX	1250
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	2	IIIC	41	41	22	0	SAĞ	500
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	3	IIIC	58	31	0	0	SAĞ	350
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	3	IIIC	51	34	0	3	EX	599
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	2	IIIC	60	8	0	2	EX	918
MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM	1	IA	31	40	26	0	SAĞ	120
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	3	IIIC	56	36	3	2	EX	1100
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	1	IIIC	41	36	19	1	SAĞ	140
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	3	IIIC	54	25	2	0	SAĞ	250
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	3	IV	68	13	0	4	EX	4544
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	3	IIIC	68	35	0	0	SAĞ	1000
MALİGN SERÖZ ADENOFİBROM	3	IV	67	46	0	2	SAĞ	1000
MALİGN SERÖZ ADENOFİBROM	1	IIIC	56	30	24	1	SAĞ	80
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	IIIC	73	8	0	4	EX	1200
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	IV	70	18	0	3	EX	211
BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM	3	IV	58	13	0	4	EX	199
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	IIIC	59	28	0	2	EX	1200
MALİGN ENDOMETRİOİD ADENOFİBROM	1	IIIC	72	40	34	0	SAĞ	586
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	3	IIIC	50	30	11	2	SAĞ	1000

SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	IIIC	56	15	0	2	EX	6145
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	2	IIIC	62	29	4	2	EX	1950
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	IIIC	61	20	0	2	EX	150
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	1	IA	41	31	25	0	SAĞ	160
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	IIIC	51	26	2	1	SAĞ	111
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	1	IIIC	30	29	24	0	SAĞ	79
MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM	1	I	37	27	21	0	SAĞ	130
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	IIIC	71	16	10	0	SAĞ	270
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	IIIC	64	17	0	1	SAĞ	259
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	IIIC	43	17	0	2	SAĞ	323
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	2	II	49	26	17	0	SAĞ	2037
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	2	IA	76	31	1	1	SAĞ	124
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	3	IIIC	37	0.25	0	4	EX	3500
MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM	1	IIIC	64	14	0	2	EX	97
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	IIIC	59	8	0	2	EX	128
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	3	IIIC	48	30	13	0	SAĞ	761
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	IIIC	28	25	0	2	SAĞ	1250
BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM	3	IIIC	63	28	16	0	SAĞ	438
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	3	IV	58	11	0	4	EX	1619
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	2	IIIC	64	20	13	0	SAĞ	200
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	2	IIIC	55	21	15	0	SAĞ	225
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	IIIC	40	28	11	0	SAĞ	403
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	3	IIIC	48	24	19	0	SAĞ	250
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	3	IV	50	12	9	0	SAĞ	788
BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM	3	IIIC	37	19	13	0	SAĞ	290
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	IIIC	60	7	0	2	EX	512
MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM	1	IA	52	17	2	1	SAĞ	120
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	3	IIIC	50	50	44	0	SAĞ	1000
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	3	IIIC	60	22	0	0	SAĞ	357
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	3	IIIC	45	52	26	2	EX	560
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	IIIC	67	26	14	0	SAĞ	250
MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM	1	IIIC	48	16	8	1	SAĞ	250
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	IIIC	45	14	2	1	SAĞ	300
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	1	IIIC	47	14	10	0	SAĞ	150
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	IIC	60	10	6	0	SAĞ	400
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	3	IIIC	61	29	0	1	SAĞ	1000
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	IIIC	62	52	12	2	EX	220
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	2	IV	34	10	0	1	EX	650
MALİGN BRENNER TÜMÖRÜ	1	IIIC	42	28	11	2	EX	1200
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	IIIC	52	38	14	1	EX	590
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	3	IIIC	57	50	6	3	EX	950
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	3	IV	51	22	0	2	EX	1250
BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM	2	IIIC	68	28	3	2	EX	900
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	3	IIIC	58	30	5	2	EX	1150
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	2	IIIC	67	22	0	1	EX	1400
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	2	IIIC	60	21	15	0	SAĞ	350
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	3	IIIC	45	25	20	0	SAĞ	230
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	IIIC	55	37	30	0	SAĞ	350
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	2	IIIC	63	38	18	1	SAĞ	260
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	1	IA	41	27	20	0	SAĞ	158

**Grafik 1:** Olguların tümör tiplerine göre dağılımı.



**Grafik 2:** Olguların FIGO Evrelere göre dağılımı.



İstatistiksel çalışmalar için olgular FIGO evrelerine göre iki ana gruba ayrıldı.

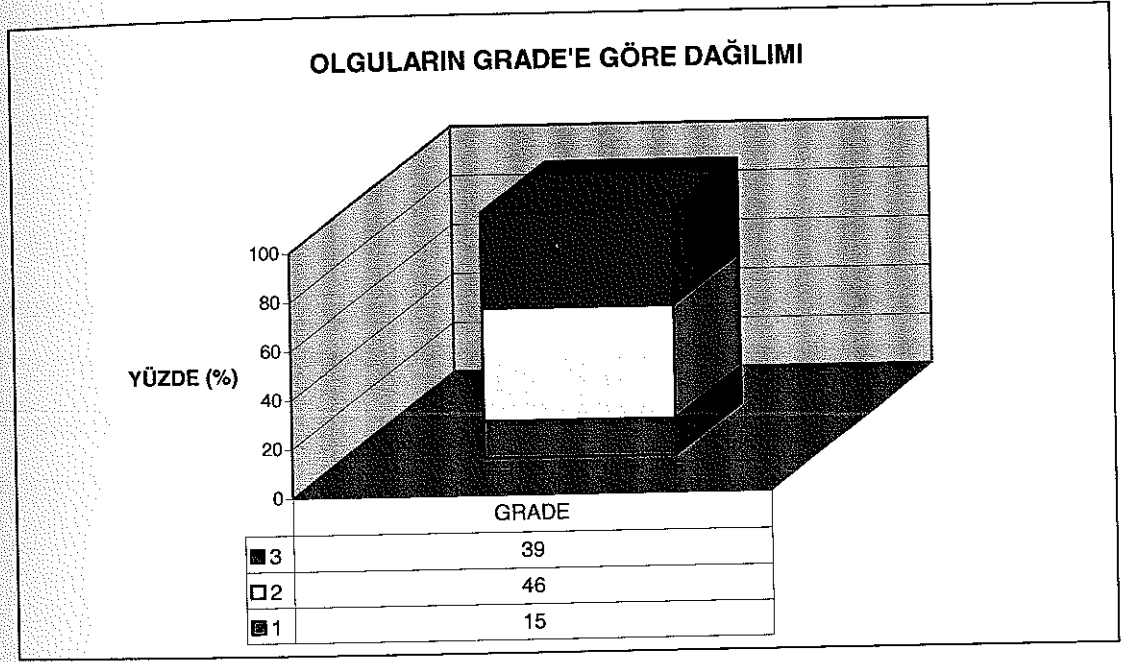
1. grup: Evre I-II
2. grup: Evre III-IV olarak belirlendi.

Buna göre, seröz karsinomlarda ortalama evre 3,09 iken, diğer grupta ortalama evre 2,75 idi. Yani seröz adenokarsinomlar daha ileri evrede tanı almıştı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,038$ ).

### 4.1.3. Grade

Vakaların 15'i (%15) Grade 1, 46'sı (%46) Grade 2 ve 39'u (%39) Grade 3'dür (Grafik 3).

**Grafik 3:** Olguların tümör grade'ine göre dağılımı.



İstatistiksel analiz için olgular Grade'e göre 2 gruba ayrılmıştır;

1. grup: Grade 1 ve 2,
  2. grup: Grade 3.
1. grubun yaş ortalaması  $53 \pm 12$  iken, 2. grubun yaş ortalaması  $55 \pm 8$  idi. 1. grup olguların %60.7'si non-seröz karsinom, %39.3'ü seröz adenokarsinomdu. 2. grupta ise %53.8 non-seröz karsinom ve %46.2 seröz adenokarsinomdu.



#### 4.1.4. CA-125

Tanı anındaki serum CA-125 seviyeleri seröz adenokarsinomlarda ortalama 888,17 U/ml iken non-seröz grupta ortalama 611,26 U/ml idi

Grade 1 ve 2 olgularda bu değer ortalama 579,95 U/ml ve Grade 3 olgularda 958,44 U/ml olarak saptandı (p=0,0001).

	CA-125(U/ml)
Seröz Adenokarsinom	888,17
Non-Seröz Karsinom	611,26
Grade 1 ve 2	579,95
Grade 3	958,44

Evre ve CA-125 seviyeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Evre I ve II olgularda Evre III ve IV olgulara göre daha düşük CA-125 seviyeleri bulundu (r=0.395, p=0.001).

60 yaş altı olgularda ortalama CA-125 seviyesi 722 U/ml iken diğer olgularda 740 U/ml olarak saptandı.

#### 4.1.5. Tedavi Ve İzlem

Olguların tümünde ilk olarak cerrahi tedavi uygulanmıştır. Cerrahi tedavi total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi, kitle eksizyonu, pelvik lenf düğümü diseksiyonu ve total omentektomiden oluşmaktadır.

Hastaların hiçbiri daha önce herhangi bir tedavi almamıştı. 6 hastaya platinyum+siklofosamid verilirken, kalan tüm hastalara platinyum+paklitaksel verilmiştir.

Hastaların rutin takiplerinde CA-125 seviyeleri, abdominopelvik CT, USG ve normal fizik ve jinekolojik muayene yer almıştır.

Çalışmamıza dahil edilen en eski olgu 1993 yılında tanı almış olup tanı sonrası 14 ay yaşamıştır. En uzun takip edilen olgu 109 ay yaşamış olup hastaliksız sağkalım süresi 60 aydır.

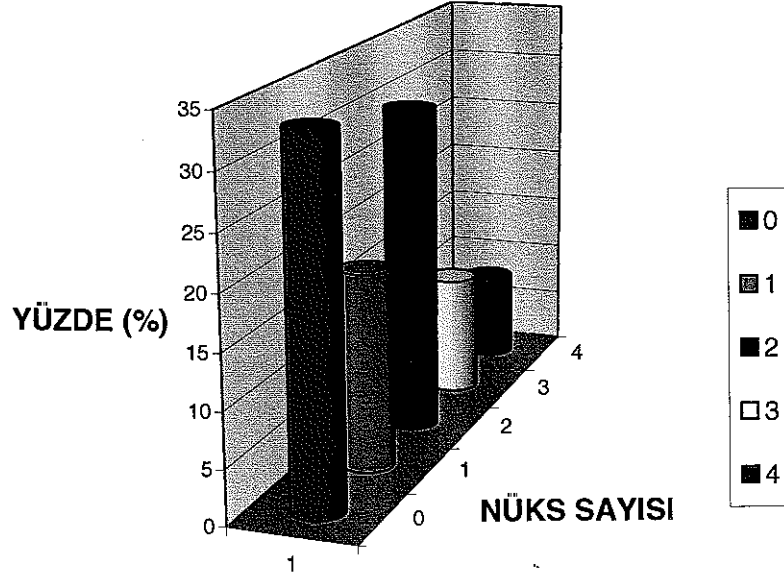
#### 4.1.6. Nüks

Olguların 33 tanesinde nüks gözlenmezken, 18 tanesinde 1 kez, 30 tanesinde 2 kez ve 11 tanesinde 3 kez nüks meydana gelmiştir. Kalan 8 olguda ise nüks meydana gelmeden sitoredüktif cerrahi sonrası hastalık ilerlemiş ve hasta kaybedilmiştir.

Seröz adenokarsinomlarda ortanca nüks sayısı 2 iken, non-seröz grupta 1 olarak saptandı. Yani seröz adenokarsinomlarda diğer gruba göre daha fazla nüks izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,011$ ).

Grafik 4'de olguların nüks sayılarına göre dağılımı verilmiştir. Nüks olmayan vakalar 0, tedavi sırasında progresyon gösteren olgular 4 ile numaralandırılmıştır.

**Grafik 4.** Olguların nüks sayılarına göre dağılımı.

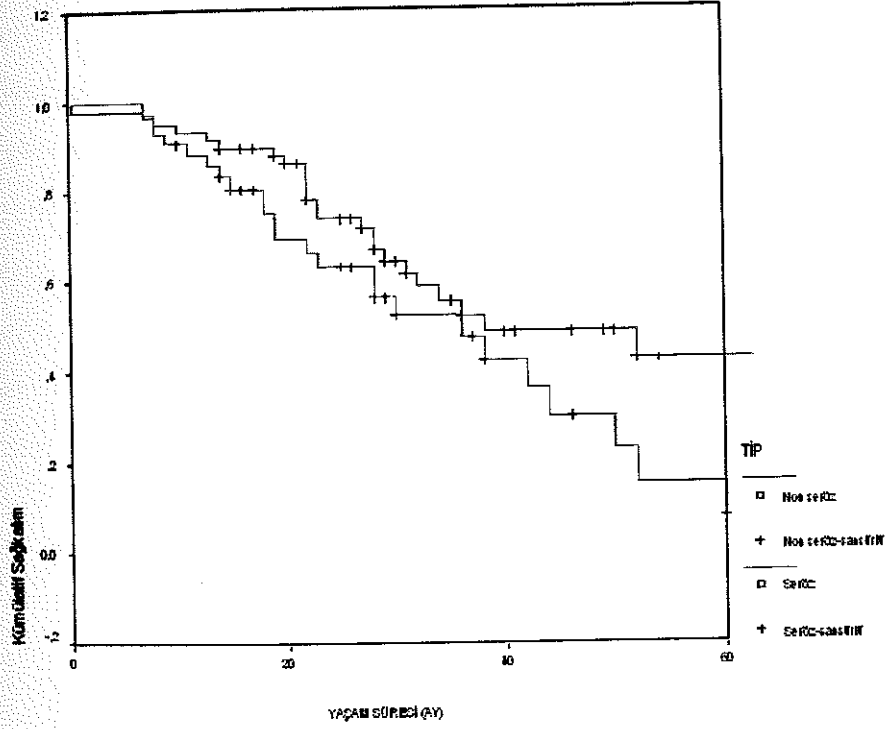


#### 4.1.7. Sağkalım Ve Hastalısız Sağkalım Süresi

Sağkalım süresi ilk teşhis ile ölüm arasındaki veya hasta yaşıyorsa ilk teşhisten bugüne kadar geçen süre olarak belirlendi.

Seröz adenokarsinom olgularının ortalama yaşam süresi 34 ay, non-seröz karsinomların ortalama yaşam süresi 62 aydı ( $p=0.091$ ). Grafik 5'de tümör tipinin sağkalım süresine etkisi verilmiştir.

Grafik 5: Tümör tipinin sağkalım süresine etkisi.



Grade 1 ve 2 olgularda ortanca sağkalım süresi 52 ay, Grade 3 olgularda 34 ay saptandı.

Serum CA-125 seviyesi 500 U/ml ve altında olan olgularla 500 U/ml'den yüksek olgular arasında da sağkalım farkı anlamlı bulundu. Buna

göre serum CA-125 seviyesi yüksek olan olgularda sağkalım daha kısaydı ( $p=0.0001$ ).

Aynı şekilde 60 yaş ve altı olgularda sağkalım süresi 60 yaş üstü olgulara göre daha uzun bulundu ( $p=0.002$ ).

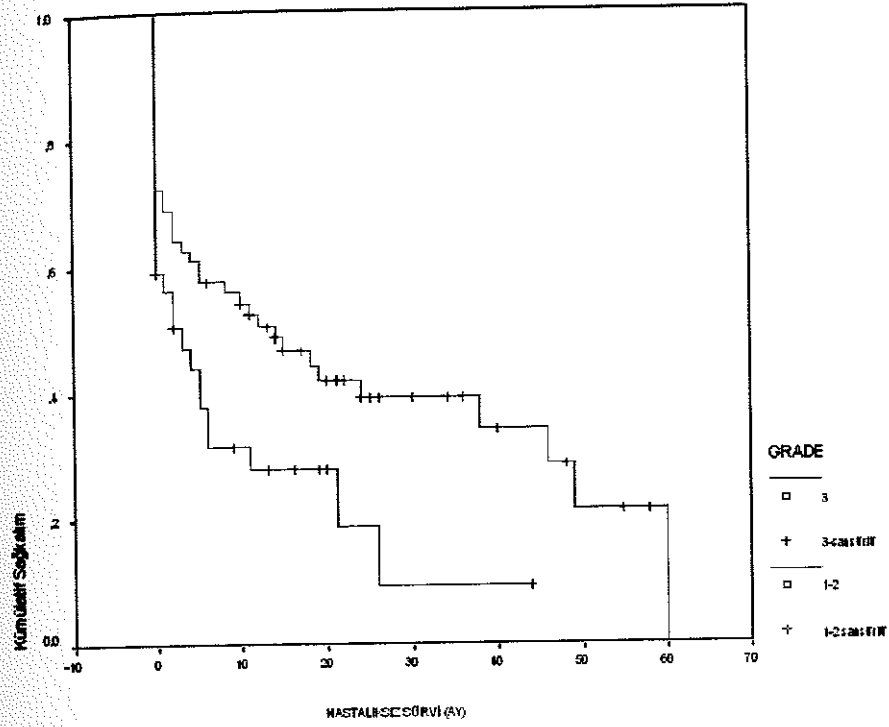
Hastaliksız sağkalım süresi primer tedavinin bitmesi ile ilk hastalık rekürrensi arasındaki süre olarak belirlendi. İlk rekürrensten kasıt, tümörde BT taramasında %50'den fazla artış ve CA-125 seviyesinde artış gözlenmesidir.

Seröz adenokarsinom olgularında ortalama hastaliksız sağkalım süresi 2 ay, non-seröz grupta 21 ay idi. Yani seröz adenokarsinom olgularında daha çabuk nüks izlendi ( $p=0.0007$ ).

Bununla birlikte 60 yaş üstü olgularda ( $p=0.032$ ) ve CA-125 seviyesi 500'ün üzerindeki olgularda ( $p=0.069$ ) hastaliksız sağkalım süreleri diğer olgulara göre daha kısa bulundu.

Grade 1 ve 2 olgular (1. grup) ile Grade 3 olgular (2. grup) arasında da hastaliksız sağkalım arasında anlamlı fark bulundu. 1. grupta ortalama hastaliksız sağkalım süresi 14 ay iken, 2. grupta 3 aydı ( $p=0.0237$ ). Tümör grade'inin hastaliksız sağkalım süresine etkisi aşağıdaki grafik 6'da sunulmuştur.

**Grafik 6:** Tümör grade'inin hastaliksız sağkalım süresine etkisi.



#### 4.1.8. Diğer

Bir hasta over karsinomu tanısı almadan 5 sene önce meme karsinomu tanısı ile modifiye radikal mastektomi olmuştur. Bu olgunun yaşı 50 olup over tanısı müsinöz adenokarsinomdur. Hasta over karsinomu tanısı aldıktan sonra 38 ay yaşamıştır.

42 ve 70 yaşlarında endometrioid karsinom tanısı alan 2 hasta da infertil idi. 42 yaşındaki olgu hala sağ iken diğer olgu 22 ay sonra kaybedilmiştir.

35 yaşındaki seröz papiller adenokarsinom tanısı almış bir olguda ise, over karsinomu tanısı aldıktan 16 ay sonra vajen kafda primer yassı epitel hücreli karsinom saptanmıştır. Olgu over karsinomu tanısından 42 ay

sonra kaybedilmiştir. 48 yaşındaki müsinöz adenokarsinom tanısı alan bir başka olguda ise over karsinomu tanısı ile aynı anda endoservikste adenokarsinom saptanmış olguda 2 ayrı primer tümör olduğu kabul edilmiştir.

31 yaşındaki müsinöz adenokarsinom tanısı almış olgu, tanıdan 3 sene önce diğer overde müsinöz kistadenom nedeniyle opere olmuştur. Bu olgu hala yaşamaktadır.

28 yaşındaki seröz papiller adenokarsinom tanısı alan olgu ise tanı anında 8.5 aylık gebe olup tanıdan 25 ay sonra hala sağdır.

#### **4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular**

Olguların immünohistokimyasal profili Çizelge 6'da verilmiştir.

**Cizelge 6.** Olguların immünohistokimyasal bulguları.

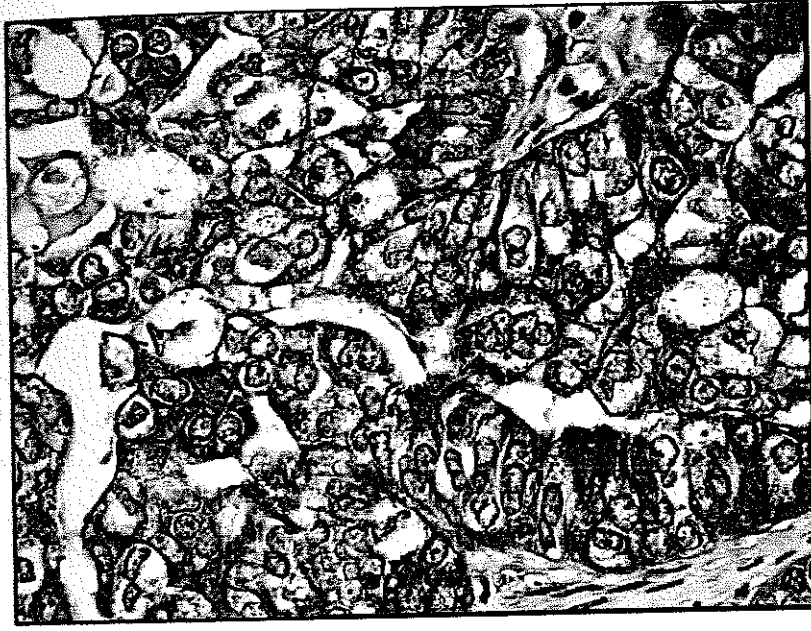
TÜMÖR TİPİ	EVRE	YAŞAM SÜRESİ (AY)	TAKİP	COX-2	i-NOS	CD34
MALIGN SERÖZ ADENOFİBROM	IIIC	14	EX	0	0	38
MALIGN SERÖZ ADENOFİBROM	IIIC	19	EX	%80 +3	%40 +2	16
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	60	SAĞ	%70 +2	%90 +2	13
MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM	IIIC	38	EX	%70 +3	%80 +3	19
MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM	IIIC	66	SAĞ	%20 +2	%30 +3	22
AZ DİFERANSİYE ADENOKARSİNOM	IV	7	EX	%60 +3	%40 +2	21
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	II	22	EX	%60 +2	%5 +1	11
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	IIIC	65	SAĞ	%90 +2	%10 +2	16
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	28	EX	%95 +3	%90 +2	32
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	IIIC	64	SAĞ	%80 +2	%70 +2	17
AZ DİFERANSİYE ADENOKARSİNOM	IV	31	EX	%90 +3	%5 +1	26
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	42	EX	%10 +1	%90 +2	26
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	II	52	SAĞ	%80 +2	%80 +2	8
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	IIB	61	SAĞ	%80 +3	%90 +2	35
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	18	EX	%70 +2	%20 +1	26
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	IIIC	27	EX	%90 +3	%60 +2	13
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	44	EX	%80 +2	%20 +1	39
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	IIIC	20	EX	%70 +3	%80 +3	29
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IV	9	EX	%90 +3	%80 +3	38
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	IIIC	32	EX	%95 +3	%90 +3	25
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	IIIC	23	EX	%90 +2	%10 +1	31
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	IA	54	SAĞ	0	%70 +3	32
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	60	EX	%95 +3	%25 +1	22
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	IIIC	36	EX	%70 +3	0	23
BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM	IIIC	19	EX	%90 +3	%40 +3	11
MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM	I	46	SAĞ	%70 +2	%40 +3	48
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	23	EX	%90 +3	0	30
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	IIIC	22	EX	%70 +2	0	27
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	IIIC	49	SAĞ	%80 +3	%40 +2	18
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	IIIC	23	EX	%40 +1	0	38
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	IIIC	22	EX	%60 +3	%30 +2	9
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	IIIC	109	EX	%90 +3	%80 +3	11
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	IIIC	41	SAĞ	%90 +3	%40 +2	14
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	IIIC	31	SAĞ	%90 +2	%60 +1	42
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	IIIC	34	EX	%75 +3	%5 +2	26
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	IIIC	8	EX	%40 +2	%60 +3	12
MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM	IA	40	SAĞ	%40 +2	%40 +3	39
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	36	EX	%40 +2	%60 +2	11
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	IIIC	36	SAĞ	%95 +3	%50 +3	34
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	IIIC	25	SAĞ	0	0	13
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IV	13	EX	%80 +2	0	18
ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM	IIIC	35	SAĞ	%40 +2	%50 +2	15
MALIGN SERÖZ ADENOFİBROM	IV	46	SAĞ	%95 +3	%15 +3	9
MALIGN SERÖZ ADENOFİBROM	IIIC	30	SAĞ	%70 +3	%70 +3	18
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	8	EX	%95 +3	%40 +2	37
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IV	18	EX	0	0	33
BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM	IV	13	EX	%80 +2	%40 +2	18
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	28	EX	%95 +3	%40 +2	32
MALIGN ENDOMETRİÖİD ADENOFİBROM	IIIC	40	SAĞ	%50 +3	%60 +2	11
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	30	SAĞ	%20 +1	0	28

SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	15	EX	%5 +3	%30 +2	25
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	IIIC	29	EX	%90 +2	%5 +2	26
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	20	EX	%70 +2	%80 +3	24
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	IA	31	SAĞ	%80 +3	%15 +1	24
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	26	SAĞ	%10 +2	%50 +2	22
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	29	SAĞ	%100 +3	%70 +2	32
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	I	27	SAĞ	%95 +3	%90 +3	12
MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM	IIIC	16	SAĞ	%95 +3	%90 +3	34
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	17	SAĞ	%80 +2	%10 +2	36
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	17	SAĞ	%90 +2	%40 +1	36
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	17	SAĞ	%90 +2	%40 +1	36
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	II	26	SAĞ	%60 +3	%25 +2	36
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	IA	31	SAĞ	%95 +3	%90 +2	24
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	IIIC	0.25	EX	%80 +3	%30 +2	55
MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM	IIIC	14	EX	%70 +2	%40 +2	8
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	8	EX	%50 +2	%40 +2	16
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	IIIC	30	SAĞ	%90 +2	%60 +2	31
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	25	SAĞ	%60 +1	%70 +2	22
BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM	IIIC	28	SAĞ	%90 +3	%10 +1	28
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IV	11	EX	%70 +2	%5 +1	32
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	IIIC	20	SAĞ	%95 +3	%75 +2	27
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	IIIC	21	SAĞ	%90 +3	%60 +2	24
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	28	SAĞ	0	%70 +3	27
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	24	SAĞ	%10 +1	0	12
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IV	12	SAĞ	%90 +2	%20 +1	28
BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM	IIIC	19	SAĞ	%90 +3	%60 +2	15
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	7	EX	%85 +3	%10 +1	29
MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM	IA	17	SAĞ	%90 +3	%80 +3	11
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	IIIC	50	SAĞ	%80 +3	%50 +1	12
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	IIIC	22	SAĞ	%70 +1	%60 +2	14
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	IIIC	52	EX	%70 +2	%70 +2	2
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	26	SAĞ	%70 +1	0	14
MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM	IIIC	16	SAĞ	%75 +3	%60 +3	34
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	14	SAĞ	%100 +3	%80 +3	15
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	IIIC	14	SAĞ	0	%5 +1	17
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	10	SAĞ	%80 +2	%10 +3	8
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	IIIC	29	SAĞ	0	0	42
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	52	EX	0	0	17
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	IV	10	EX	%15 +1	%80 +3	7
MALİGN BRENNER TÜMÖRÜ	IIIC	28	EX	%95 +3	%80 +2	12
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	38	EX	%80 +2	0	16
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	50	EX	%70 +2	%80 +2	15
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	IV	22	EX	%80 +3	%60 +2	14
BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM	IIIC	28	EX	%90 +3	%50 +3	9
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	30	EX	%90 +3	0	30
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	IIIC	22	EX	%80 +2	%90 +2	16
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	IIIC	21	SAĞ	%80 +3	%60 +3	33
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	IIIC	25	SAĞ	%60 +2	%50 +2	17
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	37	SAĞ	%40 +1	%30 +1	17
SERÖZ PAPİLLER ADENOKARSİNOM	IIIC	38	SAĞ	%60 +1	%10 +1	36
ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	IA	27	SAĞ	%75 +2	%40 +2	38

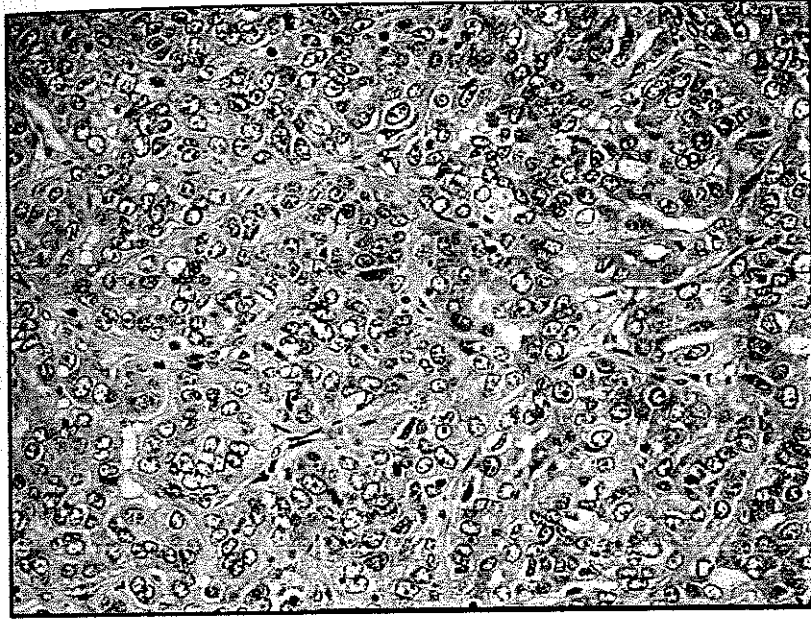


#### 4.2.1. COX-2

Tüm olguların %15'i COX-2 ile düşük ekspresyon gösterirken, %85 olguda yüksek ekspresyon izlendi (Şekil 1-2).



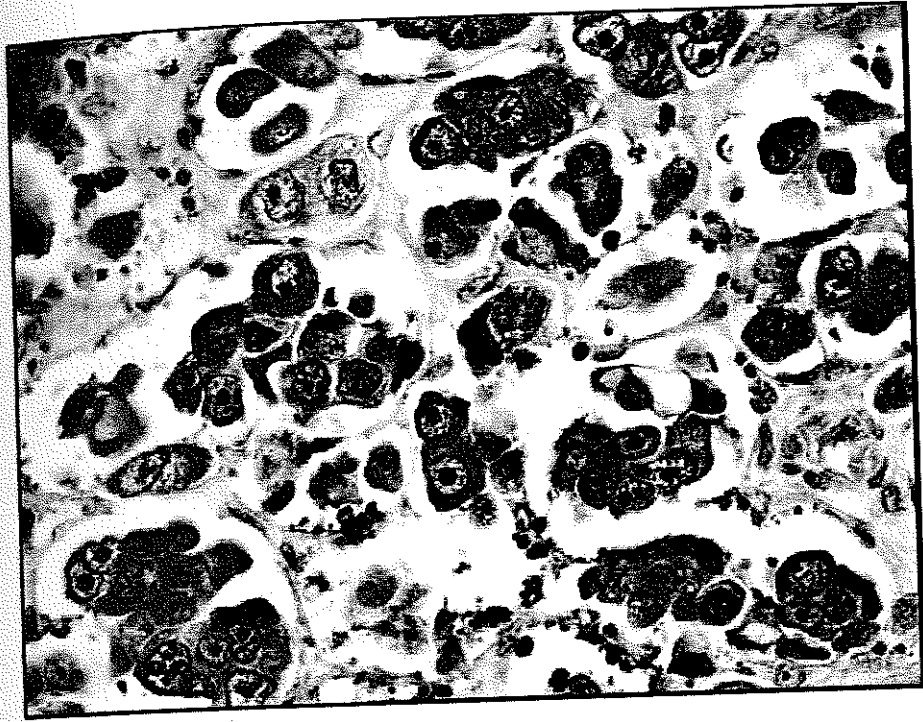
Şekil 1. Endometrioid adenokarsinom olgusunda yüksek COX-2 ekspresyonu. X400



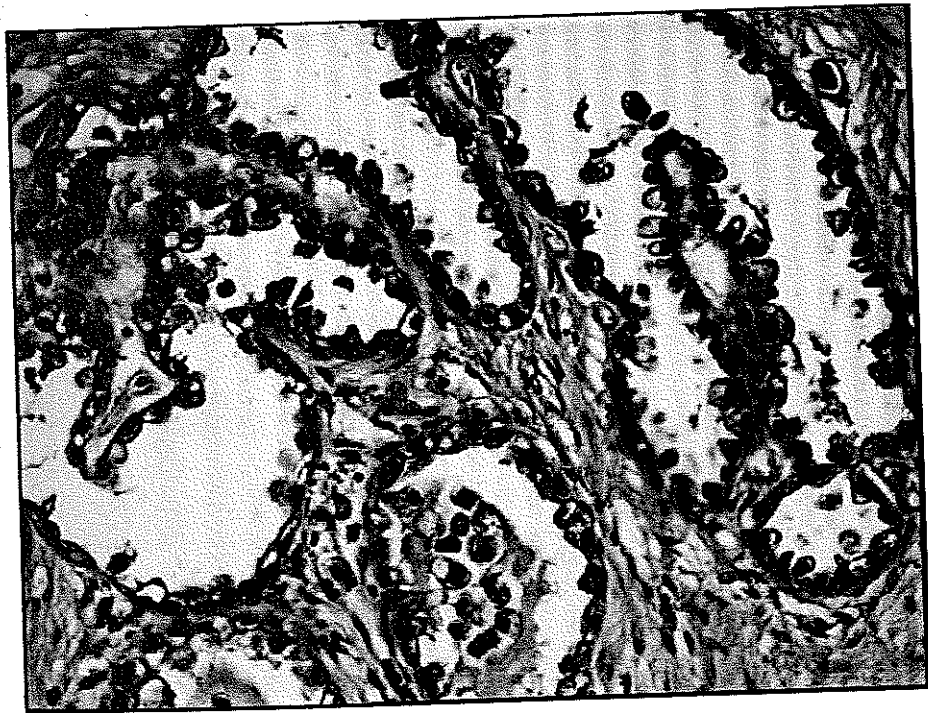
**Şekil 2.** Seröz adenokarsinom olgusunda düşük COX-2 ekspresyonu. X200.

Evre ve yaş ile COX-2 ekspresyonu arasında ilişki saptanmadı.

Seröz adenokarsinomların %78.6'sında ve non-seröz karsinomların %89.7'sinde yüksek COX-2 ekspresyonu saptandı (Şekil 3-4). Müsinöz adenokarsinomlar ile endometrioid ve seröz adenokarsinomlar arasında COX-2 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.



**Şekil 3.** Seröz adenokarsinom olgusunda yüksek COX-2 ekspresyonu. X400.



**Şekil 4.** Berrak hücreli karsinom olgusunda yüksek COX-2 ekspresyonu. X200.

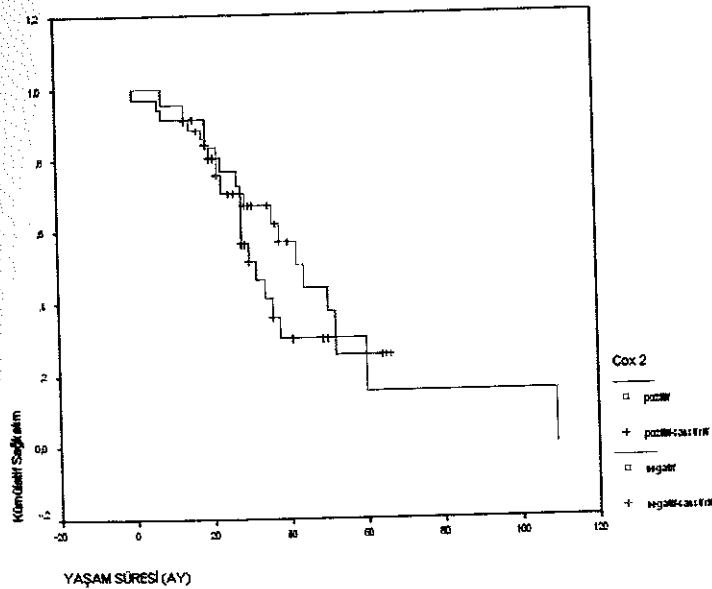
Grade I ve II olguların %85.2'si ve Grade III olguların %84.6'sında yüksek COX-2 ekspresyonu saptandı.

Düşük COX-2 ekspresyonu gösteren olguların ortalama CA-125 seviyesi 947 U/ml iken, yüksek COX-2 ekspresyonu gösteren olgularda ortalama CA-125 seviyesi 688 U/ml idi.

COX-2 ile düşük ekspresyon gösteren olguların ortalama sağkalım süresi 42 ay, yüksek ekspresyon gösteren olgularda ise bu süre 36 aydır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Grafik 7).

Düşük COX-2 ekspresyonu izlenen olguların ortalama hastaliksız sağkalım süresi 11 ay, yüksek COX-2 pozitifliği saptanan olgularda 5 aydır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

**Grafik 7: COX-2 ekspresyonunun yaşam süresine etkisi.**

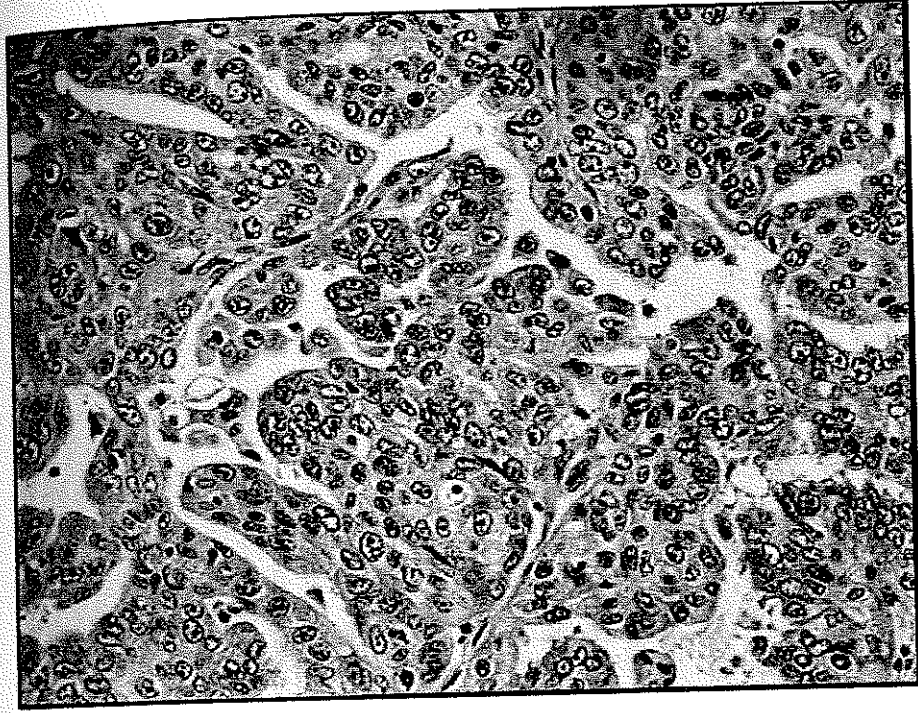


#### 4.2.2. i-NOS

Olguların %67'sinde yüksek, %33'ünde düşük i-NOS ekspresyonu izlendi (Şekil 5-6).



Şekil 5. Müsinöz adenokarsinom olgusunda yüksek i-NOS ekspresyonu. X400.



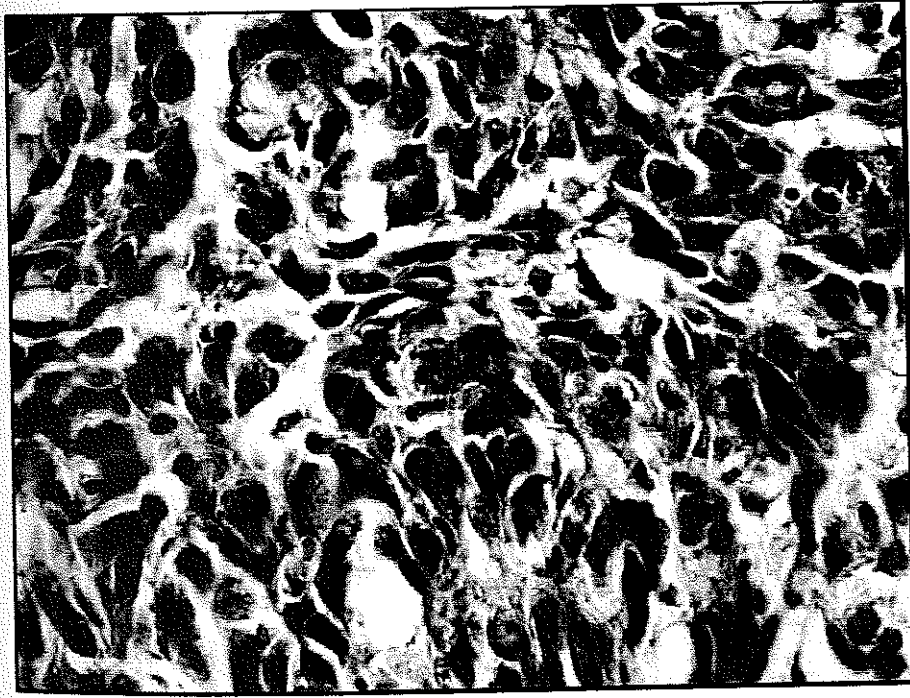
**Şekil 6.** Seröz adenokarsinom olgusunda düşük i-NOS ekspresyonu. X200.

Seröz adenokarsinomların %52.4'ünde, non-seröz karsinomların ise %77.6'sında yüksek i-NOS ekspresyonu saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.008$ ). 8 müsinöz adenokarsinom olgularının hepsinde (%100) yüksek i-NOS ekspresyonu izlendi. Buna karşılık endometrioid ve seröz adenokarsinom olgularının %62'sinde yüksek i-NOS ekspresyonu saptandı ( $p=0.047$ ).

Grade I ve II olguların %75'inde yüksek i-NOS ekspresyonu izlenirken Grade III olguların %53'ünde yüksek i-NOS ekspresyonu izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.025$ ) (Şekil 7-8).



**Şekil 7.** Grade 1 müsinöz adenokarsinom olgusunda yüksek i-NOS ekspresyonu. X400.



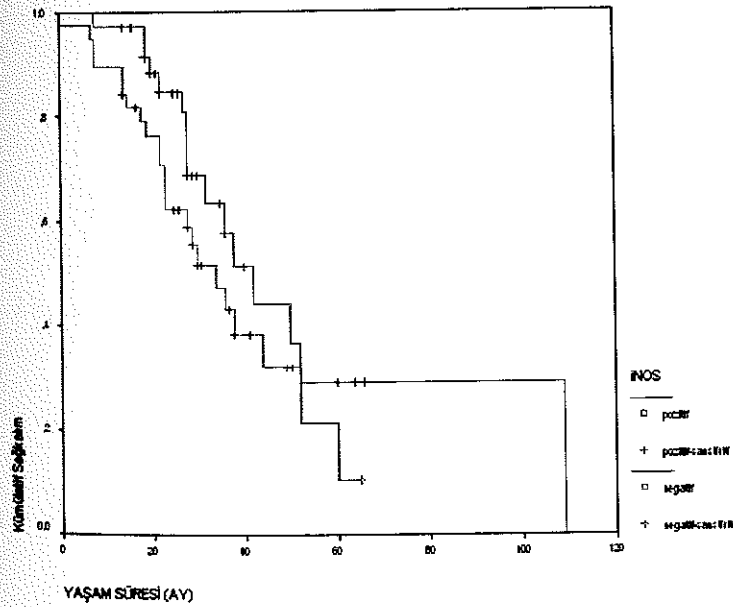
**Şekil 8.** Grade 3 endometrioid adenokarsinom olgusunda yüksek i-NOS ekspresyonu. X400.

60 yaş altı ve üstü olgularda i-NOS ekspresyonu bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Evre I olguların %87.5'inde, Evre II olguların %80'inde, Evre III olguların %65.8'inde ve Evre IV olguların %54.5'inde yüksek i-NOS ekspresyonu izlendi. Yani evre arttıkça, i-NOS ekspresyon seviyesinde azalma görüldü fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Düşük i-NOS ekspresyonu gösteren olgularda ortalama sağkalım süresi 34 ay, hastalıksız sağkalım süresi 5 ay iken, yüksek i-NOS ekspresyonu izlenen olgularda ortalama sağkalım süresi 42 ay, hastalıksız sağkalım süresi 6 aydı (Grafik 8).

**Grafik 8:** i-NOS ekspresyonunun yaşam süresine etkisi.

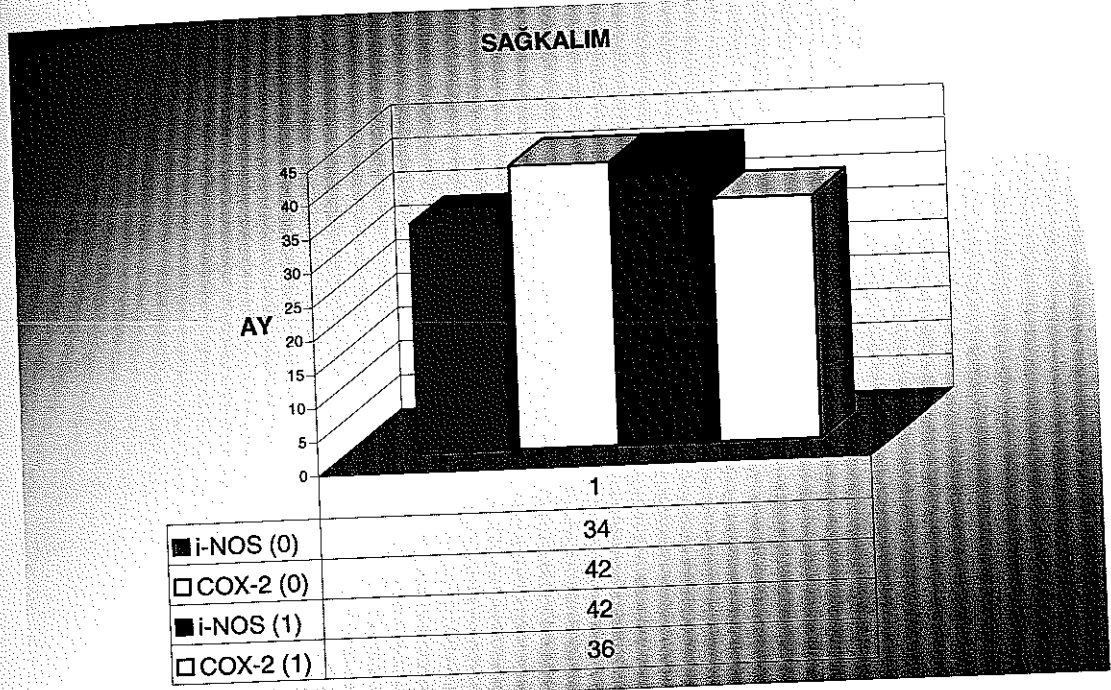


Çalışmamızda i-NOS ve COX-2 ekspresyonları arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p=0.009$ ,  $r=0.262$ ).



i-NOS ve COX-2 ekspresyonlarına göre olguların sağkalım ortalamaları 9 no'lu grafikte verilmiştir.

**Grafik 9:** i-NOS ve COX-2 ekspresyonuna göre ortalama sağkalım.



0: Düşük ekspresyon, 1: Yüksek ekspresyon

### 4.2.3. CD34 (MDY)

Seröz adenokarsinomlarda ortalama MDY 24.29 iken, non-seröz karsinomlarda 22.26 bulunmuştur (Şekil 9-10).

Grade I ve II olgularda ortalama MDY 22.97, Grade III olgularda ortalama 23.33 olarak saptandı.

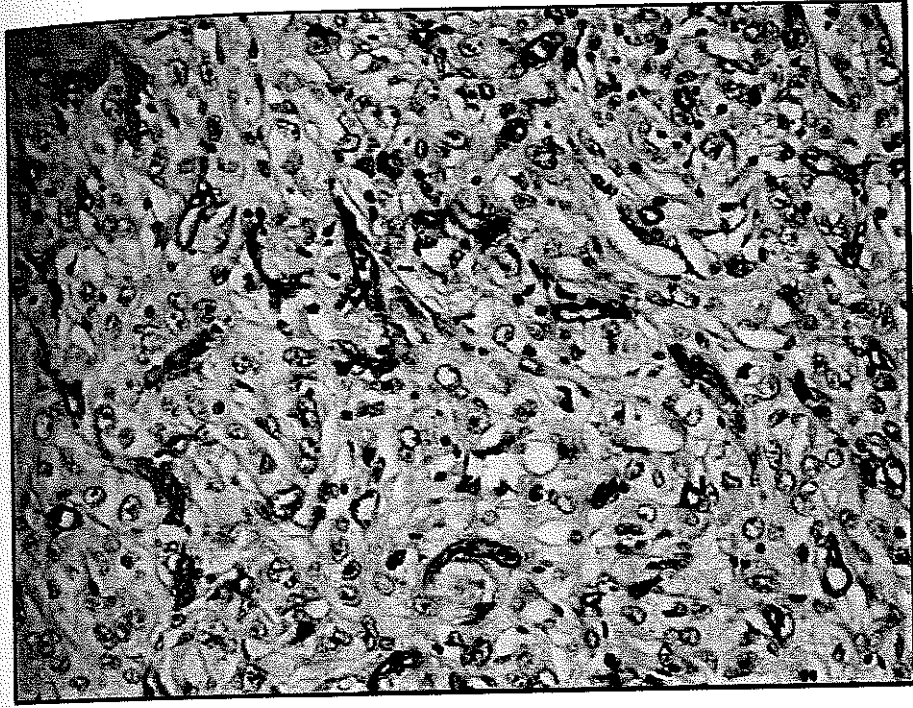
60 yaş altı ve üstü olgularda MDY bakımından anlamlı fark izlenmedi.

Aynı şekilde evrelere göre de MDY istatistiksel olarak farklı bulunmadı.

i-NOS ekspresyonu ile MDY arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı. Düşük i-NOS ekspresyonu izlenen olgularda MDY  $25.6 \pm 8.7$ ; yüksek i-NOS ekspresyonu gösteren olgularda ise  $21.9 \pm 11.3$  olarak saptandı.

Düşük COX-2 ekspresyonu gösteren olgularda MDY  $24.8 \pm 10.6$  iken, yüksek COX-2 ekspresyonu gösteren olgularda  $22.8 \pm 10.6$  bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalım sürelerine göre incelendiğinde MDY ile ilişki saptanmadı.



**Şekil 9.** Seröz adenokarsinom olgusunda CD34 ile mikrodamar proliferasyonu. X200.



**Şekil 10.** Müsinöz adenokarsinom olgusunda CD34 ile mikrodamar proliferasyonu. X100.

## 5. TARTIŞMA

Over karsinomu, kadınlarda en sık görülen 5. kanser olup jinekolojik kanser ölüm nedenlerinin başında gelir<sup>1</sup>.

Ortalama görülme yaşı 60'dır. Çalışmamıza dahil edilen 100 olgunun yaş ortalaması  $54 \pm 10$ 'dur.

Over kanserli hastalarda prognoz ile tümör tipi yakın ilişkilidir. Seröz karsinomlar genellikle Evre II ve III tümörlerdir. Bizim serimizde olguların %42'si endometrioid, %39'u seröz adenokarsinomdur. Seröz adenokarsinom olgularında FIGO'ya göre evre ortalaması III iken, non-seröz adenokarsinom olgularında ortalama Evre II'dir ( $p=0,038$ ).

Grade'e göre incelendiğinde ise, serimizdeki Grade 3 olguların diğerlerine göre yaş ortalamasının daha büyük olduğu görüldü. Grade 1 ve 2 olguların %39'u ve Grade 3 olguların %46'sı seröz adenokarsinomlardır.

Karsinogenezin önemli bir mekanizması neoanjiogenezdir. Anjiogenez antagonistleri tümör büyümesini yavaşlatmaktadırlar, bu yüzden bazı kanserlerde etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilirler. Birçok malign tümörde anjiogenezisin derecesiyle tümörün klinik davranışı arasında korelasyon saptanmıştır. Over kanserlerinde mikrodamar yoğunluğunun (MDY) benign over neoplazmlarına göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Over kanserlerinde anjiogenezisin evre ve grade ile direkt bağlantılı olduğu ve yaşam süresi ile ters ilişkili olduğu belirtilmiştir. Omental metastazlarda mikrodamar sayılarının sürvi ile korele olması da önemli bir bulgudur<sup>12</sup>.

COX enzimi, prostaglandinlerin (PG) biyosentezindeki hız kısıtlayıcı basamak olan araşidonik asitten (AA) PG G/H sentaz tip 2 oluşumunu katalize eder. Aynı genlerde kodlanmış iki farklı tipte COX izoenzimi tanımlanmıştır.

COX-2 yangısal olaylarda rol oynar ve mitojenler, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi çeşitli uyaranlarla ekspresyon meydana gelir<sup>14</sup>.

Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda COX-2'nin karsinogeneizde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Kolon<sup>15,49</sup>, mide<sup>16,50,51</sup>, meme karsinomu<sup>52,53</sup>, endometrium<sup>14</sup> ve serviks karsinomları<sup>17</sup>, displastik özefagus epitel ve özefagial adenokarsinom<sup>54</sup>, pankreatik adenokarsinom<sup>18</sup>, hepatosellüler karsinom<sup>19</sup>, akciğer adenokarsinomu<sup>20,55</sup>, mesanenin değişici epitel hücreli karsinomu<sup>56</sup> ve baş-boyun bölgesinin yassı epitel hücreli karsinomları<sup>21</sup>, gastrointestinal stromal tümörler<sup>57</sup> gibi değişik kanserlerde COX-2 ekspresyonu saptanmıştır.

Akciğer adenokarsinomları ve atipik adenomatöz hiperplazilerde (AAH) yapılan bir çalışmada adenokarsinom alanlarında AAH alanlarına göre daha fazla COX-2 ekspresyonu olduğu ve adenokarsinom patogenezinde COX-2'nin etkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>29</sup>

COX'lar non-steroidal antienflamatuar ilaçların (NSAİİ) hedefidir. Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada uzun süreli NSAİİ kullanımının malignensi riskini düşürdüğü ortaya konulmuştur. NSAİİ'lerin başta kolorektal karsinomlar<sup>58</sup> olmak üzere bazı kanser tiplerinde insidans ve mortalitede düşüşe yol açtığı bilinmektedir<sup>2</sup>. Ayrıca COX-2 seviyesinin kolorektal kanserlerde tümör boyutu ve invazyon ile korele olduğu gösterilmiştir.<sup>59</sup>

COX-2 indüksiyonu sonucunda AA oksidasyonu meydana gelir ve PG'ler ile birlikte karsinogeneiz olayını hızlandıran reaktif yan ürünler oluşur. Bununla birlikte, tümör oluşumunda COX-2 ekspresyonu ve katalizinin tam olarak hangi mekanizmaları kullandığı açıklanamamıştır. Ancak yine de, COX-2 katalizi sonucunda koruyucu ajanların ortadan kalkarak onkogenik ajan veya ajanların meydana geldiği söylenebilir<sup>2</sup>.

Çok sayıda çalışmada COX-2'nin, kolon kanser hücreleri tarafından anjiogenik faktörlerin üretimi<sup>26</sup>, artmış hücre proliferasyonu<sup>60</sup>, apoptozisin

önlenmesi<sup>61</sup> ve matriks metalloproteinaz-2 aktivasyonu yoluyla artmış metastatik potansiyel<sup>62</sup> ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Kojima ve ark. yüksek COX-2 mRNA ekspresyonu ve PGE2 üretimi gösteren kolon karsinom hücrelerinde bir mitojenin aktivasyonuna bağlı olarak lenfosit proliferasyonunda azalma olduğunu bildirmişlerdir. Selektif COX-2 inhibitörü kullanımı sonrası ise lenfosit proliferasyonundaki baskı ortadan kalkmıştır. Ayrıca bu çalışmada kolon karsinomu dokularında non-neoplastik dokulara göre daha fazla COX-2 mRNA ve protein ekspresyonu izlenmiştir. Kolorektal karsinomlarında COX-2 ekspresyonunun, lenfosit proliferasyonunun durdurulması sonucunda lokal immünosupresyona yol açtığı belirtilmiştir.<sup>63</sup>

COX-2 overekspresyonunun apoptozise direnci artırarak tumoriyenik etki gösterdiğini bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Selektif COX-2 inhibitörleri apoptozisi uyurarak etki göstermektedir. Lenfoma patogeneğinde COX-2'nin rolünü araştıran bir çalışmada COX-2 overekspresyonu gösteren lenfoma hücre kültürleri selektif COX-2 inhibitörü olan celecoxib ile inkübe edilmiş ve sonuçta hücre proliferasyonunda azalma ve apoptozisde artış izlenmiştir.<sup>64</sup> Aynı şekilde prostat kanseri hücrelerinde yapılan bir başka çalışmada da COX-2 inhibitörlerinin kanser hücreleri üzerinde antiproliferatif etki gösterdikleri belirtilmiştir.<sup>65</sup>

Non-toksik dozda spesifik COX-2 inhibitörü kullanımının, hücresel motiliteyi ve proteolitik aktiviteyi düzenleyerek COX-2 pozitif pankreatik kanser hücrelerinde invazyonu baskıladı ve COX-2 inhibitörlerinin pankreatik kanser progresyonunu önlemek amacıyla kullanılabileceği bildirilmiştir.<sup>66</sup>

Bazı çalışmalarda 'Transforming growth factor- $\beta$ 'nin (TGF- $\beta$ ) COX-2 ekspresyonunu uyardığı ve kolorektal adenom ve karsinomlarda IGF- $\beta$  ve COX-2 overekspresyonu bildirilmiştir.<sup>67</sup> Ayrıca Ras onkogen

transformasyonu sonrası epitel hücrelerinde<sup>68</sup> ve fibroblastlarda<sup>39</sup> COX-2 ekspresyonunda artış saptanmıştır.

Sheng ve ark.'nın yaptığı çalışmada TGF- $\beta$ 'nin otokrin yolla COX-2 seviyesini artırdığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, onkogenik Ras'la birlikte ekzojen TGF- $\beta$ 1 verildiğinde hem mRNA hem de protein seviyesinde sürekli bir COX-2 indüksiyonu izlenmektedir. Bu yüzden otokrin ve parakrin yolla TGF- $\beta$ , COX-2 overekspresyonuna yol açmaktadır. Sonuç olarak, bu çalışmada kanser hücrelerinde COX-2'nin TGF- $\beta$  ile uyarılması sonucu, agresif fenotipin ortaya çıktığı belirtilmiştir.<sup>69</sup>

Meme karsinomlarında son yapılan bir çalışmada ise COX-2'nin, bir transmembran reseptör proteini olan ve kötü prognozu gösteren HER-2 onkogen ekspresyonunu PGE2 üretimi yoluyla düzenlediği ve COX-2 inhibisyonunun HER-2 ekspresyonunda azalmaya yol açtığı belirtilmiştir. Ayrıca HER-2 overekspresyonu gösteren hücrelerin antineoplastik tedavilere dirençli oldukları bilinmektedir. HER-2 ve COX-2 arasındaki bu ilişkinin de tedaviye dirençte rol oynayabileceği ve bu yüzden klasik kemoterapi rejimlerine COX-2 ve HER-2 inhibitörlerinin eklenmesinin faydalı olabileceği vurgulanmıştır.<sup>70</sup>

Ferrandina ve ark.'nın normal, non-neoplastik ve neoplastik vulva dokularında COX-2 ekspresyonu ile ilgili yaptıkları çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına karşın, ileri evre ve lenf nodu tutulumu gösteren vulva kanserli olgularda daha yüksek oranda COX-2 ekspresyonu izlenmiştir. Ayrıca tümördeki keratinizasyon miktarı ile COX-2 ekspresyonu arasında doğru orantı saptamışlardır (p=0.042). Normal dokudan neoplastik lezyonlara doğru gidildikçe artan oranda COX-2 ekspresyonu olduğunu belirtmişlerdir.<sup>71</sup> Bu sonuç diğer epitelyal dokularda yapılan çalışmalarla uyumludur.<sup>72, 73</sup>

Xue ve ark. gastrik adenokarsinomlarda COX-2 ekspresyonu ve klinikopatolojik faktörlerle ilişkisini incelemişlerdir. Kanserli dokuda normal mukozaya göre daha fazla COX-2 ekspresyonu olduğunu

bildirmişlerdir. Lenf nodu tutulumu olan ve ileri evre olgularda diğerlerine göre daha yüksek seviyede COX-2 mRNA ekspresyonu saptamışlardır. Bununla birlikte hasta yaşı, cinsiyeti, tümörün lokalizasyonu, histolojik tipi, invazyon derinliği, tümörün diferansiasyon derecesi ve tümör çapı ile COX-2 ekspresyonu arasında ilişki bulunamamıştır.<sup>74</sup>

Kolorektal karsinomlarda yapılan bir başka çalışmada ise normal dokudan karsinoma doğru ilerledikçe COX-2 ekspresyonunun artış gösterdiği ancak COX-2 ekspresyonu ile hasta yaşı, tümörün lokalizasyonu, vasküler invazyon, lenf nodu metastazı, tümör tipi, invazyon derinliği ve evre arasında ilişki bulunmadığı belirtilmiştir.<sup>75</sup>

Bizim çalışmamızda da tüm olguların %15'i COX-2 ile düşük ekspresyon gösterirken, %85 olguda yüksek ekspresyon izlendi. Evre ve yaş ile COX-2 ekspresyonu arasında ilişki saptanmadı. Ayrıca grade, tümör tipi, nüks, serum CA-125 seviyeleri, hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım süreleri ile COX-2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Ancak düşük COX-2 ekspresyonu izlenen olgularda hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım süreleri, yüksek COX-2 ekspresyonu izlenen olgulara göre daha uzun bulundu.

Over kanserlerinde COX-2 ekspresyonu ve klinikopatolojik faktörlerle ilişkisini araştıran diğer çalışmalarda<sup>76</sup> COX-2 ekspresyonunun prognozu belirleyen önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir.

Li ve ark. 137 over kanseri olgusunda COX-1 ve COX-2 ekspresyonunu araştırmışlardır. Özellikle invazyon ve metastaz odaklarında yüksek COX-2 ekspresyonu izlenmiştir. Ayrıca metastatik over kanserlerinde primer kanserlere göre daha fazla COX-2 ekspresyonu olduğu görülmüştür. Buna karşılık, hem metastatik hem de primer kanserlerde ve normal yüzey epitelinde COX-1 ekspresyonu dikkati çekmiştir. Bu yüzden COX-1'in de COX-2 gibi over kanserinde rol oynayabileceği ve sadece COX-2 spesifik inhibitör tedavisinin hem COX-1 hem de COX-2'yi hedef alan tedaviler kadar etkili olmayacağını belirtmişlerdir.<sup>77</sup>



Landen ve ark. servikal yassı epitel hücreli karsinom, endometriyal adenokarsinom ve ovaryan seröz adenokarsinom olgularında COX-2 ekspresyonunu karşılaştırmışlardır. Normal serviks dokusunda COX-2 ekspresyonu daha fazla iken ( $p=0.247$ ), normal endometrium ve over epitellerinde çok düşük oranda COX-2 ekspresyonu izlenmiştir. Bununla birlikte endometriyal adenokarsinom ve ovaryan seröz kistadenokarsinom olgularında yüksek COX-2 ekspresyonu dikkati çekmiştir ( $p<0.001$ ).<sup>78</sup>

Seo ve ark. over karsinomlu 64 hastada COX-2, p53 ve VEGF ekspresyonu ile klinikopatolojik faktörlerle ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada bizim çalışmamızın tersine, COX-2 ekspresyonunun tümörün histolojik tipi, ileri evre, asit varlığı ve tümör grade'i ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada müsinöz tümörlerde diğer tümör tiplerine göre daha düşük oranda COX-2 ekspresyonu olduğu saptanmıştır. Ayrıca COX-2 ve VEGF ekspresyonu istatistiksel olarak korele bulunmuştur. Sadece seröz ve endometrioid tümörler ele alındığında ise COX-2 ekspresyonunun sürvi ile ilişkili olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı belirtilmiştir.<sup>79</sup> Çalışmamızda da yüksek COX-2 ekspresyonunda kısa süreli sağkalım saptanmıştır (36 ay). Denkert ve ark. COX-2 ekspresyonunun over kanserinde bağımsız bir prognostik parametre olduğunu bildirmişlerdir<sup>1</sup> fakat Seo ve ark. böyle bir ilişki saptamamışlardır. Bununla birlikte COX-2 ekspresyonunun düşük yaşam süresi ile ilişkili olduğunu ve COX-2 ekspresyonu ile metastaz ve ilaç rezistansı arasında ilişki olabileceğini vurgulamışlardır.<sup>79</sup>

Shigemasa ve ark. da 86 over kanseri olgusunda COX-2 ekspresyonunu araştırmışlar ve COX-2 ekspresyonunun over karsinogenezinde etkili olabileceğini belirtmişlerdir. Fakat bizim sonuçlarımızla paralel olarak COX-2 ekspresyonu ile yaşam süresi ve evre arasında bir ilişki bulamamışlardır.<sup>80</sup>

Her iki çalışmada da olgu sayısı sınırlıdır ve hasta popülasyonu değişik tipte, grade'de ve evrede tümörlerden oluşmaktadır. Bizim

çalışmamızda da, bu iki çalışmaya benzer şekilde farklı tip, grade ve evrede tümörlerden oluşan heterojen popülasyonun istatistiksel analizi etkilediği düşünüldü.

Denkert ve ark. over kanserlerinde COX-2 ekspresyonunu incelemişler ve COX-2 negatif hastaların yaşam süresinin COX-2 pozitif olgulara göre daha uzun olduğunu bildirmişlerdir ( $p < 0.05$ ). Tümörün histolojik tipi, FIGO'ya göre evresi, metastatik durum, tümör grade'i ve hasta yaşı yanı sıra COX-2 ekspresyonu da over karsinomunda bağımsız bir prognostik parametre olarak açıklanmıştır. Bu çalışmada ayrıca özellikle 60 yaş altı hastalarda COX-2 ekspresyonunun prognostik önem taşıdığı belirtilmiştir. Buna göre, 60 yaş altı, COX-2 pozitif olgularda 5 yıllık yaşam oranı sadece %25 iken, aynı yaş grubunda COX-2 negatif olgularda bu oran yaklaşık %55'dir. Bununla birlikte, 60 yaş üstü olgularda COX-2 negatif ve pozitif hastalarda 5 yıllık yaşam oranı fazla değişmemektedir.<sup>1</sup>

Rodriguez-Burford ve ark. over kanseri hücre kültürlerinde COX-2 inhibitörlerinin etkisini araştırmışlar ve COX-2 inhibitörü uygulamasından sonra hücrelerin mitotik aktivitesinde düşüş ve apoptozisde artış saptamışlardır. Bu yüzden, over kanserinin tedavisinde COX-2 inhibitörlerinin de tedaviye eklenebileceğini belirtmişlerdir.<sup>7</sup>

Ovaryan seröz karsinomlarda yapılan bir başka çalışmada COX-2 ekspresyonunun kötü prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır.<sup>81</sup>

COX-2 enziminin karsinogeneizde birlikte rol aldığı mekanizmalardan biri anjiogenezdır.<sup>82</sup> Çeşitli tümörlerde yapılan çalışmalarda COX-2 ekspresyonu ve tümör vaskülarizasyonu arasında güçlü korelasyon saptanmıştır.<sup>22</sup>

Masferrer ve ark. ratlarda COX-2 inhibitörlerinin antitümör ve antianjiogenik etkileri olduğunu bildirmişlerdir. COX-2 inhibitörü olan celecoxib'in in vivo güçlü antianjiogenik ve antitümöral etki gösterdiğini ve bu anti-enflamatuar ilacın insanlarda kanser tedavisinde de kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada kolon, prostat, akciğer ve

meme kanserlerinde şiddetli COX-2 ekspresyonu izlenmiştir. Ayrıca hem tümör içi hem de tümöre komşu vasküler yapılarda COX-2 ekspresyonu dikkati çekmiştir. Kolon onkogenezi sırasında, COX-2 ekspresyonu sadece neoplastik adenomlarda (FAP'li olgularda), kolon kanserinde ve karaciğerdeki metastatik lezyonlarda değil ayrıca tüm bu lezyonlardaki neovaskülarizasyonda da dikkati çekmiştir. İki hayvan modelinde (Lewis akciğer karsinomu ve insan kolon karsinomu HT-29) celecoxib'in antitümör etkileri araştırılmıştır. Celecoxib'in tümörün büyümesini önlediğini ve akciğer metastazlarının sayısını ve boyutunu azalttığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, COX-2 inhibisyonu sonucu neovaskülarizasyon üzerinde direk olarak antianjiogenik etki elde edilmiştir. Bu yüzden, COX-2 inhibisyonu sonucu hem tümör hücrelerinden anjiogenik büyüme faktörleri salınımı hem de yeni oluşan vasküler hücrelerin büyümesi önlenmektedir. Bu çalışmada ayrıca hem normal dokuda hem de neoplastik dokularda COX-1 ekspresyonu izlendiğinden tümörigenezis sırasında COX-1 ekspresyonundaki değişiklikleri saptamak güç olmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada COX-2 inhibitörleri ile tedavi sonucunda antianjiogenik ve antitümöral etkiler elde edilebileceği vurgulanmıştır.<sup>83</sup>

Rouba ve ark'nın yaptığı, ileri evre ovaryan seröz karsinomlu 125 hastayı içeren çalışmada COX-2 ekspresyonu ile hasta yaşı ve evre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış fakat MDY ile COX-2 ekspresyonu arasında korelasyon saptanmıştır. Ayrıca COX-2 ekspresyonunun sağkalım süresini etkilediğini belirtmişlerdir. COX-2 ekspresyonu kötü prognostik parametre olarak saptanmıştır.<sup>13</sup>

Son yapılan çalışmalarda COX-2'nin, tümör hücrelerinden direk olarak anjiogenik salınımı yoluyla veya PG üretimini artırarak anjiogenezisi düzenlediği vurgulanmaktadır. PG'ler de endotel hücre göçü ve tüp formasyonu yoluyla anjiogenik olayı uyarırlar.<sup>26</sup> COX-2 ve PGE2 endotel hücrelerini direk etkileyerek de anjiogenezisi tetiklerler. Selektif COX-2

inhibitörleri endotel hücreleri üzerinde de etki göstererek mikrovasküler tübül oluşumunu azaltmaktadırlar.<sup>3</sup>

Kolorektal karsinom<sup>22</sup>, gastrik adenokarsinom<sup>23</sup> ve baş-boyun bölgesinin yassı epitel hücreli karsinomlarında<sup>24</sup> da COX-2 ekspresyonu ve MDY arasında korelasyon bulunmuştur.

Ancak Matsumoto ve ark.'nın epitelyal over tümörleri ve normal over dokularında yaptıkları çalışmada COX-2 ekspresyonu ve MDY arasında bir ilişki saptanmamıştır.<sup>84</sup>

Bu çalışmada olgu sayısı sınırlıdır ve hasta popülasyonu değişik tipte, grade'de ve evrede tümörlerden oluşmaktadır.

Bizim çalışmamızda da düşük COX-2 ekspresyonu gösteren olgularda MDY ortalama 22.74 iken, yüksek COX-2 ekspresyonu gösteren olgularda 23.62 bulundu. Yani COX-2 ekspresyonu ile MDY paralellik göstermiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuçlarımızın istatistiksel olarak anlamlı olmamasının nedeni değişik histolojik tiplerde, grade ve evrede tümörlere sahip heterojen vaka popülasyonumuz olabilir.

Primer peritoneal ve primer ovaryan seröz karsinomlarda yapılan bir çalışmada her iki tümör grubunda da COX-2 ekspresyonu ve MDY arasında korelasyon saptanmıştır. Peritoneal karsinomlarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamasına karşın, yüksek COX-2 ekspresyonu gösteren olgularda ortanca yaşam süresi daha kısa bulunmuştur. Primer over karsinomlarında da benzer sonuçlar elde edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.<sup>85</sup>

Brattstrom ve ark. küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde COX-2 ekspresyonu ve MDY'nu araştırmışlardır. COX-2 ekspresyonu, MDY ve yaşam süresi arasında ilişki bulunmamıştır.<sup>86</sup>

Fujiwaki ve ark. 63 endometrial kanserli hastada COX-2 ekspresyonu, klinikopatolojik faktörler ve MDY arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmada COX-2 ekspresyonu ile FIGO'ya göre evre,

tümörün histolojik tipi, tümör boyutu, histolojik grade'i, myometriyal invazyon ve yaşam süresi arasında ilişki bulunmamıştır. Aynı şekilde MDY da herhangi bir klinikopatolojik faktörle ilişkili değildir. Ancak yüksek COX-2 ekspresyonu izlenen olgularda MDY daha fazla bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Bu çalışmada COX-2'nin klinikopatolojik faktörlerle ilişkisi bulunmamasına karşın, endometriyal kanserlerde COX-2 ekspresyonunun angiogenesis yoluyla tümör büyümesini hızlandığı ve bu yüzden spesifik COX-2 inhibitörlerinin endometriyal kanser tedavisinde etkili olabileceği vurgulanmıştır.<sup>14</sup>

Aynı şekilde bizim çalışmamızda da hasta yaşı, tümör tipi, grade, evre, serum CA-125 seviyesi, nüks, hastaliksız ve toplam sağkalım ile MDY arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak seröz adenokarsinomlarda ve Grade III olgularda daha fazla MDY izlendi.

Li ve ark.'nın gastrik adenokarsinomlarında COX-2 ekspresyonu ve angiogenesisin ilişkisini araştırdıkları çalışmada kanserli dokularda prekanseröz dokulara göre COX-2 ekspresyonunun oran ve şiddeti ile MDY daha fazla bulunmuştur. COX-2 ekspresyonu ile MDY arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir. COX-2 ekspresyonu ve MDY ile tümör boyutu ve tümörün histolojik tipi arasında ilişki saptanmamıştır. Fakat COX-2 ekspresyonu ile MDY, invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı ile koreledir. Bu çalışmada COX-2'nin invazyon ve metastazda yeni damar oluşumu yoluyla etki gösterdiği ve anti-angiogenik tedavi için yeni bir hedef olabileceği öne sürülmüştür.<sup>87</sup>

Shi ve ark. gastrik karsinomlarda MDY ve COX-2 ekspresyonunun ilişkisini araştırmışlardır. COX-2 pozitif tümörlerde COX-2 negatif tümörlere göre daha fazla MDY olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada COX-2 pozitif hastaların daha kötü prognoza sahip oldukları belirtilmiştir. İnvazyon derinliği, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon ve COX-2 ekspresyonu bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur. COX-2 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı, vasküler invazyon ve tümör hücre

diferansiasyonu arasında ilişki saptanmış fakat invazyon derinliği ile ilişkili bulunmamıştır.<sup>88</sup>

Daha önceki çalışmalarda ayrıca COX-2'nin over kanserinde platin bazlı tedaviye dirençte rol aldığı belirtilmiştir.<sup>89</sup> Servikal<sup>90</sup> ve kolorektal<sup>91</sup> kanserlerde yapılan çalışmalarda da COX-2 ekspresyonu ile tedaviye cevap ve yaşam süresi arasında ters ilişki saptanmıştır.

Nitrik oksit sentazlar (NOS) , L-arjinin'i L-sitrülin'e çevirerek nitrik oksit (NO) üreten izoenzim ailesi üyeleridir. NO genellikle yangısal olaylarda NOS indüksiyonu sonucu epitel hücreleri tarafından üretilir.<sup>30</sup> İndüksiyon sonucu etki gösterdiği için bu enzim i-NOS olarak adlandırılmıştır ve bu özelliğiyle endotelial ve nöronal NOS enzimlerinden ayrılır. NO'nun p53 mutasyonu ve anjiogenezis yoluyla kanserogenezisde rol aldığı gösterilmiştir.<sup>37</sup>

VEGF anjiogenezisde kritik rol oynamaktadır ve NO, VEGF aracılı anjiogenezis ve vasküler geçirgenlik üzerine etki etmektedir. VEGF, NO üretimini artırır ve vasküler endotelial hücrelerde iNOS ve eNOS ekspresyonunu uyarır. Bununla birlikte, NO salınımının in vivo durdurulması, anjiogenezis ve vasküler geçirgenlikte azalmayla sonuçlanmaktadır.<sup>92</sup>

NO'nun tümör mikrosirkülasyonunda çeşitli rolleri vardır. Tümör vasküler endotelinden ve/veya tümör hücrelerinden salınan NO, arteriolar damarları genişleterek tümör kan akımını artırır, lökosit-endotel etkileşimini azaltır ve vasküler geçirgenliği artırır. Eksojen olarak NO verildiğinde de tümör kan akımı artmakta ve damar tonüsü azalmaktadır. NO seviyesinin modülasyonu sonucu tümör hemodinamiklerinin değişeceğini belirten yayınlar mevcuttur.<sup>93</sup>

Karsinomlarda i-NOS ekspresyonunun anjiogenez ile korele olduğu gösterilmiştir.<sup>36</sup> Tümör ilişkili NO üretimi, tümörün vaskülarizasyonu ve

metastaz ile koreledir ve anjiogenezi kontrol ederek kanser progresyonunu artırır.<sup>42</sup>

iNOS overekspresyonu sonucu açığa çıkan yüksek miktarda NO sonucu kanserogenezis basamaklarında ilerleme görülür. NO, kanserde endojen mutajen, anjiogenezis faktörü, proto-onkogen ekspresyonunu hızlandırıcı ve apoptozis inhibitörü olarak etki eder. NO ayrıca DNA hasarı ve mutant p53 oluşumu yoluyla kanserogenezisde rol almaktadır.<sup>94</sup>

Ambs ve ark'nın kolorektal kanserlerde yaptığı çalışmada NO'nun p53 mutasyonuna yol açtığı ve kolon karsinogenezinde etkili olduğu belirtilmiştir. Kolon tümörleri ve komşu non-neoplastik dokulardaki i-NOS ekspresyonu karşılaştırıldığında, adenomlarda en yüksek aktivite izlenirken, artan tümör evresiyle i-NOS aktivitesinin azaldığı saptanmıştır. Metastatik tümörlerde ise en düşük seviyede i-NOS reaksiyonu görülmüştür. Bu çalışmada artan tümör evresiyle i-NOS aktivitesinin azalması tümör hücrelerine bağlı immünosupresyon ve tümörü infiltre eden mononükleer hücrelerde i-NOS ekspresyonunda azalma olarak yorumlanmıştır.<sup>37</sup>

Çeşitli tümör tiplerinde artmış i-NOS ekspresyonu olduğu bildirilmiştir. Örneğin baş-boyun bölgesinin yassı epitel hücreli karsinomu<sup>45</sup>, kolanjiokarsinom,<sup>95</sup> beyin<sup>46</sup> ve meme<sup>48</sup> tümörlerinde yüksek oranda i-NOS ekspresyonu saptanmıştır. Ayrıca jinekolojik tümörlerde de tümör dışı dokuya göre daha fazla i-NOS ekspresyonu izlenmiştir.<sup>47</sup> Bununla birlikte tümör dokusundaki enzim aktivitesinin de tümör grade'i ve hücre diferansiasyonu ile korele olduğu belirtilmiştir.<sup>46</sup>

Kolorektal tümörlerde yapılan bir çalışmada normal kolon mukozasında yüksek i-NOS ekspresyonu izlenirken, neoplazi öncüsü olan aberran kript foküsleri ve neoplastik epitelde normal mukozaya göre daha düşük ekspresyon saptanmıştır. Bunun sonucunda i-NOS ekspresyon kaybının kolorektal tümör patogenezinde erken basamaklarda meydana geldiği düşünülmüştür.<sup>96</sup> Farklı çalışmalarda i-NOS ekspresyonu ile ilgili değişik sonuçlar bildirilmiştir. Örneğin gastik karsinomlarda yapılan bir

çalışmada malign epitel hücrelerinde, komşu normal mukozaya göre i-NOS ekspresyonunun daha düşük olduğu belirtilmiştir.<sup>97</sup> Meme kanserlerinde yapılan başka bir çalışmada ise yüksek i-NOS aktivitesinin düşük dereceli proliferasyon ve düşük dereceli hastalık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>98</sup> Bir başka çalışmada ise yüksek grade'li hastalıkla ilişkili bulunmuştur.<sup>47</sup>

Nitrik oksit ve i-NOS aktivitesinin tümör büyümesini uyardığı veya yavaşlattığı çok tartışmalıdır ve başta tümör içindeki NO konsantrasyonu olmak üzere çok sayıda faktörden etkilenmektedir. Yüksek konsantrasyonda NO sitotoksik etki gösterip apoptozisi uyarırken, düşük konsantrasyonda angienezisi uyarıp tümörün büyümesini hızlandırır.<sup>96</sup> Çalışmamızda da düşük grade'li tümörlerde i-NOS'un daha fazla eksprese edildiği gözlemlendi ( $p < 0.01$ ).

NO, vasküler geçirgenliği artırarak angiogenik potansiyeli ve sonuç olarak tümörün büyümesini hızlandırır.<sup>99</sup> Bununla birlikte tümör hücrelerinden salınan NO'nun tümörü infiltre eden lenfositler üzerinde antiproliferatif etki göstererek immünosupresif etki gösterdiği düşünülmektedir.<sup>100</sup>

Hücre kültürü deneylerinde NO'nun kolon karsinom hücrelerin üzerinde antiproliferatif etki gösterdiği bildirilmiştir. Kolon kanserinde i-NOS ekspresyonu, p53 mutasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Kolorektal karsinomda i-NOS ekspresyonu ve NO salınımı kötü prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir.<sup>35</sup>

Eijan ve ark.'nın mesane karsinomlarında yaptıkları çalışmada kanserli hastaların idrar NO seviyeleri sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur.<sup>101</sup> Mesane tümörlerinde yapılan bir başka çalışmada tümör dokusunda i-NOS ekspresyonu izlenirken, tümöre komşu alanlarda boyanma görülmemiştir. Evre veya tümör grade'i ile i-NOS ekspresyonu arasında korelasyon saptanmamıştır.<sup>102</sup>

Çalışmamızda da over karsinomlarında i-NOS ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasında bir ilişki saptanmadı. Bununla



birlikte evre arttıkça, i-NOS ekspresyon seviyesinde azalma görüldü fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

NO'nun karsinogenezdeki bir diğer rolü COX-2 aktivasyonudur. COX-2 aktivasyonu sonucunda proanjiogenik faktörler ve prostaglandinlerin seviyesinde artış izlenir. Sonuçta vasküler geçirgenlikte artışla birlikte apoptozisde azalma meydana gelir.<sup>94</sup>

i-NOS ve COX-2 'nin etkilerindeki benzerlikler yangısal zeminde her ikisinin analog etkileri olabileceğini ve etki mekanizmaları arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Her ikisi de apoptozis ve anjiogenezde rol almaktadır.<sup>43,103</sup>

Raspollini ve ark. over kanserinde COX-2 ve i-NOS ekspresyonunu ve klinikopatolojik faktörlerle ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada i-NOS ve COX-2 ekspresyonu, FIGO'ya göre evre ve cerrahi sonrası rezidüel hastalık völümü, artmış rekürrens riski veya metastaz ve hastalıktan ölüm ile yakın ilişkili bulunmuştur. Raspollini ve ark. daha homojen (düşük grade'li Evre III seröz karsinom olguları) bir grupta çalıştıklarından, çalışmalarının bizim çalışmamıza göre istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği düşünüldü. i-NOS ve COX-2 negatif over tümörleri klinik olarak ilk kemoterapiye komplet yanıt vermişlerdir. i-NOS ve COX-2 pozitif olgularda prognozun daha kötü olduğu dikkati çekmiştir. Sonuç olarak hem COX-2 hem de i-NOS pozitifliği daha kısa yaşam süresi ve metastaz ile ilişkili bulunmuştur.<sup>104</sup>

Çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek COX-2 ekspresyonu gösteren olgularda hastalısız sağkalım daha kısa bulunmuştur. Ayrıca i-NOS ve COX-2 ekspresyonları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ( $p=0.009$ ,  $r=0.262$ ).

Mezotelyomalarda yapılan bir çalışmada COX-2 ve i-NOS ekspresyonu izlenmiş ve COX-2 inhibitörlerinin in vitro selektif antiproliferatif etki gösterdikleri belirtilmiştir.<sup>105</sup>

Gallo ve ark.'nın baş-boyun bölgesinin yassı epitel hücreli karsinomlarında yaptıkları çalışmada i-NOS ve COX-2 ekspresyonu arasında korelasyon saptanmıştır. Ayrıca COX-2 ekspresyonu ile anjiogenezis arasında korelasyon izlenmiştir. Bu yüzden COX-2 ve i-NOS inhibitörlerinin muhtemelen antianjiogenik etkilerinden dolayı anti-tümör tedavide yer alabileceklerini belirtmişlerdir.<sup>42</sup>

Çalışmamızda tümör derecesi arttıkça i-NOS ekspresyonunda anlamlı oranda azalma izlenmesi meme, mide karsinomları ve bazı kolon karsinomlarında da benzer sonuçlar elde edilen çalışmaları destekler niteliktedir.<sup>96-98</sup> i-NOS ekspresyonunun tümörün ilk gelişiminde yüksek konsantrasyonlarda apoptozisi uyardığı, daha sonraki aşamalarda i-NOS ve NO seviyelerindeki azalma ile antiproliferatif etkinin azalmasının rol oynadığı düşünüldü.

COX-2 ve i-NOS ekspresyonları arasında pozitif korelasyon saptanması ve her ikisinin de apoptozis ve anjiogenezisde rol alması, diğer çalışmalarda belirtildiği gibi kemoterapiye dirençte etkili olmaları<sup>104</sup>, over kanserli hastalarda selektif i-NOS ve COX-2 inhibitörlerinin kemoterapiye eklenmesinin tedaviye cevapta etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak COX-2 ve i-NOS ekspresyonlarının bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenmesi, mevcut tedavi protokollerinde belirleyici olması için hastalıksız sağkalım, toplam sağkalım ve diğer klinikopatolojik faktörlerle ilişkilerini araştırarak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6.SONUÇLAR

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı rutin ve immünohistokimya laboratuvarlarında yapılmıştır.

Çalışmaya retrospektif olarak 1993-2003 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda malign epitelyal over tümör tanısı almış 100 olgu dahil edildi.

Çalışmamızda, daha önceki çalışmalarda da karsinogenezde, özellikle apoptozis ve anjiogenezde rol oynadığı saptanan COX-2 ve i-NOS ekspresyonu, MDY ve klinikopatolojik faktörlerle ilişkisini araştırdık.

Çalışmamızda istatistiksel değerlendirme için olgular seröz ve non-seröz adenokarsinom olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Seröz adenokarsinomlarda ortalama yaş  $56 \pm 10$  'du. Non-seröz karsinomlarda ise ortalama yaş  $53 \pm 11$  idi.

Olguların 4 tanesi (%4) malign seröz adenofibrom, 39 (%39) tanesi seröz papiller adenokarsinom, 8 tanesi (%8) müsinöz adenokarsinom, 42 tanesi (%42) endometrioid adenokarsinom, 5 tanesi (%5) berrak hücreli karsinom, 1 tanesi (%1) malign endometrioid adenofibrom ve 1 tanesi (%1) malign Brenner tümörü tanısı almıştı.

Seröz karsinomlarda ortalama evre 3,09 iken, non-seröz grupta ortalama evre 2,75 idi. Yani seröz adenokarsinomlar daha ileri evrede tanı almıştı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,038$ ).

Olguların 15'i (%15) Grade 1, 46'sı (%46) Grade 2 ve 39'u (%39) Grade 3'dü.

Grade 1 ve 2 grubun yaş ortalaması  $53 \pm 12$  iken, Grade 3 grubun yaş ortalaması  $55 \pm 8$  idi. Grade 1 ve 2 olguların %60.7'si non-seröz karsinom, %39.3'ü seröz adenokarsinomdu. Grade 3 olguların ise %53.8'i non-seröz karsinom ve %46.2'si seröz adenokarsinomdu.

Tanı anındaki serum CA-125 seviyeleri seröz adenokarsinomlarda ortalama 888,17 U/ml iken non-seröz grupta ortalama 611,26 U/ml idi.

Grade 1 ve 2 olgularda bu değer ortalama 579,95 U/ml ve Grade 3 olgularda 958,44 U/ml olarak saptandı ( $p=0,0001$ ).

Evre ve CA-125 seviyeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Evre I ve II olgularda Evre III ve IV olgulara göre daha düşük CA-125 seviyeleri bulundu ( $r=0.395$ ,  $p=0.001$ ).

60 yaş altı olgularda ortalama CA-125 seviyesi 722 U/ml iken diğer olgularda 740 U/ml olarak saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Seröz adenokarsinomlarda ortanca nüks sayısı 2 iken, non-seröz grupta 1 olarak saptandı. Yani seröz adenokarsinomlarda diğer gruba göre daha fazla nüks izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,011$ ).

Seröz adenokarsinom olgularında ortanca hastalıksız sağkalım süresi 2 ay, non-seröz grupta 21 ay idi. Yani seröz adenokarsinom olgularında daha çabuk nüks izlendi ( $p=0.0007$ ).

Seröz adenokarsinom olgularının ortalama yaşam süresi 34 ay, non-seröz karsinomların ortalama yaşam süresi 62 aydı ( $p=0.091$ ).

Grade 1 ve 2 olgularda ortanca sağkalım süresi 52 ay, Grade 3 olgularda 34 ay saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Serum CA-125 seviyesi 500 U/ml ve altında olan olgularla 500 U/ml'den yüksek olgular arasında da sağkalım farkı anlamlı bulundu. Buna göre serum CA-125 seviyesi yüksek olan olgularda sağkalım daha kısaydı ( $p=0.0001$ ).

Aynı şekilde 60 yaş ve altı olgularda sağkalım süresi 60 yaş üstü olgulara göre daha uzun bulundu ( $p=0.002$ ).

Bununla birlikte 60 yaş üstü olgularda ( $p=0.032$ ) ve CA-125 seviyesi 500'ün üzerindeki olgularda ( $p=0.069$ ) hastalıksız sağkalım süreleri diğer vakalara göre daha kısa bulundu.

Grade 1 ve 2 olgular ile Grade 3 olgular arasında da hastaliksız sağkalım arasında anlamlı fark bulundu. Grade 1 ve 2 olgularda ortalama hastaliksız sağkalım süresi 14 ay iken, Grade 3 olgularda 3 aydı ( $p=0.0237$ ).

Çalışmamızda tüm olguların %15'i COX-2 ile düşük ekspresyon gösterirken, %85 olguda yüksek ekspresyon izlendi.

Evre ve yaş ile COX-2 ekspresyonu arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda seröz adenokarsinomların %78.6'sında ve non-seröz karsinomların %89.7'sinde yüksek COX-2 ekspresyonu saptandı. Müsinöz adenokarsinomlar ile endometrioid ve seröz adenokarsinomlar arasında COX-2 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Grade I ve II olguların %85.2'si ve Grade III olguların %84.6'sında yüksek COX-2 ekspresyonu saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Düşük COX-2 ekspresyonu gösteren vakaların ortalama CA-125 seviyesi 947 U/ml iken, yüksek COX-2 ekspresyonu gösteren vakalarda ortalama CA-125 seviyesi 688 U/ml idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

COX-2 ile düşük ekspresyon gösteren vakaların ortalama sağkalım süresi 42 ay, yüksek ekspresyon gösteren olgularda ise bu süre 36 aydır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Düşük COX-2 ekspresyonu izlenen olguların ortalama hastaliksız sağkalım süresi 11 ay, yüksek COX-2 pozitifliği saptanan olgularda 5 aydır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

i-NOS ekspresyonu açısından incelendiğinde, olguların %67'sinde yüksek, %33'ünde düşük i-NOS ekspresyonu izlendi.

Seröz adenokarsinomların %52.4'ünde, non-seröz karsinomların ise %77.6'sında yüksek i-NOS ekspresyonu saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.008$ ).

8 müsinöz adenokarsinom vakalarının hepsinde (%100) yüksek i-NOS ekspresyonu izlendi. Buna karşılık endometrioid ve seröz

adenokarsinom olgularının %62'sinde yüksek i-NOS ekspresyonu saptandı (p=0.047).

Grade I ve II olguların %75'inde yüksek i-NOS ekspresyonu izlenirken Grade III olguların %53'ünde yüksek i-NOS ekspresyonu izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.025).

60 yaş altı ve üstü olgularda i-NOS ekspresyonu bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Evre I olguların %87.5'inde, Evre II olguların %80'inde, Evre III olguların %65.8'inde ve Evre IV olguların %54.5'inde yüksek i-NOS ekspresyonu izlendi. Yani evre arttıkça, i-NOS ekspresyon seviyesinde azalma görüldü fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Düşük i-NOS ekspresyonu gösteren vakalarda ortalama sağkalım süresi 34 ay, hastalısız sağkalım süresi 5 ay iken, yüksek i-NOS ekspresyonu izlenen vakalarda ortalama sağkalım süresi 42 ay, hastalısız sağkalım süresi 6 aydı.

Çalışmamızda i-NOS ve COX-2 ekspresyonları arasında pozitif korelasyon saptandı (p=0.009, r=0.262).

MDY açısından incelendiğinde ise, seröz adenokarsinomlarda ortalama MDY 24.29 iken, non-seröz karsinomlarda 22.26 bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Grade I ve II olgularda ortalama MDY 22.97, Grade III olgularda ortalama 23.33 olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 60 yaş altı ve üstü olgularda MDY bakımından anlamlı fark izlenmedi.

Aynı şekilde evrelere göre de MDY istatistiksel olarak farklı bulunmadı.

i-NOS ekspresyonu ile MDY arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı.

Düşük COX-2 ekspresyonu gösteren olgularda MDY ortalama 22.74 iken, yüksek COX-2 ekspresyonu gösteren olgularda 23.62 bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalım sürelerine göre incelendiğinde MDY ile ilişki saptanmadı.

## ÖZET

Over karsinomu, kadınlarda en sık görülen 5. kanserdir ve jinekolojik malignansiler arasında en yüksek mortaliteye sahiptir. Evre III hastalarda 5 yıllık yaşam %28 olup, hastaların %60'ı ileri evrede tanı almaktadır. Over karsinomlu hastaların prognozu esas olarak hastalığın evresine, hastanın yaşına, histolojik tip ve tümörün grade'ine bağlıdır. Özellikle ilerlemiş hastalığı olanlarda ek prognostik parametrelerin belirlenmesi tedavinin planlanması açısından oldukça faydalı olacaktır.

Karsinogenezin önemli bir mekanizması neoanjiogenezdır. Anjiogenez antagonistleri tümör büyümesini yavaşlatmaktadırlar, bu yüzden bazı kanserlerde etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilirler. Birçok malign tümörde anjiogenezin derecesiyle tümörün klinik davranışı arasında korelasyon saptanmıştır. Over kanserlerinde mikrodamar yoğunluğunun (MDY) benign over neoplazmlarına göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Over kanserlerinde anjiogenezin evre ve grade ile direkt bağlantılı olduğu ve yaşam süresi ile ters ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Onkolojideki önemli gelişmelerden biri; siklooksijenaz enzimini inhibe etme özelliğini taşıyan çeşitli ilaçların bazı kanser tiplerinin oluşumunu geciktirdiğinin veya engellediğinin anlaşılmasıdır. COX-2, arasıdonik asitin oksidasyonunda görev alarak prostaglandin (PG) ve yüksek reaktivite gösteren yan ürünlerinin yapımını sağlar. Bunlar da karsinogenez olayını hızlandırır. Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda COX-2'nin karsinogenezde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. COX-2 overekspresyonunun apoptozise direnci artırarak tumorigenik etki gösterdiğini bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Selektif COX-2 inhibitörleri apoptozisi uyararak etki göstermektedir.



COX-2 enziminin karsinogenezde birlikte rol aldığı mekanizmalardan biri anjiogenezdır. Çeşitli tümörlerde yapılan çalışmalarda COX-2 ekspresyonu ve tümör vaskülarizasyonu arasında güçlü korelasyon saptanmıştır.

NO genellikle yangısal olaylarda NOS indüksiyonu sonucu epitel hücreleri tarafından üretilir. NO'in p53 mutasyonu ve anjiogenezis yoluyla karsinogenezisde rol aldığı gösterilmiştir. Karsinomlarda i-NOS ekspresyonunun anjiogenezis ile korele olduğu gösterilmiştir. Tümör ilişkili NO üretimi, tümörün vaskülarizasyonu ve metastaz ile koreledir ve anjiogenezi kontrol ederek kanser progresyonunu artırır. iNOS overekspresyonu sonucu açığa çıkan yüksek miktarda NO sonucu karsinogenezis basamaklarında ilerleme görülür. NO, kanserde endojen mutajen, anjiogenezis faktörü, proto-onkogen ekspresyonunu hızlandırıcı ve apoptozis inhibitörü olarak etki eder. NO ayrıca DNA hasarı ve mutant p53 oluşumu yoluyla karsinogenezisde rol almaktadır.

NO'nun kanserogenezisdeki bir diğer rolü COX-2 aktivasyonudur. COX-2 aktivasyonu sonucunda proanjiogenik faktörler ve prostaglandinlerin seviyesinde artış izlenir. Sonuçta vasküler geçirgenlikte artışla birlikte apoptozisde azalma meydana gelir. i-NOS ve COX-2 'nin etkilerindeki benzerlikler yangısal zeminde her ikisinin analog etkileri olabileceğini ve etki mekanizmaları arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada geniş bir seride epitelyal over kanserlerinde immünohistokimyasal yöntemle i-NOS ve COX-2 ekspresyonları, CD34 ile boyanan vasküler yapıların, küçük damar sayımı yöntemi ile değerlendirilerek MDY'nun belirlenmesiyle, bu parametrelerin klinikopatolojik faktörlerle ( hastanın yaşı, tümör tipi, grade'i, evresi, serum CA-125 seviyesi, nüks, hastaliksız ve toplam sağkalım ) ilişkisi araştırıldı.

Genel grup içerisinde yaş ortalaması  $54 \pm 10$  (ortalama  $\pm$  standart sapma) idi.

Çalışmamızda literatür bilgisiyle uyumlu olarak tümör grade'i ile serum CA-125 seviyesi arasında anlamlı ilişki bulundu. Grade arttıkça serum CA-125 seviyesinde artış saptandı ( $p=0,0001$ ).

Ayrıca evre ve CA-125 seviyeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Evre I ve II olgularda Evre III ve IV olgulara göre daha düşük CA-125 seviyeleri bulundu ( $r=0,395$ ,  $p=0,001$ ).

Seröz adenokarsinomlarda diğer olgulara göre daha fazla nüks izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,011$ ). Ayrıca seröz adenokarsinom olgularında ortalama hastalıksız sağkalım süresi diğer olgulara göre daha kısa bulundu. Yani seröz adenokarsinom olgularında daha çabuk nüks izlendi ( $p=0,0007$ ).

Seröz adenokarsinom olgularının ortalama yaşam süresi de diğer olgulara göre anlamlı bir şekilde kısa bulundu ( $p=0,091$ ).

Aynı şekilde yaş ile sağkalım süresi arasında da anlamlı ilişki saptandı. 60 yaş ve altı olgularda sağkalım süresi 60 yaş üstü olgulara göre daha uzun bulundu ( $p=0,002$ ).

Serum CA-125 seviyesi 500 U/ml ve altında olan olgularla 500 U/ml'den yüksek olgular arasında da sağkalım farkı anlamlı bulundu. Buna göre serum CA-125 seviyesi yüksek olan olgularda sağkalım daha kısaydı ( $p=0,0001$ ).

Grade ile hastalıksız sağkalım arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,0237$ ).

Çalışmamızda MDY ile klinikopatolojik faktörler arasında anlamlı ilişki saptanmamasına karşın, yüksek grade'li ve seröz kanserlerde diğer olgulara göre daha yüksek MDY bulunmuştur.

Yüksek COX-2 ekspresyonu gösteren olgularda da düşük ekspresyon gösteren olgulara göre MDY daha fazladır.

Çalışmamızda COX-2 ekspresyonu ile klinikopatolojik faktörler arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak yüksek COX-2 ekspresyonu

gösteren olgularda sağkalım süresi daha kısa idi. Bu sonuç da literatürdeki bilgilerle örtüşmektedir.

Çalışmamızda non-seröz karsinomlarda anlamlı olarak daha yüksek oranda i-NOS ekspresyonu saptandı ( $p=0.008$ ).

Grade I ve II olguların %75'inde yüksek i-NOS ekspresyonu izlenirken Grade III olguların %53'ünde yüksek i-NOS ekspresyonu izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.025$ ). Ayrıca evre arttıkça, i-NOS ekspresyon seviyesinde azalma görüldü fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda i-NOS ve COX-2 ekspresyonları arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p=0.009$ ,  $r=0.262$ ). Bu bulgu da, daha önce yapılan bazı çalışmalarda COX-2 ve i-NOS'un karsinogenezisde ortak etki mekanizmaları olduğu tezini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda tümör derecesi arttıkça i-NOS ekspresyonunda anlamlı oranda azalma izlenmesi diğer kanser tiplerinde yapılan çalışmaları destekler niteliktedir.

i-NOS ekspresyonunun tümörün ilk gelişiminde yüksek konsantrasyonlarda apoptozisi uyardığı, daha sonraki aşamalarda i-NOS ve NO seviyelerindeki azalma ile antiproliferatif etkinin azalmasının bu duruma yol açtığı düşünüldü.

COX-2 ve i-NOS ekspresyonları arasında pozitif korelasyon saptanması ve her ikisinin de apoptozis ve anjiogenezisde rol alması, diğer çalışmalarda belirtildiği gibi kemoterapiye dirençte etkili olmaları, over kanserli hastalarda selektif i-NOS ve COX-2 inhibitörlerinin kemoterapiye eklenmesinin tedaviye cevapta etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak COX-2 ve i-NOS ekspresyonlarının bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenmesi, mevcut tedavi protokollerinde belirleyici olması için hastalısız sağkalım, toplam sağkalım ve diğer klinikopatolojik faktörlerle ilişkilerini araştırarak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- <sup>1</sup> Denkert C, Köbel M, Pest S, Koch I, Berger S, Schwabe M, Siegert A, Reles A, Klosterhalfen B, Hauptmann S. Expression of cyclooxygenase 2 is an independent prognostic factor in human ovarian carcinoma. *Am J Pathol* 2002;160(3):893-903
- <sup>2</sup> Prescott S.M., Fitzpatrick F.A. Cyclooxygenase-2 and carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1470:69-78.
- <sup>3</sup> Jabbour HN, Milne SA, Williams AR, Anderson RA, Boddy SC. Expression of COX-2 and PGE synthase and synthesis of PGE2 in endometrial adenocarcinoma: a possible autocrine/paracrine regulation of neoplastic cell function via EP2/EP4 receptors. *Br J Cancer*. 2001;85(7):1023-1031.
- <sup>4</sup> Ferrandia G, Raneletti FO, Lauriola L, Fanfani F, Legge F, Mottolese M, Nicotra MR, Natali PG, Zakut VH, Scambia G. Cyclooxygenase-2 (COX-2), Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Her-2/neu Expression in Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85(2):305-10.
- <sup>5</sup> Tong BJ, Tan J, Tajeda L, Das SK, Chapman JA, DuBois RN, Dey SK. Heightened expression of cyclooxygenase-2 and peroxisome proliferator-activated receptor-delta in human endometrial adenocarcinoma. *Neoplasia* 2000;2:483-490.
- <sup>6</sup> Klimp AH, Hollema H, Kempinga C, van der Zee AG, de Vries EG, Daemen I. Expression of Cyclooxygenase-2 and Inducible Nitric Oxide Synthase in Human Ovarian Tumors and Tumor-associated Macrophages. *Cancer Res*. 2001;61:7305-9.
- <sup>7</sup> Rodriguez-Burford C, Barnes MN, Oelschlager DK, Myers RB, Talley LI, Partridge EE, Grizzle WE. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) on ovarian carcinoma cell lines: preclinical evaluation of NSAIDs as chemopreventive agents. *Clin Cancer Res* 2002;8(1):202-9.

- <sup>8</sup> Rao CV, Indraine C, Simi B, Manning PT, Connor JR, Reddy BS. Chemopreventive Properties of a Selective Inducible Nitric Oxide Synthase Inhibitor in Colon Carcinogenesis, Administered Alone or in Combination with Celecoxib, a Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor. *Cancer Res* 2002;62:165-170.
- <sup>9</sup> Thomsen LL, Lawton FG, Knowles RG, Beesley JE, Riveros-Moreno V, Moncada S. Nitric oxide synthase activity in human gynecological cancer. *Cancer Res*. 1994;54:1352-4.
- <sup>10</sup> Gallo O., Fabbioni V., Sardi I. et al. Correlation between nitric oxide and cyclooxygenase-2 pathways in head and neck squamous cell acrcinomas. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;299(4).517-24.
- <sup>11</sup> Tavassoli FA, Devilee P. Tumors of the ovary and peritoneum. In: World Health Organization Classification of Tumors Pathology and genetics. Tumors of the breast and female genital organs. Lyon, IARC Press 2003.
- <sup>12</sup> Seidman JD, Russel P, Kurman RJ. Surface epithelial tumors of the ovary. In: Robert J Kurman, editor. Blaustein's Pathology of the female genital tract. Springer, 2002.
- <sup>13</sup> Rouba AF, Che M, Khalifeh I, Malone JM, Morris R, Lawrence WD, Munkarah AR. The effect of cyclooxygenase-2 expression on tumor vascularity in advanced stage ovarian serous carcinoma. *Cancer* 2003;98(7):1423-1428.
- <sup>14</sup> Fujiwaki R, Iida K, Kanasaki H, Ozaki T, Kohkichi H, Miyazaki K. Cyclooxygenase-2 expression in endometrial cancer: Correlation with microvessel count and expression of vascular endothelial growth factor and thymidine phosphorylase. *Human Pathol* 2002;33(2):213-219.
- <sup>15</sup> Tomozawa S, Tsuno NH, Sunamio E, Hatano K, Kitajama J, Osada T, Saito S, Tsuruo T, Shibata Y, Nagawa H. Cyclooxygenase-2 overexpression correlates with tumor recurrence, especially haematogenous metastasis of colorectal cancer. *Br J Cancer* 2000;83(3):324-8.

- <sup>16</sup>Murata H, Kawano S, Tsuji S, Tsuji M, Sawaoka H, Kimura Y, Shiozaki H, Hori M. Cyclooxygenase-2 overexpression enhances lymphatic invasion and metastasis in human gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(2): 451-5.
- <sup>17</sup>Gaffney DK, Holden J, Davies M, Zempolich K, Murphy KJ, Dodson M. Elevated cyclooxygenase-2 expression correlates with diminished survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(5):1213-7.
- <sup>18</sup>Tucker ON, Dannenberg AJ, Yang EK, Zhang F, Teng L, Daly JM, Soslow RA, Masferrer JL, Woerner BM, Koki AT, Fahey III TJ. Cyclooxygenase-2 expression is upregulated in human pancreatic cancer. *Cancer Res* 1999;59:987-990.
- <sup>19</sup>Koga H, Sakisaka S, Ohishi M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sastomi K, Harada M, Kusaba I, Tanaka M, Kimura R, Nakashima Y, Nakashima O, Kojiro M, Kurohiji T, Sata M. Expression of cyclooxygenase-2 in human hepatocellular carcinoma: relevance to tumor dedifferentiation. *Hepatology* 1999;29:688-696.
- <sup>20</sup>Achiwa H, Yatabe Y, Hida I, Kuroishi I, Kozaki K, Nakamura S, Ogawa M, Sugaira T, Mitzudomi T, Takahashi T. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in primary resected lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 1999;5:1001-5.
- <sup>21</sup>Chan G, Boyle JO, Yang EK, Zhang F, Sacks PG, Shah JP, Edelstein D, Soslow RA, Koki AT, Woerner BM, Masferrer JL, Dannenberg AJ. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res*. 1999;59(5):991-4.
- <sup>22</sup>Masunaga R, Kohno H, Dhar DK, Ohno S, Shibakita M, Kinugasa S, Yoshimura H, Tachibana M, Kubota H, Nagasue N. Cyclooxygenase-2 expression correlates with tumor neovascularization and prognosis in human colorectal carcinoma patients. *Clin Cancer Res*. 2000;6(10):4064-8.

- <sup>23</sup> Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H. Cyclooxygenase-2 expression is related to prostaglandin biosynthesis and angiogenesis in human gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 2000;6(1):135-8.
- <sup>24</sup> Gallo O, Franchi A, Magnelli L, Sardi I, Vannacci A, Boddi V, Chiarugi V, Masini E. Cyclooxygenase-2 pathway correlates with VEGF expression in head and neck cancer. Implications for tumor angiogenesis and metastasis. *Neoplasia.* 2001;3(1):53-61.
- <sup>25</sup> Form DM, Auerbach R. PGE2 and angiogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1983;172:214-218.
- <sup>26</sup> Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell.* 1998;93(5):705-16.
- <sup>27</sup> Munkarah AR, Morris R, Baumann P, Deppe G, Malone J, Diamond MP, Saed GM. Effects of prostaglandin E(2) on proliferation and apoptosis of epithelial ovarian cancer cells. *J Soc Gynecol Investig.* 2002;9(3):168-73.
- <sup>28</sup> Tsuji S, Kawano S, Sawaoka H, Takei Y, Kobayashi I, Nagano K, Fusamoto H, Kamada T. Evidences for involvement of cyclooxygenase-2 in proliferation of two gastrointestinal cancer cell lines. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1996;55(3):179-83.
- <sup>29</sup> Takigawa N, Ida M, Segawa Y, Nakata M, Mandai K, Kishino D, Fujiwara K, Saeki H, Takashima S, Eguchi K. Expression of cyclooxygenase-2, Fas and Fas ligand in pulmonary adenocarcinoma and atypical adenomatous hyperplasia. *Anticancer Res.* 2003;23(6D):5069-73.
- <sup>30</sup> Geller DA, Nussler AK, Di Silvio M, Lowenstein CJ, Shapiro RA, Wang SC, Simmons RL, Billiar TR. Cytokines, endotoxin, and glucocorticoids regulate the expression of inducible nitric oxide synthase in hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(2):522-6.
- <sup>31</sup> Nussler AK, Geller DA, Sweetland MA, Di Silvio M, Billiar TR, Madariaga JB, Simmons RL, Lancaster JR Jr. Induction of nitric oxide

- synthesis and its reactions in cultured human and rat hepatocytes stimulated with cytokines plus LPS. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;194(2):826-35.
- <sup>32</sup> Michel T, Feron O. Perspective series: Nitric oxide and nitric oxide synthases. *J Clin Invest* 1997;100:2146-2152.
- <sup>33</sup> Tamir S, Burney S, Tannenbaum SR. DNA damage by nitric oxide. *Chem Res Toxicol.* 1996;9(5):821-7.
- <sup>34</sup> Wink DA, Kasprzak KS, Maragos CM, Elespuru RK, Misra M, Dunams TM, Cebula IA, Koch WH, Andrews AW, Allen JS, et al. DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. *Science.* 1991;254(5034):1001-3.
- <sup>35</sup> Hellmuth M, Paulukat J, Ninic R, Pfeilschifter J, Muhl H. Nitric oxide differentially regulates pro- and anti-angiogenic markers in DLD-1 colon carcinoma cells. *FEBS Lett.* 2004;563(1-3):98-102.
- <sup>36</sup> Ambs S, Merriam WG, Bennett WP, Felley-Bosco E, Ogunfusika MO, Oser SM, Klein S, Shields PG, Billiar TR, Harris CC. Frequent nitric oxide synthase-2 expression in human colon adenomas: implication for tumor angiogenesis and colon cancer progression. *Cancer Res.* 1998;58(2):334-41.
- <sup>37</sup> Ambs S, Bennett WP, Merriam WG, Ogunfusika MO, Oser SM, Harrington AM, Shields PG, Felley-Bosco E, Hussain SP, Harris CC. Relationship between p53 mutations and inducible nitric oxide synthase expression in human colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(1):86-8.
- <sup>38</sup> Taketo MM. Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1069-1080.
- <sup>39</sup> Sheng H, Shao J, Morrow JD, Beauchamp RD, DuBois RN. Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells. *Cancer Res.* 1998;58(2):362-6.
- <sup>40</sup> Murphy MP. Nitric oxide and cell death. *Biochim Biophys Acta* 1999;1411:401-414.



- <sup>41</sup> Ambbs S, Merriam WG, Ogunfusika MO, Bennett WP, Ishibe N, Hussain SP, Izeng EE, Geller DA, Billiar TR, Harris CC. p53 and vascular endothelial growth factor regulate tumor growth of NOS2-expressing human carcinoma cells. *Nat Med.* 1998;4(12):1371-6.
- <sup>42</sup> Gallo O, Masini E, Morbidelli L, Franchi A, Fini-Storchi I, Vergari WA, Ziche M. Role of nitric oxide in angiogenesis and tumor progression in head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(8):587-96.
- <sup>43</sup> Vane JR, Mitchell JA, Appleton I, Tomlinson A, Bishop-Bailey D, Croxtall J, Willoughby DA. Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric-oxide synthase in inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(6):2046-50.
- <sup>44</sup> Kojima M, Morisaki T, Tsukahara Y, Uchiyama A, Matsunari Y, Mibu R, Tanaka M. Nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in human colon carcinoma tissue. *J Surg Oncol.* 1999;70(4):222-9.
- <sup>45</sup> Rosbe KW, Prazma J, Petrusz P, Mims W, Ball SS, Weissler MC. Immunohistochemical characterization of nitric oxide synthase activity in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113(5):541-9.
- <sup>46</sup> Cobbs CS, Brenman JE, Aldape KD, Bredt DS, Israel MA. Expression of nitric oxide synthase in human central nervous system tumors. *Cancer Res.* 1995;55(4):727-30.
- <sup>47</sup> Thomsen LL, Miles DW. Role of nitric oxide in tumour progression: lessons from human tumours. *Cancer Metastasis Rev.* 1998;17(1):107-18.
- <sup>48</sup> Thomsen LL, Miles DW, Happerfield L, Bobrow LG, Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthase activity in human breast cancer. *Br J Cancer.* 1995;72(1):41-4.
- <sup>49</sup> Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human

colorectal adenomas and adenocarcinomas *Gastroenterology*. 1994;107(4):1183-8.

<sup>50</sup> Ristimaki A, Honkanen N, Jankala H, Sipponen P, Harkonen M. Expression of cyclooxygenase-2 in human gastric carcinoma. *Cancer Res*. 1997;57(7):1276-80.

<sup>51</sup> Yu LZ, Gao HJ, Bai JF, Sun G, Zhao HL, Sun L, Miu K, Zhao ZQ. Expression of COX-2 proteins in gastric mucosal lesions. *World J Gastroenterol*. 2004;10(2):292-4.

<sup>52</sup> Ranger GS, Thomas V, Jewell A, Mokbel K. Elevated cyclooxygenase-2 expression correlates with distant metastases in breast cancer. *Anticancer Res*. 2004;24(4):2349-51.

<sup>53</sup> Half E, Tang XM, Gwyn K, Sahin A, Wathen K, Sinicrope FA. Cyclooxygenase-2 expression in human breast cancers and adjacent ductal carcinoma in situ. *Cancer Res*. 2002;62(6):1676-81.

<sup>54</sup> Wilson KI, Fu S, Ramanujam KS, Meltzer SJ. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. *Cancer Res*. 1998;58(14):2929-34.

<sup>55</sup> Wolff H, Saukkonen K, Anttila S, Karjalainen A, Vainio H, Ristimaki A. Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. *Cancer Res*. 1998;58(22):4997-5001.

<sup>56</sup> Mohammed SI, Knapp DW, Bostwick DG, Foster RS, Khan KN, Masferrer JL, Woerner BM, Snyder PW, Koki AT. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in human invasive transitional cell carcinoma (TCC) of the urinary bladder. *Cancer Res*. 1999;59(22):5647-50.

<sup>57</sup> Sheehan KM, Sabah M, Cummins RJ, O'Grady A, Murray FE, Leader MB, Kay EW. Cyclooxygenase-2 expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Human Pathol* 2003;34:1242-6.

- <sup>58</sup> Mann M, Sheng H, Shao J, Williams CS, Pisacane PI, Sliwkowski MX, DuBois RN. Targeting cyclooxygenase 2 and HER-2/neu pathways inhibits colorectal carcinoma growth. *Gastroenterology*. 2001;120(7):1713-9.
- <sup>59</sup> Fujita T, Matsui M, Takaku K, Uetake H, Ichikawa W, Taketo MM, Sugihara K. Size- and invasion-dependent increase in cyclooxygenase 2 levels in human colorectal carcinomas. *Cancer Res*. 1998;58(21):4823-6.
- <sup>60</sup> Sheng H, Williams CS, Shao J, Liang P, DuBois RN, Beauchamp RD. Induction of cyclooxygenase-2 by activated Ha-ras oncogene in Rat-1 fibroblasts and the role of mitogen-activated protein kinase pathway. *J Biol Chem*. 1998;273(34):22120-7.
- <sup>61</sup> Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell*. 1995;83(3):493-501.
- <sup>62</sup> Tsujii M, Kawano S, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(7):3336-40.
- <sup>63</sup> Kojima M, Morisaki T, Uchiyama A, Doi F, Mibu R, Katano M, Tanaka M. Association of enhanced cyclooxygenase-2 expression with possible local immunosuppression in human colorectal carcinomas. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(5):458-65.
- <sup>64</sup> Wun T, McKnight H, Tuscano JM. Increased cyclooxygenase-2 (COX-2): a potential role in the pathogenesis of lymphoma. *Leukemia Research* 2004;28:179-190.
- <sup>65</sup> Srinath P, Rao P, Knaus EE, Suresh MR. Effect of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors on prostate cancer cell proliferation. *Anticancer Res* 2003;23:3923-3928.
- <sup>66</sup> Okami J, Nakamori S, Hiraoka N, Tsujie M, Hayashi N, Yamamoto H, Fujiwara Y, Nagano H, Dono K, Umeshita K, Sakon M, Monden M.

---

Suppression of pancreatic cancer cell invasion by a cyclooxygenase-2-specific inhibitor. *Clin Exp Metastasis*. 2003;20(7):577-84.

<sup>67</sup> Shao J, Sheng H, Aramandla R, Pereira MA, Lubet RA, Hawk E, Grogan L, Kirsch IR, Washington MK, Beauchamp RD, DuBois RN. Coordinate regulation of cyclooxygenase-2 and TGF-beta1 in replication error-positive colon cancer and azoxymethane-induced rat colonic tumors. *Carcinogenesis*. 1999;20(2):185-91.

<sup>68</sup> Subbaramaiah K, Telang N, Ramonetti JJ, Araki R, DeVito B, Weksler BB, Dannenberg AJ. Transcription of cyclooxygenase-2 is enhanced in transformed mammary epithelial cells. *Cancer Res*. 1996;56(19):4424-9.

<sup>69</sup> Sheng H, Shao J, Dixon DA, Williams CS, Prescott SM, DuBois RN, Beauchamp RD. Transforming growth factor-beta1 enhances Ha-ras-induced expression of cyclooxygenase-2 in intestinal epithelial cells via stabilization of mRNA. *J Biol Chem*. 2000;275(9):6628-35.

<sup>70</sup> Benoit V, Relic B, Leval X, Chariot A, Merville MP, Bours V. Regulation of HER-2 oncogene expression by cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2. *Oncogene* 2004;23:1631-1635.

<sup>71</sup> Ferrandina G, Ranelletti FO, Salutari V, Gessi M, Legge F, Zannoni GF, Scambia G, Lauriola L. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in non-neoplastic and neoplastic vulvar epithelial lesions. *Gynecol Oncol*. 2004;92(2):537-44.

<sup>72</sup> Muller-Decker K, Reinerth G, Krieg P, Zimmermann R, Heise H, Bayerl C, Marks F, Furstemberger G. Prostaglandin-H-synthase isozyme expression in normal and neoplastic human skin. *Int J Cancer*. 1999;82(5):648-56.

<sup>73</sup> Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, Trzaskos JM, Evans JF, Taketo MM. Suppression of intestinal polyposis in *Apc delta716* knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell*. 1996;87(5):803-9.

- <sup>74</sup> Xue YW, Zhang QF, Zhu ZB, Wang Q, Fu SB. Expression of cyclooxygenase-2 and clinicopathologic features in human gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2003;9(2):250-3.
- <sup>75</sup> Ai-Wen Wu, Jin Gu, Jia-Fu Ji, Zhen-Fu Li, Guang-Wei Xu. Role of COX-2 in carcinogenesis of colorectal cancer and its relationship with tumor biological characteristics and patients' prognosis. *World J Gastroenterol* 2003;9(9):1990-1994
- <sup>76</sup> Sakamoto A, Yokoyama Y, Umemoto M, Futagami M, Sakamoto T, Bing X, Mizunuma H. Clinical implication of expression of cyclooxygenase-2 and peroxisome proliferator activated-receptor gamma in epithelial ovarian tumours. *Br J Cancer*. 2004;91(4):633-8.
- <sup>77</sup> Li S, Miner K, Fannin R, Carl Barrett J, Davis BJ. Cyclooxygenase-1 and 2 in normal and malignant human ovarian epithelium. *Gynecol Oncol*. 2004;92(2):622-7.
- <sup>78</sup> Landen CN Jr, Mathur SP, Richardson MS, Creasman WT. Expression of cyclooxygenase-2 in cervical, endometrial, and ovarian malignancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(5):1174-6.
- <sup>79</sup> Seo SS, Song YS, Kang D, Park IA, Bang YJ, Kang SB, Lee HP. Expression of cyclooxygenase-2 in association with clinicopathological prognostic factors and molecular markers in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92:927-935.
- <sup>80</sup> Shigemasa K, Tian X, Gu L, Shiroyama Y, Nagai N, Ohama K. Expression of cyclooxygenase-2 and its relationship to p53 accumulation in ovarian adenocarcinomas. *Int J Oncol*. 2003;22(1):99-105.
- <sup>81</sup> Erkinheimo TL, Lassus H, Sivula A, Sengupta S, Furneaux H, Hla T, Haglund C, Butzow R, Ristimaki A. Cytoplasmic HuR expression correlates with poor outcome and with cyclooxygenase-2 expression in serous ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63(22):7591-4.

- 
- <sup>82</sup> Leahy KM, Ornberg RL, Wang Y, Zweifel BS, Koki AT, Masferrer JL. Cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib reduces proliferation and induces apoptosis in angiogenic endothelial cells in vivo. *Cancer Res.* 2002;62(3):625-31.
- <sup>83</sup> Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, Zweifel BS, Settle SL, Woerner BM, Edwards DA, Flickinger AG, Moore RJ, Seibert K. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res.* 2000;60(5):1306-11.
- <sup>84</sup> Matsumoto Y, Ishiko O, Deguchi M, Nakagawa E, Ogita S. Cyclooxygenase-2 expression in normal ovaries and epithelial ovarian neoplasms. *Int J Mol Med.* 2001;8(1):31-6.
- <sup>85</sup> Khalifeh I, Munkarah AR, Lonardo F, Malone JM, Morris R, Lawrence WD, Ali-Fehmi R. Expression of Cox-2, CD34, Bcl-2, and p53 and survival in patients with primary peritoneal serous carcinoma and primary ovarian serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:162-9.
- <sup>86</sup> Brattstrom D, Wester K, Bergqvist M, Hesselius P, Malmstrom PU, Nordgren H, Wagenius G, Brodin O. HER-2, EGFR, COX-2 expression status correlated to microvessel density and survival in resected non-small cell lung cancer. *Acta Oncol.* 2004;43(1):80-6.
- <sup>87</sup> Li HX, Chang XM, Song ZJ, He SX. Correlation between expression of cyclooxygenase-2 and angiogenesis in human gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2003;9(4):674-7.
- <sup>88</sup> Shi H, Xu JM, Hu NZ, Xie HJ. Prognostic significance of expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in human gastric carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2003;9(7):1421-6.
- <sup>89</sup> Ferrandina G, Lauriola L, Zannoni GF, Fagotti A, Fanfani F, Legge F, Maggiano N, Gessi M, Mancuso S, Ranelletti FO, Scambia G. Increased cyclooxygenase-2 (COX-2) expression is associated with chemotherapy

---

resistance and outcome in ovarian cancer patients. *Ann Oncol.* 2002;13(8):1205-11.

<sup>90</sup> Ferrandina G, Lauriola L, Distefano MG, Zannoni GF, Gessi M, Legge F, Maggiano N, Mancuso S, Capelli A, Scambia G, Ranelletti FO. Increased cyclooxygenase-2 expression is associated with chemotherapy resistance and poor survival in cervical cancer patients. *J Clin Oncol.* 2002;20(4):973-81.

<sup>91</sup> Tomozawa S, Tsuno NH, Sunami E, Hatano K, Kitayama J, Osada T, Saito S, Tsuruo T, Shibata Y, Nagawa H. Cyclooxygenase-2 overexpression correlates with tumour recurrence, especially haematogenous metastasis, of colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2000;83(3):324-8.

<sup>92</sup> Fukumura D, Gohongi T, Kadambi A, Izumi Y, Ang J, Yun CO, Buerk DG, Huang PL, Jain RK. Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(5):2604-9.

<sup>93</sup> Fukumura D, Jain RK. Role of nitric oxide in angiogenesis and microcirculation in tumors. *Cancer Metastasis Rev.* 1998;17(1):77-89.

<sup>94</sup> Jaiswal M, LaRusso NF, Gores GJ. Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis: linking inflammation to oncogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:626-634.

<sup>95</sup> Jaiswal M, LaRusso NF, Burgart LJ, Gores GJ. Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism. *Cancer Res* 2000;60:184-190.

<sup>96</sup> Hao XP, Pretlow IG, Rao JS, Pretlow TP. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) is expressed similarly in multiple aberrant crypt foci and colorectal tumors from the same patients. *Cancer Res* 2001;61:419-422.

<sup>97</sup> Rajnakova A, Goh PMY, Chan STF, Ngoi SS, Alponat A, Moochhala S. Expression of differential nitric oxide synthase isoforms in human normal

---

gastric mucosa and gastric cancer tissue. *Carcinogenesis* 1997;18:1841-1845.

<sup>98</sup> Reveneau S, Arnould L, Jolimoy G, Hilpert S, Lejeune P, Saint-Giorgio V, Belichard C, Jeannin JF. Nitric oxide synthase in human breast cancer is associated with tumor grade, proliferation rate, and expression of progesterone receptors. *Lab Invest* 1999;79:1215-1225.

<sup>99</sup> Doi K, Akaike T, Horie H, Noguchi Y, Fujii S, Beppu T, Ogawa M, Maeda H. Excessive production of nitric oxide in rat solid tumor and its implication in rapid tumor growth. *Cancer* 1996;77:1598-1604.

<sup>100</sup> Lejeune P, Lagadec P, Onier N, Pinard D, Ohshima H, Jeannin JF. Nitric oxide involvement in tumor-induced immunosuppression. *J Immunol* 1994;152:5077-83.

<sup>101</sup> Eijan AM, Piccardo I, Riveros MD, Sandes EO, Porcella H, Jasnis MA, Lustig ES, Malagrino H, Pasik L, Casabe AR. Nitric oxide in patients with transitional bladder cancer. *J Surg Oncol* 2002;81:203-8.

<sup>102</sup> Wolf H, Haeckel C, Roessner A. Inducible nitric oxide synthase expression in human urinary bladder cancer. *Virchows Arch* 2000;437:662-666.

<sup>103</sup> Davel L, D'Agostino A, Espanol A, Jasnis MA, Lauria de Cidre L, de Lustig ES, Sales ME. Nitric oxide synthase-cyclooxygenase interactions are involved in tumor cell angiogenesis and migration. *J Biol Regul Homeost Agents* 2002;16(3):181-9.

<sup>104</sup> Raspollini MR, Amunni G, Villanucci A, Boddi V, Baroni G, Taddei A, Taddei GL. Expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in ovarian cancer: correlation with clinical outcome. *Gynecol Oncol* 2004;92:806-812.

<sup>105</sup> Marrogi A, Pass HI, Khan M, Metheny-Barlow LJ, Haris CC, Gerwin BI. Human mesothelioma samples overexpress both cyclooxygenase-2 (COX-2) and inducible nitric oxide synthase (NOS2): In vitro



---

antiproliferative effects of a COX-2 inhibitor. Cancer Res 2001;60:3696-3700.

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ**