

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**OVER KARSİNOMLARINDA PIK3CA, PTEN, ARID1A,
NOTCH1 İMMUNEKSPRESYONUN FONKSİYONEL STROMA
İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. ATİKE BÜŞRA HÜNKAR

DANIŞMAN
DOÇ. DR. ÖZLEM KOŞAR CAN

DENİZLİ 2022

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**OVER KARSİNOMLARINDA PIK3CA, PTEN, ARID1A,
NOTCH1 İMMUNEKSPRESYONUN FONKSİYONEL STROMA
İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. ATİKE BÜŞRA HÜNKAR

DANIŞMAN
DOÇ. DR. ÖZLEM KOŞAR CAN

Bu proje Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2021TIPF024 numaralı bilimsel araştırma projesi olarak desteklendi ve etik kurul onayı alındı.

DENİZLİ 2022

TEŞEKKÜR

Bu araştırma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2021TIPF024 numaralı bilimsel araştırma projesi olarak etik kurul onayı alındıktan sonra desteklenmiştir.

Uzmanlık eğitimimde tez olarak sunduğum bu çalışmada, uzmanlık tezimin planlanmasında, çalışmalarımın yapılmasında ve tezimin yazımı aşamasında sabır ve özveriyle bana sürekli destek olan çok kıymetli hocam Doç. Dr. Özlem Koşar Can'a,

Jinekopatolojiye olan ilgimin gelişmesinde, makale yazımı ve bilimsel araştırma konusunda hayat boyu unutmayacağım katkılar sağlayan, tezime olan desteğini hiçbir aşamada esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Yeliz Arman Karakaya'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir eğitim almamı önemseyen, öğretme ve anlatma isteklerini benden esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle bana devamlı yol gösterici olan birlikte çalıştığım nadide hocalarım Prof. Dr. Babür KALELİ, Prof. Dr. Erkan ALATAŞ, Prof. Dr. Veysel FENKÇİ, Prof. Dr. Özer ÖZTEKİN, Prof. Dr. Tolga Güler, Doç. Dr. Cihan Kabukçu, Doç. Dr. Derya KILIÇ'a, Doç. Dr. Ümit Çabuş'a, Dr. Öğr. Üyesi Soner GÖK'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca bana hep destek olan hekim arkadaşlarıma, Dr. Öğr. Üyesi Habibe Radiye Akgün'e, Dr. Ekrem Çiftçi'ye, Dr. Deniz Aydın Ceylan'a, Dr. Mübetcel Ocağ Turgut'a, Dr. Mert Erdemir'e, Dr. Tülay Semiz'e, Dr. Mesut Özer'e, Dr. Büşra Camgöz'e, Dr. Oğuzcan Karagöz'e, Dr. Dide Almira Şahin'e ve birlikte çalıştığım ebe, hemşire, personel özellikle doğumhane ve ameliyathane ekibime teşekkür ederim.

Patolojiyi bana sevdiren, tezimi yazarken ve sınava çalışırken, benimle her şeylerini paylaşan, birlikte çok güzel anılar biriktirdiğimiz asistan arkadaşlarım Dr. Duygu Akça'ya, Dr. Hande Karabaş'a, Dr. Nursinem Alkan'a, Dr. Ayşegül Görmez'e, Dr. Ubeydullah Öztürk'e, Dr. Merve Bozkurt'a, Dr. Hale Apaydın'a, Dr. Aybike Duran'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

TMA bloklarımın hazırlanmasında ve kesilmesindeki yardımları için laboratuvar teknisyeni arkadaşlarımıza,

İmmünohistokimyasal çalışmaların yapılması sırasında her türlü sorunumu çözen ve her konuda destek veren Biyolog Birsen Türegün ve Can Erdoğan'a

Çalışmanın istatistiksel analizlerini yapan, her türlü sorularımı sabırla cevaplayan Nazmiye Kurşun'a,

Katkıları olan herkese ayrı ayrı yürekten teşekkürlerimi sunarım.

Ve.. Bugünlere gelmemde üzerimde sayısız hakları olan ve haklarını asla ödeyemeyeceğim benim biricik ve fedakar annem babama,

Varlığıyla beni güçlü kılan, uykusuz gecelerimde bana eşlik eden canım oğlum Emre Deniz'e,

En derin teşekkürlerimi sunar, tüm başarılarımı atfederim.

Dr.Atike Büşra Hünkar

2022

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ	XI
RESİM DİZİNİ	XIV
ÖZET.....	XVI
ABSTRACT.....	XVIII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER:	3
Overin Embriyolojisi:	3
Overin Anatomisi:.....	3
Histoloji:.....	4
Over Tümörleri:	6
Epitelyal Over Karsinomu Sınıflaması:	6
Over kanserlerinde koruyucu faktörler ve risk faktörleri:.....	10
Over kanserinde evreleme:.....	11
Araştırmamızda Kullanacağımız İmmunohistokimyasal Belirteçler	16
PTEN.....	16
NOTCH1	18
PIK3CA.....	19
ARID1A	21
GEREÇ – YÖNTEM	23

Olgu Seçimi.....	23
Doku Mikrodizilerinin (tissue microarray=TMA) hazırlanması:	24
İmmunohistokimya	24
Uygulanması:	24
Yöntemin Analizi	26
İstatistiksel analiz.....	27
BULGULAR.....	29
RESİMLER.....	92
TARTIŞMA	108
SONUÇLAR.....	125
KAYNAKÇA.....	127

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AKT	: Protein kinaz B
ARID1A	: Protein1A geni
ASC-H	: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonun ekarte edilemediği
ASC-US	: Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler atipik hücreler
BMI	: Body mass index
BRCA ½	: Breast cancer 1/2
CA-125	: Kanser antijen 125
CBF-1	: Core Binding Factor 1
CCC	: Berrak Hücreli Karsinom
CDKN1A	: Cyclin dependent kinase 1A
CHD	: Kromodomain sarmal DNA Bağlayıcı Protein
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGF	: Epidermal growth factor
EMA	: Epitelyal membran antijen
EOK	: Epitelyal over karsinomu
ENOC	: Endometrioid over karsinomu
ER	: Östrojen reseptörü
ERBB2	: Avian erythroblastic leukemia viral oncogene
FİGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
GF	: Büyüme Faktörü
HGSC	: Yüksek Dereceli Seröz Karsinomu
HGSIL	: Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
İHK	: İmmünohistokimya
KRAS	: Kirsten rat sarcoma virus
KT	: Kemoterapi
LGSC	: Düşük Dereceli Seröz Karsinom

mEOC	: Müsinöz over karsinomu
MMR	: Mismatch repair (Hatalı onarım defekti)
mTOR	: Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi
mTORC1	: mammalian target of rapamycin complex 1
PAX8	: Paired box 8
PIK3CA	: Fosfatidilinozitol 3-Kinaz Katalitik Alt Ünite Alfa
PIK3CB	: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit beta
PIKK	: Fosfoinositol 3-kinazla ilişkili protein kinaz
PIK'ler	: Fosfoinositid kinazlar
PIP₃	: Fosfatidilinositol (3,4,5) Trifosfat
PI3K	: Fosfoinositid 3 kinaz
PKC	: Protein kinase C
PR	: Progesteron reseptörü
PTEN	: Phosphatase and tensin homologu
pTNM	: Patolojik Tümör-Lenf nodu-Metastaz
PTP	: Protein Tirozin Fosfataz
RNA	: Ribonükleik asit
SWI/SNF	: SWItch/sükroz non-fermente kompleksi
TMA	: Doku mikrodizini "Tissue Microarray"
TP53	: Tümör protein 53
WT-1	: Wilms tümör
4EBP1	: 4E binding protein 1

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Over tümörlerinin köken aldığı yerler	1
Şekil 2. Over tümörlerinin sınıflaması	2
Şekil 3. Over stromasının bileşenleri	3
Şekil 4. Over kanseri risk faktörleri	11
Şekil 5. PI3K yolağının ağ bağlantısı.....	21

Tablo 30. ER ile sağkalım grafiği.....	52
Tablo 31. PR ile sağkalım grafiği.....	53
Tablo 32. WT-1 ile sağkalım grafiği.....	53
Tablo 33. PAX8 ile sağkalım grafiği.....	54
Tablo 34. Cerbb2 ile sağkalım grafiği.....	54
Tablo 35. P53 ile sağkalım grafiği.....	55
Tablo 36. İHK-ca125 ile sağkalım grafiği.....	55
Tablo 37. Hasta özellikleri ile Progresyonsuz sağkalım ilişkileri.....	57
Tablo 38. Genel Progresyonsuz sağkalım.....	58
Tablo 39. Yaş gruplarında Progresyonsuz sağkalım grafiği.....	59
Tablo 40. Lokalizasyon ile Progresyonsuz sağkalım grafiği.....	59
Tablo 41. Tümör tipi ile Progresyonsuz sağkalım grafiği.....	60
Tablo 42. Moleküler subtip ile Progresyonsuz sağkalım grafiği.....	60
Tablo 43. Batın sıvısı malign/benign olma - Progresyonsuz sağkalım grafiği..	61
Tablo 44. Lenfovasküler invazyon - Progresyonsuz sağkalım grafiği.....	61
Tablo 45. Kapsül invazyon - Progresyonsuz sağkalım grafiği.....	62
Tablo 46. Metastaz ile Progresyonsuz sağkalım grafiği.....	62
Tablo 47. FIGO evreleme ile Progresyonsuz sağkalım grafiği.....	63
Tablo 48. Kemoterapi ile Progresyonsuz sağkalım grafiği.....	63
Tablo 49. CA-125 ile Progresyonsuz sağkalım grafiği.....	64
Tablo 50. Boyanmalar ile Progresyonsuz sağkalım ilişkileri	65
Tablo 51. ARID1A ile Progresyonsuz sağkalım grafiği	66
Tablo 52. NOTCH1 ile Progresyonsuz sağkalım grafiği.....	67
Tablo 53. PTEN ile Progresyonsuz sağkalım grafiği.....	67
Tablo 54. ER ile Progresyonsuz sağkalım grafiği.....	68
Tablo 55. PR ile Progresyonsuz sağkalım grafiği.....	68
Tablo 56. WT-1 ile Progresyonsuz sağkalım grafiği.....	69
Tablo 57. PAX8 ile Progresyonsuz sağkalım grafiği.....	69
Tablo 58. Cerbb2 ile Progresyonsuz sağkalım grafiği.....	70
Tablo 59. P53 ile Progresyonsuz sağkalım grafiği.....	70
Tablo 60. İHK-ca125 ile Progresyonsuz sağkalım grafiği.....	71

Tablo 61. ARID1A negatif, zayıf pozitif ve güçlü pozitif olanlar arasında karşılaştırmalar	72
Tablo 62. NOTCH1 boyanma negatif/düşük ve orta/güçlü olanlar arasında karşılaştırmalar	74
Tablo 63. PTEN negatif, normal dokudan zayıf ve normal doku/normal dokudan fazla olan boyanmalar arasında karşılaştırmalar	75
Tablo 64. Olguların stromal boyama özelliklerinin dağılımı.....	76
Tablo 65. Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların boyanma özelliklerinin karşılaştırılması.....	77
Tablo 66. Stromal boyanmalar ile sağkalım ilişkileri.....	78
Tablo 67. PTEN stromal boyanma ile sağkalım grafiği.....	79
Tablo 68. NOTCH1 stromal boyanma ile sağkalım grafiği.....	79
Tablo 69. PIK3CA stromal boyanma ile sağkalım grafiği.....	80
Tablo 70. ARID1A stromal boyanma ile sağkalım grafiği.....	80
Tablo 71. Boyanmalar ile progresyonsuz sağkalım ilişkileri.....	81
Tablo 72. PTEN stromal boyanma ile progresyonsuz sağkalım grafiği.....	83
Tablo 73. NOTCH1 stromal boyanma ile progresyonsuz sağkalım grafiği.....	83
Tablo 74. PIK3CA stromal boyanma ile progresyonsuz sağkalım grafiği.....	84
Tablo 75. ARID1A stromal boyanma ile progresyonsuz sağkalım grafiği.....	84
Tablo 76. PTEN stroma boyanması negatif/zayıf pozitif/güçlü pozitif olguların karşılaştırılması.....	86
Tablo 77. NOTCH1 stroma boyanması negatif/zayıf pozitif/güçlü pozitif olguların karşılaştırılması.....	87
Tablo 78. PIK3CA stroma boyanması negatif/zayıf pozitif/güçlü pozitif olgularının karşılaştırılması.....	89
Tablo 79. ARID1A stroma boyanması negatif/zayıf pozitif/güçlü pozitif olguların karşılaştırılması.....	90

RESİM DİZİNİ

Resim 1. Seröz karsinomda infiltratif küçük glandlar (H&E) (x200).....	92
Resim 2. Seröz karsinomda papiller patern (H&E) (x100).....	92
Resim 3. Berrak hücreli karsinomda berrak hücre değişiklikleri (H&E) (x100)...	93
Resim 4. Seröz karsinomda psammom body (H&E) (x100).....	93
Resim 5. Seröz karsinomda taşlı yüzük hücre görüntüsü (H&E) (x200).....	94
Resim 6. Seröz karsinomda taşlı yüzük hücrelerinde CK-7 pozitifliği (x200)....	94
Resim 7. Borderline seröz karsinom alanları (H&E) (x100).....	95
Resim 8. Endometrioid karsinom alanları (H&E) (x100).....	95
Resim 9. Müsinöz karsinom örneği (H&E) (x100).....	96
Resim 10. Yüksek dereceli seröz karsinomda PTEN negatif (-) immünekspresyonu	96
Resim 11. Seröz papiller karsinomda PTEN zayıf pozitif (+) immünekspresyonu (x200).....	97
Resim 12. Müsinöz karsinomda PTEN güçlü pozitif (++) immünekspresyonu (x100).....	97
Resim 13. Seröz karsinomda NOTCH1 negatif (-) immünekspresyonu (x100) (iç kontrol damar endoteli).....	98
Resim 14. Seröz karsinomda NOTCH1 zayıf pozitif (+) immünekspresyonu (x200).....	98
Resim 15. Seröz karsinomda NOTCH orta pozitif (++) immünekspresyonu (x100).....	99
Resim 16. Seröz karsinomda NOTCH orta pozitif (++) immünekspresyonu (x200).....	99
Resim 17. Seröz karsinomda NOTCH1 güçlü pozitif (+++) immünekspresyonu (x200).....	100
Resim 18. PIK3CA için pozitif kontrol (İHK) (x200).....	100
Resim 19. Seröz karsinomda PIK3CA negatif (-) immünekspresyonu (x100).....	101
Resim 20. Seröz karsinomda PIK3CA zayıf pozitif (+) immünekspresyonu (x200).....	101
Resim 21. Seröz papiller karsinomda PIK3CA orta pozitif (++)	

immunekspresyonu (x200).....	102
Resim 22. Seröz karsinomda PIK3CA güçlü pozitif (+++)	
immunekspresyonu (x400).....	102
Resim 23. ARID1A için pozitif kontrol (İHK) (x400).....	103
Resim 24. Seröz karsinomda ARID1A negatif (-) immunekspresyonu (x100)....	103
Resim 25. Seröz karsinomda ARID1A zayıf pozitif (+)	
immunekspresyonu (x100).....	104
Resim 26. Yüksek dereceli seröz papiller karsinomda ARID1A güçlü	
pozitif (++) immunekspresyonu (x200).....	104
Resim 27. Borderline seröz karsinomda stromada PTEN güçlü	
pozitif (++) immunekspresyonu (x200).....	105
Resim 28. Seröz karsinomda stromada NOTCH1 güçlü	
pozitif (++) immunekspresyonu (x200).....	105
Resim 29. Müsinöz karsinomda stromada NOTCH1 güçlü	
pozitif (++) immunekspresyonu (x200).....	106
Resim 30. Seröz karsinomda stromada PIK3CA güçlü	
pozitif (++) immunekspresyonu (x200).....	106
Resim 31. Seröz karsinomda stromada PIK3CA güçlü	
pozitif (++) immunekspresyonu (x200).....	107
Resim 32. Seröz karsinomda stromada ARID1A güçlü	
pozitif (++) immunekspresyonu (x200).....	107

ÖZET

Over Karsinomlarında PIK3CA, PTEN, ARID 1A, NOTCH1 İmmünespresyonun Fonksiyonel Stroma İle İlişkisi

Dr. Atike Büşra Hünkar

Bu çalışmada, epitelyal over tümörlerinin fonksiyonel stromasında immunohistokimyasal yöntemle PTEN, NOTCH1, PIK3CA VE ARID1A immünespresyonunun düzeyini araştırmak; bu belirteçlerin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini sorgulamak, farklı klinikopatolojik özelliklerdeki olgu gruplarında bu boyaların immünespresyonlarını karşılaştırmak; elde edilecek sonuçları literatür ışığında tartışmak amaçlanmıştır.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2005-2022 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği tarafından opere edilen ve Tıbbi Patoloji Kliniği'nde incelenen epitelyal over karsinomu tanısı almış hastalar, hastane bilgi yönetim sisteminde geriye dönük (retrospektif) taranmıştır. Epitelyal over karsinom tanısı alan 145 adet vaka arşivimizde tarandı ancak yeterli tümör alanı içermemesi ya da immünhistokimyasal boyama için yeterli olmaması nedeniyle 113 adet olgu çalışmaya dahil edilerek incelenmiştir.

Çalışmamızın sonucunda, yaşayan hastalarla exitus olan hastaların yaşlarının 50'den küçük ve 50'den büyük olma oranları arasında fark saptanmıştır. Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların ARID1A boyanmalarının negatif/zayıf pozitif/güçlü pozitif oranları arasında fark bulunmamış, yaşayan hastalarla exitus olan hastaların NOTCH1 negatif-düşük/orta/güçlü boyanma oranları arasında fark bulunmamış, yaşayan hastalarla exitus olan hastaların PTEN negatif/normal dokudan zayıf/normal dokuya eşit veya normal dokudan fazla olma oranları arasında fark bulunmamıştır. Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların ER, PR, WT-1, PAX8, Cerbb2, P53, İHK-ca125 pozitifliği oranları arasında fark bulunmamıştır. Yaşı 50'den küçük olan olgularla 50'den büyük olan olguların sağkalım süreleri arasında fark saptanmış, 50

yaş altında ortalama sağkalım 122.60±17.71 ay, 50 yaş üzerinde ortalama sağkalım 56.36±5.55 ay bulunmuş, exitus 45 hastanın 38'i 50 yaş üzeri tespit edilmiş ve 50 yaşın üzerindeki olgularda sağkalım daha kısa bulunmuştur. Olguların tümör çapı ortalaması 7.45±5.03, medyan 6.5, aralığı 0.4-28'tir. Olguların CA125 düzeyleri ortalaması 450.05±795.67, medyan 104, aralığı 4.7-3734'tür. Olguların %40.9'unun (45) tümör lokalizasyonu bilateral, %30.9'unun (34) lokalizasyonu sağ, %28.2'sinin (31) lokalizasyonu ise sol olduğu tespit edilmiştir. Lenfovasküler invazyon olan olgularla olmayan olguların sağkalım süreleri arasında fark saptanmış, Lenfovasküler invazyon olan 21 olgunun 14'ü exitus hastası olarak tespit edilmiş ve Lenfovasküler invazyon olan olgularda sağkalım daha kısa bulunmuştur. Metastaz olan olgularla olmayan olguların sağkalım süreleri arasında fark saptanmış, metastaz olan olguların sağkalımı 53.24±6.88 ay olup, metastaz olmayan olguların sağkalımı ise 147.02±15.09 ay olarak belirlenmiş ve metastaz olan olgularda da da sağkalım kısa bulunmuştur. FIGO evresi sağkalım süreleri incelendiğinde ise, erken olan olgularla geç olan olguların sağkalım süreleri arasında farkın olduğu tespit edilmiştir. Lokalizasyonlar, tümör tipleri, kapsül invazyonu ve kemoterapi alma ile sağkalım bakımından fark bulunmamıştır. Moleküler subtipi Tip1 olan olgularla subtipi Tip2 olan olguların progresyonsuz sağkalım süreleri arasında fark saptanmış, lenfovasküler invazyon olan olgularla olmayan olguların progresyonsuz sağkalım süreleri arasında fark saptanmıştır. NOTCH1, PTEN, ER, PR, WT-1, PAX8, Cerbb2, P53'de boyanma düzeyleri arasında sağkalım bakımından fark bulunmamıştır.

Fonksiyonel stromal boyanmaya bakıldığında exitus olma bakımında fark bulunmamıştır. PTEN, NOTCH1, PIK3CA ve ARID1A stromal boyanmaları ile sağkalım arasında fark bulunmamıştır. Progresyonsuz sağkalım açısından bakıldığında PIK3CA stromal boyanması güçlü pozitif olanlarda progresyonsuz sağkalım daha kısa bulunmuştur. PTEN stromal boyanması negatif olan vakalarda lenfovasküler invazyon daha fazla bulunmuştur. PTEN, NOTCH1, PIK3CA ve ARID1A stromal boyanması negatif/zayıf pozitif/güçlü pozitif olanların yaş, tümör çapı, yaş grupları, tümör tipi, moleküler subtip, tümör lokalizasyonu, metastaz, FIGO evreleme ve progrese olma oranları arasında fark bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Over Karsinomu, Tümör, Epitelyal over kanseri, PTEN, ARID1A, NOTCH1, PIK3CA

ABSTRACT

Association of PIK3CA, PTEN, ARID 1A, NOTCH1 Immunoexpression with Functional Stroma in Ovarian Carcinomas

Dr. Atike Büşra Hünkar

In this study, we aimed to investigate the level of PTEN, NOTCH1, PIK3CA and ARID1A immunoexpression in the functional stroma of epithelial ovarian tumors by immunohistochemistry, to question the relationship between these markers and clinicopathological parameters, to compare the immunoexpression of these dyes in case groups with different clinicopathological characteristics and to discuss the results in the light of the literature.

Patients diagnosed with epithelial ovarian carcinoma, who were operated by Pamukkale University Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between 2005 and 2022 in Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology and examined in Medical Pathology Clinic, retrospectively (retrospectively) were scanned. 145 cases diagnosed as epithelial ovarian carcinoma were scanned in our archive, but 113 cases were included in the study because they did not contain sufficient tumor area or were not sufficient for immunohistochemical staining.

As a result of our study, a difference was found between the rates of being younger than 50 and older than 50 years of age between living patients and those who died. There was no difference between the negative/weak positive/strong positive ratios of ARID1A staining between surviving patients and patients who died, and there was no difference between the rates of NOTCH1 negative-low/moderate/strong staining between surviving and deceased patients. There was no difference between the rates of being equal to or more than normal tissue. There was no difference between the rates of ER, PR, WT-1, PAX8, Cerbb2, P53, IHK-ca125 positivity between surviving and deceased patients. There was a difference between the survival times of the cases younger than 50 and those older than 50, the mean survival under 50 years old was 122.60 ± 17.71 months, the average survival rate over 50 years old was 56.36 ± 5.55 months, 38 of the 45 exitus patients were over 50 years

old. Survival was found to be shorter in cases over 50 years of age. The mean tumor diameter of the cases was 7.45 ± 5.03 , the median was 6.5, and the range was 0.4-28. The mean CA125 levels of the cases were 450.05 ± 795.67 , the median was 104, and the range was 4.7-3734. It was determined that 40.9% (45) of the cases had bilateral tumor localization, 30.9% (34) localization was right, 28.2% (31) localization was left. There was a difference between the survival times of patients with lymphovascular invasion and those without. 14 out of 21 patients with lymphovascular invasion were found to be exitus patients, and survival was found to be shorter in patients with lymphovascular invasion. A difference was found between the survival times of the cases with and without metastasis, the survival of the cases with metastasis was 53.24 ± 6.88 months, the survival of the cases without metastasis was determined as 147.02 ± 15.09 months, and the survival of the cases with metastasis was also found to be short. When the survival times of the FIGO stage were examined, it was determined that there was a difference between the survival times of the early and late cases. There were no differences in survival by localizations, tumor types, capsule invasion, and receiving chemotherapy. A difference was found between the progression-free survival times of patients with molecular subtype Type1 and patients with subtype2. A difference was found between patients with lymphovascular invasion and patients without progression. There was no difference in survival between staining levels in NOTCH1, PTEN, ER, PR, WT-1, PAX8, Cerbb2, P53.

Functional stromal staining showed no difference in terms of exitus. There was no difference between PTEN, NOTCH1, PIK3CA and ARID1A stromal staining and survival. In terms of progression-free survival, progression-free survival was found to be shorter in patients with strong positive PIK3CA stromal staining. Lymphovascular invasion was more common in cases with negative PTEN stromal staining. There was no difference between the age, tumor diameter, age groups, tumor type, molecular subtype, tumor localization, metastasis, FIGO staging and progression rates of those with negative/weakly positive/strongly positive PTEN, NOTCH1, PIK3CA and ARID1A stromal staining.

Keywords: Ovarian Carcinoma, Tumor, Epithelial ovarian cancer, PTEN, ARID1A, NOTCH1, PIK3CA

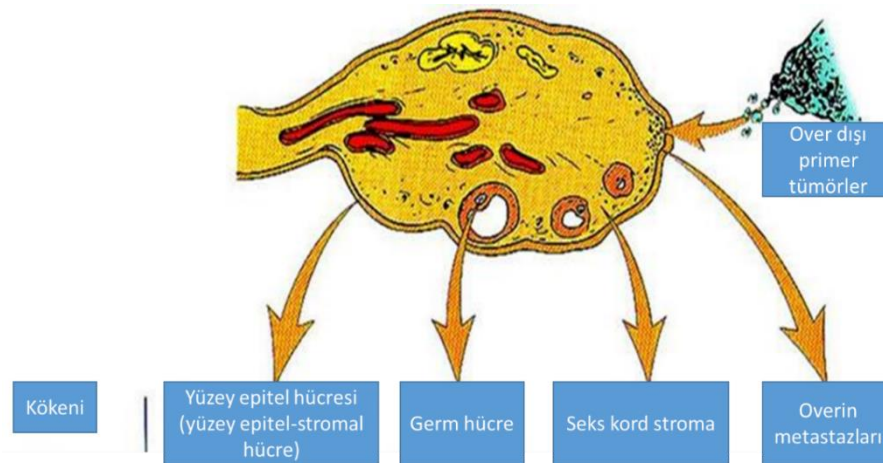
GİRİŞ

Over kanseri kadınlarda en sık görülen 7. kanser tipi, jinekolojik kanserler içerisinde ise endometrium kanserinden sonra 2. en sık kanser tipi olup, en ölümcül jinekolojik kanserdir [1]. İnsidansı nisbeten düşük olsa da kötü seyirli bir tümör olması nedeniyle sağkalım oranları çok düşüktür. İnvaziv epitelyal over kanserlerinin pik insidansı 60 yaş civarındır [2]. Ortalama ölüm yaşı ise 71'dir [3]. Postmenapozal kadınlarda over neoplazmlarının yaklaşık %30 u malign natürdeyken premenapozal kadınlarda sadece %7si maligndir [2]. Malign over tümörlerinin %90'ı epitelyal kökenli olup, seröz over tümörleri de bu grubun %75-80'ini oluşturmaktadır [2]. Epitelyal over kanseri aynı zaman da jinekolojik maligniteler arasında en çok ölüme yol açan nedendir [4].

Çoğu over kanseri sporadik olup, %5-10 ununu ailesel veya herediter olanlar oluşturur [2].

Son yıllarda over kanseri kökenine ve moleküler patogeneziine ilişkin önemli bilgiler sağlayan çok sayıda moleküler ve histopatolojik çalışma yayınlanmıştır.

Dünya sağlık örgütü over tümörlerini yüzey epitel tümörler, seks kord stromal tümörler, germ hücreli tümörler olmak üzere köken aldığı dokuya göre histolojik olarak üçe ayırmıştır [1, 4]. Over tümörlerinin köken aldığı yerler Şekil-1 de gösterilmiştir.

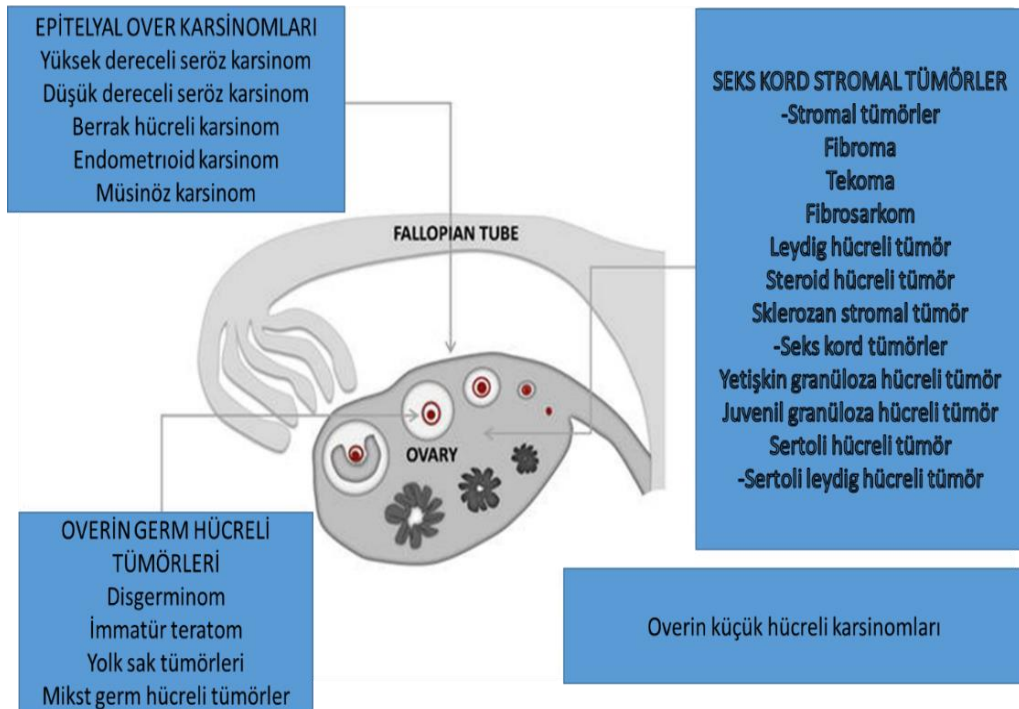


Şekil 1. Over tümörlerinin köken aldığı yerler

Over tümörlerinin büyük bölümü epitelyal over tümörleri oluşturur. Epitelyal over kanserleri %90 çöloomik epitelden veya mezotelyumdan kaynaklanır [5].

2010lu yıllarda over kanserlerinde ikili sınıflama önerilirken [6], yeni moleküler teknolojilerin tanımlanmasıyla overian karsinomlar histolojik, klinikopatolojik ve moleküler özelliklere sahip en az beş farklı malign neoplazm olarak tanımlanmıştır [7, 8]: yüksek dereceli seröz karsinom, düşük dereceli seröz karsinom, endometrioid karsinom, müsinöz karsinom ve berrak hücreli karsinom. Seröz histolojiye sahip over tümörleri, epitelyal over tümörlerinin yaklaşık %70'ini oluşturur ve çoğu vaka yüksek dereceli seröz karsinomdur (HGSC) [9]. HGSC genel olarak over kanserine bağlı ölümlerin yaklaşık %90'ından sorumludur [6].

Over tümörleri köken aldığı dokuya göre histolojik olarak yüzey epitel tümörler, seks kord stromal tümörler, germ hücreli tümörler olmak üzere üçe ayrılmıştır [1] [4] Over tümörlerinin sınıflaması Şekil-2 de verilmiştir.



Şekil 2. Over tümörlerinin sınıflaması

GENEL BİLGİLER:

Overin Embriyolojisi:

Primordiyal germ hücreleri yolk sak duvarında 4. haftada ortaya çıkarlar [10], gonadlar embriyonik yaşamın 7.haftasında görünüşsel karakterlerini kazanırlar [11] ve fertilizasyondan sonra 3. haftada ürogenital kıvrıma göçerler [10]. Ürogenital kıvrımın mezodermal (çöломik) epiteli, gonadın epitel ve stromasını oluşturmak için çoğalır ve bölünen endoderm kökenli germ hücreleri, overi oluşturmak için bu çoğalan çöломik epitel hücrelerinin içine girer [12]. Yedinci haftadan sonra, primordial germ hücrelerinde mayoz bölünme gerçekleşir ve etraflarını çöломik epitel hücreleri ile mezonefrik hücre kalıntıları kaplar. 8.haftada primitif gonad over olarak oluşur [12] [13].

Overin Anatomisi:

Overler küçük pelviste fossa ovarii denilen çukurda bulunan bir çift organdır. Erişkinde overler ovoid şekilli ve yaklaşık 4x2x1 cm ölçülerinde ve 5-8 gram ağırlığındadır [12]. Uterusun her iki yanında lateral pelvik duvara yakın, broad ligamanının arkasında, rektumun önünde bulunurlar [12] [14]. Overler peritonsuzdur [15]. Her iki over ön yüzünden mezoovaryum ile broad ligamentinin arka yüzüne latum uteriye asılıdır [12]. Aynı zamanda medialden aynı tarafın uterus kornusuna ovaryan ligaman ile, lateralden lateral pelvik duvara infindibulapelvik ligaman ile bağlıdır [12].

Overler ovaryan arter, ven, sempatik ve parasempatik pleksusları taşıyan, overin uterusu tutunmasını sağlayan suspensor ligamant ve overin inferiorunda yer alan, gubernakulum artığı olan proper ligament olmak üzere iki ligamanta sahiptir [15].

Aortun bir dalı olan ovaryan arter infindibulopelvik ligamanın üzerinden overin mezoovaryal sınırında uterin arterin ovaryan dalı ile anastomoz yapar [12].

Overin venleri de arterleri takip ederek hilusta bir araya gelip pleksus oluşturur. Sağ ovaryan ven Vena Kava Inferior e, sol ovaryan ven Vena Renalis e drene olur [12] [10] [14] [16].

Overin lenfatikleri esas olarak foliküllerin teka tabakasından köken alırlar. Foliküllerin granülosa tabakası lenfatikten yoksunken, korpus luteum zengin bir lenfatik ağı sahiptir. Mezoovaryuma 4-8 efferent girer ve burada tuba uterinadan ve uterustan gelen dallarla subovaryan pleksusu oluşturulur. Bu pleksustan çıkan dallar böbreğin alt polü hizasında üst paraaortik lenf nodlarına drene olurlar. Aksesuar lenf damarları broad ligaman üzerinden internal iliak, eksternal iliak, interaortik lenf nodlarına ya da round ligaman üzerinden iliak ve inguinal lenf nodlarına drene olurlar [12] [10] [17].

Histoloji:

Organlar iki bileşenden oluşur. Organın işlevini yerine getiren özel doku, parankim; ve destek görevi gören doku, stroma. [18] [19] Overin parankimini overin fonksiyonel birimi olan ovarian foliküller oluşturur. Foliküler olamayan over bileşenleri de overin stromasını oluşturur.

Modifiye peritoneal hücre olan over yüzeyi ‘over yüzey epiteli’ olarak bilinen, bazal membran ile stromaya sınırlı, tek tabakalı mezotel ile döşelidir [20]. Overin farklı lokalizasyonlarında küboidal, yassı, kolumnar ve psödostratifliye şekilli olabilir.

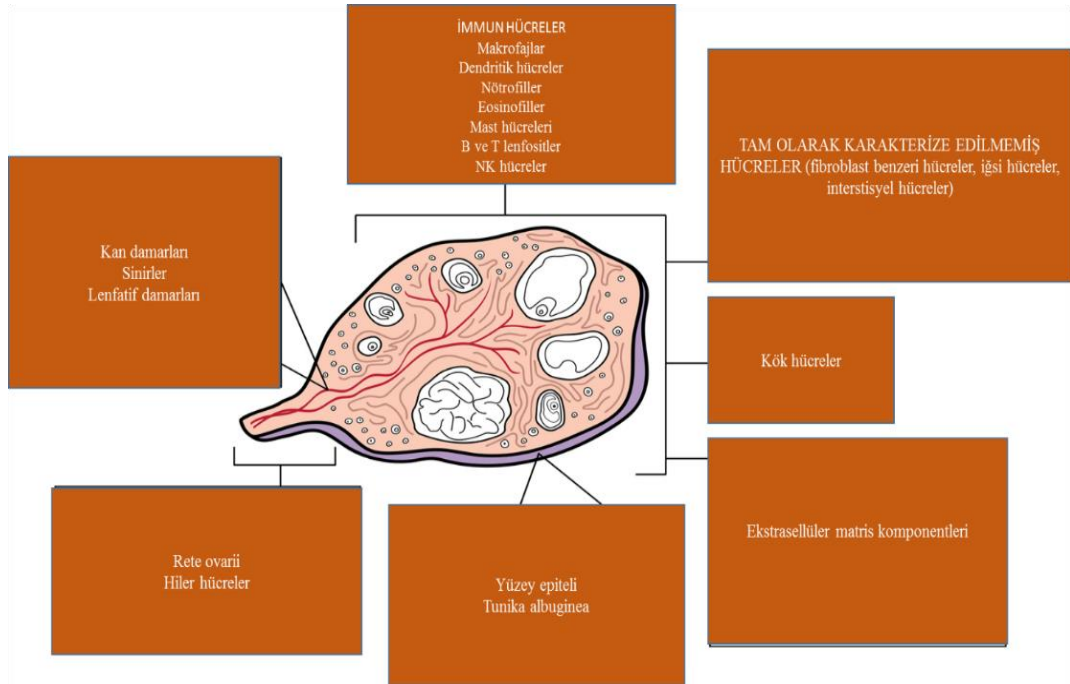
Over stroması kortikal ve medüller olarak ikiye ayrılıp, birbirleri ile devamlılık halindedir [21]. Overin stroması homojen bir stromal hücre topluluğundan değil, bağışıklık hücrelerinden, kan damarları, sinir ve lenf damarları, over yüzey epiteli, tunica albuginea, rete ovarii, hiler hücreler, kök hücreler, fibroblast benzeri hücreler, iğsi hücreler, interstisyel hücreler, ekstrasellüler matriksten oluşur [18] [22] [16] [23] [24] [25] [26].

Over stromasının heterojen yapısı şekil-3 te gösterilmiştir.

Stromal hücrelerde aktin, desmin ve vimentin ile pozitif immünoreaktivite gösterilir [21].

Over hilusu ve mezoovaryum komşuluğunda bulunan hiler hücreleri, testisteki Leydig hücrelerine morfolojik olarak benzerlik gösterirler. Rete ovariiiler de, rete testisin overdeki analogudur. Rete ovariiiler yassı, küboidal veya kolumnar epitelle döşelidirler. Vimentin, sitokeratin ve desmoplakin ile pozitif sitoplazmik immünoreaktivite gösterirler [21].

Over stroması luteinizasyon ve/veya hipertekoz ile özelleştiği ve endokrin işlevi uyguladığı ve seks steroid hormonları ürettiği için “fonksiyonel stroma” olarak adlandırılır [18]. Normal şartlarda stromal komponent maligniteyi baskılayıcı şekilde etki gösterir. İnvaziv bir karsinomun gelişmesi için stroma düzenlenmeli, ve malign hücrelerin hayatta kalmasına izin vermelidir. Sonuc olarak, kanserin başlangıcı ve ilerlemesi sırasında stromal bileşende meydana gelen değişiklikler, tümörijenik mikroçevreyi şiddetlendirir ve onkojenik transformasyonu, doku invazyonu ve metastazı kolaylaştırır [18]. Overin kanser stromasının bir diğer önemi, invazyon veya metastaz ve tedaviye (kemoterapiye) yanıt (prognoz) dahil olmak üzere tümör davranışında önemli bir rol oynamasıdır [18]. Şöyle diyebiliriz ki, büyük stromal bileşenin varlığı daha düşük hayatta kalma için büyük bir risk faktörüdür.



Şekil 3. Over stromasının bileşenleri

Over Tümörleri:

Over tümörleri 2020 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre; epitelyal tümörler, mezenkimal tümörler, mikst epitelyal/mezenkimal tümörler, sex kord-stromal tümörler, germ hücreli tümörler, mezotelyal tümörler, tümör benzeri lezyonlar ve metastatik tümör alt tiplerine ayrılmaktadır. En sık görülen histolojik alt tip yüksek dereceli seröz karsinomlardır (HGSC).

Epitelyal over kanserleri de (EOK) histopatolojik ve moleküler genetiğe bağlı olarak heterojen beş gruba ayrılabilir: yüksek dereceli seröz (%70), düşük dereceli seröz (%5), endometrioid (%10), berrak hücreli (%6-10) ve müsinöz tümörler (%3-4) [27] Epitelyal over tümörlerinin sınıflaması Tablo-1 de verilmiştir.

EOK'ların etiyojisine ilişkin son moleküler görüşlerle çelişiyor olsa da Kurman ve arkadaşları EOK'ları tip I ve II tümörler olarak sınıflandırmışlardı. Kısaca bahsedecek olursak: Tip 1 neoplaziler, tipik olarak, diğer birçok epitelyal karsinomda sık görüldüğü gibi premalign veya borderline lezyonların ilerlemesi sonucunda gelişen neoplazilerdir [6] [28]. Bu kategoridekiler endometriozis ile ilişkili tümörler (endometrioid ve berrak hücreli karsinomlar), düşük dereceli seröz karsinom ve müsinöz karsinomlardır [6] [29] [30]. Tip 2 neoplaziler ise çok daha agresif seyrederek. Tümörler hızlı gelişir ve genellikle tanı konulduğu zaman geniş çapta yayılmışlardır. Bu nedenle genel olarak kötü seyirli dirler [6] [30]. Tip II tümörlerin prototipi yüksek dereceli seröz karsinomlardır; bu grupta yüksek dereceli endometrioid karsinom, malign mikst müllerian tümör, indiferansiye karsinomlar ve karsinosarkomlar da bulunur [6] [31] [29].

Bizim çalışmamız da epitelyal over kanserleri üzerinedir.

Epitelyal Over Karsinomu Sınıflaması:

Seröz Tümörler

Yüksek dereceli seröz over kanseri (HGSC) en yaygın ve ölümcül over epitel kanseridir ve ölümlerin ~%90'ına neden olduğu ortaya konulmuştur [32]. HGSC tipik olarak yaygın peritoneal metastazın eşlik ettiği büyük bir over kitlesi olarak ortaya çıkar. Menşei tam olarak kesin olmamakla birlikte, başlangıçta, HGSC'nin over yüzey epitelinin (OYE) invaginasyonlarından kaynaklandığı düşünülse de [33],

HGSC'lerin distal oviduktal fimbrialarda yer alan seröz tubal intraepitelyal karsinomları olarak ortaya çıkabileceğine ve meydana geldiğine dair önemli veriler bulunmuştur [34]. Neoplastik hücrelerin overin yüzeyinde biriktiği, overin stromasına henüz kanıtlanmamış yollarla girdiği ve orada karsinomlar oluşturmak üzere ilerlediği çalışmalarla desteklenmiştir [35]. Bu hipoteze göre, HGSC'ler orijini overler değil, fallop tüpünün metastazlarıdır. HGSC, düşük dereceli seröz over karsinomlarından (LGSC) daha yüksek bir mitotik indekse, daha agresif bir davranışa sahiptir ve tipik olarak daha kötü bir prognozla ilişkilidir [36]. TP53 mutasyonları seröz karsinomlarda yaygın görülmektedir. [37]

Müsinöz Tümörler

Primer müsinöz epitelyal over karsinomu (mEOC), epitelyal over kanserlerinin nispeten nadir görülen bir alt kümesidir [38]. Literatürde 1988-2007 yılları arasında epitelyal over kanseri teşhisi konan 40571 kadının dahil edildiği bir çalışmada müsinöz epitelyal over karsinom insidansının ~%12 olduğunu gösterilmiştir [39]. Overin primer müsinöz tümörleri benign, borderline veya malign olarak görülmektedir [38]. Müsinöz karsinomların insidansının tanımlanmasındaki belirsizlik, tanı koyma aşamasındaki zorluk menşelidir, invaziv müsinöz tümör olarak adlandırılan tümörler genellikle borderline neoplazmlar, diğer epitelyal histolojik alt tipler veya gastrointestinal sistemden overlere metastaz yapmış primer tümörlerdir. [40] Overin müsinöz karsinomlar genellikle metastatiktir tümörlerdir. [41] Müsinöz karsinom insidansı FIGO evrelemesine göre incelendiğinde, müsinöz karsinomların büyük çoğunluğunun (tanı anında %83, [41] [40]) erken evrede (FIGO I ve II) olduğu bulunmuştur ve daha ileri evrede hastalığı olan hastalar (FIGO III ve IV) karşılaştırıldığında toplamın sadece %1'ini temsil etmiştir. [42] İnvaziv müsinöz tümörler daha genç kadınlarda ortaya çıkma eğiliminde olup, kötü prognoz seyrederek [39]. Gen ifadeleri açısından bakılacak olursa müsinöz karsinomlar sıklıkla birlikte var olan TP53 mutasyonları ve HER2 (ERBB2) amplifikasyonları ile KRAS mutasyonlarını barındırır.

Berrak Hücreli Tümörler

Overin berrak hücreli karsinomu, epitelyal over karsinomlarının nadir ama belirgin bir histolojik alt tipidir. Berrak hücreli karsinom teşhisi konan hastalar genellikle daha genç yaşadıkları ve daha erken evrelerde teşhis edilirler. Overin berrak hücreli karsinomları genellikle büyük ve tek boyutludur, ortalama tümör boyutu 13-15 cm'dir [43]. Endometriozis, overin berrak hücreli karsinomunun ortaya çıkması için en az 3 katla ana risk faktörüdür [44], berrak hücreli karsinomlu hastaların %50'sinden fazlasında tanımlandığı için bu tümör öncesi lezyon olarak kabul edilebilir [43]. Over berrak hücreli karsinomunun erken evresinde olan hastalar genel olarak iyi prognozluken, ileri evre hastalığı olanlarda daha kötü klinik sonuçlar görülür [43]. Over karsinomlarında p53 ve PTEN mutasyon pozitifliği sıklıkla görülmesine rağmen, overin berrak hücreli karsinomlarında genellikle p53, BRCA1/BRCA2 mutasyonları negatif, öte yandan ARID1A ve PIK3CA mutasyonları pozitif gösterilmiştir [45]. Berrak hücreli karsinomların iki karakteristik stroması; hücre dışı matris (ECM) tarafından biriktirilmiş stroma ve plazma hücrelerinden zengin inflamatuvar stromadır; stromal invazyon malignite için tek kriterdir [46] [47] [48].

Endometrioid Tümörler

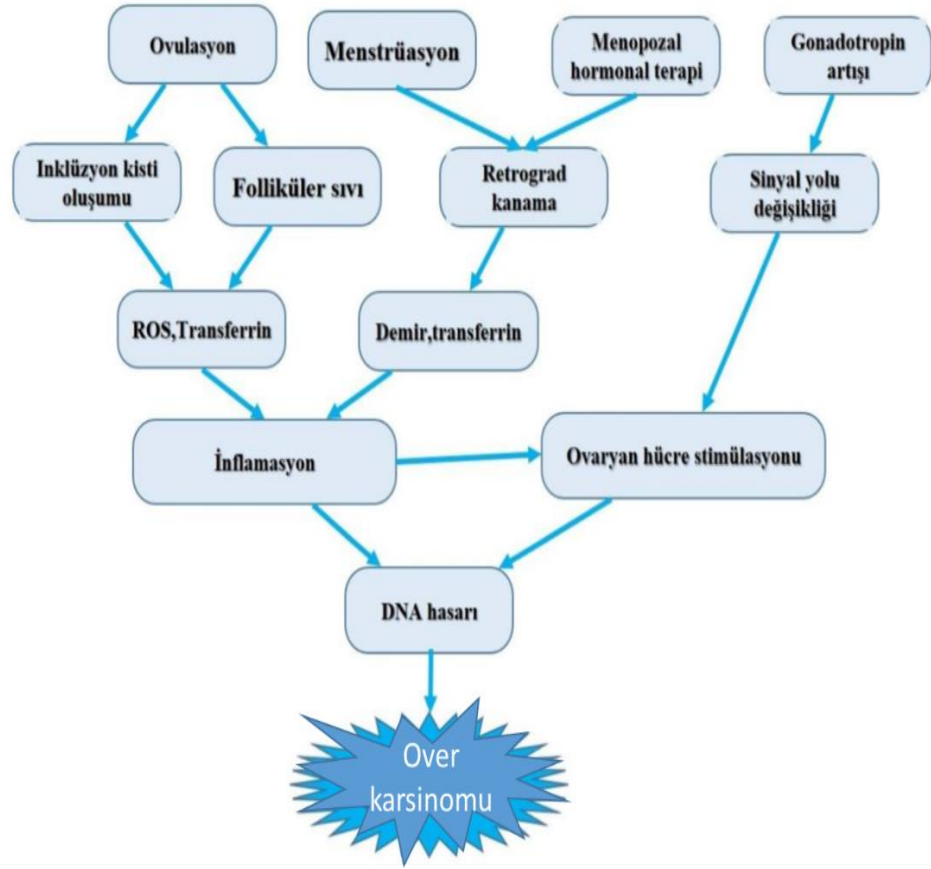
Endometrioid lezyonlar overin epitelyal neoplazilerinin %6 ile 8'ini oluşturmaktadır [2]. Endometrioid karsinom da berrak hücreli karsinomlar gibi endometriozis ilişkili bir karsinomdur, buna bağlı olarak muhtemelen bu iki over karsinomu ortak bir histogenezi ve patogenezi olabilecek iki histotiptir [43]. Endometriozis malignite potansiyeli düşük bir lezyon olsa da malign dönüşüm gösterebilir [44]. Endometrioid karsinomlar %53 WNT sinyal yolağında, %40 PIK3CA ve %17 PTEN olarak PI3K yolağında, %33 MAPK yolağında (KRAS) ve %30 SWI/SNF kompleksinde (ARID1A) mutasyonlar barındırır [45]. Sağkalım açısından bakılacak olursa yüksek dereceli endometrioid karsinomun sağkalımı yüksek dereceli seröz karsinoma göre daha uzundur [45]. Farklı derecelerdeki endometrioid karsinomların sağkalımları arasında ise bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 1: Epitelyal Over Tümörleri Sınıflaması, DSÖ 2020 [46]

Seröz tümörler	Brenner Tümör
Seröz kistadenom, NOS Seröz yüzey papillomu Seröz adenofibrom Seröz kistadenofibrom, NOS Seröz borderline tümör, NOS Seröz borderline tümör, mikropapiller varyant Non-invaziv, düşük dereceli seröz karsinom Düşük dereceli seröz karsinom Yüksek dereceli seröz karsinom	Brenner tümör, NOS Brenner tümör, borderline malignite Brenner tümör, malign
Müsinöz tümörler	Diğer karsinomlar
Müsinöz kistadenom, NOS Müsinöz adenofibrom, NOS Müsinöz borderline tümör Müsinöz adenokarsinom	Mezofrik-benzeri adenokarsinom Karsinom, andiferansiye, NOS Dediferansiye karsinom Karsinosarkom, NOS Mikst hücreli adenokarsinom
Endometrioid tümörler	Mezenkimal tümörler
Endometrioid kistadenom, NOS Endometrioid adenofibrom, NOS Endometrioid tümör, borderline Endometrioid adenokarsinom, NOS Serömüsinöz karsinom	Endometrioid stromal sarkom, düşük dereceli Endometrioid stromal sarkom, yüksek dereceli Leiomyoma, NOS Leiomyosarkom, NOS Malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü Miksoma, NOS
Serömüsinöz tümörler	Mikst epitelyal ve mezenkimal tümörler
Serömüsinöz kistadenom Serömüsinöz adenofibrom Serömüsinöz borderline tümör	Adenosarkom

Over kanserlerinde koruyucu faktörler ve risk faktörleri:

Over kanserinin risk faktörleri genel olarak yaş, paritenin az olması, geç yaşta menarş, erken yaşta menapoz, enflamasyondur [47] [5] [6] [7]. Genetik faktör, önemli bir kalıtsal risktir [48]. Genel olarak, BRCA1 ve BRCA2 germ line mutasyonlarının epitelyal over kanserlerinin (EOK) %10 ile %20'sinin gelişiminde etkisi olduğu tahmin edilmektedir. Bu kadınlarda sporadik vakalara göre daha erken yaşta ortaya çıkan yüksek dereceli seröz karsinomlar (HGSC) tespit edilmektedir [49]. Over kanseri genel olarak, hayatı boyunca daha fazla ovulatuvar siklus yaşayan kadınlarla ilişkilendirilmiştir [49]. Buna dayanarak, kadınlarda ovulasyonu azaltmış faktörler, yaşam boyunca over kanseri gelişimi riskini azaltmasıyla ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla hem erken yaşta menarş hem de geç yaşta menapoz, artmış risk olasılığıyla ilişkilidir [50] [51]. Benzer biçimde, doğum yapan kadınların riski, nullipar kadınlara kıyasla daha düşüktür olarak değerlendirilmiştir [51]. Ayrıca çalışmalar emziren kadınların da, emzirmeyenler kadınlara kıyasla daha düşük riske sahip olduğunu ortaya koymuştur [51] [52]. Oral kontraseptif kullanımı over kanserinden koruyucudur [5] [6] [7]. Aktif kullanıcıların veya hayatlarının bir döneminde oral kontraseptif kullananların, hiç kullanmamış kadınlara göre riski %30 daha düşüktür [49] [51]. Bu etki, uzun süre oral kontraseptif kullanan kadınlarda daha belirgindir [53] [51]. Ancak menopoz süresince hormon replasman tedavisi (sadece östrojen ya da ardışık östrojen-progesteron rejimleri) kullanımı artmış EOK gelişimi riski ile koreledir [51] [54] [55]. Diğer potansiyel risk faktörleri diyabet, obezite/BMI [56] , beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıkları [57], ilk doğum yaşı, sigara [58] ve talk pudra kullanımındır [49]. Over kanserinin risk faktörleri Şekil-4 te verilmiştir.



Şekil 4. Over kanseri risk faktörleri

Over kanserinde evreleme:

Over tümörlerinin evrelemede 2018 Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) evrelemesi ve “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) 2017 sistemi olan pTNM sistemi kullanılmaktadır. FIGO evrelemesi bir cerrahi evreleme sistemidir [59] [60]. FIGO 2018 evreleme sistemi Tablo-2’de gösterilmiştir. Over tümörlerinin AJCC 2017 ye göre pTNM evrelemesi Tablo-3 te gösterilmiştir.

Tablo 2. Over tümörlerinin FİGO evrelemesi (2018)

Over tümörlerinin FİGO sınıflaması (2018)	
I	Over (bir veya her ikisi) veya fallop tüplerinde sınırlı tümör
IA	Bir over veya fallop tüp(ler)iyile sınırlı tümör, kapsül intakt; over yüzeyinde veya fallop tüpünde tümör yok; asit veya peritoneal yıkamada malign hücre yok
IB	Bilateral overler veya fallop tüplerine sınırlı tümör, kapsül intakt; over yüzeyinde veya fallop tüpünde tümör yok; asit veya peritoneal yıkamada malign hücre yok
IC	Aşağıdaki alt kategorilerden herhangi biri ile birlikte bir veya her iki overde tümör veya fallop tüp(ler)iyile sınırlı tümör
IC1	Cerrahi dökülme
IC2	Kapsül ameliyattan önce rüptüre olmuş veya over veya fallop tüpü yüzeyinde tümör var
IC3	Asit veya peritoneal yıkamada malign hücre var
II	Tümör pelvik yayılım ile birlikte bir veya her iki overde veya fallop tüplerinde var ya da peritoneal kanser var
IIA	Uterus ve/veya fallop tüp(ler)ine ve/veya over(ler)e yayılım ve/veya implant
IIB	Bağırsaklar dahil diğer pelvik dokulara yayılım ve/veya implant
III	Tümör, bir veya her iki overde; retroperitoneal lenf nodu tutulumu yayılımı ve/veya pelvis dışında mikroskopik olarak doğrulanmış periton metastazı var
IIIA	Mikroskopik periton tutulumu olsun ya da olmasın retroperitoneal lenf nodu metastazı
IIIA1	Sadece mikroskopik olarak doğrulanmış retroperitoneal lenf nodu metastazı
IIIA1(i)	10 mm'ye eşit veya daha küçük metastaz (Bu tümör boyutudur, lenf nodu boyutu değildir.)
IIIA1(ii)	10 mm'den büyük metastaz (Bu tümör boyutudur, lenf nodu boyutu değildir.)
IIIA2	Pozitif retroperitoneal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın pelvis dışına mikroskopik peritoneal metastaz
IIIB	Pozitif retroperitoneal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın pelvis dışında 2 cm veya daha küçük boyutta makroskopik peritoneal metastaz
IIIC	Pozitif retroperitoneal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın pelvis dışında 2 cm'den daha büyük boyutta makroskopik peritoneal metastaz, parankim tutulumu olmaksızın kapsüle uzanım gösteren karaciğer ve dalak tutulumu
IV	Sitoloji pozitif plevral efüzyon dahil uzak metastaz; karaciğer veya dalakta parankimal tutulum; inguinal lenf nodu tutulumu hariç ekstra-abdominal organ tutulumu; transmural intestinal tutulum
IVA	Sitoloji pozitif plevral efüzyon
IVB	Karaciğer veya dalakta parankimal metastaz; ekstraabdominal organlara metastaz (abdominal kavite dışı inguinal lenf nodları ve inguinal lenf nodları dahil); intestinal transmural tutulum [<i>Parankimal metastazlar evre IVB'dir. Bağırsak duvarı boyunca ve mukosa içine doğru invazyon evre IVb'dir. Viseral yapılarda transmural tutulum evre IVB'dir.</i>]

Tablo 3. Over tümörlerinde patolojik evreleme, TNM sistemi (AJCC 8. Baskı)

[61] [62]

TNM kategorileri	FIGO aşamaları	Tanım
pTx		Primer tümör değerlendirilemez
pT0		Primer tümör kanıtı yok
pT1	I	Overlerle (bir veya her ikisi) veya fallop tüpleriyle sınırlı tümör
pT1a	IA	Bir overle sınırlı tümör; kapsül intakt, over yüzeyinde veya fallop tüpü yüzeyinde tümör yok; asit veya peritoneal yıkamada malign hücre yok
pT1b	IB	Hem overler hem de fallop tüplerine sınırlı tümör; kapsül intakt, over veya fallop tüpü yüzeyinde tümör yok; asit veya peritoneal yıkamada malign hücre yok
pT1c	IC	Aşağıdakilerden herhangi biri ile bir veya iki yumurtalık veya fallop tüpleri ile sınırlı tümör,
pT1c1		cerrahi spilling
pT1c2		Kapsül ameliyattan önce yırtılmış veya over veya fallop tüpü yüzeyinde tümör
pT1c3		Asit veya peritoneal yıkamada malign hücreler
pT2	II	Pelvik yayılım ile bir veya her iki over veya fallop tüpünde tümör ya da primer peritoneal karsinom
pT2a	IIA	Uterus ve/veya fallop tüp(ler)i ve/veya over(ler) üzerinde yayılım ve/veya implantlar

pT2b	IIB	Pelvis içindeki bağırsak dahil olmak üzere diğer pelvik organlara yayılım
pT3 ve/veya N1	III	Tümör, bir veya her iki overde veya fallop tüplerinde veya pelvis dışında periton yoluyla yayılmış sitolojik ya da histolojik olarak doğrulanmış primer peritoneal karsinom ve/veya retroperitoneal lenf nodu metastazı
pN1		Sadece retroperitoneal lenf nodu metastazı
pN1a	IIIA1i	≤10 mm boyutunda lenf nodu metastazı
pN1b	IIIA1ii	> 10 mm boyutunda metastaz
pT3a herhangi bir N	IIIA2	Retroperitoneal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın mikroskopik ekstrapelvik peritoneal yayılım, bağırsak tutulumu dahil
pT3b herhangi bir N	IIIB	Pelvik sınırın ötesinde ≤2 cm makroskopik peritoneal metastaz, retroperitoneal nodlu veya nodülsüz, pelvis dışında barsak tutulumu dahil
pT3c herhangi bir N	IIIC	>2 cm boyutunda pelvik kenarın ötesinde peritoneal metastaz ve/veya retroperitoneal lenf nodu metastazı (her iki organın parankimal tutulumu olmadan tümörün karaciğer kapsülü ve dalağa yayılımını içerir)
N (bölgesel lenf nodları) (patolojik)		
pN		Lenf nodu gönderilmedi veya bulunamadı
pN0		Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN0i+		Bölgesel lenf nodunda <2 mm izole tümör hücreleri varlığı
pN1		Histolojik olarak onaylanmış pozitif retroperitoneal lenf nodu

pN1a		≤ 10 mm boyutunda metastaz
pN1b		> 10 mm boyutunda metastaz
M (uzak metastaz)		
pM1	IV	Uzak metastaz var (Pozitif sitoloji ile desteklenen plevral efüzyon, karaciğer veya dalakta parankimal metastaz, abdominal kavite dışı lenf nodları ve inginal lenf nodları dahil abdominal organ dışı metastazlar, bağırsaklara transmural yayılım)
pM1a	IVA	Pozitif sitoloji ile desteklenen plevral efüzyon
pM1b	IVB	Karaciğer veya dalakta parankimal metastaz, abdominal kavite dışı lenf nodları ve inginal lenf nodları dahil abdominal organ dışı metastazlar, bağırsaklara transmural yayılım

Over adenokarsinomlarının moleküler patogenezi son zamanlarda bazı mekanizmalarla aydınlatılmıştır. Geç evre tümörlerde p53 [61], endometrioid over karsinomlarında PTEN [62], ailesel over kanserlerinde BRCA1 ve BRCA2 [63] [64] gibi tümör baskılayıcı genlerin fonksiyon mutasyonlarının kaybı tarif edilmiştir.

Yakın tarihli bir çalışma, p53 ailesinin bir üyesi olan p73'ün overin karsinomunda eksprese edildiğini gösterdi [65]. P73 ve p63'ün ise Notch ligandları Jagged 1 ve 2'nin ifadesini arttırdığı bulunmuştur [66].

Araştırmamızda Kullanacağımız İmmunohistokimyasal Belirteçler

PTEN

1997'de üç grup tarafından aynı zamanda, aday tümör baskılayıcı gen, katalitik alandaki sekans homolojisi temelinde PTP ailesi üyelerine göre bir protein tirozin fosfataz (PTP) olarak tanımlandı [67] [68] [69]. Kromozom 10q23 üzerinde bulunan Fosfataz ve tensin homologu (PTEN), klasik olarak fosfoinositid-3 kinaz (PI3K) yolunun inhibisyonundaki rolüyle bilinen insan kanserlerinde sık mutasyona uğramış güçlü bir kanser baskılayıcıdır [70] [71]. PTEN, fosfataza bağımlı ve bağımsız aktivitelerle hücre proliferasyonunu, göçünü, hayatta kalmasını, genomik stabilitesini ve metabolizmasını düzenlemekle görevlidir [70] [71]. PTEN biyolojisi, ana substratının, proto-onkogenik PI3K–AKT–mTOR sinyal yolunun aktivasyonuna karşı çıkan lipid membran PIP3'ün bir bileşeni olduğunun keşfedilmesiyle başlamıştır [70] [72] [73]. Hücre çoğalmasını, büyümesini, hayatta kalmasını ve metabolizmasını koordine eden önemli bir yol olan PIP 3 ayrıca hücre polaritesini ve göçünü düzenleyen ikincil bir haberci olarak da işlev görebilir [70] [74] [75] [76] [77] [78].

Pten'in fonksiyon kaybı mutasyonları tümörjenitede önemli rol oynar [71]. PTEN düzeylerinin kademeli olarak değiştirilmesinden ziyade, baskılanması, tümör gelişiminin anahtarıdır [79] [70].

Hücre göçü, embriyogenezde, morfogenezde, anjiyogenezde, immün yanıtta ve metastazda yer alan önemli bir vetiredir. PTEN kaybının hücre metabolizması üzerindeki iyi bilinen bir etkisi, protein sentezinin iki önemli bileşeninin modülasyonu yoluyla artan protein sentezi, ökaryotik translasyon başlatma faktörü 4E-bağlayıcı protein 1 (4EBP1) ve p70s6 kinaz, mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) 'in aşağı yönlü etkisidir [80]. Buna ek olarak, insülin aracılı metabolik tepkiler öncelikle PI3K aracılığıyla elde edildiğinden, PTEN'in insülin kaynaklı glikoz alımını modüle etmede kritik bir rolü bulunmaktadır. [81] [70] Ayrıca PTEN, PI3K-AKT yolağı üzerindeki etkisinden bağımsız olarak, C2 alanı ve protein fosfataz aktivitesi yoluyla hücre göçünü inhibe edebilir [82] [83] [70]. PTEN'in inaktivasyonu, epitelial-mezenkimal geçişin apiko-bazal polaritesinin ve sıkı bağlantıların kaybına yol açabilir, bu da hücre yayılmasına neden olur. Artan

hücre göçü ile birlikte epitel polarizasyonunun kaybı, PTEN eksikliği olan hücrelerin kanser hücreleri tarafından istilasını teşvik edebilir [70] [84].

PTEN'in hücre döngüsünün durmasını indükleyerek hücre proliferasyonunu düzenlemedeki rolü ve hücre sağkalımı üzerindeki olumsuz etkisi büyük ölçüde PI3K-AKT yoluna karşı sitoplazmik aktivitesine bağlanır [74]. Ancak PTEN in başka faaliyetlerle de bu görevini yürüttüğü görülmüştür. Nükleer PTEN, siklinD1 aktivitesinin transkripsiyonel downregülasyonu veya nükleer birikimini sınırlayarak baskılanması yoluyla hücre döngüsünü düzenlemiştir. Nükleer PTEN, histon asetiltransferaz p300 ile bir kompleks oluşturabilir ve bu kompleks, PTEN aracılı hücre döngüsü durması için gereklidir [85]. Bu kompleksin oluşumu yüksek düzeylerde p53 asetilasyonunu da destekler [85].

Tümör mikroçevresi, tümör hücrelerini barındırmanın yanı sıra, tümörün tüm aşamalarında köklü rollere sahip çok sayıda farklı hücre tiplerinden oluşur. Önemli olarak, tümör hücreleri ve tümör mikroçevresi arasındaki karşılıklı etkileşim, kanserin gelişimine katkıda bulunur [86]. Kanser hücreleri üzerindeki hücre otonom etkisine ek olarak, Pten-null yaşlanan hücrelerin, Pten'e katkıda bulunan bir immünespresif tümör mikroçevre oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca, Pten'in delesyonu, fibroblastlarda, epitelyal tümörlerin başlamasını, ilerlemesini ve malign dönüşümü hızlandırdığı gösteren, tümöre izin veren bir stroma oluşmasına neden olur. Bu etkiler, gen ekspresyonundaki değişikliklerle ilişkili olan ve hücre dışı matris remodeling proteinlerinin salgılanması dahil olmak üzere, Pten-null fibroblastlarındaki proto-onkogenik değişikliklerle bağlantılı olan PTEN-miR320-ETS2 ekseninin baskılanmasından da kaynaklanmaktadır [87] [88]. Bu çalışmalar, tümörün süreçlere karşı koymak için PTEN'in sadece malign olmayan hücreler üzerinde değil, aynı zamanda stromal alanda da önemli işlevleri olduğunu göstermektedir [70].

PTEN kaybı over kanserinin tüm histolojik tiplerinde yaygın görülür. HGSC ve ENOC'de hızlandırılmış tümör büyümesine izin verir [71]. PTEN in IHC sitoplazmik ekspresyon kaybı ise, endometrioid ve berrak hücreli histotiplerinde istatistiksel olarak daha sıktır.

Over kanserinde PTEN geninin sadece nadir mutasyonları bildirilmiş olsa da, PTEN'in hücre döngüsündeki ve hücre ölümündeki rolü ve ayrıca kromozom10q23 lokalizasyonu nedeniyle overin karsinogenezinde önemli bir rol oynamak için mükemmel bir aday olduğu düşünülmektedir [89] [90] [91] [92] [93] [94]. Bu nedenle, over kanserinde PTEN'deki yapısal değişikliklerin herhangi bir sıklıkta meydana gelip gelmediğini, immünohistokimya ile tespit edilen PTEN ekspresyonunun kaybının ana fonksiyon mekanizması olup olmadığını ve değişiklikler arasında bir korelasyon olup olmadığını belirlemeye çalıştık.

NOTCH1

Notch sinyal yolu hücrel farklılaşma, çoğalma ve apoptozda önemli bir rol oynayan evrimsel korunan bir yoldur [95] [96]. Notch ve onun gen hedefleri, hücrenin spesifikasyonu, farklılaşması, çoğalması ve hayatta kalması dahil çeşitli süreçleri kontrol eder [97].

Notch ligand ve reseptörleri, hücre-hücre teması sırasında hücre kaderini tanzim eden tip I zar proteinleridir [98] [97] [99].

Notch un iki yüzü vardır; bir yüzü tümör oluşumunu teşvik eden ve diğeri baskılayan. Bu iki yüzden hangisini göstereceği, hücrel bağlamaya ve diğeri sinyal iletim yollarıyla karışmasına bağlıdır [99].

Notch ailesi dört çeşit reseptörden (Notch1–Notch4) ve beş çeşit ligandan (Jagged-1, Jagged-2, Delta-like 1, Delta-like 3 ve Delta-like 4) oluşur [98] [100].

Notch, ligand bağlanmasında yer alan EGF benzeri proteinden zengin bir hücre dışı alan, bir transmembran alanı ve bir nükleer lokalizasyon sekansından ve CBF-1 (core binding factor) transkripsiyon kompleksi ile etkileşime giren bir RAM23 sahasından oluşan büyük bir transmembran proteindir. Ligand bağlanması, Delta ve Jagged ailelerinin farklı transmembran ligandları ile gerçekleşir [99]. Bu bağlanma, sonrasında ligand sunan hücre tarafından endositoz gerçekleşen, hücre dışı alanı serbest bırakan bir bölünme olayını başlatır. Gama sekretaz enzimi daha sonra hücre içi kısmı serbest bırakarak transmembran alanını böler, CBF-1 ile transkripsiyonel kompleksin bağlandığı çekirdeğe doğru yer değiştirir. Bu olay,

CBF-1 kompleksini bir transkripsiyon baskılayıcı kompleksinden bir aktivasyon kompleksine dönüştürüp Hes ve Hey ailelerindeki gibi gen hedeflerini transaktive eder [101].

Anormal Notch sinyali birçok kanserde belgelenmekte ve tümörjenez ile ilişkilendirilmektedir [102] [103]. Son veriler NOTCH1'in serviks ve over kanseri gibi jinekolojik kanserler üzerinde onkojenik bir etkiye sahip olduğunu ve servikal ve over karsinom hücre dizilerinde daha yüksek bir NOTCH1 protein ekspresyonu olduğunu göstermektedir [104] [105] [106].

PIK3CA

Fosfoinositid kinazlar (PIK'ler), fosfoinositidlerin inositol halkasını fosforilleyen ve böylece sinyal dönüştürücüler olarak görevli olan lipid kinazlardır.

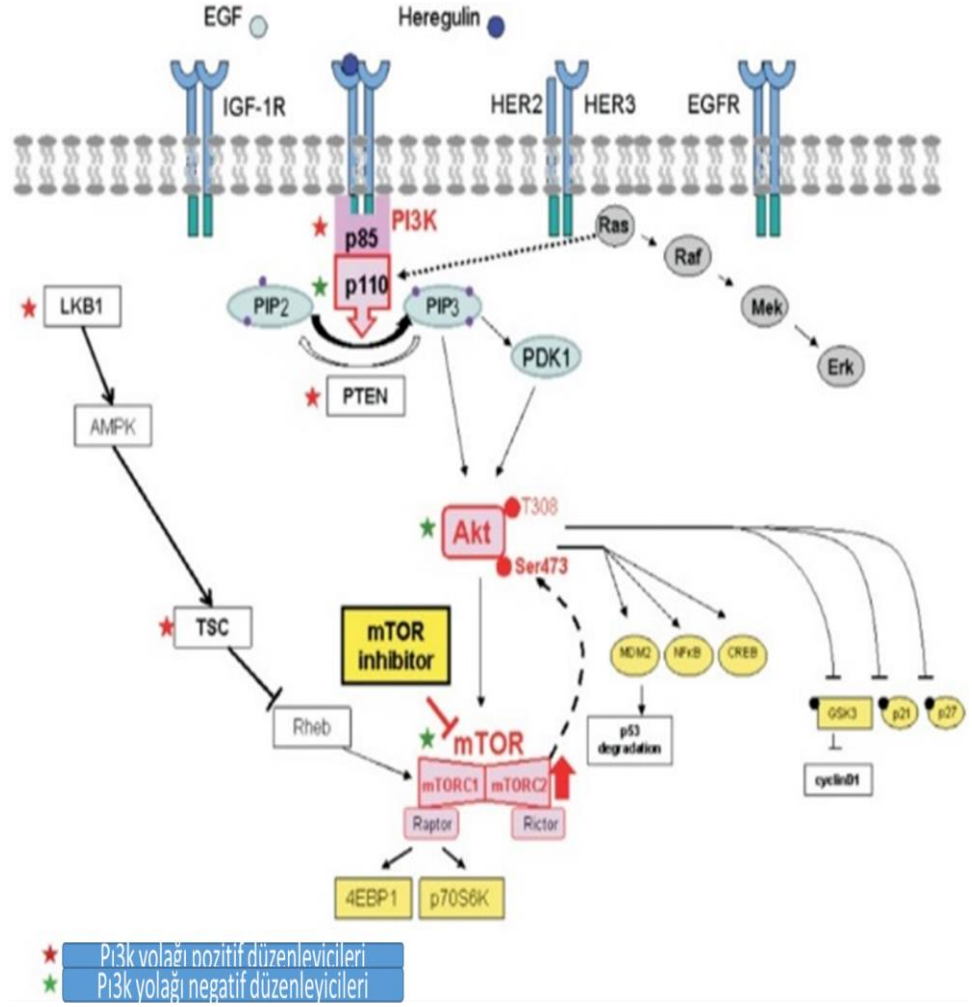
Karbonhidrat üzerindeki fosforilasyon bölgesine bağlı olarak, PIK'ler üç başlık altında toplanır: fosfoinositid 3-kinazlar (PI3K'ler), fosfoinositid 4-kinazlar (PIP4K'ler) ve fosfoinositid 5-kinazlar (PIP5K'ler).

PI3K'ler ayrıca alt birim yapılarına, düzenlemelerine ve substrat seçiciliklerine bağlı olarak sınıf I, II veya III olarak da gruplandırılır [107] [108]. Sınıf I PI3K'lar, katalitik p110 altbiriminden (PIK3CA) ve düzenleyici p85 (PIK3R) alt birimlerden oluşan heterodimerlerdir [107] [108] [109]. PIK3CA, 3.kromozomun uzun (q) kolunda 26.32 lokusunda bulunur [110] [111].

PI3K kompleksi, büyüme faktörü (GF) reseptörü olan tirozin kinazlar tarafından aktiflendiğinde, kompleks, sitoplazmadan iç hücre membranı üzerindeki reseptörle alınır. Orada, PIK3CA, substratı fosfatidilinositol (4,5) bifosfatı (PIP2) inositol halkasını 3-pozisyonunda fosforilleyerek ikincil haberci fosfatidilinositol (3,4,5) trifosfatı (PIP 3) oluşturur. PIP 3 düzeyleri, fosfataz ve tensin homologu (PTEN) ve SH2 içeren inositol 5-fosfataz (SHIP) gibi fosfatazların etkisi ile nizami bir şekilde düzenlenir. PIP 3, serin/treonin kinazlar, AKT1, AKT2 ve AKT3 gibi Pleckstrin Homoloji (PH) alanı içeren proteinler için bir çapa görevi görür, bunlar membrana yerleştikten sonra 3-fosfoinositid bağımlı protein kinaz-1 (PDK1) tarafından aktive edilir [72] [69] [112]. AKT, ilk olarak murin lenfoma

virüsü AKT8'de tanımlanan retroviral onkogen v-AKT'ın hücresele özdeşidir [113] [114] [115]. AKT çok sayıda protein hedefine sahiptir; mTor, Bad, Caspase 9, Tuberin, GSK3 β ve çatallı transkripsiyon faktörleri alt kümesi de bu protein hedeflerine dahildir. AKT aktivasyonunun biyolojik sonuçları genişdir, hücre proliferasyonu, hayatta kalma ve motilitenin düzenlenmesi alt bölümler olarak sayılabilir [107] [108] [116]. PI3K'nın birçok izoformu, insan hastalıklarında tanımlanmıştır. PI3K'lerin sınıf IA'sına ait olan ve katalitik alanı PIK3CA tarafından kodlanmış PI3K α , tümör tiplerinin önemli bir kısmında mutasyona uğramış olarak gösterilmiştir, [117] [118] bu mutasyonların çoğunluğu da onkojenik potansiyelindedir [117] [119] [120]. PI3K'nın p110a (PIK3CA) olduğu kadar p110 β (PIK3CB) alt birimlerini kodlayan genlerdeki kopya sayısı değişiklikleri de over karsinomlu hastalarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [121] [122]. Onkogenezi önlemek adına PI3K yolunun sıkı bir şekilde denetlenmesi gerekmektedir [117].

PI3K yolağının ağ bağlantısı Şekil-5 de gösterilmiştir.



Şekil 5. PI3K yolağının ağ bağlantısı

ARID1A

AT açısından zengin etkileşimli alan içeren protein1A geni (ARID1A, BAF250a), 1p 36.11 kromozomu üzerinde bulunur, SWI/SNF kromatin remodelling kompleksinin çekirdek bir üyesi olan ARID1A'yı kodlar [123] [124] [125] [126] [127].

SWItch/sükroz non-fermente (SWI/SNF) kompleksi, imitasyon SWI (ISWI) kompleksi, INO80 kompleksi ve kromodomain sarmal DNA bağlayıcı protein (CHD) kompleksi dahil, çeşitli kromatin remodelling kompleksleri vardır [125]

[126]. SWI/SNF kompleksi, transkripsiyonun aktivasyonunda veya inhibisyonunda yer alan ve karsinogeneze çok önemli rol alan bir komplekstir [128] [129]. SWI/SNF kompleksinin çekirdek bir üyesi olan SNF5p'nin (SNF5) inaktivasyonunun, gen ekspresyonunun hem artmasına hem de azalmasına yol açtığını gösterilmiştir [130]. SWI/SNF kompleksinin gen ekspresyonunda da değişikliklere neden olarak karsinogenezi etkilediği çalışmalarda bulunmuştur [131].

ARID1A mutasyonunun birçok kanserin başlangıcında ve ilerlemede rol oynayabileceği gösterildiği [132], kanseri inhibe eden bir gen olarak görüldüğü için, bu kompleks, karsinogeneze çok önemli bir rol almaktadır [123]. ARID1A mutasyonu özellikle jinekolojik kanserde yaygındır, overin berrak hücreli adenokarsinomlarında %46-57, overin endometrioid adenokarsinomlarında %30 ve uterus endometrioid adenokarsinomunda %40 olarak rapor edilmiştir [123].

Çoklu raporlar, endometriozisten over kanserine kadar olan süreçte ARID1A mutasyonunun erken evresinde meydana geldiğini ileri sürmektedir.

ARID1A'nın mutasyonu, kromatin remodelling disfonksiyonu yoluyla birçok genin (CDKN1A, SMAD3, MLH1 ve PIK3IP1) ekspresyonunda değişikliklere neden olarak karsinogeneze katkıda bulunur. PI3K/AKT yolağı ile ilişkili olarak da hücrelerin transformasyonuna neden olduğu gösterilmiştir [123]. ARID1A inaktivasyonu ve PI3K/AKT yolu aberasyonunun birlikteliğinin tümörjenezini başlatmak için yeterli olduğunu gösterilmiştir [133]. Bunların yanı sıra, PTEN kaybının, ARID1A mutasyonları ile overlerde tümör oluşumunu güçlendirdiği görülmektedir [134].

GEREÇ – YÖNTEM

Olgu Seçimi

Bu proje Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2021TIPF024 numaralı bilimsel araştırma projesi olarak desteklendi ve etik kurul onayı alındı. Bu çalışmada; 2005-2022 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği tarafından opere edilen ve Tıbbi Patoloji Kliniği'nde incelenen epitelyal over karsinomu tanısı almış hastalar, hastane bilgi yönetim sisteminde geriye dönük (retrospektif) tarandı. Epitelyal over karsinom tanısı alan 145 adet vaka arşivimizde tarandı ancak yeterli tümör alanı içermemesi ya da immünohistokimyasal boyama için yeterli olmaması nedeniyle 113 adet olgu çalışmaya dahil edildi.

Olgulara ait Hematoksilen - Eozin (H&E) ve immünohistokimyasal boyama lamaları arşivden çıkarıldı. 113 olguya ait preparatların tamamı retrospektif olarak yeniden değerlendirildi. Moleküler çalışma için yeterli tümör ve normal over dokusu bulunan parafin bloklar belirlendi. Olguların patolojik evrelemesi Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) 2018 sınıflamasına göre yapıldı. Tümör odaklarına ait H&E boyalı lamlarda tümörü en iyi yansıtan, nekroz ve kanama odaklarını en az içeren bloklar immünohistokimyasal inceleme için belirlendi ve seçildi.

Hastalara ait demografik veri (yaş) patoloji raporlarından; histopatolojik parametreler (tümör lokalizasyonu, histoloji tümör tipi, alt tipi ve histolojik derecesi, tümör çapı, over kapsül bütünlüğü, over yüzey yayılımı, lenf nodu tutulumu, tümör implantları, batın yıkama sıvısı vb.) patoloji raporları ile birlikte preparatların değerlendirilmesi ile elde edildi. Klinik bilgilere (cerrahi prosedür, tanı anında ve takipte metastaz varlığı, nüks varlığı, neoadjuvan ve adjuvan tedavi durumu, toplam takip süresi, hastalısız ve genel sağkalım süreleri, hastalığa bağlı ölüm vb.) jineko-onkoloji hekimlerinden ve elektronik bilgi sisteminden elde edildi.

Çalışmamız Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Kurulu'ndan 16.03.2021 tarihinde 60116787-020-35719 sayılı karar no'su ile onay almıştır. Bu tez çalışması Pamukkale Üniversitesi

Hastanesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından da desteklenmiştir (Proje no: 2021TIPF024)

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Overin primer epitelyal karsinomu nedeniyle ameliyat olmuş vakalar
- Parafin blokları yeterli olan vakalar
- Hasta bilgi sisteminde bilgileri tam olan hastalar

Doku Mikrodizilerinin (tissue microarray=TMA) hazırlanması:

113 hastaya ait formalin tespitli parafine gömülü overe ait preparatlar yeniden değerlendirilerek her vaka için en tanısal tek blok seçildi. Seçilen blokların hematoksilin eosin kesitleri tekrar incelenerek tümörün hücrel olarak en bol bulunduğu bağımsız alan işaretlendi. Her vaka için 3 mm çaplı 1 adet doku UNİTMA Quick-ray Manuel Tissue Microarrayer cihazı ile elde edildi. Her bloğa 23 vaka 23 adet doku yerleştirilip tissue microarray yöntemi ile yeni dokular oluşturuldu. Yeni oluşturulan TMA bloklarından immünohistokimyasal çalışmalar için 4 mikrometre kalınlıkta kesitler alındı. Doku kesitleri elektrostatik yüklü lamlara (TOMO) alındı.

İmmünohistokimyasal işlemler Tıbbi Patoloji bölümünün İHK laboratuvarında yapıldı.

İmmünohistokimya

Uygulanması:

Çalışmamızda immünohistokimyasal boyamalar için boyama prospektüsünde önerilen talimatlar küçük değişikliklerle gerçekleştirildi. Ayrıca, boyamalar için ultraView Universal ve OptiView HQ DAB detection kiti kullanıldı. İmmünohistokimyasal boyama için hazırlanan kesitler 45 dakika 75°C'de etüvde deparafinize edildi. Etüv aşaması tamamlanan numunelere barkodlamaları yapıldı

cihaza inkübasyon için yerleştirildi. Daha sonra kesitler antijen retrieval işlemi de dahil olmak üzere tüm boyama aşamalarını sabit ısı ve koşullarda gerçekleştiren tam otomatik immünohistokimya cihazında (VENTANA, Benchmark Ultra, Ventana Medical Systems, USA) boyandı. Her bir olguya ait kesitlere primer antikör olarak PTEN tavşan monoklonal antikörü (Dilüsyon: 1/50, Klon: 138G6, Katolog No: #9559, Cell Signaling Technology Laboratory, ABD), NOTCH tavşan monoklonal antikörü (Dilüsyon: 1/50, Klon: D1E11 Katolog No: #3608 Cell Signaling Technology Laboratory, ABD), PI3Kinaz p110 δ tavşan monoklonal antikörü (Dilüsyon: 1/50, Klon: E2T2N, Katolog No: #19591, Cell Signaling Technology Laboratory, ABD), ARID1A tavşan monoklonal antikörü (Dilüsyon: 1/50, Klon: EP303, Katolog No: #ASR40731000, Cell Marque Technology Laboratory, ABD) damlatılarak hedeflenen proteinler görünür hale getirildi. İlk olarak 75°C'de deparafinizasyon işlemi tamamlandı. Hücre iyileştirme için PTEN için 56 dakika NOTCH1, PIK3CA 72 dakika, ARID1A 64 dakika sitratlı suda inkübe edildi. Bu aşamadan sonra cihaz sıcaklığı 37°C'ye düşürüp antikör damlatma aşamasına hazırlandı. Antikör titrasyonu PTEN için 24 dakika NOTCH1, PIK3CA ve ARID1A için 40 dakika olarak seçildi. Primer antikör PTEN ve ARID1A için 8 dakika, NOTCH1 ve PIK3CA 12 dakika inkübe edildi. Antijen açığa çıkarma işleminden sonra PTEN ve ARID1A için 8 dakika, NOTCH1 ve PIK3CA 12 dakika DAB sıvısında inkübasyon yapıldı. Kesitlere arka plan boyaması olarak 8 dakika hematoksilin ile 4 dakika Bluing Reagent ile damlatılıp boyama işlemi tamamlandı. Boyama işlemi tamamlandıktan sonra yıkama prosedürü için lamdaki dokular zarar görmeyecek şekilde derin kaba doldurulmuş olan deterjanlı suya 3-4 defa, yine aynı derinlikteki bir kaptaki temiz suya 3-4 defa daldırılıp çıkartıldı. Son olarak alkol dolu olan kaba daldırılıp kuruması için beklendi; ksilen ile şeffaflaştırıldı ve entellan damlatılıp lamel ile kapatılarak işlem sonlandırıldı. Çalışmamızda kullanılan immünohistokimyasal belirteçlerin özellikleri Tablo-4'de gösterilmiştir. Primer antikörlerin kullanım kılavuzunda özellikli belirtilen pozitif kontrol doku olmadığı için biz kontrol doku olarak over ve meme dokusu kullandık. İmmünohistokimya boyama sonrası tüm örnekler ışık mikroskopunda (NİKON Eclipse Ci) ile değerlendirildi.

Tablo 4. Çalışmada Kullanılan İmmünohistokimyasal Belirteçler

Çalışmada kullanılan İmmünohistokimyasal belirteçlerin Özellikleri	Klon/Katalog no	Dilüsyon	Marka	Pozitif kontrol
PTEN	138G6/ #9559	1/200	Cell Signaling Technology	Over
NOTCH1	D1E11/ #3608	1/50	Cell Signaling Technology	Over
PIK3CA	E2T2N/ #19591	1/50	Cell Signaling Technology	Meme
ARID1A	EP303/ #ASR40731000	1/50	Cell Marque	Meme

Yöntemin Analizi

PTEN için immün boyama, klinik ve patolojik parametre bilgileri olmadan değerlendirildi. PTEN için, boyama miktarına göre tümörler üç gruba ayrıldı: güçlü pozitif (++) atanan grup, karşılık gelen normal dokuya kıyasla artmış veya eşit boyama yoğunluğu gösterdi; zayıf pozitif (+) atanan grup, boyama yoğunluğunu azalttı ve negatif (-) atanan grupta, boyama izi yoktu [135].

NOTCH1 için skorlama, boyanmış alan yaygınlığı ve immünohistokimyasal reaksiyonun yoğunluğu için ayrı ayrı değerlendirildi. Doku bölümünün boyanmış alanına bağlı kantifikasyon şu şekilde yapıldı: (1) alandaki hücrelerin < %33'ü immün reaksiyon gösterdi, (2) hücrelerin %33-66'sı Notch1'e pozitif reaksiyon gösterdi ve (3) > %66 hücreler pozitif. İmmünohistokimyasal reaksiyonun yoğunluğu ise şu şekilde sınıflandırılmıştır: (1) yok veya zayıf, (2) orta ve (3)

güçlü. Her doku kesiti, boyanan alanının ve boyamanın yoğunluğunun çarpımından elde edilen son bir skor ile karakterize edildi: NOTCH1 ifadesi 1. derece için yok/düşük olduğu kabul edildi; 2. , 3. ve 4.dereceler için orta; 6. , 7. , 8. ve 9.dereceler için güçlü [136].

PIK3CA immün boyama, hastaların klinikopatolojik bilgilerine kör olan biri patolog 2 araştırmacı tarafından çok başlı mikroskop kullanılarak değerlendirildi. PIK3CA'nın sitoplazmik granüler boyaması, immünoreaktivite olarak kabul edildi. PIK3CA ifadesine, boyamanın oranı ve boyanın yoğunluğuna göre derece verildi. Boyalı hücre oranı: (<%5) ise 0; (%5 ile %25) ise 1; (%26 ile %50) ise 2; ve (>%50) ise 3 şeklinde puanlandı. İmmün boyamanın yoğunluğu da: 0 = (negatif); 1+ = (zayıf pozitif); 2+ = (orta derecede pozitif); ve 3+ = (güçlü pozitif) şeklinde puanlandı. Nihai puan, oran puanı ile yoğunluk puanı çarpılarak hesaplandı. Nihai puanlar <4 kalanlar negatif, ≥ 4 puanlar ise pozitif olarak kabul edildi [137].

ARID1A immunoekspresyonu, stromal hücrelerindeki immünoreaktif yoğunluğa atıfta bulunularak, karsinom hücrelerindeki boyama yoğunluğu, üç kategorili bir sistem kullanılarak puanlandı: negatif (-) (saptanmayan; stromal hücrelerinde pozitif immünoreaksiyon karşılığında tümör hücrelerinde fark edilebilir boyama yok), zayıf pozitif (+) (belirli nükleer immünoreaksiyonlar, ancak stromal hücrelerinkinden daha az yoğun) ve güçlü pozitif (++) (stromal hücrelerinkine eşit veya daha yüksek immünoreaksiyon yoğunluğu) [138]

Literatürde fonksiyonel stromanın immunohistokimyasal boyanması ile ilgili yeterli veri, yeterli çalışma olmaması nedeniyle stromal boyanmayı biz, boyanma yoksa “negatif” (-), hafif boyanma varsa “zayıf pozitif” (+), şiddetli boyanma varsa “güçlü pozitif” olmak üzere 3 grupta inceledik.

İstatistiksel analiz

Değerlendirmelerde IBM SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov-Smirnov testinden yararlanıldı.

Sürekli verilerin yaşayanlarla exitus olanlar arasındaki karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan verilerde t test normal dağılım göstermeyen verilerde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Sürekli verilerin 3 gruplu bağımsız değişkenlerle karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan verilerde Tek Yönlü Varyans Analiz (ANOVA), normal dağılım göstermeyen verilerde Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanıldı.

Nominal değişkenlerin yaşayanlarla exitus olanlar arasındaki karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı.

Sağkalım incelemelerinde; Kaplan Meier sağkalım analizi ve bağımsız gruplar arasındaki sağkalımların farklılıklarını incelemek için log rank yöntemi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya over karsinomu tanıılı 113 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 56.65±11.48 yıl olup, minimum hasta yaşı 24 yıl, maksimum 89 yıl ve %72.6'sı (82 hasta) 50 yaş üzerinde idi.

Hastaların boy ortalaması 158.54±6.51 cm olup, boy aralığı 140-170 cm arasındadır.

Yine hastaların kilo ortalaması 67.14±9.69 kg olup, kilo aralığı 45-87 kg arasındadır (Tablo-5).

Tablo 5. Hastaların sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı

	Ort ± SS	
	Ortanca (Min-Max)	
Yaş (yıl)	56.65±11.48	
	55 (24-89)	
Boy	158.54±6.51	
	158 (140-170)	
Kilo	67.14±9.69	
	68 (45-87)	
BMI	26.78±4.19	
	26.84 (17.93-41.84)	
	n	%
Yaş grup		
≤50	31	27.4
>50	82	72.6

Olguların tümör çapı ortalaması 7.45±5.03, medyan 6.5, aralığı 0.4-28'tir.

Olguların CA125 düzeyleri ortalaması 450.05±795.67, medyan 104, aralığı 4.7-3734'tür.

Olguların %40.9'unun (45'inin) tümör lokalizasyonu bilateral, %30.9'unun (34'ünün) lokalizasyonu sağ, %28.2'sinin (31'inin) lokalizasyonu ise soldur.

113 olgunun 85'i (%75.2) seröz karsinom, 12'si (%10.6) borderline seröz karsinom, 5'i (%4.4) müsinöz karsinom, 5'i (%4.4) berrak hücreli karsinom ve 6'sı (%5.3) endometrioid karsinomdur.

Olguların 80 tanesinin (%70.8'inin) moleküler subtipi 2, yine 80 tanesinin (%70.8'inin) derecesinin yüksek olduğu saptandı.

Olguların 109'una (%96.4) total abdominal histerektomi ve lenf nodu Diseksiyonu uygulanmış, 4'ünden (%3.4) ise biyopsi şeklinde örnek alınmıştır.

Batın sıvısı alınan 87 olgunun 46'sında (%52.9'unda) malignite saptandı.

Olguların %30'unda lenfovasküler invazyon, %60.6'sında kapsül invazyonu, %60.4'ünde metastaz saptandı.

Olguların 57'si (%51.4) figo sınıflamasına göre erken evre; 54'ü (%48.6) geç evre idi (Tablo-6).

Tablo 6. Olguların tümör özelliklerinin dağılımı

	Ort ± SS	
	Ortanca (Min-Max)	
	(IQR)	
Tümör çapı (n=96)	7.45±5.03	
	6.5 (0.4-28)	
	(3.7 -9)	
CA125	450.05±795.67	
	104 (4.7-3734)	
	(27.1-442.05)	
	n	%
Lokalizasyon (n=110)		
Sağ	34	30.9
Sol	31	28.2
Bilateral	45	40.9
Tümör tipi		
Berrak	5	4.4
Borderline Seröz	12	10.6
Endometrioid	6	5.3
Müsinöz	5	4.4
Seröz karsinom	85	75.2
Moleküler subtip		
Tip 1	33	29.2
Tip 2	80	70.8
Derecesi		
Yüksek	80	70.8
Düşük	33	29.2
Cerrahi tedavi		
Var	110	97.3
Yok	3	2.7

Alınma şekli		
TAHBSO+LN Diseksiyonu	109	96.4
Biyopsi	4	3.6
Batın sıvısı (n=87)		
Malign	46	52.9
Benign	41	47.1
Lenfovasküler invazyon (n=70)		
Var	21	30
Yok	49	70
Kapsül invazyon (n=94)		
Var	57	60.6
Yok	37	39.4
Metastaz (n=111)		
Var	67	60.4
Yok	44	39.6
FIGO evre (n=111)		
Erken	57	51.4
Geç	54	48.6

Hastaların 91'i (%85.8'i) kemoterapi almış, 15'i (14.2'si) kemoterapi almamıştır.

Hastaların 36'sının (%56.3'ünün) smearı normal, 23'ünün (%35.9'unun) enfeksiyon, 2 tanesi ASC-H ve 2 tanesi ASC-US çıktı.

1 hastanın HPV-PCR testi sonucunun pozitif olduğu saptandı (Tablo-7).

Tablo 7. Olguların hastalık özelliklerinin dağılımı

	n	%
Kemoterapi (n=106)		
Aldı	91	85.8
Almadı	15	14.2
Serviks Biyopsi sonucu (n=3)		
Cin0	1	33.3
Cin1	1	33.3
Cin2	1	33.3
Smear dağılımları (n=64)		
Normal	36	56.3
Enfeksiyon	23	35.9
HGSIL	1	1.6
ASC-US	2	3.1
ASC-H	2	3.1
HPV-PCR (n=53)		
Yok	21	39.6
Pozitif	1	1.9
Negatif	31	58.5
Progresyon		
Var	38	33.6
Yok	75	66.4
Exitus		
Yaşıyor	68	60.2
Exitus	45	39.8

Hastaların 38'inde (%33.6'sında) progresyon görülmüşken, 75'inde (%66.4) progresyon görülmedi.

Yine vakaların 68'i (%60.2'si) sağ, 45'i (%39.8'inde) exitus saptandı. (Tablo-7)

Hastaların ortalama progresyonsuz sağ kalım süresi 37.43 ± 34.22 ay, medyan 30 aydı. Genel sağ kalım (overall survival) ise 37.92 ± 31.21 ay, ortancası 32 aydı (Tablo-8).

Tablo 8. Hastaların sağ kalım özellikleri

	n	Ort \pm SS	Ortanca (Min-Max)
Progresyonsuz sağ kalım (ay)	113	37.43 ± 34.22	30 (2-180)
Genel sağ kalım (ay)	113	37.92 ± 31.21	32 (2-180)

Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların yaşları arasında fark saptandı. Yaşayan hastaların yaş ortalaması 54.71 ± 11.82 , exitus hastaların ortalaması 59.60 ± 10.38 bulundu. Exitus olan hastaların yaşları daha yüksekti ($p < 0.05$).

Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların yaşlarının 50 den küçük ve 50 den büyük olma oranları arasında fark saptandı. Yaşayan hastaların 24'ü (%35.3) < 50 , 44'ü (%64.7) > 50 'ydi. Exitus hastaların 7'si < 50 (%15.6), 38'i (%84.4) > 50 'ydi. Exitus olan hastaların yaşlarının 50 den büyük olma oranı daha fazlaydı ($p < 0.05$).

Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların tümör çapları arasında fark saptandı. Yaşayan hastalarda tümör çapı ortalaması 8.47 ± 5.42 , medyan 8, tümör çapı aralığı 4-10 arasındaydı. Exitus hastalarda ortalama 5.95 ± 3.78 , medyan 5.5, tümör çap aralığı 3.5-8'di. Exitus olan hastaların tümör çapı daha küçüktü ($p < 0.05$).

Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların CA-125 değerleri arasında fark saptandı. Exitus olan hastaların CA-125 değerleri daha yüksekti ($p < 0.001$). (Exitus hastalarda CA-125 değeri ortalaması 804.80 ± 1040.94 , medyan 394.2, değer aralığı: 55.8-950) Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların CA-125 değerlerinin 35'den küçük ve büyük olma oranları arasında da fark saptandı ($p < 0.01$). Exitus olan hastalarda CA-125 değerlerinin 35 den büyük olma oranı daha fazla (%86.4) idi. (Hastalarda CA-125 değeri 35 olan 1 hasta CA-125'ten küçük olan gruba dahil edilmiştir.)

Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların VKI (BMI) değerleri arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların tümör lokalizasyonunun sağ/sol/ bilateral olma oranları arasında fark saptandı ($p < 0.05$). Exitus olan hastaların lokalizasyonlarının bilateral olma oranı daha fazla (%53.5), sağda olma oranı daha düşüktü (%18.6).

Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların tümör tipleri arasında fark saptandı ($p < 0.01$). Yaşayan 68 hastanın 45'i (%66.2) seröz karsinom, 11'i (%16.2) seröz borderline, 5'i (%7.4) müsinöz karsinom, 5'i (%7.4) endometrioid karsinom ve 2'si (%2.9) berrak hücreli karsinomdu. Exitus olan hastaların ise 40'ı (%88.9) seröz

karsinomlu, 3'ü (%6.7) berrak hücreli karsinom, 1'er tanesi de seröz borderline ve endometrioid karsinom vakasıydı. Exitus olan hastaların tümör tipinin seröz karsinom olma oranı daha fazlaydı. Müsinöz karsinomlulardan ise hiç exitus görülmemiştir.

Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların moleküler subtipleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). Exitus olan hastaların moleküler subtipinin Tip2 olma oranı daha fazlaydı (%87.6).

Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların dereceleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). Exitus olan hastaların derecesinin yüksek olma oranı daha fazlaydı.

Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların cerrahi tedavi oranları arasında fark bulunmadı.

Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların batın sıvılarının yok/malign/benign olma oranları arasında fark saptandı ($p<0.01$). Exitus olan hastaların batın sıvılarının malign olma oranı (%75.8) daha fazlaydı.

Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların lenfovasküler invazyon varlığı oranları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Yaşayan hastaların %38'inde lenfovasküler invazyon yoktu, exitus hastaların %56'sında lenfovasküler invazyon vardı. Exitus olan hastalarda lenfovasküler invazyon varlığı daha fazlaydı.

Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların kapsül invazyonu oranları arasında fark saptandı ($p<0.05$). Yaşayan hastaların %51.7'sinde kapsül invazyonu varken, exitus hastaların %76.5'inde kapsül invazyonu vardır. Yani exitus olan hastalarda kapsül invazyonu varlığı daha fazlaydı.

Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların metastaz oranları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Exitus olan hastalarda metastaz oranı (%88.9) daha fazlaydı.

Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların FIGO evreleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Yaşayan hastaların 66'sının 44'ü erken evre 22'si geç evreydi, exitus hastalardan 45'inin 40'ı geç evreydi. Exitus olan hastalarda FIGO evresinin geç evre olma oranı (%71.1) daha fazlaydı.

Yaşayan hastaların %87.3'ü, exitus hastaların %83.7'si kemoterapi almıştı. Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların kemoterapi alma oranları arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların progresyon oranları arasında fark saptandı (p<0.001). Yaşayan hastaların 55'inde (%80.9) progresyon saptanmazken, exitus hastaların 20'sinde (%44.4) progresyon saptanmamıştır. Exitus olan hastalarda progresyon oranı (%55.6) daha fazlaydı (Tablo-9).

Tablo 9. Yaşayan hastalarla Exitus olan hastaların karşılaştırmaları

	Yaşiyor		Exitus		P value
	<i>Mean±SD</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Mean±SD</i>	<i>Median (IQR)</i>	
Yaş (yıl)	54.71±11.82		59.60±10.38		0.026**
Tümör çapı	8.47±5.42		5.95±3.78		0.014*
	8 (4-10)		5.5 (3.5-8)		
CA-125	209.91±441		804.80±1040.94		<0.001*
	63 (15.3-172.5)		394.2 (55.8-950)		
VKI	26.66±4.15		26.97±4.28		0.622*
	26.8 (24.3-28.7)		27 (23.6-30.5)		
	n	%	n	%	
Yaş grup					
≤50	24	35.3	7	15.6	0.021***
>50	44	64.7	38	84.4	
Lokalizasyon					
Sağ	26	38.8	8	18.6	0.045***
Sol	19	28.4	12	27.9	
Bilateral	22	32.8	23	53.5	
Tümör tipi					
Berrak	2	2.9	3	6.7	0.009***
Borderline Seröz	11	16.2	1	2.2	
Endometrioid	5	7.4	1	2.2	
Müsinöz	5	7.4	0	0	
Seröz karsinom	45	66.2	40	88.9	
Moleküler subtip					
Tip 1	27	39.7	6	13.3	0.003***
Tip 2	41	60.3	39	87.6	
Derecesi					
Yüksek	41	60.3	39	87.6	0.003***
Düşük	27	39.7	6	13.3	
Cerrahi tedavi					
Var	66	97.1	44	97.8	1.000***

Yok	2	2.9	1	2.2	
Batın sıvısı (n=87)					
Malign	21	38.9	25	75.8	0.001***
Benign	33	61.1	8	24.2	
Lenfovasküler invazyon					
Var	7	15.6	14	56	<0.001***
Yok	38	84.4	11	44	
Kapsül invazyon					
Var	31	51.7	26	76.5	0.018***
Yok	29	48.3	8	23.5	
Metastaz					
Var	27	40.9	40	88.9	<0.001***
Yok	39	59.1	5	11.1	
FIGO evre					
Erken	44	66.7	13	28.9	<0.001***
Geç	22	33.3	32	71.1	
Kemoterapi					
Aldı	55	87.3	36	83.7	0.604***
Almadı	8	12.7	7	16.3	
Progresyon					
Var	13	19.1	25	55.6	<0.001***
Yok	55	80.9	20	44.4	

	Yaşıyor (n=68)		Ex (n=45)		P value
	n	%	n	%	
CA-125					
≤35	25	38.5	6	13.6	0.005**
>35	40	61.5	38	86.4	

*Mann Whitney U test

** Independent Samples t test

*** Chi-Square/Fisher's Exact test

Olguların %43.3'ünün (49'unun) ARID1A “++”, %31.9'unun (36'sının) %0.9'unun ARID1A “+”, %24.8'inin (24'ünün) ARID1A boyanması “-” bulundu. Olgulardan 1'i PIK3CA pozitif, %99.1'i (112'si) PIK3CA negatif bulundu. Vakaların %62.8'inde (71'i) NOTCH1 negatif/düşük boyanma, %34.5'inde (39'unda) NOTCH1 orta boyanma, %2.7 (3'ü) NOTCH1 güçlü boyanma gösterdi. %44.2'inde (50'sinde) PTEN negatif boyanma , %29.2'sinde (33'ünde) PTEN güçlü pozitif boyanma saptandı.

Olguların %83.8'inde (83 olguda) ER pozitifliği, %64.6'sında (62'sinde) PR pozitifliği, %73.9'unda (65'inde) WT1 pozitifliği, %90.7'sinde (49'unda) PAX8

pozitifliği, %36.4'ünde (24'ünde) Cerbb2 pozitifliği, %79.3'ünde (69'unda) P53 pozitifliği, %89.2'sinde (33'ünde) İHK-ca125 pozitifliği saptandı (Tablo-10).

Tablo 10. Olguların boyama özelliklerinin dağılımı

	Ortanca (Min-Max) (IQR)	
	N	%
ARID1A		
Negatif	28	24.8
+	36	31.9
++	49	43.3
PIK3CA		
Negatif	112	99.1
+	1	0.9
NOTCH1		
Negatif/düşük	71	62.8
Orta	39	34.5
Güçlü	3	2.7
PTEN		
Negatif	50	44.2
+	30	26.5
++	33	29.2
ER (n=99)		
Pozitif	83	83.8
Negatif	16	16.2
PR (n=96)		
Pozitif	62	64.6
Negatif	34	35.4
WT1 (n=88)		
Pozitif	65	73.9
Negatif	23	26.1
PAX8 (n=54)		
Pozitif	49	90.7
Negatif	5	9.3
Cerbb2 (n=66)		
Pozitif	24	36.4
Negatif	42	63.6
P53 (n=87)		
Pozitif	69	79.3
Negatif	18	20.7
İHK-ca125 (n=37)		
Pozitif	33	89.2
Negatif	4	10.8

Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların ARID1A boyanmalarının negatif/zayıf pozitif/güçlü pozitif oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların NOTCH1 negatif-düşük/orta/güçlü boyanma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların PTEN negatif/normal dokudan zayıf/normal dokuya eşit veya normal dokudan fazla olma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların ER pozitifliği oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların PR pozitifliği oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların WT-1 pozitifliği oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların PAX8 pozitifliği oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların Cerbb2 pozitifliği oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların P53 pozitifliği oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların İHK-ca125 pozitifliği oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo-11).

Tablo 11. Yaşayan hastalarla exitus hastaların boyanma özelliklerinin karşılaştırılması

	Yaşıyor (n=68)		Exitus (n=45)		P value
	Mean±SD		Mean±SD		
	Median (IQR)		Median (IQR)		
	n	%	n	%	
ARID1A					
Negatif	19	27.9	9	20	0.219 **
+	24	35.3	12	26.7	
++	25	36.8	24	53.3	
PIK3CA					
Negatif	67	98.5	45	100	1.000**
+	1	1.5	0	0	
NOTCH1					
Negatif/düşük	42	61.8	29	64.5	0.931**
Orta	24	35.3	15	33.3	
Güçlü	2	2.9	1	2.2	
PTEN					
Negatif	29	42.6	21	46.7	0.698**
+	20	29.4	10	22.2	
++	19	28	14	31.1	
ER (n=99)					
Pozitif	51	87.9	32	78	0.188**
Negatif	7	12.1	9	22	
PR (n=96)					
Pozitif	41	70.7	21	55.3	0.122**
Negatif	17	29.3	17	44.7	
WT-1 (n=88)					
Pozitif	37	72.5	28	75.7	0.742**
Negatif	14	27.5	9	24.3	
PAX8 (n=54)					
Pozitif	33	91.7	16	88.9	1.000**
Negatif	3	8.3	2	11.1	
Cerbb2 (n=66)					
Pozitif	11	27.5	13	50	0.063**
Negatif	29	72.5	13	50	
P53 (n=87)					
Pozitif	43	74.1	26	89.7	0.092**
Negatif	15	25.9	3	10.3	
İHK-ca125 (n=37)					
Pozitif	14	93.3	19	86.4	0.633**
Negatif	1	6.7	3	13.6	

*Mann Whitney U test

** Chi-Square/Fisher's Exact test

Çalışmaya katılan toplam 113 olgudan 68 olgu hayattadır (%60.2). Olguların genel sağkalım ortalaması 87.11 ± 9.70 ay ve ortanca (medyan) sağkalım 64.00 ± 5.08 ay olarak bulundu.

Yaşı 50'den küçük olan olgularla 50'den büyük olan olguların sağkalım süreleri arasında fark saptandı ($p < 0.05$). 50 yaş altında ortalama sağkalım 122.60 ± 17.71 ay, 50 yaş üzerinde ortalama sağkalım 56.36 ± 5.55 ay bulundu. Exitus 45 hastanın 38'i 50 yaş üzeriydi. 50 yaşın üzerindeki olgularda sağkalım daha kısa bulundu.

CA-125 değerinin 35'ten küçük olma arasında sağkalım bakımından fark saptandı ($p < 0.01$). CA-125 değeri 35'ten büyük olanlarda sağkalım daha kısaydı.

Moleküler subtipi Tip1 olan olgularla moleküler subtipi Tip2 olan olguların sağkalım süreleri arasında fark saptandı ($p < 0.01$). Exitus olan 45 hastanın 39'u Tip2 subtipi. Moleküler subtipi Tip2 olan olgularda sağkalım daha kısa bulundu.

Batın sıvısı malign olan olgularla benign olan olguların sağkalım süreleri arasında fark saptandı ($p < 0.01$). Exitus olan hastaların 25'inde malign batın sıvı sitolojisi bulundu. Batın sıvısı malign olan olgularda sağkalım daha kısaydı.

Lenfovasküler invazyon olan olgularla olmayan olguların sağkalım süreleri arasında fark saptandı ($p < 0.01$). Lenfovasküler invazyon olan 21 olgunun 14'ü exitus hastaydı. Lenfovasküler invazyon olan olgularda sağkalım daha kısa bulundu.

Metastaz olan olgularla olmayan olguların sağkalım süreleri arasında fark saptandı ($p < 0.001$). Metastaz olan olguların sağkalımı 53.24 ± 6.88 ay olup, metastaz olmayan olguların sağkalımı ise 147.02 ± 15.09 aydır. Metastaz olan olgularda sağkalım daha kısa bulundu.

FIGO evresi erken olan olgularla geç olan olguların sağkalım süreleri arasında fark saptandı ($p < 0.001$). FIGO evresi geç olan 54 olgunun 32'si exitus olguydu. Erken evre hastaların ortalama sağkalımı 124.25 ± 13.74 ay, geç evre hastaların ortalama sağkalımı 48.78 ± 7.30 aydı. FIGO evresi geç olan olgularda sağkalım daha kısa bulundu.

Progresyon olan olgularla olmayan olguların sağkalım süreleri arasında fark saptandı ($p < 0.01$). Exitus olan 45 hastanın 25'inde progresyon izlendi. Progresyon

olup exitus olan hastaların ortalama sağkalımı 48.07±6.94 ay, progresyonsuz hastaların ortalama sağkalımı 122.73±11.45 aydı. Progresyon olan olgularda sağkalım daha kısa bulundu.

Lokalizasyonlar, tümör tipleri, kapsül invazyonu ve kemoterapi alma ile sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo-12).

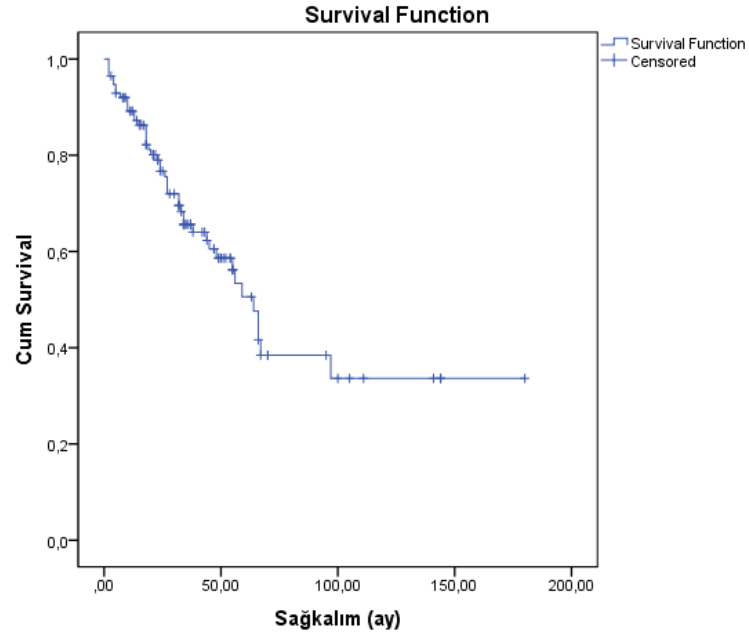
Tablo 12. Hasta özellikleri ile sağkalım ilişkileri

		n (ex)	Ortalama sağkalım (ay±SE)	95% CI	Log Rang P
Genel		113/45	87.11±9.70	68.10 – 106.13	
Yaş	≤50	31/7	122.60±17.71	87.89 – 157.32	0.020
	>50	82/38	56.36±5.55	45.47 – 67.25	
Lokalizasyon	Sağ	34/8	98.76±13.94	71.44 – 126.09	0.188
	Sol	31/12	47.03±4.43	38.33 – 55.72	
	Bilateral	45/23	79.97±12.88	54.70 – 105.23	
Tümör tipi	Berrak	5/3	52.40±18.98	15.19 – 89.60	0.064
	Borderline Seröz	12/1	91.90±7.68	76.83 – 106.96	
	Endometrioid	6/1	48.50±4.76	39.16 – 57.83	
	Müsinöz	5/0	Exitus yok	Hesaplanamadı	
	Seröz karsinom	85/40	74.11±10.27	53.96 – 94.25	
Moleküler subtip	Tip 1	33/6	109.71±13.90	82.46 – 136.95	0.007
	Tip 2	80/39	72.48±10.18	52.52 – 92.44	
Batın sıvısı	Malign	46/25	51.85±7.25	37.62 – 66.08	0.005
	Benign	41/8	56.77±3.88	49.15 – 64.39	
Lenfovasküler invazyon	Var	21/14	51.18±10.97	29.68 – 72.69	0.007
	Yok	49/11	102.92±11.39	80.59 – 125.25	
Kapsül invazyonu	Var	27/26	76.43±9.05	58.68 – 94.18	0.172
	Yok	37/8	81.33±16.21	49.56 – 113.11	
Metastaz	Var	67/40	53.24±6.88	39.76 – 66.73	<0.001
	Yok	44/5	147.02±15.09	117.44 – 176.60	
FIGO evre	Erken	57/13	124.25±13.74	97.31 – 151.18	<0.001
	Geç	54/32	48.78±7.30	34.47 – 63.09	
Kemoterapi	Aldı	91/36	88.58±10.52	67.94 – 109.22	0.462
	Almadı	15/7	62.22±20.34	22.35 – 102.104	
Progresyon	Var	38/25	48.07±6.94	34.45 – 61.69	0.001
	Yok	75/20	122.73±11.45	100.27-145.87	
CA-125	≤35	31/6	131.91±16.99	98.61 – 165.21	0.001
	>35	78/38	57.94±8.04	42.16 – 73.71	

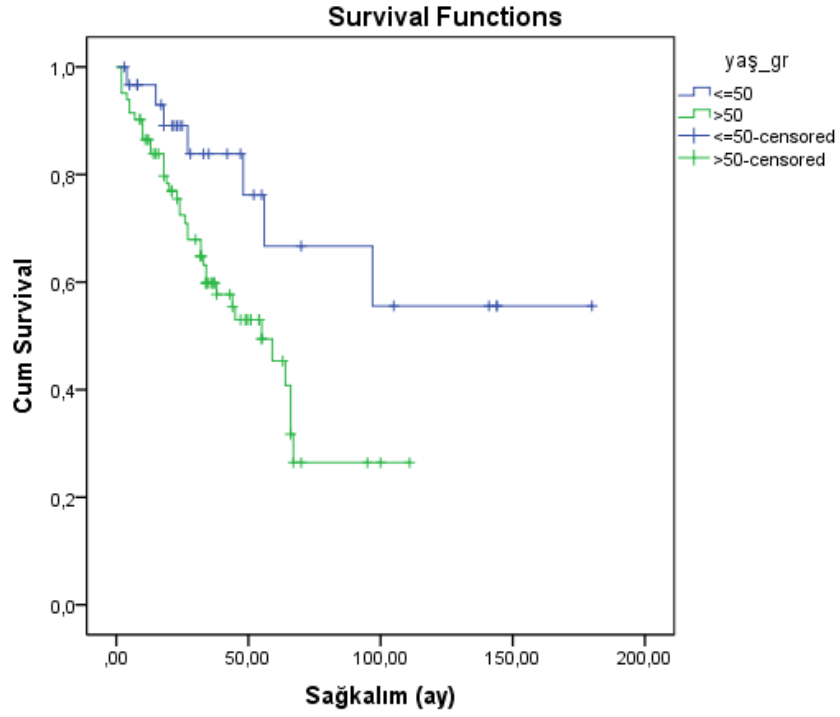
CI:Confidence Interval

Verilerin grafikleri Tablo-13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25'te gösterilmiştir.

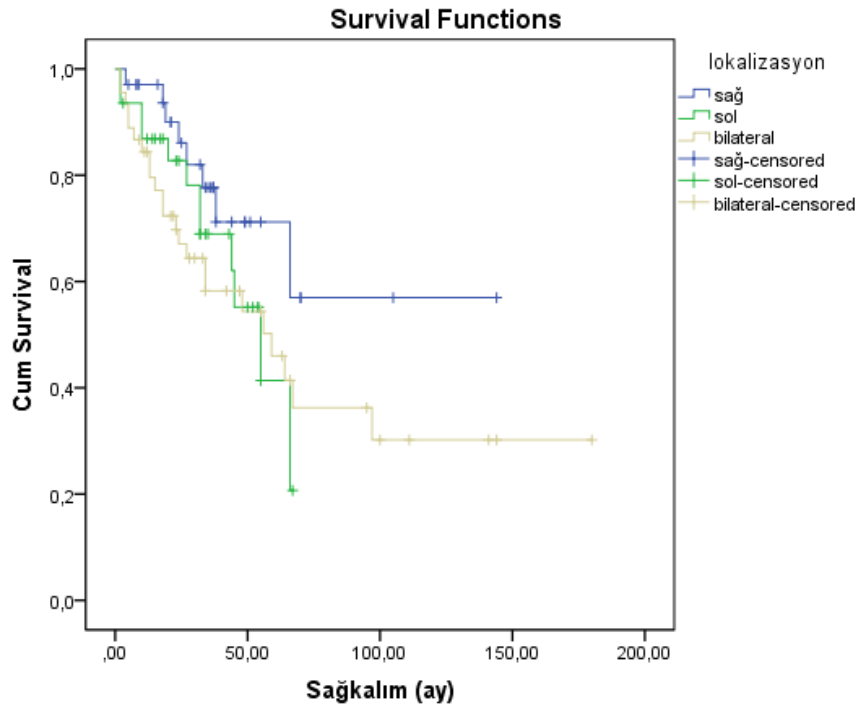
Tablo 13. Genel sağkalım grafiği



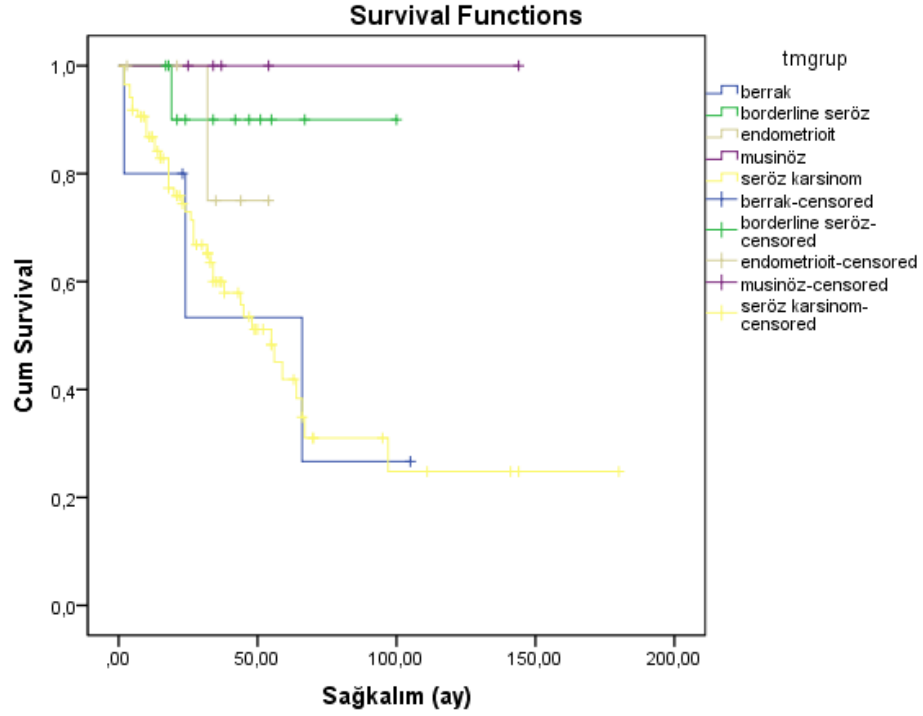
Tablo 14. Yaş gruplarında sağkalım grafiği



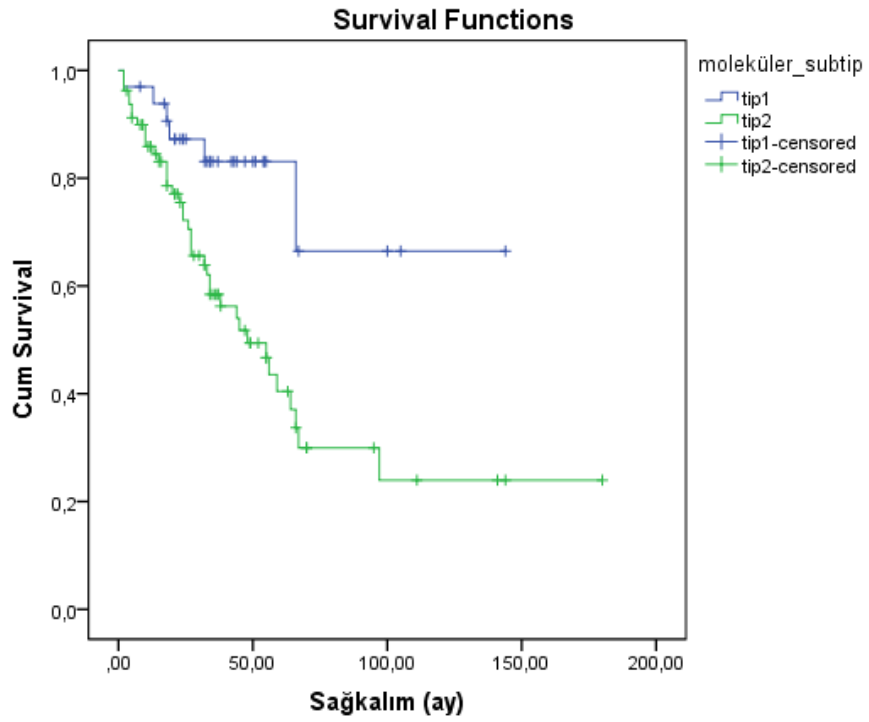
Tablo 15. Tümör lokalizasyon ile sağkalım grafiği



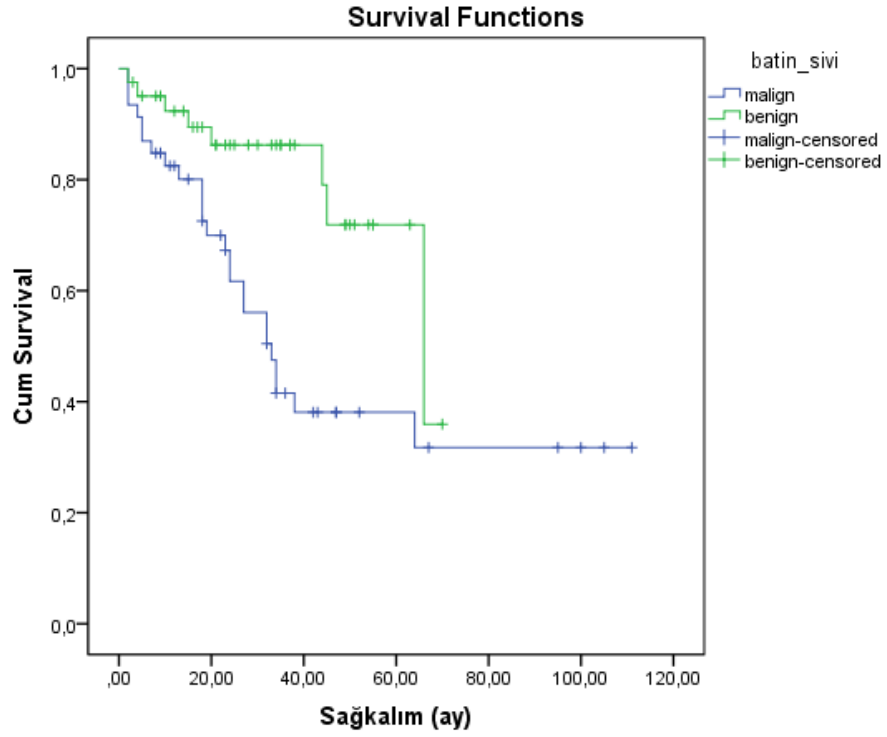
Tablo 16. Tümör tipleri ile sağkalım grafiği



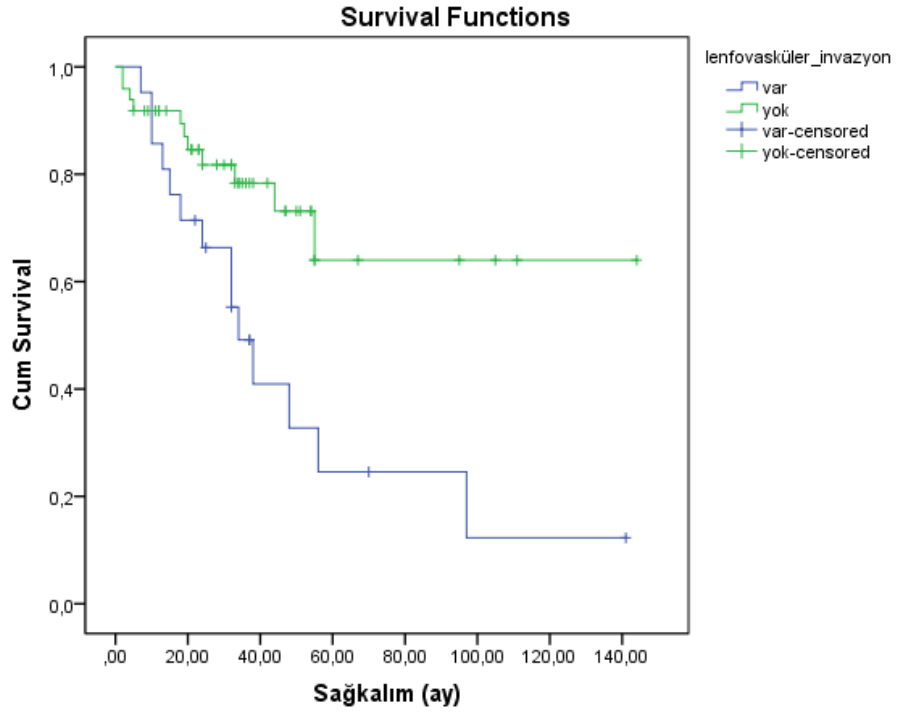
Tablo 17. Moleküler subtip ile sağkalım grafiği



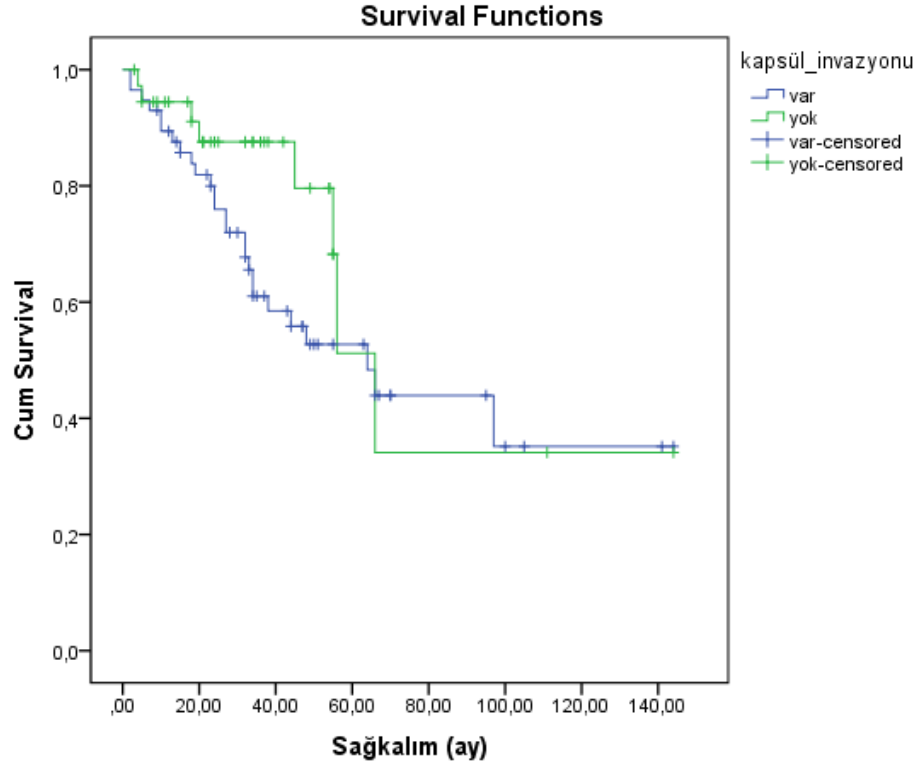
Tablo 18. Batın sıvısı malign/benign ile sağkalım grafiği



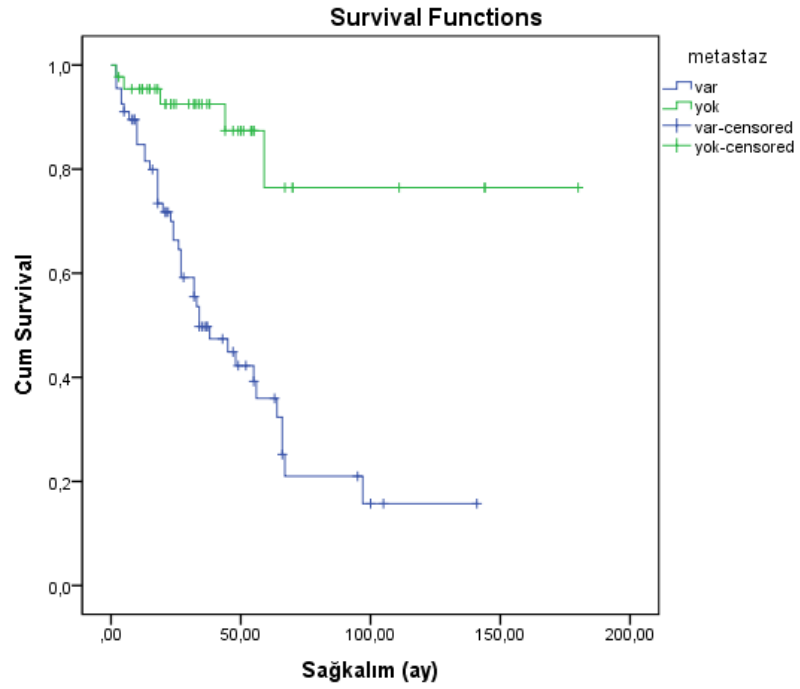
Tablo 19. Lenfovasküler invazyon ile sağkalım grafiği



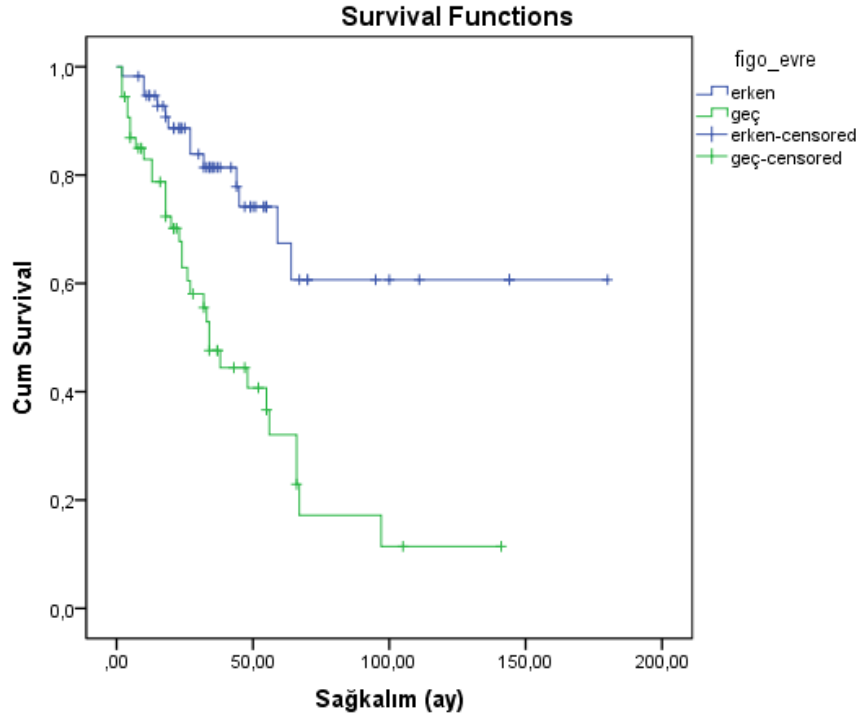
Tablo 20. Kapsül invazyon ile sağkalım grafiği



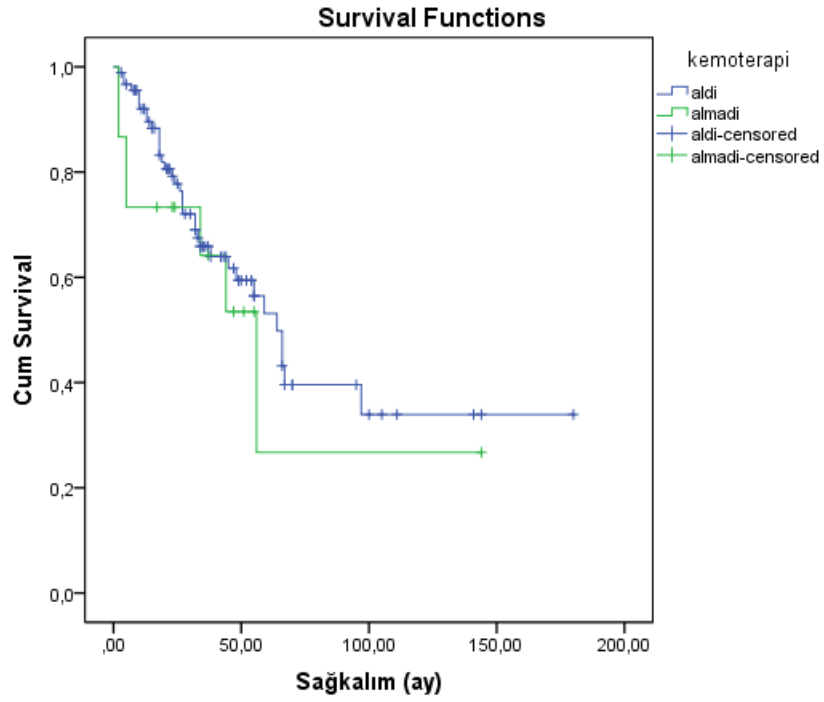
Tablo 21. Metastaz ile sağkalım grafiği



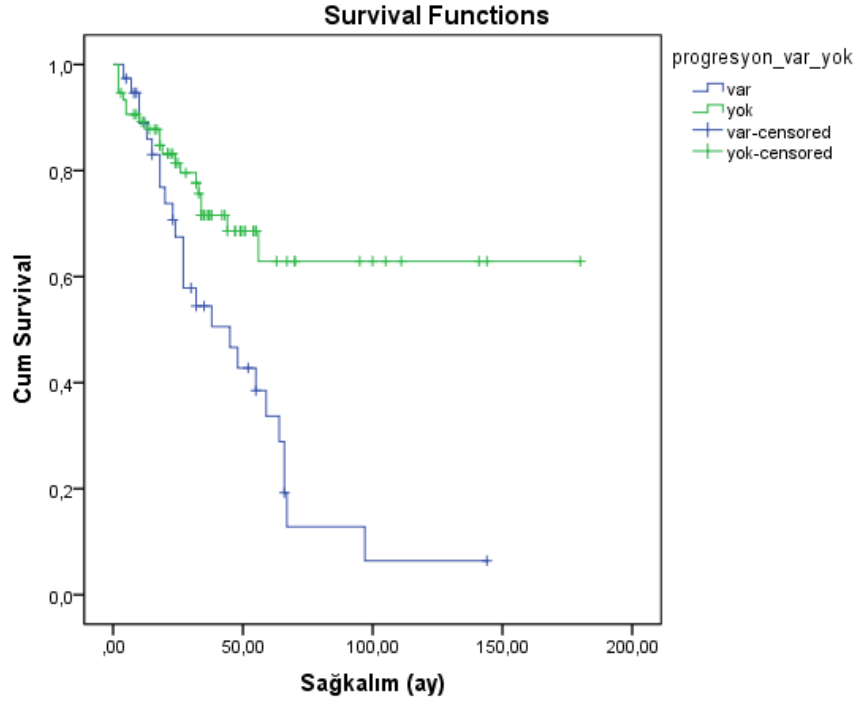
Tablo 22. FIGO evreleme ile sağkalım grafiği



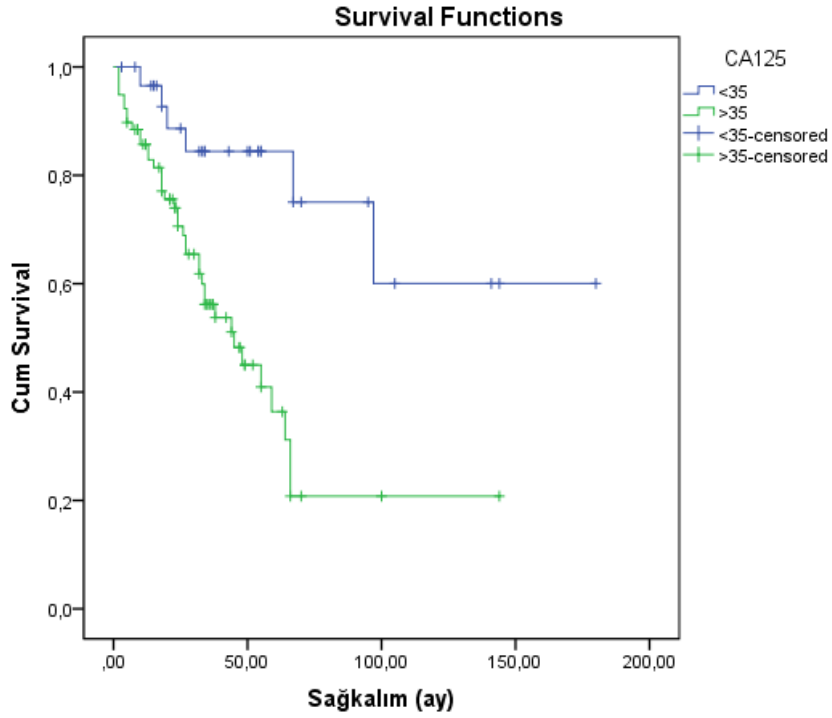
Tablo 23. Kemoterapi ile sağkalım grafiği



Tablo 24. Progresyon ile sağkalım grafiği



Tablo 25. CA-125 ile sağkalım grafiği



ARID1A negatif/zayıf pozitif/ güçlü pozitif olma düzeyleri arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$).

NOTCH1 boyanmada güçlü boyanma sayısı çok az (3 hasta) olduğu için orta ve güçlü boyanma ile birleştirilerek sağkalım analizi yapıldı. NOTCH1 negatif/düşük boyanma olanların ortalama sağkalımı 76.15 ± 8.71 ay, orta+güçlü boyanma ortalama sağkalımı 85.52 ± 16.19 aydır. NOTCH1 boyanma düzeyleri arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$).

PTEN negatif boyanma ortalama sağkalımı 73.53 ± 9.10 ay, zayıf pozitif boyanma ortalama sağkalımı 71.84 ± 8.41 ay, güçlü pozitif boyanma ortalama sağkalımı 83.98 ± 19.06 aydır. PTEN boyanma düzeyleri arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$).

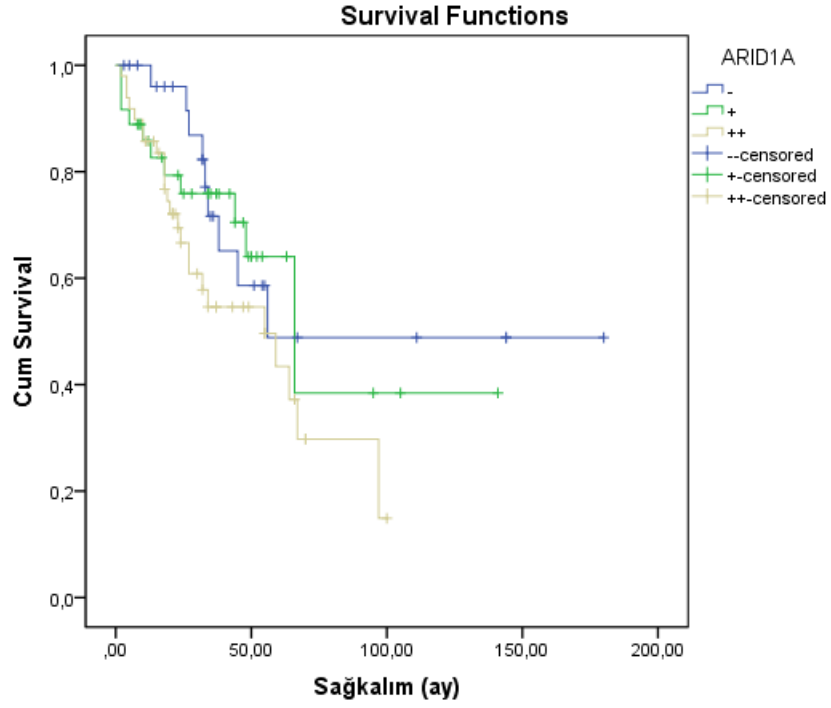
ER boyanma negatif olanlarla pozitif olanlar arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$). PR boyanma negatif olanlarla pozitif olanlar arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$). WT-1 boyanma negatif olanlarla pozitif olanlar arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$). PAX8 boyanma negatif olanlarla pozitif olanlar arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$). Cerbb2 boyanma negatif olanlarla pozitif olanlar arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$). P53 boyanma negatif olanlarla pozitif olanlar arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$). (Tablo-26)

Tablo 26. Boyanmalar ile sağkalım ilişkileri

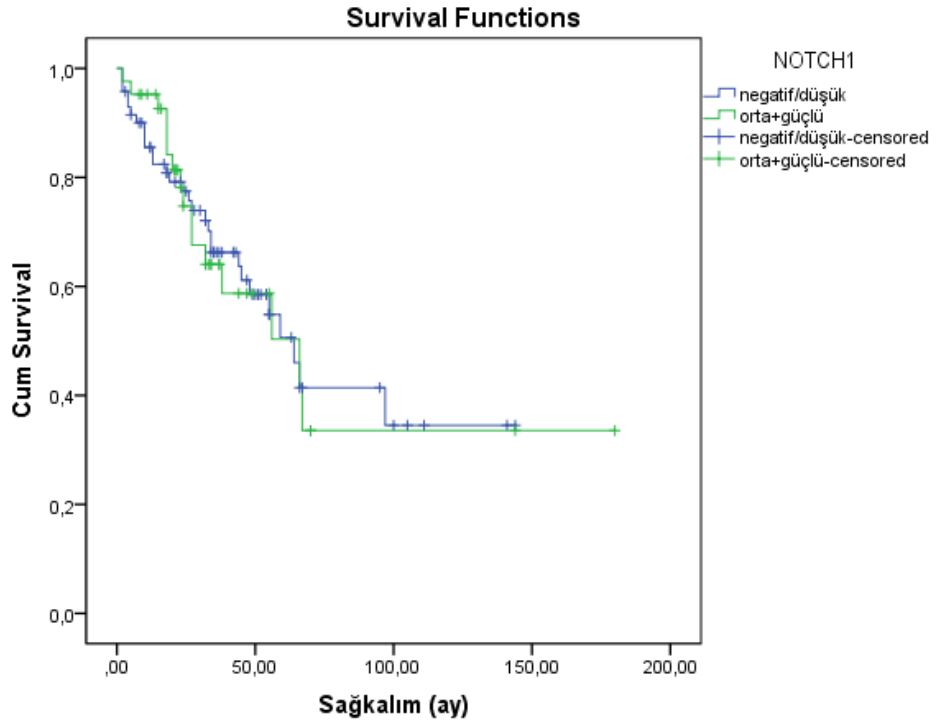
		n (exit us)	Ortalama sağkalım (ay±SE)	95% CI	Log Rang P
ARID1-A	Negatif	28/9	106.76±18.35	70.78 – 142.74	0.159
	Zayıf pozitif	36/12	79.01±13.48	52.58 – 105.45	
	Güçlü pozitif	49/24	52.90±6.12	40.91 – 64.90	
NOTCH1	Negatif/düşük	71/29	76.15±8.71	59.06 – 93.23	0.971
	Orta+ Güçlü	42/16	85.52±16.19	53.79 – 117.26	
PTEN	Negatif	50/21	73.53±9.10	55.68 – 91.38	0.501
	Normal dokudan zayıf	30/10	71.84±8.41	55.34 – 88.34	
	Normal /normal den fazla	33/14	83.98±19.06	46.62 – 121.34	
ER	Pozitif	83/32	90.90±11.63	68.10 – 113.71	0.657
	Negatif	16/9	54.17±8.90	36.72 – 71.63	
PR	Pozitif	62/21	73.59±11.36	51.31 – 95.87	0.402
	Negatif	34/17	75.85±14.97	46.51 – 105.19	
WT1	Pozitif	65/28	63.53±9.59	44.71 – 82.34	0.124
	Negatif	23/9	90.31±18.29	54.44 – 126.18	
PAX8	Pozitif	49/16	87.09±11.32	64.88 – 109.29	0.832
	Negatif	5/2	34.20±10.84	12.94 – 55.45	
Cerb2	Pozitif	24/13	57.23±8.47	40.63 – 73.83	0.614
	Negatif	42/13	83.26±13.57	56.65 – 109.87	
P53	Pozitif	69/26	89.48±12.09	65.78 – 113.18	0.568
	Negatif	18/3	47.17±4.16	39.02 – 55.33	
İHK-ca125	Pozitif	33/19	55.76±5.84	44.30 – 67.22	0.007
	Negatif	4/3	16.75±6.12	4.74 – 28.76	

Boyaların ayrı ayrı sağkalım grafikleri Tablo-27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36'da gösterilmiştir.

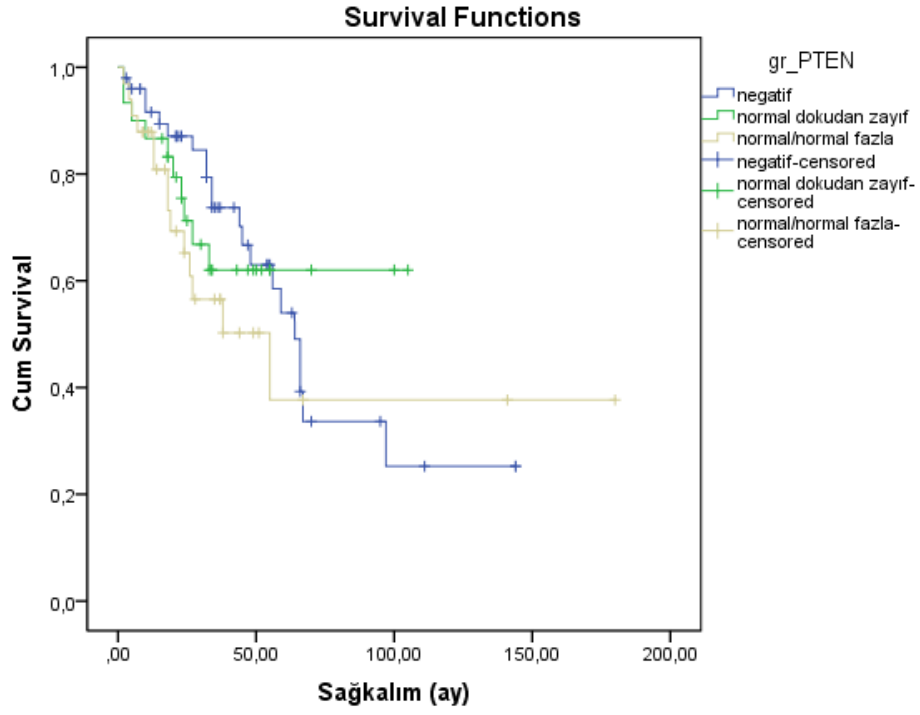
Tablo 27. ARID1A ile sağkalım grafiği



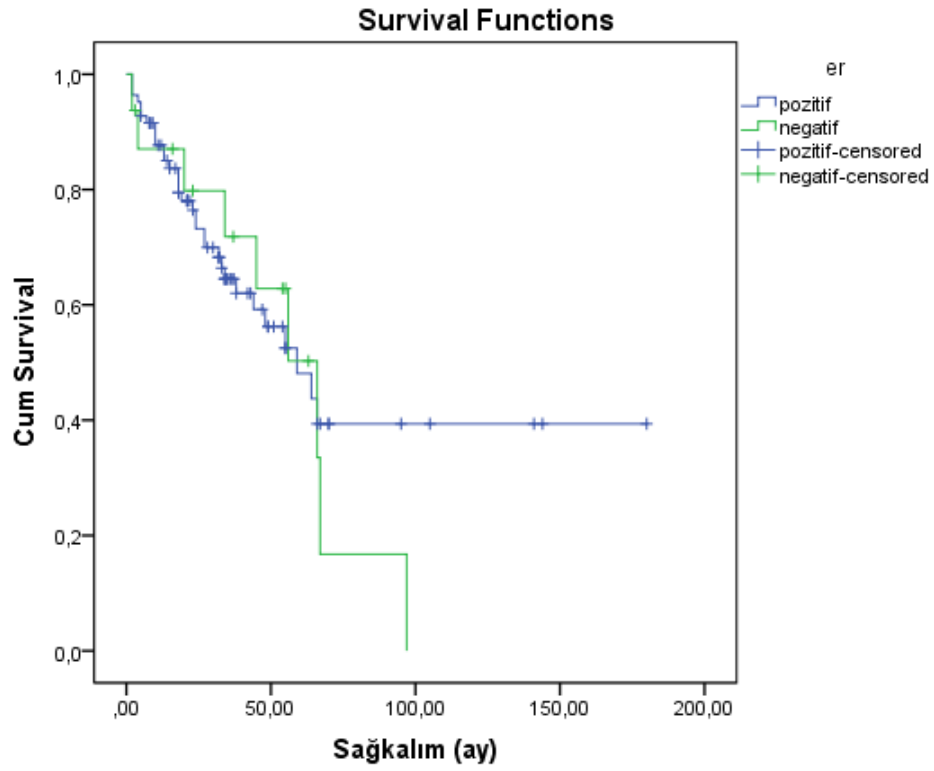
Tablo 28. NOTCH1 ile sağkalım grafiği



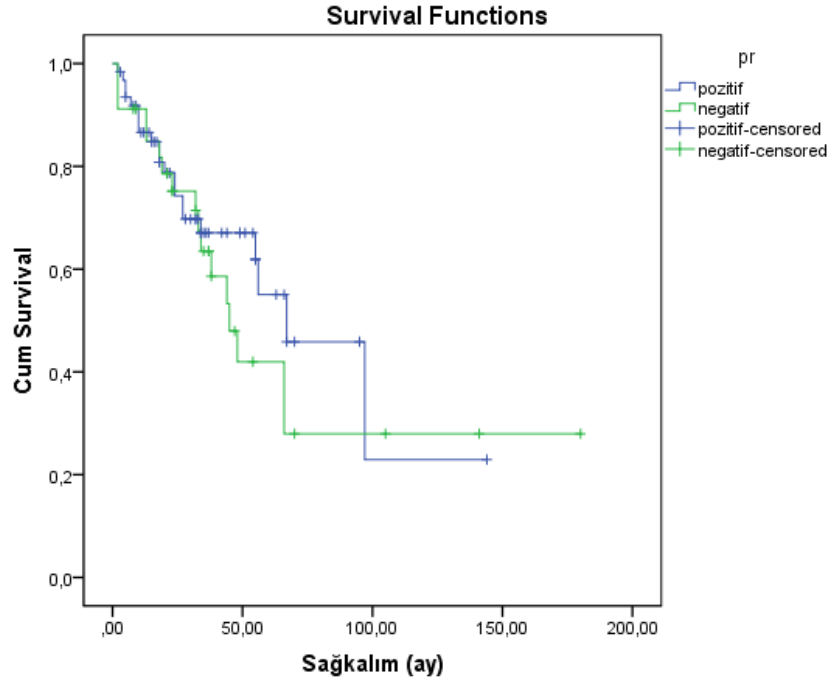
Tablo 29. PTEN ile sağkalım grafiği



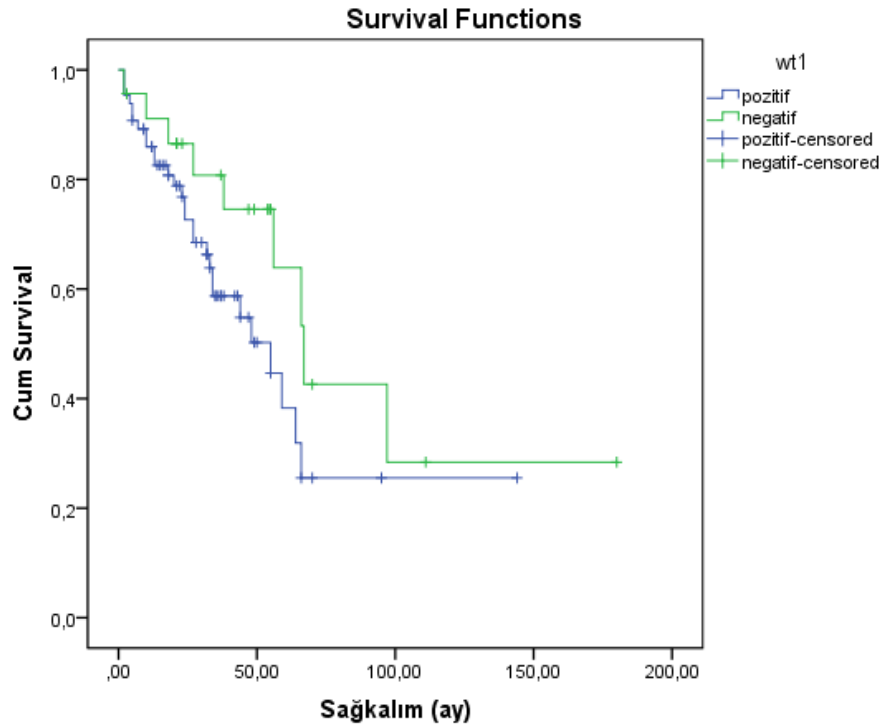
Tablo 30. ER ile sağkalım grafiği



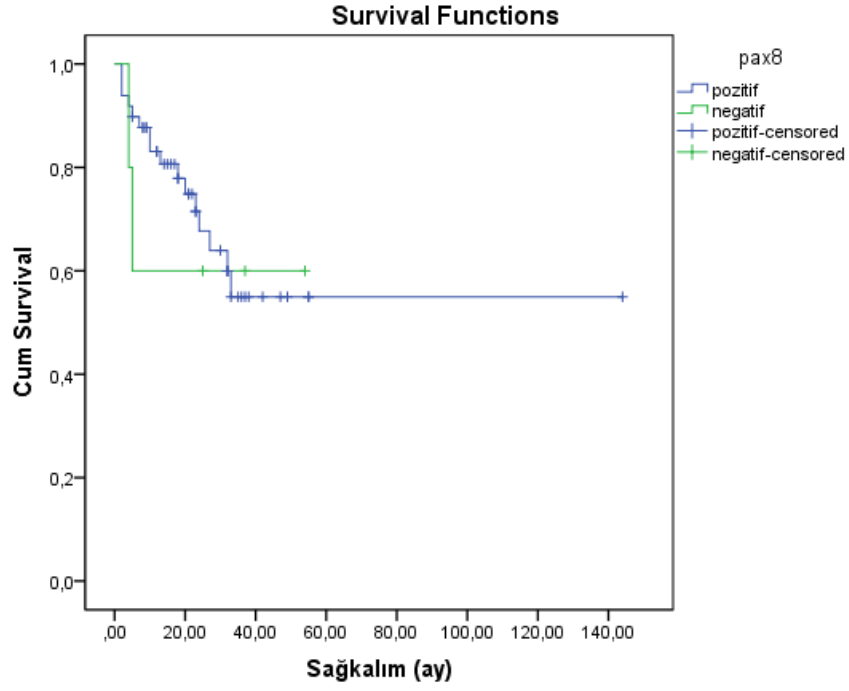
Tablo 31. PR ile sağkalım grafiği



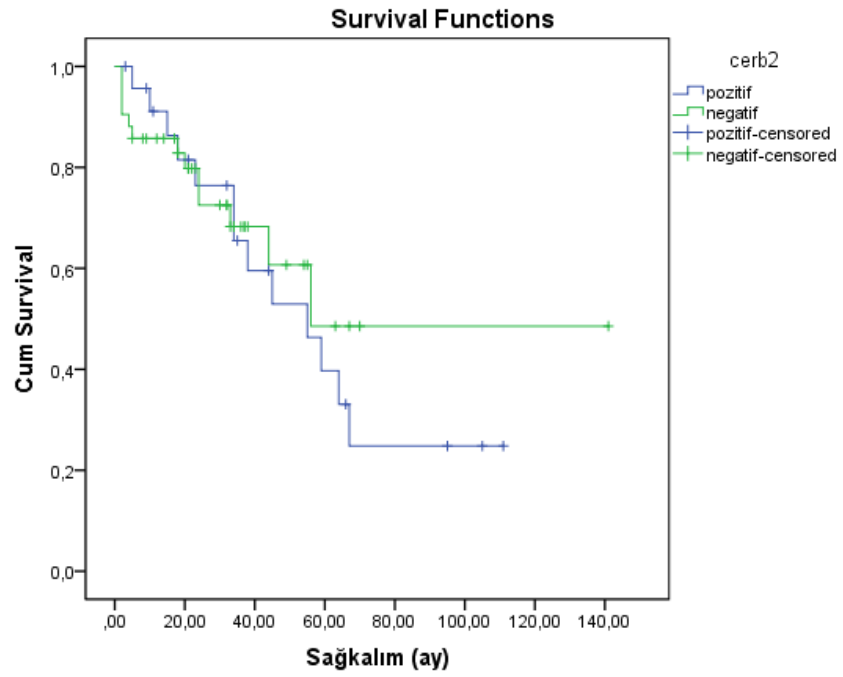
Tablo 32. WT-1 ile sağkalım grafiği



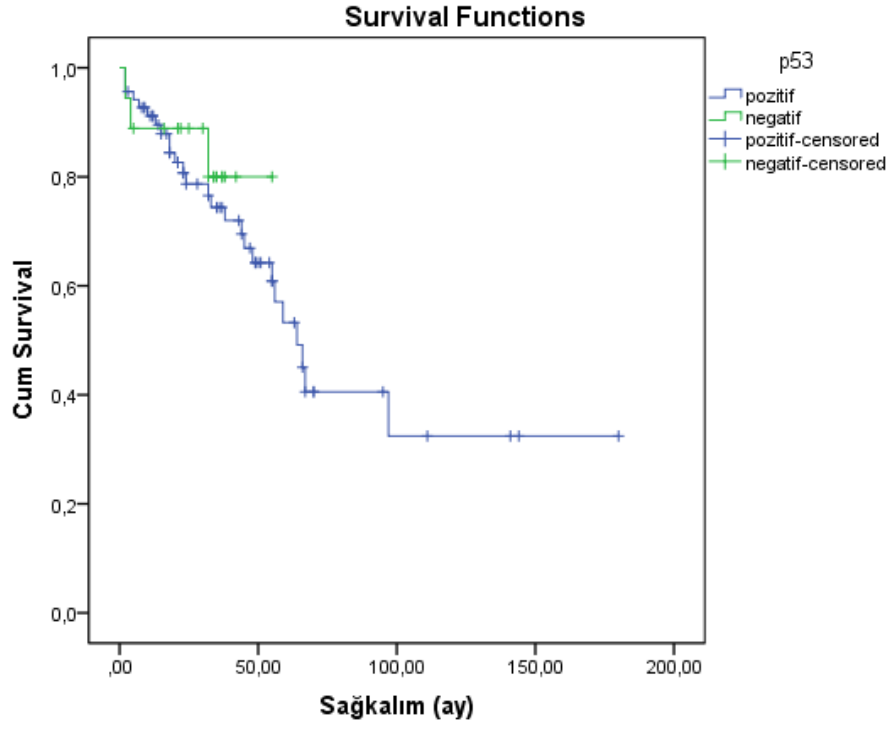
Tablo 33. PAX8 ile sağkalım grafiği



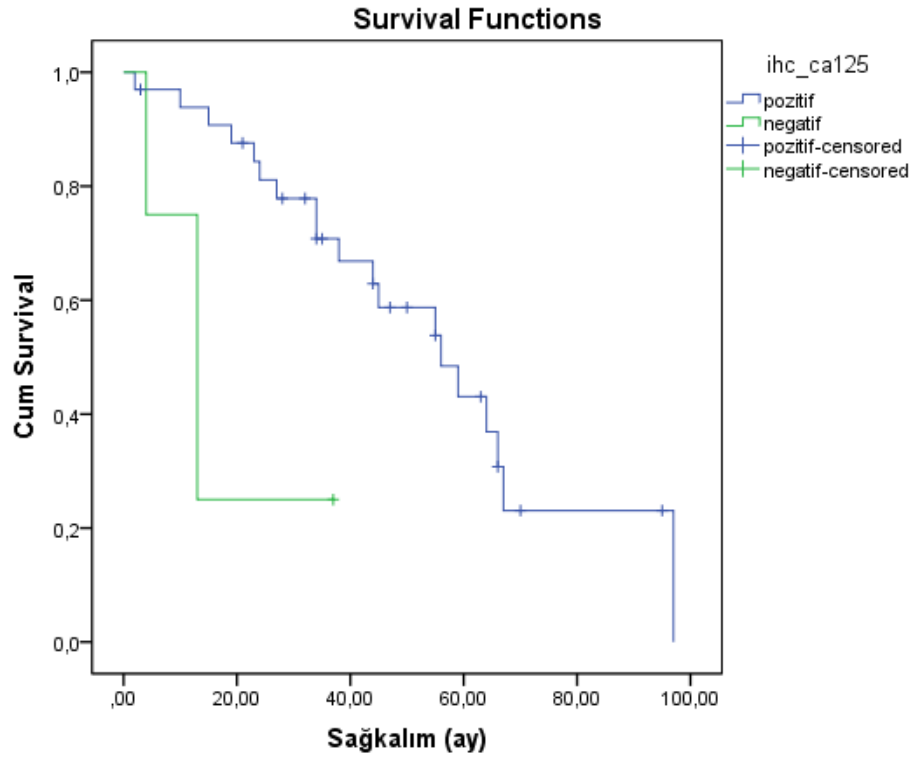
Tablo 34. Cerbb2 ile sağkalım grafiği



Tablo 35. P53 ile sağkalım grafiği



Tablo 36. İHK-ca125 ile sağkalım grafiği



Çalışmaya katılan toplam 113 olgudan 75 olguda progresyon görülmedi (%66.4). Olguların genel progresyonsuz sağkalım ortalaması 103.28 ± 10.16 ay olarak bulundu.

Tümör tipi berrak hücreli olan 5 hastadan 2 hastada, seröz karsinom olan 85 hastadan 36 hastada progresyon saptandı. Diğer tümör tiplerinde progresyon saptanmadı. Bu nedenle karşılaştırma yapılmadı.

Moleküler subtipi Tip1 olan olgularla subtipi Tip2 olan olguların progresyonsuz sağkalım süreleri arasında fark saptandı ($p < 0.01$). Subtipi Tip1 olan hastaların ortalama progresyonsuz sağkalımı 131.14 ± 7.05 ay, Tip2 olanların ortalama progresyonsuz sağkalımı 80.80 ± 11.61 aydı. Moleküler subtipi Tip2 olan olgularda progresyonsuz sağkalım daha kısa bulundu.

Lenfovasküler invazyon olan olgularla olmayan olguların progresyonsuz sağkalım süreleri arasında fark saptandı ($p < 0.05$). Lenfovasküler invazyon olan olgularda progresyonsuz sağkalım daha kısa bulundu.

Metastaz olan olgularla olmayan olguların progresyonsuz sağkalım süreleri arasında fark saptandı ($p < 0.001$). Progresyon görülen 38 olgunun 37'sinde metastaz görüldü. Metastaz olan vakaların ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 64.51 ± 9.18 ay, metastaz olmayan olguların progresyonsuz sağkalım süreleri 140.78 ± 13.98 aydı. Yani metastaz olan olgularda progresyonsuz sağkalım daha kısa bulundu.

Yaş grup, tümör lokalizasyon, durumu, batın sıvısı malign/benign olma, kapsül invazyonu, FIGO evreleri ile progresyonsuz sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p > 0.05$). CA-125 değeri 35'ten küçük olma/büyük olma arasında progresyonsuz sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo-37).

Tablo 37. Hasta özellikleri ile Progresyonsuz sağkalım ilişkileri

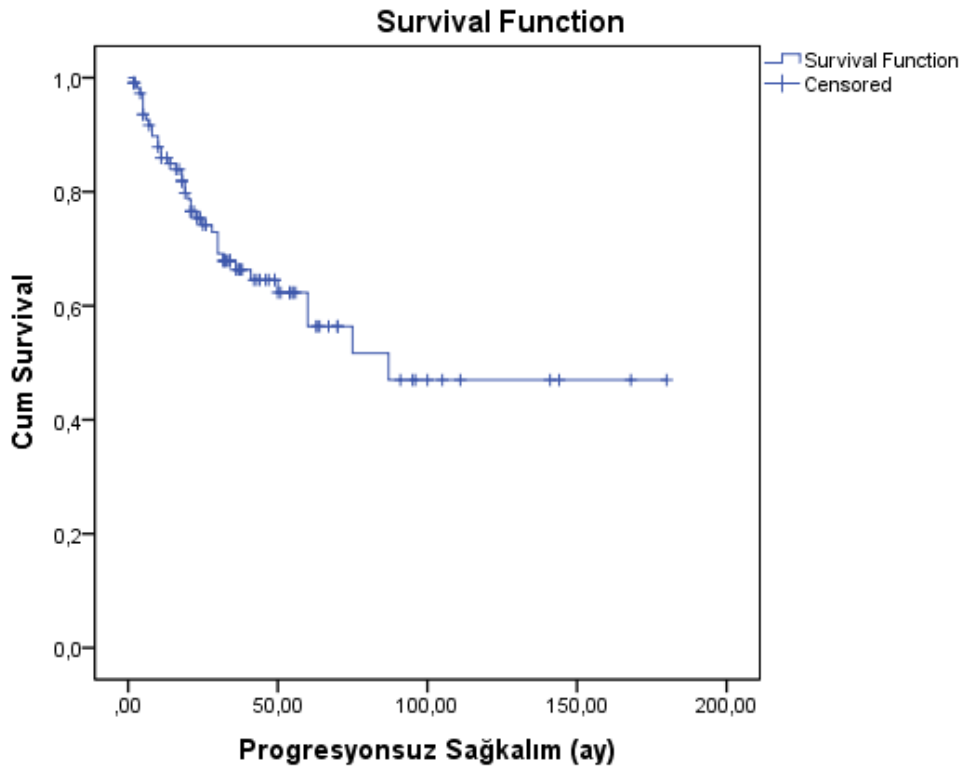
		n (prog resyo n yon)	Ortalama Progresyons uz sağkalım (ay±SE)	95% CI	Log Rang P
Genel		113/38	103.28±10.16	83.35 – 123.21	
Yaş	≤50	31/10	110.79±16.61	78.22 – 143.35	0.326
	>50	82/28	69.78±6.18	57.66 – 81.90	
Lokalizasyon	Sağ	34/9	107.17±10.48	86.63 – 127.71	0.570
	Sol	31/12	93.48±15.96	62.19 – 124.78	
	Bilateral	45/17	97.23±14.19	69.40 – 125.06	
Tümör tipi	Berrak	5/2	-		-
	Borderline Seröz	12/0	-		
	Endometrioid	6/0	-		
	Müsinöz	5/0	-		
	Seröz karsinom	85/36	79.50±12.04	55.90 – 103.10	
Moleküler subtip	Tip 1	33/3	131.14±7.05	117.31 – 144.97	0.001
	Tip 2	80/35	80.80±11.61	58.04 – 103.56	
Batın sıvısı	Malign	46/15	70.44±8.34	54.08 – 86.80	0.629
	Benign	41/12	117.43±12.13	93.65 – 141.21	
Lenfovasküler invazyon	Var	21/9	72.26±17.07	38.80 – 105.73	0.028
	Yok	49/9	88.19±6.65	75.15 – 101.22	
Kapsül invazyon	Var	57/21	85.79±9.19	67.78 – 103.81	0.162
	Yok	37/7	132.50±12.05	108.86 – 156.13	
Metastaz	Var	37/31	64.51±9.18	46.51 – 82.51	<0.001
	Yok	44/7	140.78±13.9	113.38 –	

			8	168.18	
FIGO evre	Erken	57/16	122.70±12.52	98.14 – 147.26	0.074
	Geç	54/21	76.34±13.89	49.10 – 103.58	
Kemoterapi	Aldı	91/38	91.68±10.66	70.79 – 112.58	
	Almadı	15/0	-	-	
CA125	≤35	31/9	120.78±16.48	88.46 – 153.10	0.103
	>35	78/29	58.88±5.52	48.05 – 69.71	

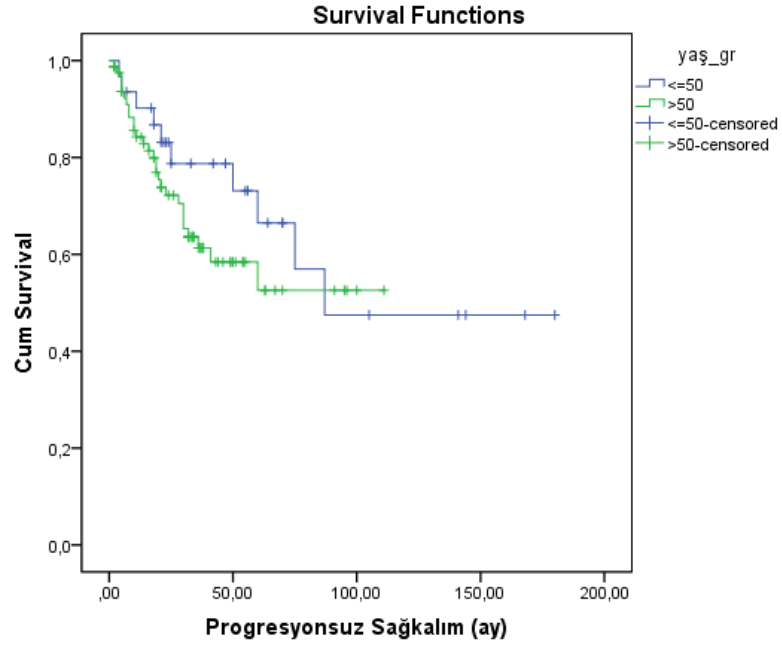
CI:Confidence Interval

Verilerin grafikleri Tablo-38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49'da gösterilmiştir.

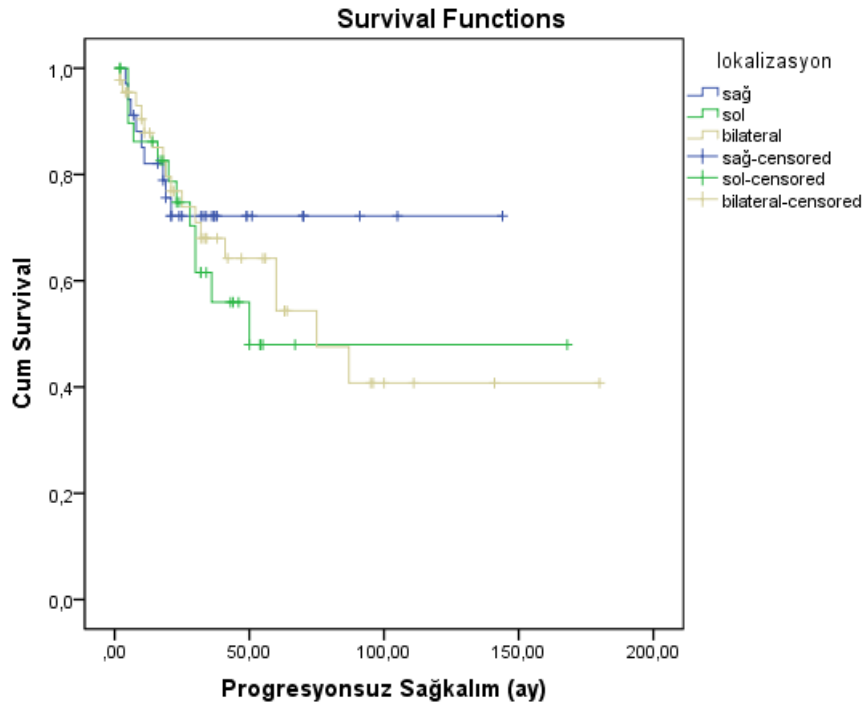
Tablo 38. Genel Progresyonsuz sağkalım



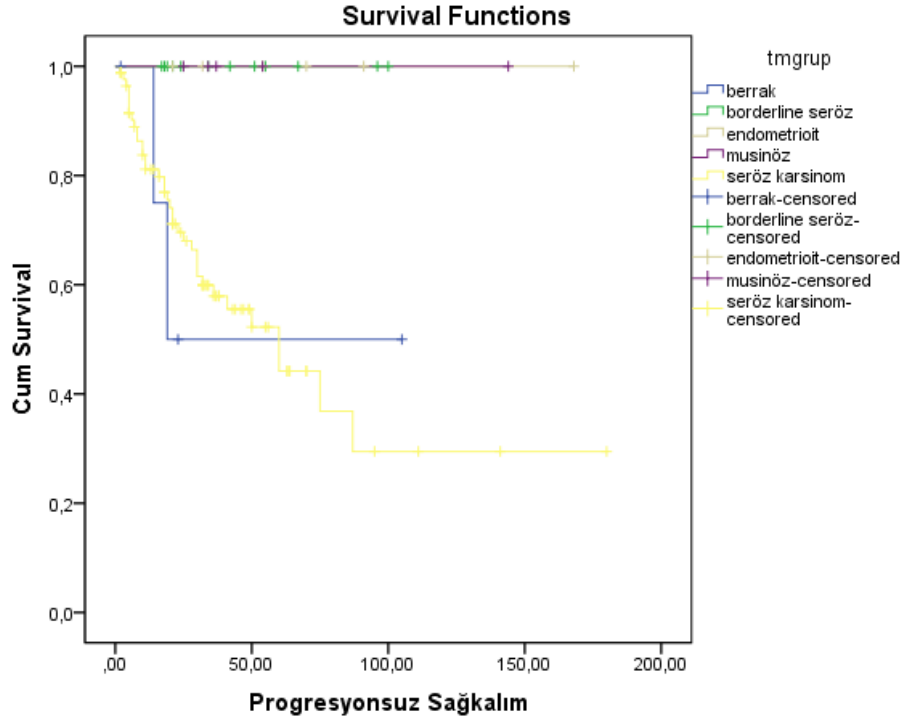
Tablo 39. Yaş gruplarında Progresyonsuz sağkalım grafiği



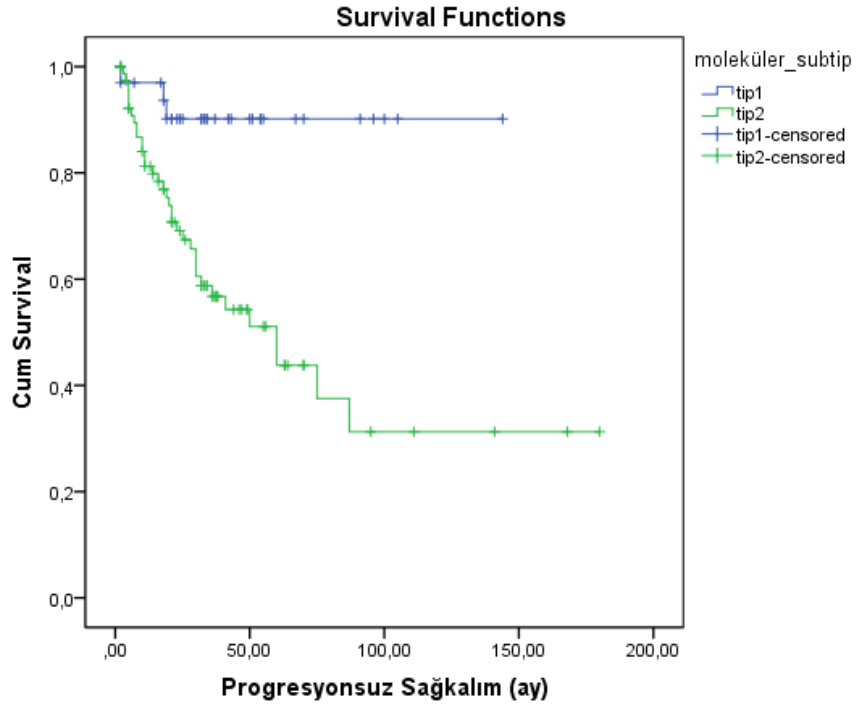
Tablo 40. Lokalizasyon ile Progresyonsuz sağkalım grafiği



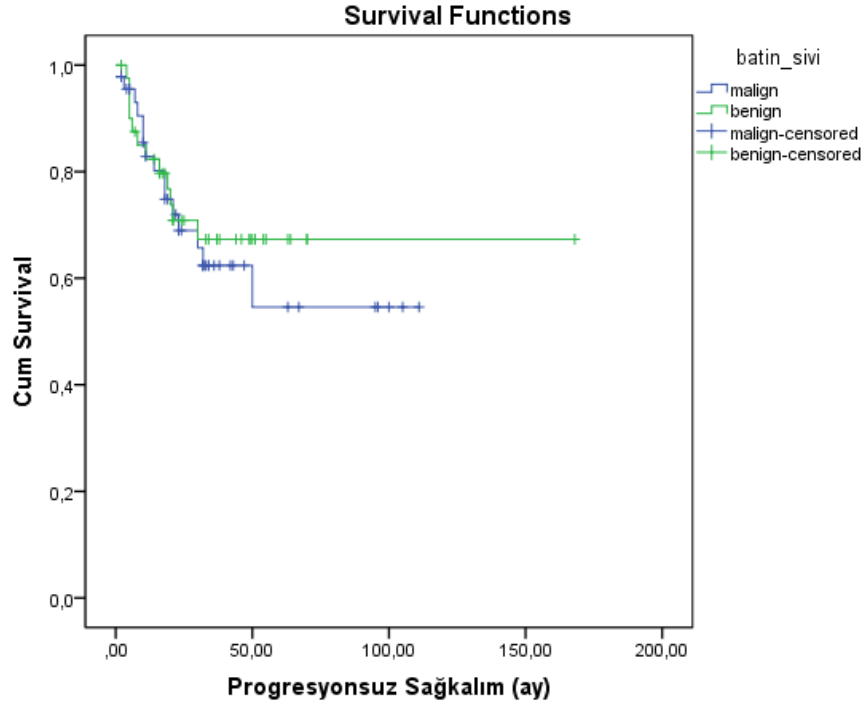
Tablo 41. Tümör tipi ile Progresyonsuz sağkalım grafiği



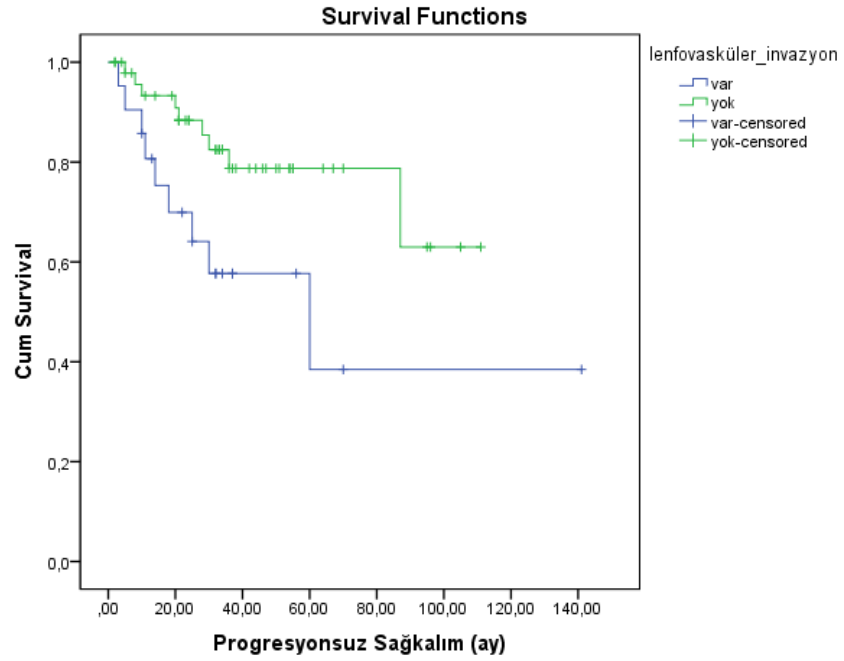
Tablo 42. Moleküler subtıp ile Progresyonsuz sağkalım grafiği



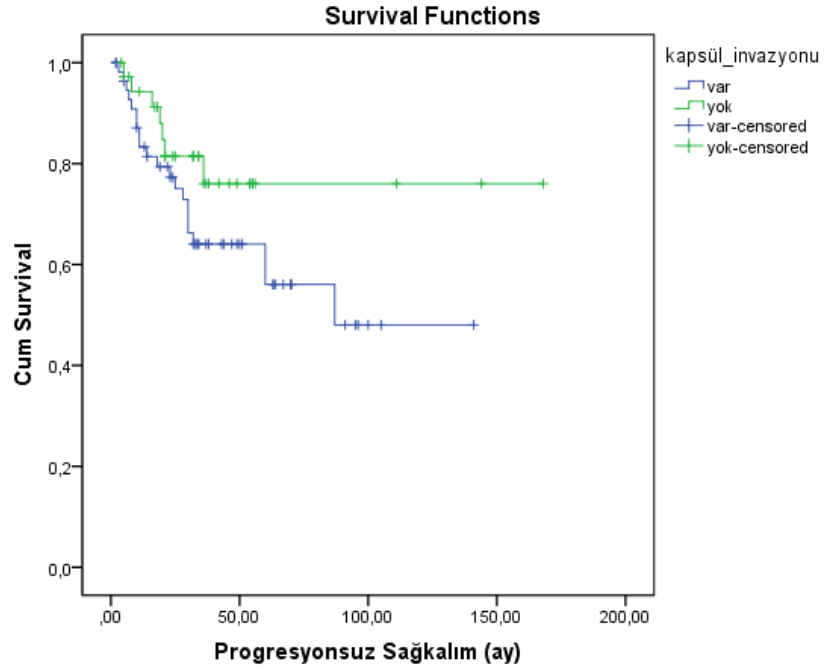
Tablo 43. Batın sıvısı malign/benign olma - Progresyonsuz sağkalım grafiği



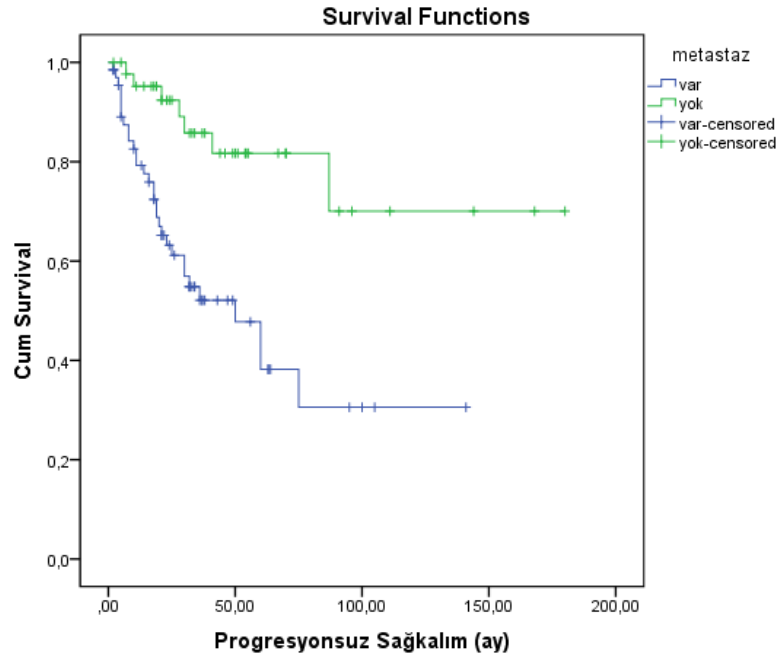
Tablo 44. Lenfovasküler invazyon - Progresyonsuz sağkalım grafiği



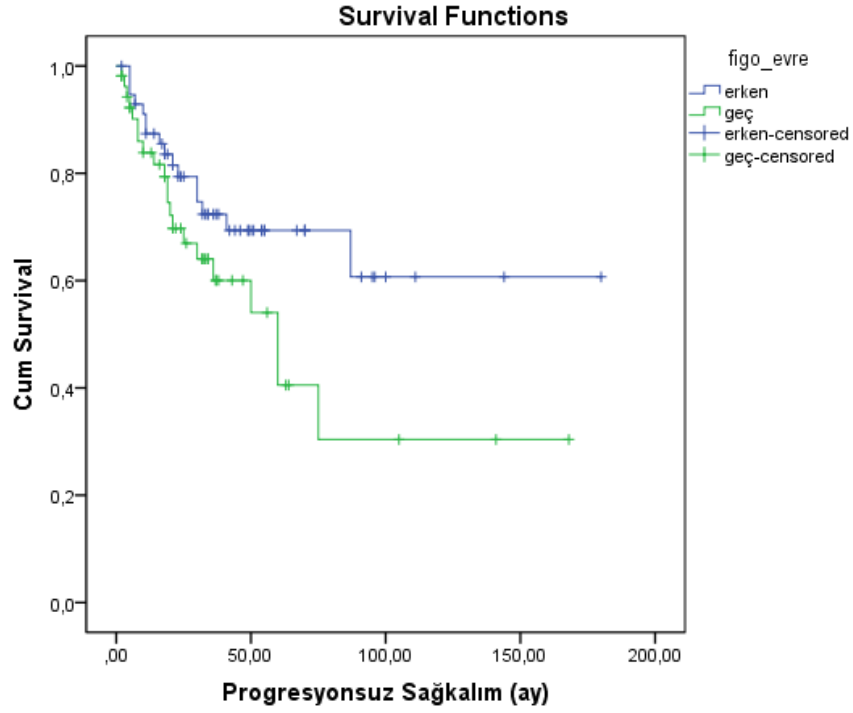
Tablo 45. Kapsül invazyon - Progresyonsuz sağkalım grafiği



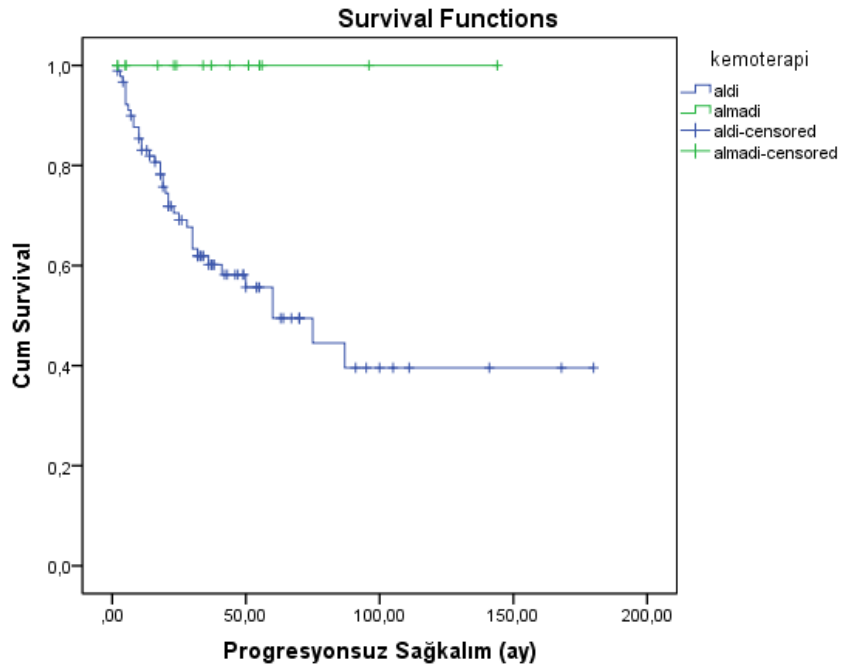
Tablo 46. Metastaz ile Progresyonsuz sağkalım grafiği



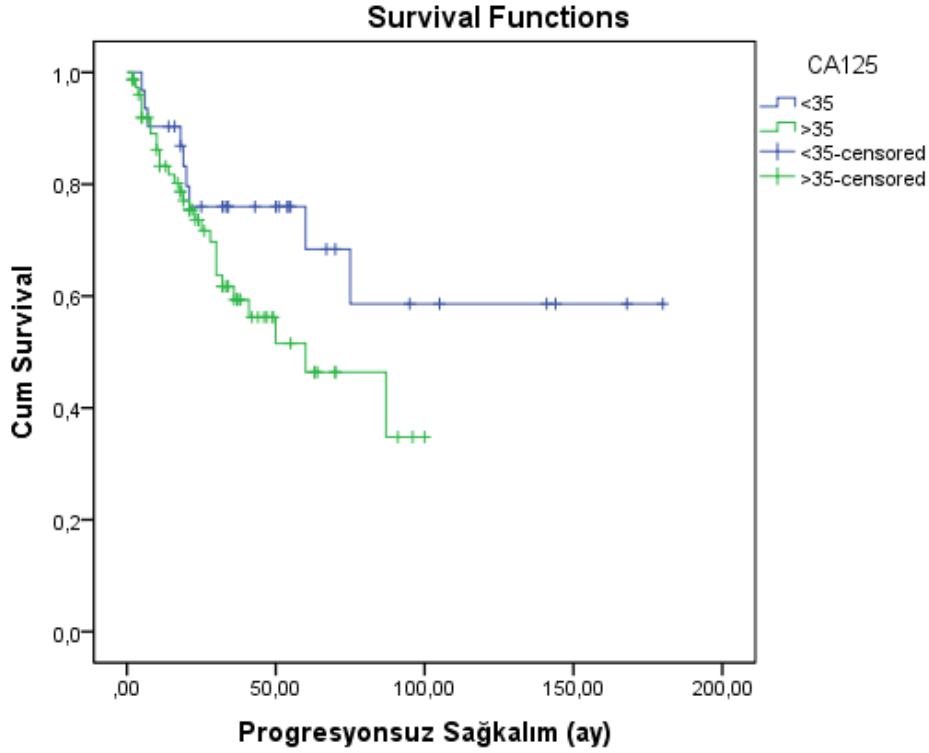
Tablo 47. FIGO evreleme ile Progresyonsuz sağkalım grafiği



Tablo 48. Kemoterapi ile Progresyonsuz sağkalım grafiği



Tablo 49. CA-125 ile Progresyonsuz sağkalım grafiği



ARID1A negatif/zayıf pozitif/güçlü pozitif boyanma arasında progresyonsuz sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$). NOTCH1 boyanma düzeyleri arasında progresyonsuz sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$). PTEN boyanma düzeyleri arasında progresyonsuz sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$).

ER boyanma negatif olanlarla pozitif olanlar arasında progresyonsuz sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$). PR boyanma negatif olanlarla pozitif olanlar arasında progresyonsuz sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$). WT-1 boyanma negatif olanlarla pozitif olanlar arasında progresyonsuz sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$). PAX8 boyanma negatif olanlarla pozitif olanlar arasında progresyonsuz sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$). Cerbb2 boyanma negatif olanlarla pozitif olanlar arasında progresyonsuz sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$). P53 boyanma negatif olanlarla pozitif olanlar arasında progresyonsuz sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$).

İHK-ca125 boyanma negatif olanlarla pozitif olanlar arasında progresyonsuz sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo-50).

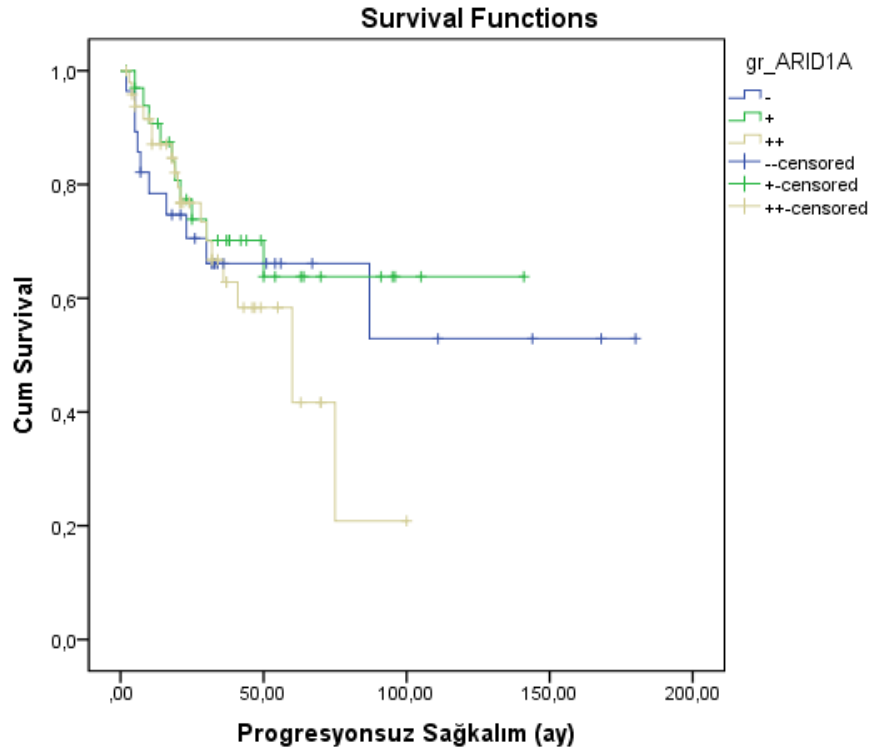
Tablo 50. Boyanmalar ile Progresyonsuz sağkalım ilişkileri

		n (progresyon)	Ortalama Progresyonsuz sağkalım (ay±SE)	95% CI	Log Rang p
ARID1-A	Negatif	28/10	110.85±17.65	76.24 – 145.46	
	Zayıf pozitif	36/10	98.24±11.15	76.37 – 120.11	
	Güçlü pozitif	19/18	55.65±6.72	42.46 – 68.84	
NOTCH1	Negatif/düşük	71/23	100.19±11.28	78.08 – 122.30	0.519
	Orta+ Güçlü	42/15	99.47±17.93	64.31 – 134.62	
PTEN	Negatif	50/20	84.26±13.03	58.71 – 109.80	0.689
	Normal dokudan zayıf	30/8	75.53±5.55	58.76 – 92.29	
	Normal /normal den fazla	33/10	121.51±15.31	91.50 – 151.52	
ER	Pozitif	83/28	100.01±13.40	73.73 – 126.29	0.526
	Negatif	16/7	82.75±23.03	37.59 – 127.90	
PR	Pozitif	62/20	94.37±14.08	66.76 – 121.98	0.781
	Negatif	34/12	111.62±15.28	81.66 – 141.57	
WT1	Pozitif	65/24	58.07±5.57	47.15 – 68.99	0.216
	Negatif	23/7	115.16±19.84	76.27 – 154.05	
PAX8	Pozitif	49/19	53.43±6.13	41.33 – 65.35	0.535
	Negatif	5/1	44.00±8.94	26.46 – 61.53	
Cerb2	Pozitif	24/10	91.64±17.11	58.10 – 125.18	0.322
	Negatif	42/9	105.21±10.26	85.09 – 125.32	

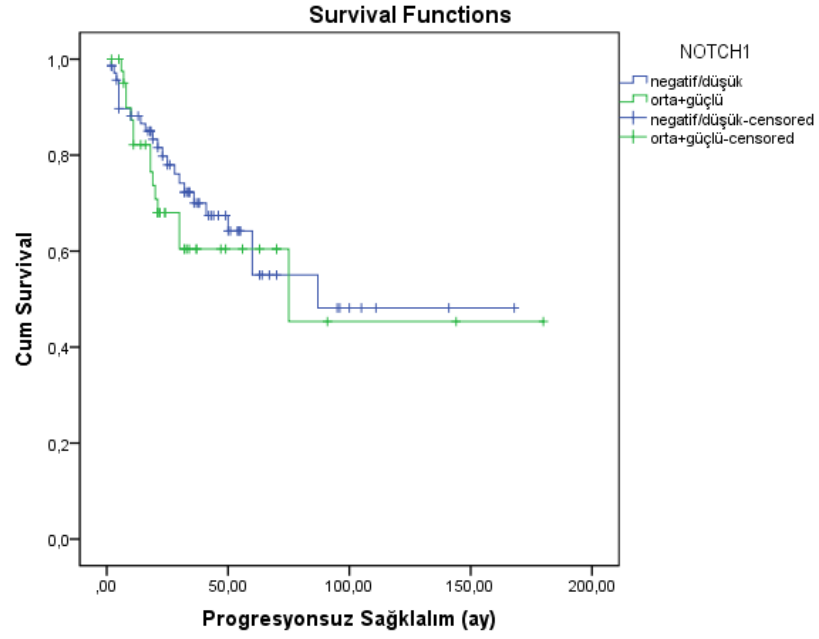
P53	Pozitif	69/22	107.14±12.71	82.21 – 132.07	0.722
	Negatif	18/4	49.97±5.60	38.99 – 60.95	
İHK-ca125	Pozitif	33/14	94.49±14.15	66.75 – 122.22	0.151
	Negatif	4/2	20.00±8.50	3.32 – 36.67	

Verilerin grafikleri Tablo-51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60'da gösterilmiştir.

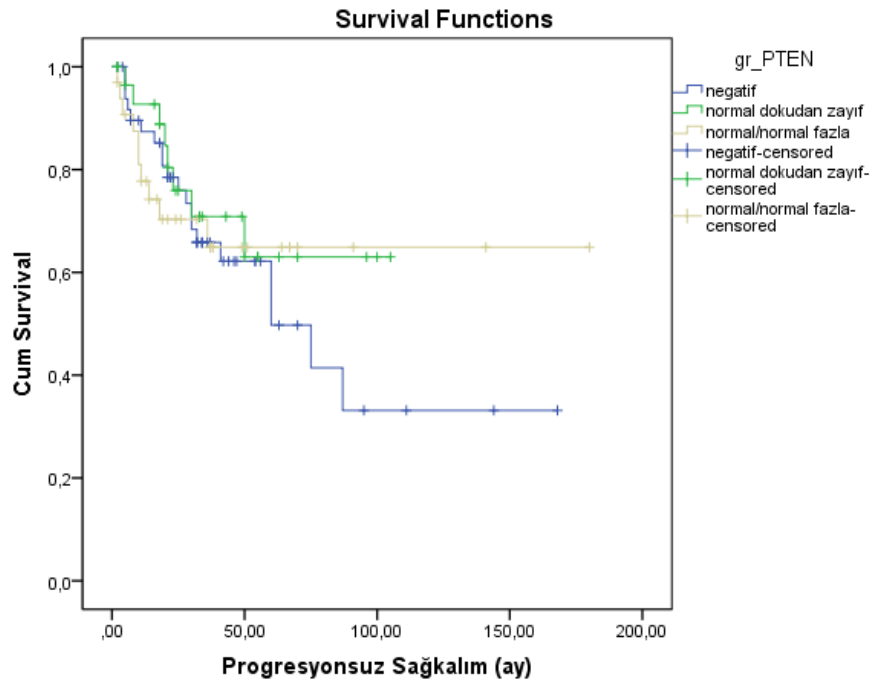
Tablo 51. ARID1A ile Progresyonsuz sağkalım grafiği



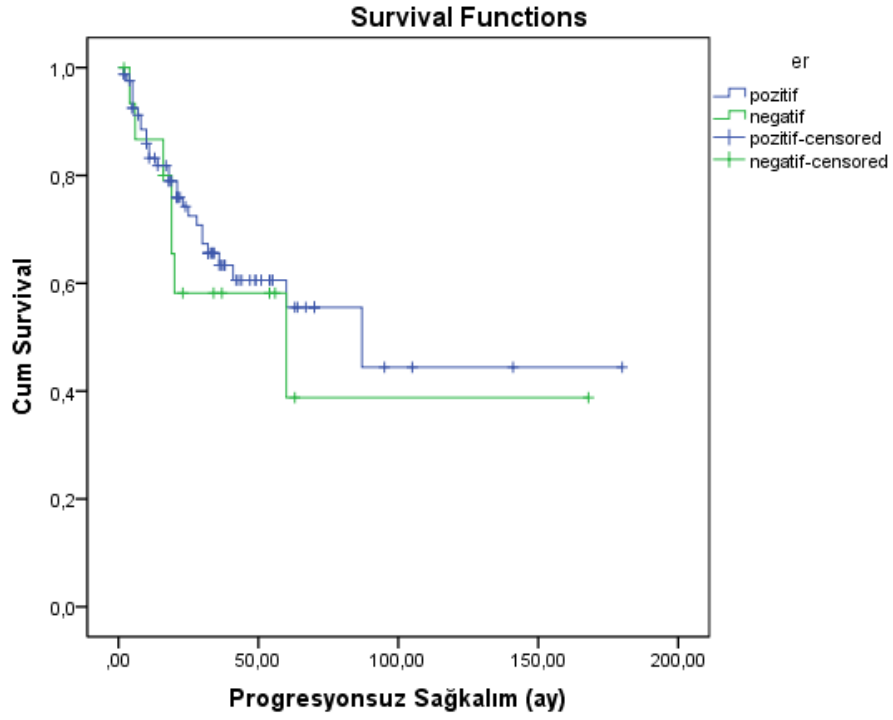
Tablo 52. NOTCH1 ile Progresyonsuz sağkalım grafiği



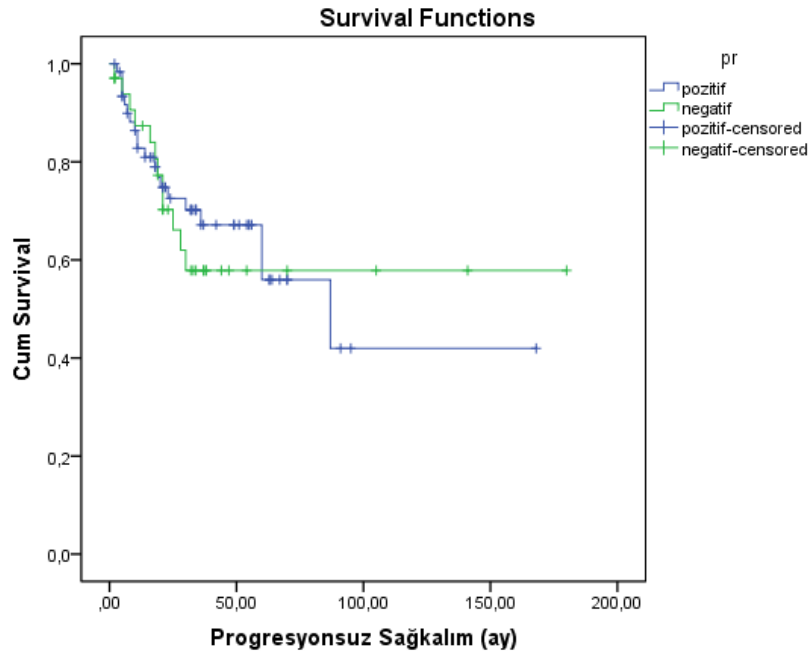
Tablo 53. PTEN ile Progresyonsuz sağkalım grafiği



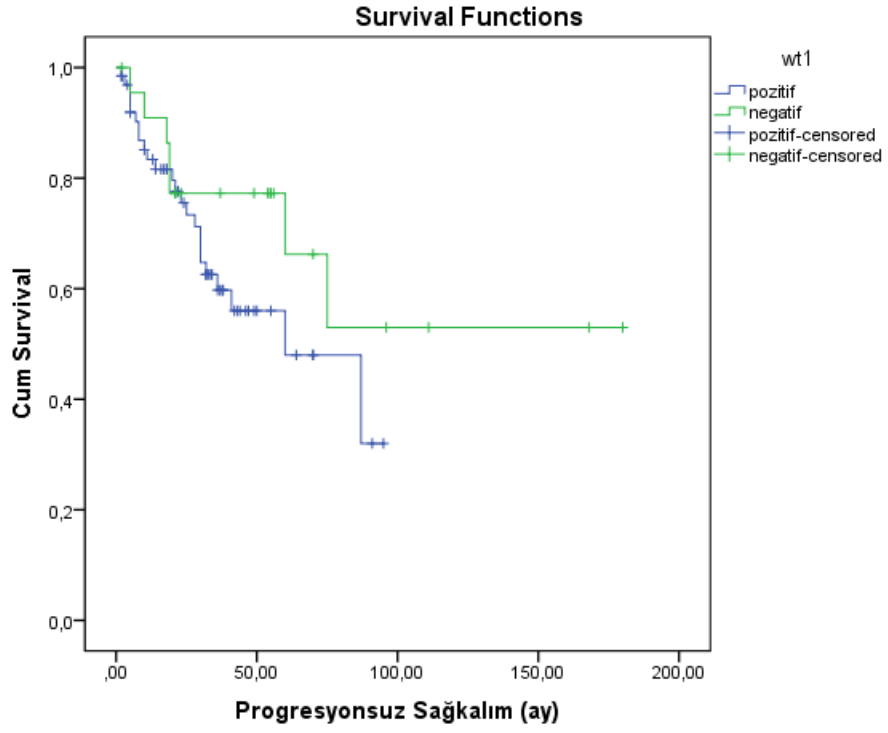
Tablo 54. ER ile Progresyonsuz sağkalım grafiği



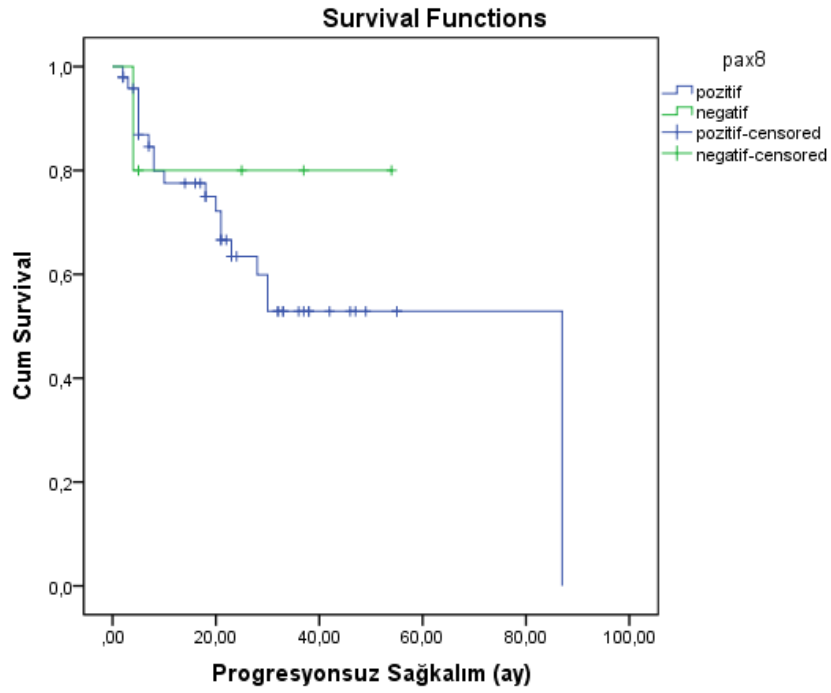
Tablo 55. PR ile Progresyonsuz sağkalım grafiği



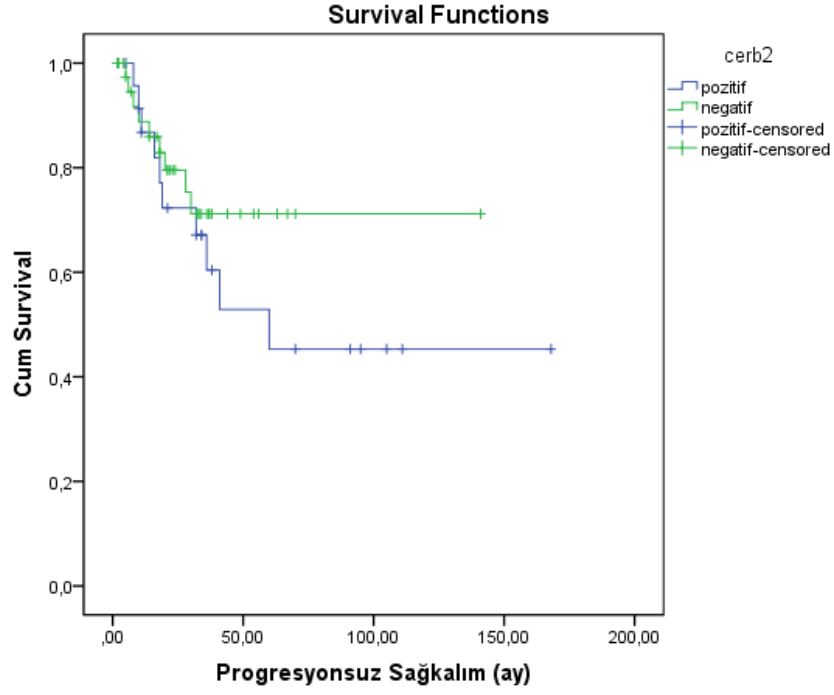
Tablo 56. WT-1 ile Progresyonsuz sağkalım grafiği



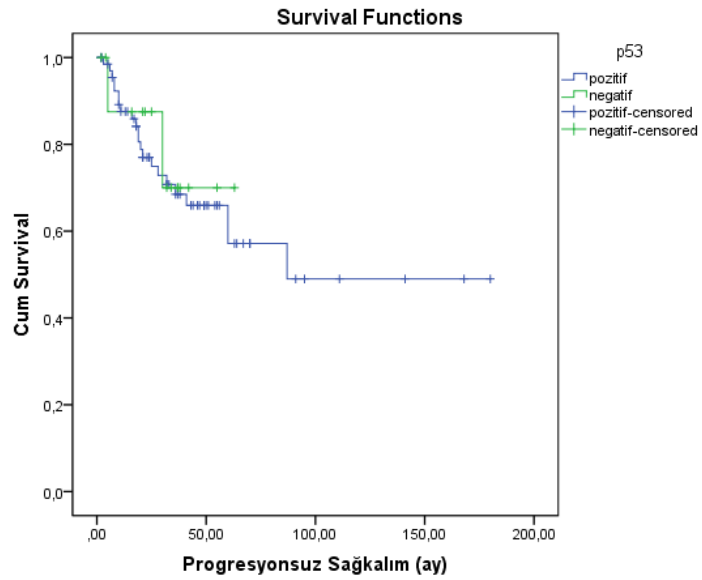
Tablo 57. PAX8 ile Progresyonsuz sağkalım grafiği



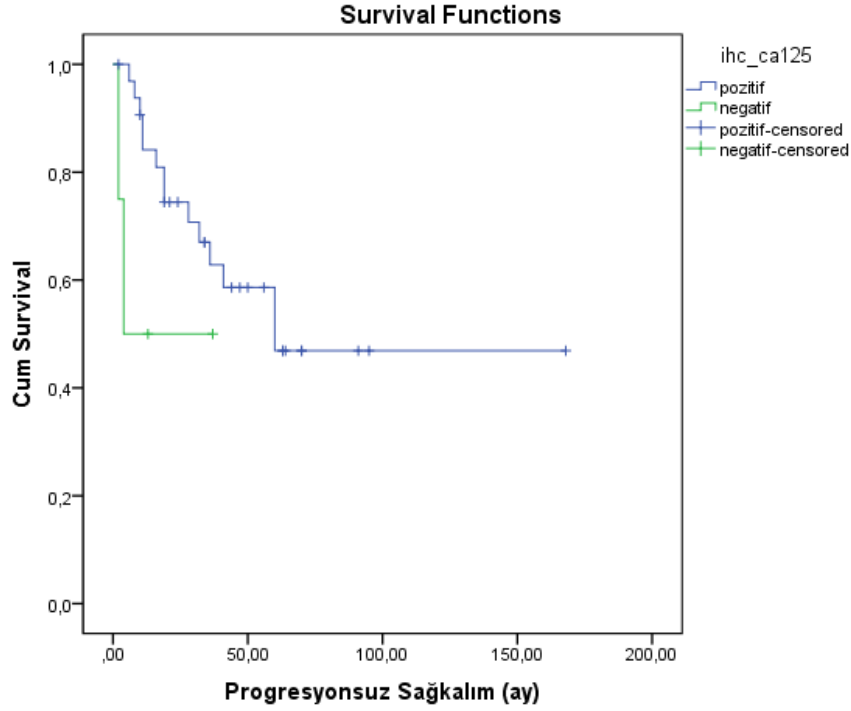
Tablo 58. Cerbb2 ile Progresyonsuz sağkalım grafiği



Tablo 59. P53 ile Progresyonsuz sağkalım grafiği



Tablo 60. İHK-ca125 ile Progresyonsuz sağkalım grafiği



ARID1A boyanma negatif, zayıf pozitif ve güçlü pozitif olanlarla tümör tipleri arasında fark saptandı ($p<0.05$), ARID1A zayıf pozitif (+) – ARID1A güçlü pozitif (++) ($p=0.003$) ($p<0.01$) fark saptandı, ARID1A zayıf pozitif (+) olanlarda seröz karsinom oranı ARID1A güçlü pozitif (++) olanlara göre daha düşük bulundu.

ARID1A boyanma negatif, zayıf pozitif ve güçlü pozitif olanların moleküler subtipleri arasında fark saptandı ($p<0.05$), ARID1A zayıf pozitif (+) – ARID1A güçlü pozitif (++) ($p=0.009$) ($p<0.01$) fark saptandı, ARID1A zayıf pozitif (+) olanlarda Tip2 oranı ARID1A (++) olanlara göre daha fazla bulundu.

ARID1A boyanma negatif, zayıf pozitif ve güçlü pozitif olanların yaşları, tümör çapları, yaş grupları, tümör lokalizasyonları, batın sıvılarının malign/benign olma, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu, metastaz, FIGO evreleme ve progrese olma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo-61).

Tablo 61. ARID1A negatif, zayıf pozitif ve güçlü pozitif olanlar arasında karşılaştırmalar

	ARID1A Negatif Ort±SS Medyan (IQR)		ARID1A zayıf pozitif Ort±SS Medyan (IQR)		ARID1A güçlü pozitif Ort±SS Medyan (IQR)		p
Yaş	55.14±10.95		56.97±13.03		57.29±10.69		0.722**
Tümör çapı	7.5 (3.5-11.5)		8 (4-11.2)		5.75 (3.7-7.8)		0.104***
	n	%	n	%	n	%	
Yaş grup							
≤50	8	28.6	12	33.3	11	22.4	0.533*
>50	20	71.4	24	66.7	38	77.6	
Lokalizasyon							
Sağ	9	33.3	12	33.3	13	27.7	0.553*
Sol	10	37	10	27.8	11	23.4	
Bilateral	8	29.6	14	38.9	23	48.9	
Tümör tipi							
Berrak	0	0	5	13.9	0	0	0.013*
Borderline	2	7.1	4	11.1	6	12.2	
Seröz							
Endometrioid	2	7.1	2	5.6	2	4.1	
Müsinöz	1	3.6	4	11.1	0	0	
Seröz karsinom	23	82.2	21	53.8	41	83.7	
Moleküler subtip							
Tip 1	8	28.6	16	44.4	9	18.4	0.035*
Tip 2	20	71.4	20	55.6	40	81.6	
Batın sıvısı							
Malign	12	54.5	14	50	20	54.1	0.933*
Benign	10	45.5	14	50	17	45.9	
Lenfovasküler invazyon							
Var	5	29.4	5	22.7	11	35.5	0.606*
Yok	12	70.6	17	77.3	20	64.5	
Kapsül invazyon							
Var	11	47.8	19	63.3	27	65.9	0.343*
Yok	12	52.2	11	36.7	14	34.1	
Metastaz							
Var	16	57.1	19	55.9	32	65.3	0.635
Yok	12	42.9	15	44.1	17	34.7	
FIGO evre							
Erken	16	57.1	19	54.3	22	45.8	0.582
Geç	12	42.9	16	45.7	26	54.2	
Progresyon							
Var	10	35.7	10	27.8	18	36.7	0.664
Yok	18	64.3	26	72.2	31	63.3	

* Chi-Square/Fisher's Exact test

**Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

***Kruskal Wallis Varyans Analizi

NOTCH1 boyanma negatif/düşük ve orta/güçlü olanların lokalizasyonları arasında fark saptandı ($p<0.05$). NOTCH1 boyanma negatif/düşük olanlarda lokalizasyonun sağ olma oranı daha fazla, sol olma oranı daha düşüktü.

NOTCH1 boyanma negatif/düşük ve orta/güçlü olanların yaşları, tümör çapları, yaş grupları, tümör tipleri, moleküler subtipleri, batın sıvılarının malign/benign olma, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyon, metastaz, FIGO evreleme ve progrese olma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo-62).

Tablo 62. NOTCH1 boyanma negatif/düşük ve orta/güçlü olanlar arasında karşılaştırmalar

	NOTCH1 Negatif/Düşük		NOTCH1 Orta/Güçlü		p
	Ort±SS	Medyan (IQR)	Ort±SS	Medyan (IQR)	
Yaş	57.68±12.24		54.90±9.96		0.214**
Tümör çapı	7 (3.6-9)		6.2 (3.7-9)		0.997***
	n	%	n	%	
Yaş grup					
≤50	18	25.4	13	31	0.519*
>50	53	74.6	29	69	
Lokalizasyon					
Sağ	15	22.1	19	45.2	0.020*
Sol	24	35.3	7	16.7	
Bilateral	29	42.6	16	38.1	
Tümör tipi					
Berrak	5	7.0	0	0	0.184*
Borderline Seröz	10	14.1	2	4.8	
Endometrioid	4	5.6	2	4.8	
Müsinöz	3	4.2	2	4.8	
Seröz karsinom	49	69	36	85.7	
Moleküler subtip					
Tip 1	24	33.8	9	21.4	0.162*
Tip 2	47	66.2	33	78.6	
Batın sıvısı					
Malign	30	54.5	16	50	0.682*
Benign	25	45.5	16	50	
Lenfovasküler invazyon					
Var	11	25.6	10	37	0.309*
Yok	32	74.4	17	63	
Kapsül invazyonu					
Var	36	62.1	21	58.3	0.719*
Yok	22	37.9	15	41.7	
Metastaz					
Var	41	58.6	26	63.4	0.615
Yok	29	41.4	15	36.6	
FIGO evre					
Erken	37	53.6	20	47.6	0.593
Geç	32	46.4	22	54.2	
Progresyon					
Var	23	32.4	15	35.7	0.718
Yok	48	67.6	27	64.3	

* Chi-Square/Fisher's Exact test

** Independent Samples t test

*** Mann-Whitney U test

PTEN negatif, normal dokudan zayıf ve normal doku/normal dokudan fazla olan boyanmaların yaş grupları, tümör çapı, tümör lokalizasyonları, tümör tipleri, moleküler subtip, batın sıvılarının malign/benign olması, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu, metastaz, FIGO evreleme ve progresyon oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo-63).

Tablo 63. PTEN negatif, normal dokudan zayıf ve normal doku/normal dokudan fazla olan boyanmalar arasında karşılaştırmalar

	PTEN Negatif		PTEN Normalden zayıf		PTEN Normal/Normalden fazla		p
	Ort±SS	Medyan (IQR)	Ort±SS	Medyan (IQR)	Ort±SS	Medyan (IQR)	
Yaş	55.72±11.27		57.60±10.17		57.21±13.05		0.740**
Tümör çapı	8 (5-10)		5 (3.5-9)		6 (3.5-8)		0.119***
	n	%	n	%	n	%	
Yaş grup							
≤50	16	32	7	23.3	8	24.2	0.623*
>50	34	68	23	76.7	25	75.8	
Lokalizasyon							
Sağ	12	24.5	8	27.6	14	43.8	0.212*
Sol	15	30.6	11	37.9	5	15.6	
Bilateral	22	44.9	10	34.5	13	40.6	
Tümör tipi							
Berrak	2	4.0	2	6.7	1	3.0	0.155*
Borderline	1	2.0	5	16.7	6	18.2	
Seröz							
Endometrioid	4	8.0	0	0	2	6.1	
Müsinöz							
Seröz karsinom							
Moleküler subtip							
Tip 1	11	22	11	36.7	11	33.3	0.311*
Tip 2	39	78	19	63.3	22	66.7	
Batın sıvısı							
Malign	18	52.9	14	51.9	14	53.8	0.989*
Benign	16	47.1	13	48.1	12	46.2	
Lenfovasküler invazyon							
Var	13	40.6	2	12.5	6	27.3	0.127*
Yok	19	59.4	14	87.5	16	72.7	
Kapsül invazyonu							

Var	24	55.8	17	68	16	61.5	0.608*
Yok	19	42.4	8	32	10	38.5	
Metastaz							
Var	32	66.7	17	56.5	18	54.5	0.488
Yok	16	33.3	13	43.3	15	45.5	
FIGO evre							
Erken	24	50	17	56.7	16	48.5	0.785
Geç	24	50	13	43.3	17	51.5	
Progresyon							
Var	20	40	8	26.7	10	30.3	0.422
Yok	30	60	22	73.3	23	69.7	

* Chi-Square/Fisher's Exact test

**Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

***Kruskal Wallis Varyans Analizi

113 olgunun fonksiyonel stroma boyanma açısından dağılımına bakacak olursak, vakaların 21'i (%18.6'sı) PTEN negatif, 47'si (%41.6'sı) "+", 45'i (%39.8'i) "++"; 80'i (%70.8'i) NOTCH1 negatif, 28'i (%24.8'i) "+", 5'i (%4.4'ü) "++"; 80'i (%70.8'i) PIK3CA negatif, 17'si (%15'i) "+", 16'sı (%14.2'si) "++" ve yine olguların 54'ü (%47.8'i) ARID1A negatif, 49'u (%43.4'ü) "+", 10'u (%8.8'i) "++" olarak bulundu. (Tablo-64)

Tablo 64. Olguların stromal boyama özelliklerinin dağılımı

	n	%
ARID1A Stroma		
Negatif	54	47.8
Zayıf pozitif	49	43.4
Güçlü pozitif	10	8.8
NOTCH1 Stroma		
Negatif	80	70.8
Zayıf pozitif	28	24.8
Güçlü pozitif	5	4.4
PIK3CA Stroma		
Negatif	80	70.8
Zayıf pozitif	17	15
Güçlü pozitif	16	14.2
PTEN stroma		
Negatif	21	18.6
Zayıf pozitif	47	41.6
Güçlü pozitif	45	39.8

Boyaların stromal boyanma düzeyleri arasında exitus olma bakımından fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo-65).

Tablo 65. Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların boyanma özelliklerinin karşılaştırılması

	Yaşıyor (n=68)		Exitus (n=45)		p value
	n	%	n	%	
PTEN stroma					
Negatif	9	42.9	12	57.1	0.186 **
Zayıf pozitif	31	66	16	34	
Güçlü pozitif	28	62.2	17	37.8	
NOTCH1 Stroma					
Negatif	46	57.5	34	42.5	0.629**
Zayıf pozitif	19	67.9	9	32.1	
Güçlü pozitif	3	60	2	40	
PIK3CA Stroma					
Negatif	46	57.5	34	42.5	0.593**
Zayıf pozitif	12	70.6	5	29.4	
Güçlü pozitif	10	62.5	6	37.5	
ARID1A Stroma					
Negatif	28	51.9	26	48.1	0.221**
Zayıf pozitif	33	67.3	16	32.7	
Güçlü pozitif	7	70	3	30	

** Chi-Square/Fisher's Exact test

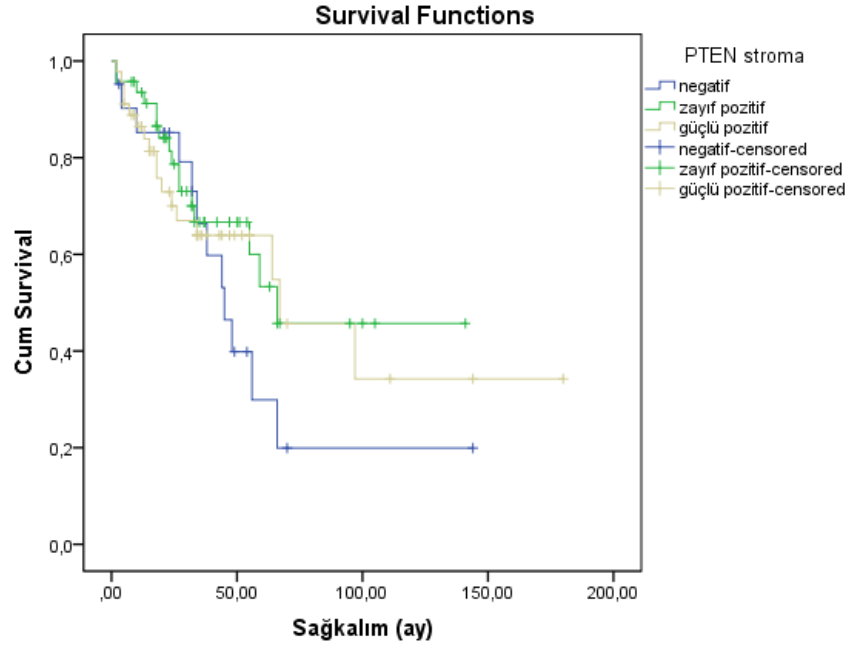
Boyanmaları sağkalım açısından değerlendirdiğimizde PTEN, NOTCH1, PIK3CA ve ARID1A stroma düzeyleri arasında sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo-66).

Tablo 66. Stromal boyanmalar ile sağkalım ilişkileri

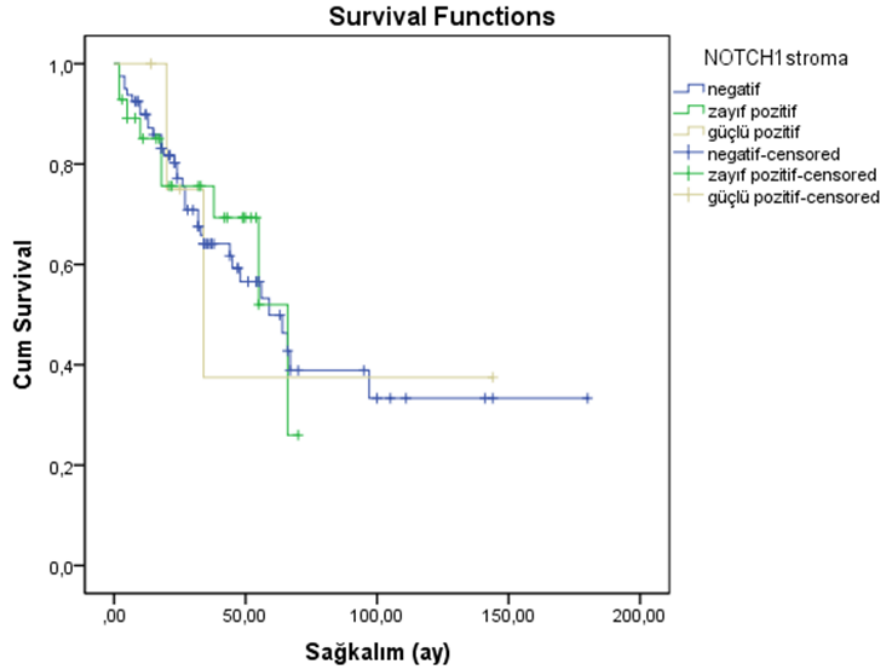
		n (exitus)	Ortalama sağkalım (ay±SE)	95% CI	Log Rang P
PTEN stroma	Negatif	21/12	59.10±12.31	34.96 – 83.23	0.430
	Zayıf pozitif	47/16	83.86±10.94	62.41 – 105.31	
	Güçlü pozitif	45/17	90.24±16.00	58.82 – 121.60	
NOTCH1 stroma	Negatif	80/34	86.70±10.86	65.47 – 108.05	0.992
	Zayıf pozitif	28/9	49.72±5.29	39.35 – 60.09	
	Güçlü pozitif	5/2	71.75±32.77	7.51 – 135.98	
PIK3CA stroma	Negatif	80/34	88.32±10.45	67.83 – 108.80	0.438
	Zayıf pozitif	17/5	51.26±6.85	37.83 – 64.69	
	Güçlü pozitif	16/6	35.49±6.04	23.64 – 47.35	
ARID1A stroma	Negatif	54/26	85.42±11.61	62.66 – 108.18	0.933
	Zayıf pozitif	49/16	77.30±12.79	52.23 – 102.37	
	Güçlü pozitif	10/3	39.00±7.65	24.00 – 53.98	

Verilerin grafikleri Tablo-67, 68, 69, 70’de gösterilmiştir.

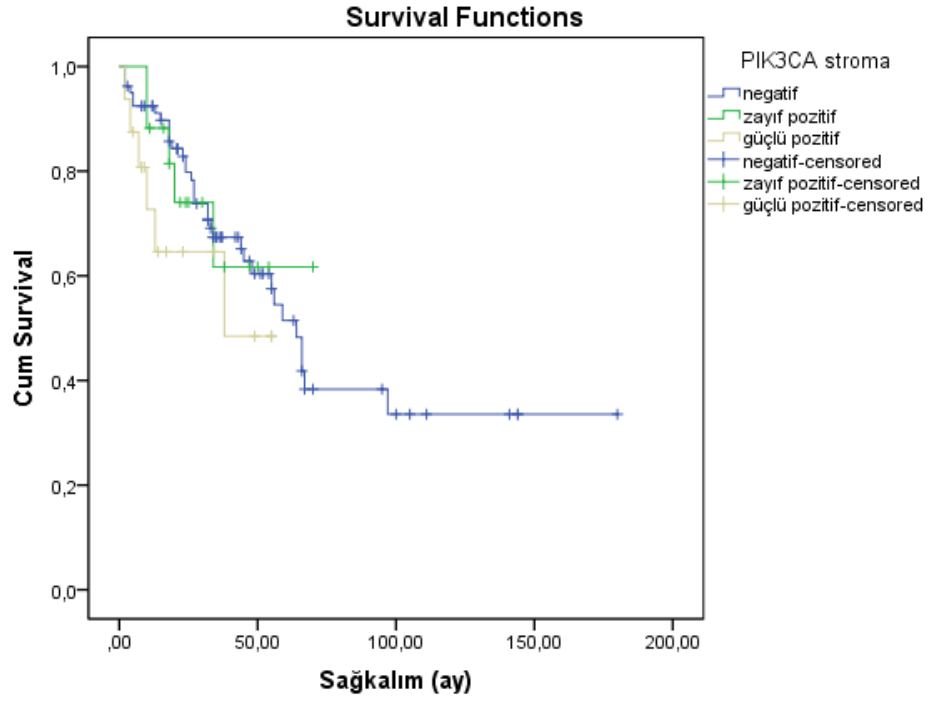
Tablo 67. PTEN stromal boyanma ile sağkalım grafiği



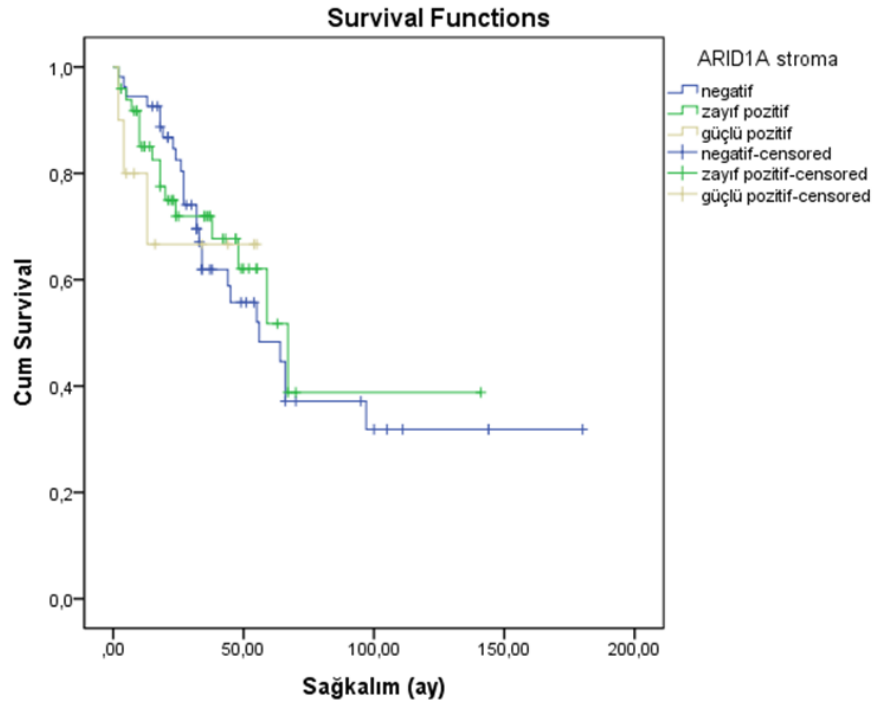
Tablo 68. NOTCH1 stromal boyanma ile sağkalım grafiği



Tablo 69. PIK3CA stromal boyanma ile sağkalım grafiği



Tablo 70. ARID1A stromal boyanma ile sağkalım grafiği



PTEN için stroma düzeyleri arasında progresyonsuz sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$). NOTCH1 için stroma düzeyleri arasında progresyonsuz sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$).

PIK3CA için stroma düzeyleri arasında progresyonsuz sağkalım bakımından fark saptandı ($p<0.01$).

Farklılığın hangi gruplar arasında olduğu incelendiğinde;

Negatif – Zayıf pozitif $p=0.561$ $p>0.05$ fark yok

Negatif – Güçlü pozitif $p=0.001$ $p<0.01$ fark var

Zayıf pozitif – Güçlü pozitif $p=0.015$ $p<0.05$ fark var

PIK3CA stroma düzeyi güçlü pozitif olanlarda progresyonsuz sağkalım negatif ve zayıf olanlara göre daha kısaydı.

ARID1A için stroma düzeyleri arasında progresyonsuz sağkalım bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$).

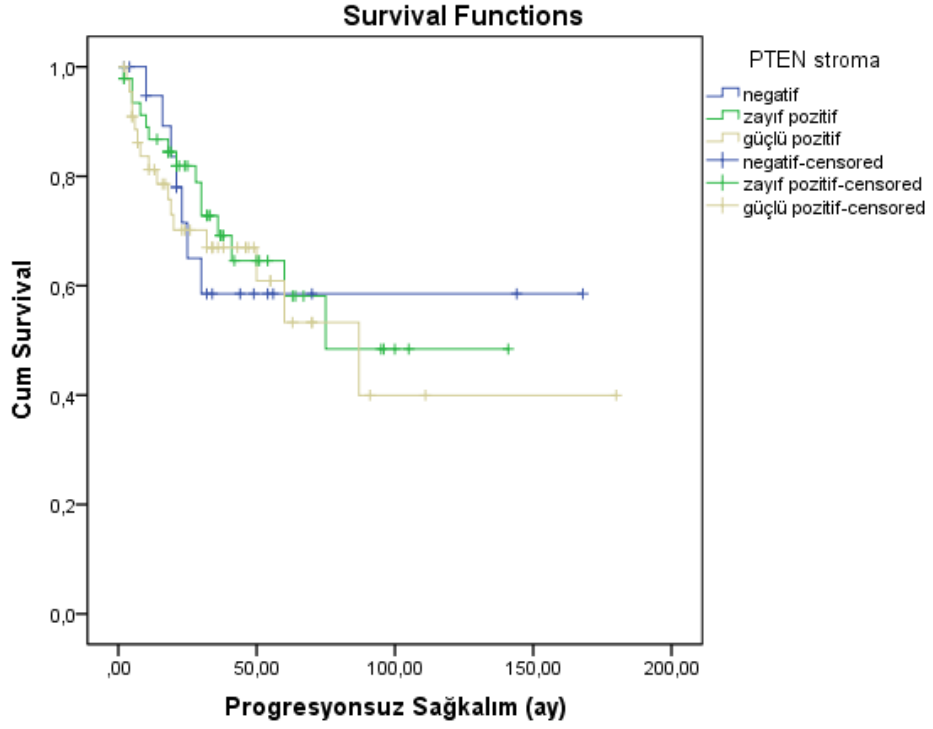
Tablo 71. Boyanmalar ile progresyonsuz sağkalım ilişkileri

		n (prgresyon)	Ortalama Progresyonsuz sağkalım (ay±SE)	95% CI	Log Rang p
PTEN stroma	Negatif	21/7	107.2±17.85	72.02 – 142.02	0.807
	Zayıf pozitif	47/15	87.13±11.00	65.55 – 108.71	
	Güçlü pozitif	45/16	95.27±16.74	62.44 – 128.10	
NOTCH1 stroma	Negatif	80/30	99.44±11.45	76.97 – 121.91	0.694
	Zayıf pozitif	28/7	110.19±18.43	74.05 – 146.33	
	Güçlü pozitif	5/1	113.00±26.84	60.38 – 165.62	
PIC3 CA	Negatif	80/27	107.27±11.03	85.63 –	0.002

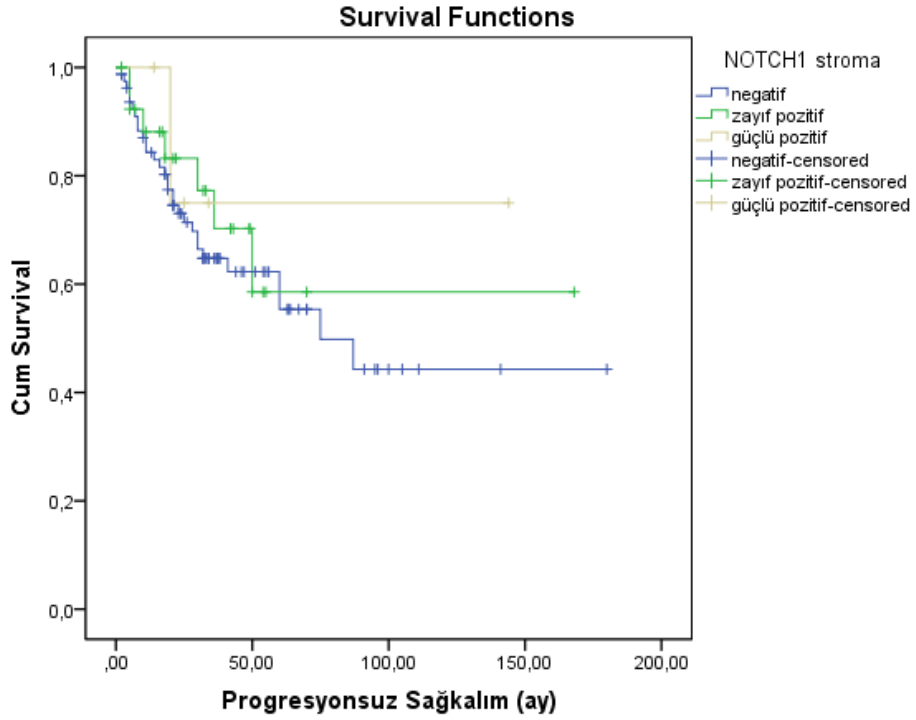
stroma				128.90	
	Zayıf pozitif	17/3	57.01±6.59	44.08 – 69.93	
	Güçlü pozitif	16/8	26.97±6.58	14.08 – 39.87	
ARID1A stroma	Negatif	54/19	101.23±13.66	74.44 – 128.03	0.794
	Zayıf pozitif	49/16	105.63±12.68	80.78 – 130.48	
	Güçlü pozitif	10/3	62.33±13.51	35.84 – 88.22	

Verilerin grafikleri Tablo-72, 73, 74, 75'te gösterilmiştir.

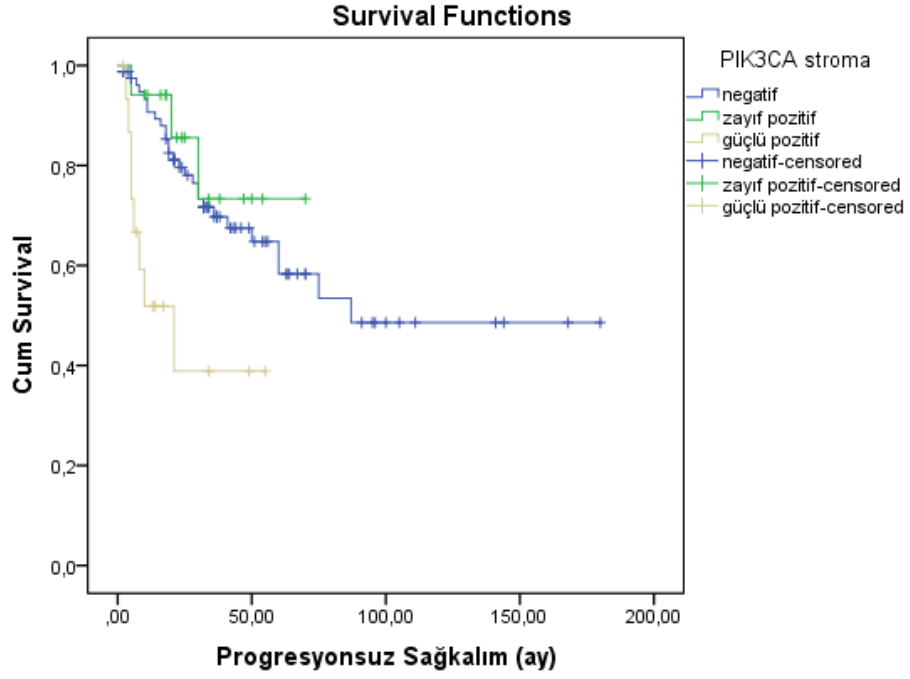
Tablo 72. PTEN stromal boyanma ile progresyonsuz sağkalım grafiği



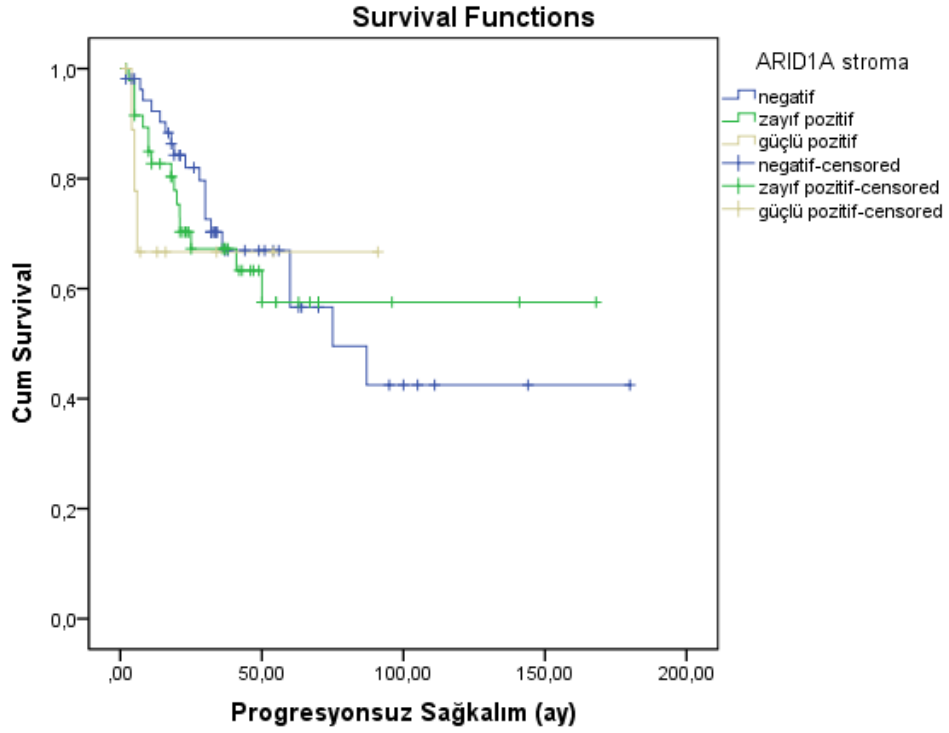
Tablo 73. NOTCH1 stromal boyanma ile progresyonsuz sağkalım grafiği



Tablo 74. PIK3CA stromal boyanma ile progresyonsuz sağkalm grafiği



Tablo 75. ARID1A stromal boyanma ile progresyonsuz sağkalm grafiği



PTEN'in stroma boyanması negatif/zayıf pozitif/güçlü pozitif olanların lenfovasküler invazyon oranları arasında fark saptandı ($p < 0.05$).

Farklılığın hangi gruplar arasında olduğu incelendiğinde;

Negatif – Zayıf pozitif $p=0.034$ $p<0.05$ fark var

Negatif – Güçlü pozitif $p=0.031$ $p<0.05$ fark var

Zayıf pozitif – Güçlü pozitif $p=0.920$ $p>0.05$ fark yok

PTEN stroma boyanması negatif olanlarda lenfovasküler invazyon varlığı oranı hem zayıf pozitif hem de güçlü pozitif olanlara göre daha fazlaydı.

PTEN'in stroma boyanması negatif/zayıf pozitif/güçlü pozitif olanların kapsül invazyonu oranları arasında da fark saptandı ($p<0.05$).

Farklılığın hangi gruplar arasında olduğu incelendiğinde;

Negatif – Zayıf pozitif $p=0.019$ $p<0.05$ fark var

Negatif – Güçlü pozitif $p=0.349$ $p>0.05$ fark yok

Zayıf pozitif – Güçlü pozitif $p=0.063$ $p>0.05$ fark yok

PTEN stroma boyanması negatif olanlarda kapsül invazyonu varlığı oranı zayıf pozitif olanlara göre daha düşük çıktı.

PTEN'in stroma boyanması negatif/zayıf pozitif/güçlü pozitif olanların yaş, tümör çap, yaş grupları, tümör tipi, moleküler subtip, tümör lokalizasyonu, batın sıvılarının malign/benign olması, metastaz, FIGO evreleme ve progrese olma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo-76).

Tablo 76. PTEN stroma boyanması negatif/zayıf pozitif/güçlü pozitif olguların karşılaştırılması

	PTEN Negatif		PTEN Zayıf Pozitif		PTEN Güçlü Pozitif		p
	Ort±SS	Medyan (IQR)	Ort±SS	Medyan (IQR)	Ort±SS	Medyan (IQR)	
Yaş	56.52±10.26		58.55±12.75		54.73±10.49		0.282**
Tümör çapı	6 (3.7-10)		6.7 (4-10.7)		6 (3.5-8)		0.365***
	n	%	n	%	n	%	
Yaş grup							
≤50	5	23.8	11	23.4	15	33.3	0.520*
>50	16	76.2	36	76.6	30	66.7	
Lokalizasyon							
Sağ	7	35	14	30.4	13	29.5	0.982*
Sol	6	30	13	28.3	12	27.3	
Bilateral	7	35	19	41.3	19	43.2	
Tümör tipi							
Berrak	1	4.8	2	4.3	2	4.4	0.194*
Borderline	0	0	8	17.0	4	8.9	
Seröz							
Endometrioid	3	14.3	1	2.1	2	4.4	
Müsinöz	1	4.8	3	6.4	1	2.2	
Seröz karsinom	16	80	33	75	36	81.8	
Moleküler subtip							
Tip 1	4	19	19	40.4	10	22.2	0.083*
Tip 2	17	81	28	59.6	35	77.8	
Batın sıvısı							
Malign	8	50	20	55.6	18	51.4	0.911*
Benign	8	50	16	44.4	17	48.6	
Lenfovasküler invazyon							
Var	8	61.5	7	23.3	6	22.2	0.023*
Yok	5	38.5	23	76.7	21	77.8	
Kapsül invazyon							
Var	8	42.1	28	75.7	21	55.3	0.035*
Yok	11	57.9	9	24.3	17	44.7	
Metastaz							
Var	13	61.9	28	60.9	26	59.1	0.973*
Yok	8	38.1	18	39.1	18	40.9	
FIGO evre							
Erken	10	47.6	23	51.1	24	53.3	0.910
Geç	11	52.4	22	48.9	21	46.7	
Progresyon							
Var	14	66.7	32	68.1	29	64.4	0.934
Yok	7	33.3	15	31.9	16	35.5	

NOTCH1'in stromal boyanması negatif/zayıf pozitif/güçlü pozitif olanların yaş, tümör çapı, yaş grupları, tümör tipi, moleküler subtip, tümör lokalizasyonu, batın sıvılarının malign/benign olması, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu, metastaz, FIGO evreleme ve progrese olma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo-77).

Tablo 77. NOTCH1 stroma boyanması negatif/zayıf pozitif/güçlü pozitif olguların karşılaştırılması

	NOTCH1 Negatif		NOTCH1 Zayıf Pozitif		NOTCH1 Güçlü Pozitif		p
	Ort±SS		Ort±SS		Ort±SS		
	Medyan (IQR)		Medyan (IQR)		Medyan (IQR)		
Yaş	57.38±11.93		56.11±10.23		48.20±8.43		0.216**
Tümör çapı	6 (3.8-9)		7.5 (3.5-9.2)		7 (3.7-21.5)		0.740***
	n	%	n	%	n	%	
Yaş grup							
≤50	20	25	9	32.1	2	40	0.584*
>50	60	75	19	67.9	3	60	
Lokalizasyon							
Sağ	25	31.6	7	26.9	2	40	0.278*
Sol	18	22.8	11	42.3	2	40	
Bilateral	36	45.6	8	30.8	1	20	
Tümör tipi							
Berrak	4	5.0	1	3.6	0	0	0.231*
Borderline	10	12.5	2	7.1	0	0	
Seröz							
Endometrioid	4	5.0	2	7.1	0	0	
Müsinöz	3	3.8	0	0	2	40	
Seröz	59	73.8	23	82.1	3	60	
karsinom							
Moleküler subtip							
Tip 1	22	27.5	9	32.1	2	40	0.691*
Tip 2	58	72.5	19	67.9	3	60	
Batın sıvısı							
Malign	36	59	9	40.9	1	25	0.235*
Benign	25	41	13	59.1	3	75	
Lenfovasküler invazyon							
Var	17	32.1	3	24.1	1	33.3	0.787*
Yok	36	67.9	11	78.6	2	66.7	
Kapsül invazyon							
Var	45	67.2	10	45.5	2	40	0.118*
Yok	22	32.8	12	54.5	3	60	

Metastaz							
Var	51	64.6	14	51.9	2	40	0.343*
Yok	28	35.4	13	48.1	3	60	
FIGO evre							
Erken	39	50	15	53.6	3	60	0.944*
Geç	39	50	13	46.4	2	40	
Progresyon							
Var	50	62.5	21	75	4	80	0.470*
Yok	30	37.5	7	25	1	20	

* Chi-Square/Fisher's Exact test

**Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

***Kruskal Wallis Varyans Analizi

PIK3CA'nın stromal boyanması negatif/zayıf pozitif/güçlü pozitif olanların batın sıvısı benign/malign olma oranları arasında fark saptandı ($p < 0.01$).

Farklılığın hangi gruplar arasında olduğu incelendiğinde;

Negatif – Zayıf pozitif $p = 0.0345$ $p < 0.05$ fark var

Negatif – Güçlü pozitif $p = 0.000$ $p < 0.001$ fark var

Zayıf pozitif – Güçlü pozitif $p = 0.226$ $p > 0.05$ fark yok

PIK3CA stromal boyanması negatif olanlarda batın sıvısının malign olma oranı hem zayıf pozitif hem de güçlü pozitif olanlara göre daha fazlaydı.

PIK3CA stroma boyanması negatif/zayıf pozitif/güçlü pozitif olanların yaş, tümör çapı, yaş grupları, tümör tipi, moleküler subtip, tümör lokalizasyonu, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu, metastaz, FIGO evreleme ve progrese olma oranları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo-78).

Tablo 78. PIK3CA stroma boyanması negatif/zayıf pozitif/güçlü pozitif olguların karşılaştırılması

	PIK3CA Negatif		PIK3CA Zayıf Pozitif		PIK3CA Güçlü Pozitif		p
	Ort±SS	Medyan (IQR)	Ort±SS	Medyan (IQR)	Ort±SS	Medyan (IQR)	
Yaş	57.30±11.98		52.65±8.93		57.69±10.97		0.296**
Tümör çapı	6.2 (4-9)		6.5 (3.5-9.2)		7.5 (3.1-10)		0.980***
	n	%	n	%	n	%	
Yaş grup							
≤50	22	27.5	5	29.4	4	25	1.000*
>50	58	72.5	12	70.6	12	75	
Lokalizasyon							
Sağ	23	29.5	4	25	7	43.8	0.530*
Sol	20	25.6	6	37.5	5	31.2	
Bilateral	35	44.9	6	37.5	4	25	
Tümör tipi							
Berrak	4	5.0	0	0	1	6.2	0.988*
Borderline Seröz	9	11.2	1	5.9	2	12.5	
Endometrioid	5	6.2	1	5.9	0	0	
Müsinöz	4	5.0	1	5.9	0	0	
Seröz karsinom	58	72.5	14	82.4	13	81.2	
Moleküler subtip							
Tip 1	25	31.2	4	23.5	4	25	0.851*
Tip 2	55	68.8	13	76.5	12	75	
Batın sıvısı							
Malign	38	66.7	6	37.5	2	14.3	0.001*
Benign	19	33.3	10	62.5	12	85.7	
Lenfovasküler invazyon							
Var	14	29.8	4	33.3	3	27.3	1.000*
Yok	33	70.2	8	66.7	8	72.7	
Kapsül invazyon							
Var	42	63.6	8	57.1	7	50	0.611*
Yok	24	36.4	6	42.9	7	50	
Metastaz							
Var	49	65.8	9	52.9	9	56.2	0.704*
Yok	29	37.2	8	47.1	7	43.8	
FIGO evre							
Erken	39	50	9	52.9	9	56.2	0.892*
Geç	39	50	8	47.1	7	43.8	
Progresyon							
Var	53	66.2	14	82.4	8	50	0.145*
Yok	27	33.8	3	17.6	8	50	

* Chi-Square/Fisher's Exact test

**Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

***Kruskal Wallis Varyans Analizi

ARID1A stromal boyanması negatif/zayıf pozitif/güçlü pozitif olanların yaş, tümör çapı, yaş grupları, tümör tipi, moleküler subtip, tümör lokalizasyonu, batın sıvılarının malign/benign olması, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu, metastaz, FIGO evreleme ve progrese olma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo-79).

Tablo 79. ARID1A stroma boyanması negatif/zayıf pozitif/güçlü pozitif olguların karşılaştırılması

	ARID1A Negatif		ARID1A Zayıf Pozitif		ARID1A Güçlü Pozitif		p
	Ort±SS	Medyan (IQR)	Ort±SS	Medyan (IQR)	Ort±SS	Medyan (IQR)	
	n	%	n	%	n	%	
Yaş	57.02±12.16		56.39±11.30		56.00±9.22		0.946**
Tümör çapı	6 (4-9)		6.5 (3.6-9)		8.5 (2.7-13)		0.876***
Yaş grup							
≤50	11	20.4	17	34.7	3	30	0.261*
>50	43	79.6	32	65.3	7	70	
Lokalizasyon							
Sağ	14	26.9	13	27.1	7	70	0.099*
Sol	14	26.9	15	31.2	2	20	
Bilateral	24	46.2	20	41.7	1	10	
Tümör tipi							
Berrak	3	5.6	2	4.1	0	0	0.484*
Borderline	6	11.1	6	12.2	0	0	
Seröz							
Endometrioid	2	3.7	3	6.2	1	10	
Müsinöz	2	3.7	1	2.0	2	20	
Seröz	41	75.9	37	75.5	7	70	
karsinom							
Moleküler subtip							
Tip 1	16	29.6	13	25.6	4	40	0.691*
Tip 2	38	70.4	36	73.5	6	60	
Batın sıvısı							
Malign	25	64.1	20	47.6	1	16.7	0.073*
Benign	14	35.9	22	52.4	5	83.3	
Lenfovasküler invazyon							
Var	8	26.7	12	35.3	1	16.7	0.675*
Yok	22	73.3	22	64.7	5	83.3	
Kapsül invazyon							
Var	28	60.9	25	62.5	4	50	0.856*

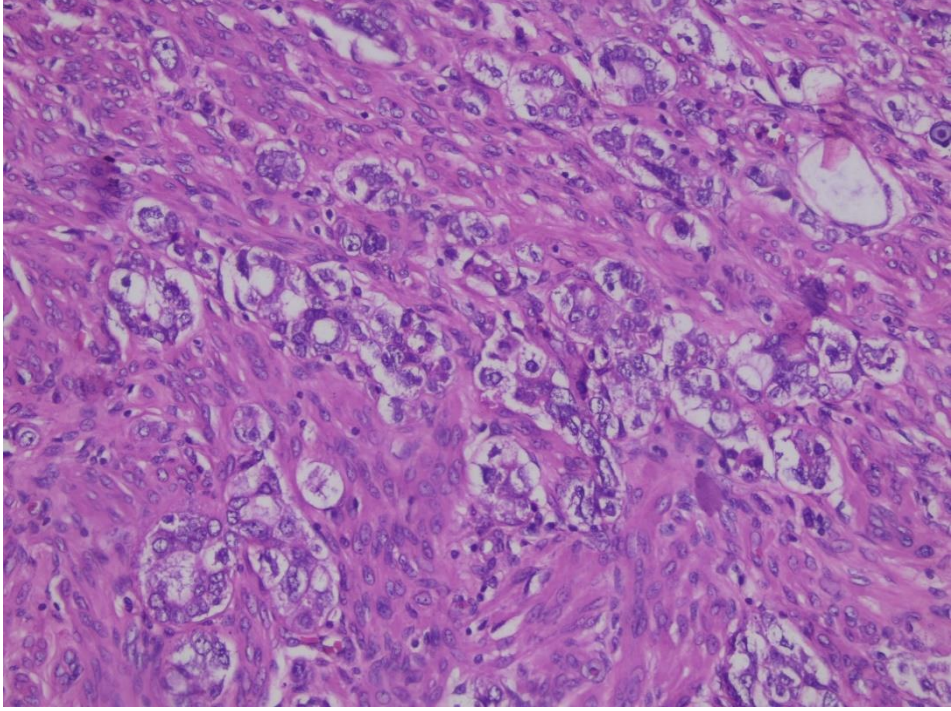
Yok	18	39.1	15	37.5	4	50	
Metastaz							
Var	34	63	27	56.2	6	66.7	0.726*
Yok	20	37	21	43.8	3	33.3	
FIGO evre							
Erken	26	49.1	27	56.2	4	40	0.580*
Geç	27	50.9	21	43.8	6	60	
Progresyon							
Var	35	64.8	33	67.3	7	70	0.933*
Yok	19	35.2	16	32.7	3	30	

* Chi-Square/Fisher's Exact test

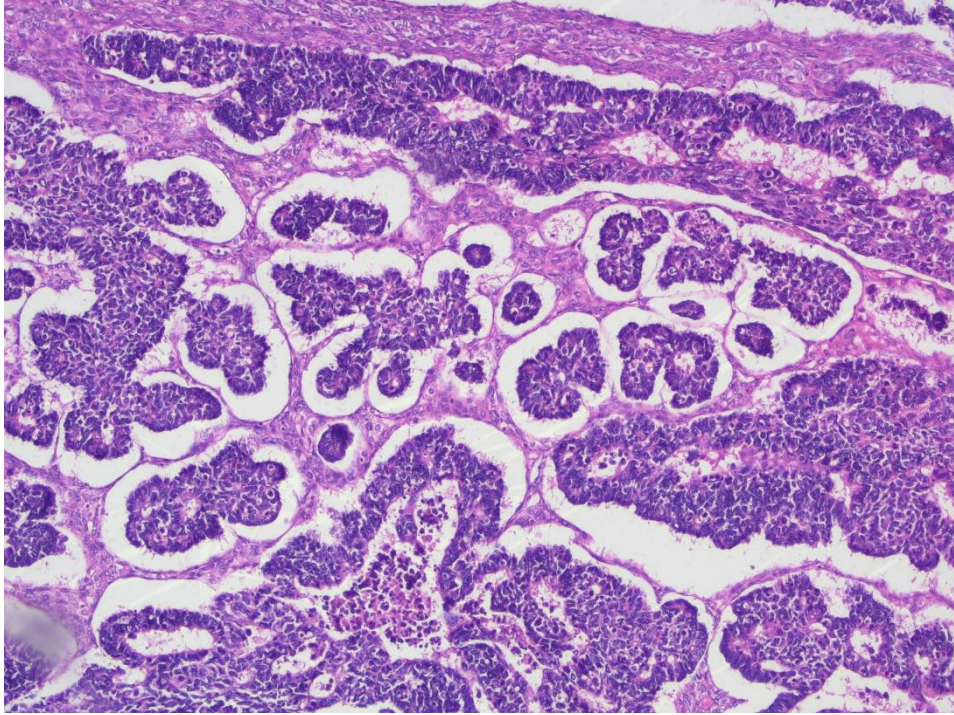
**Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

***Kruskal Wallis Varyans Analizi

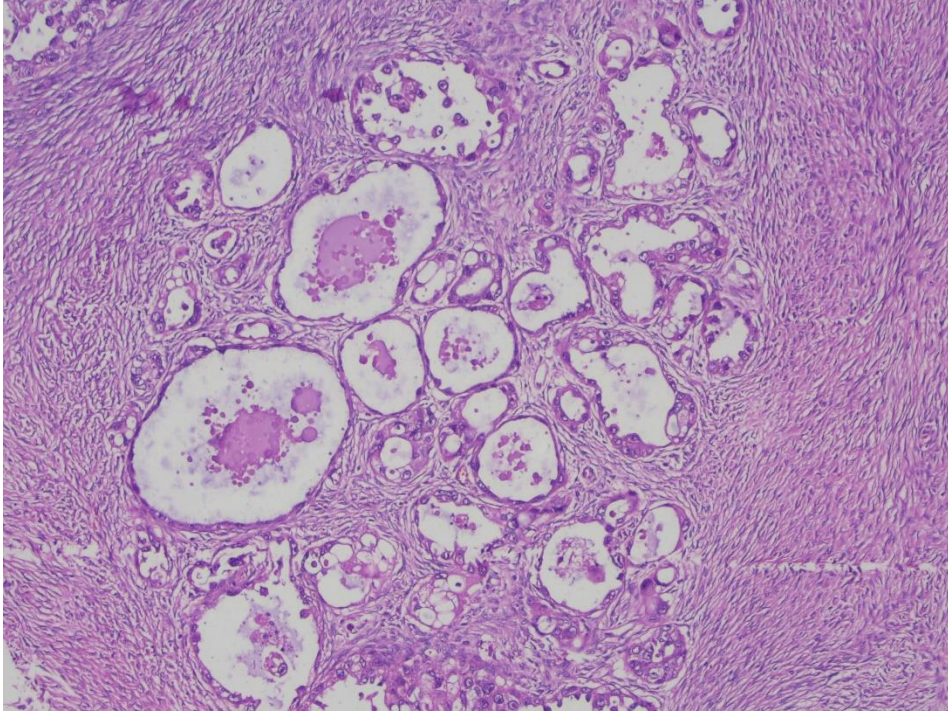
RESİMLER



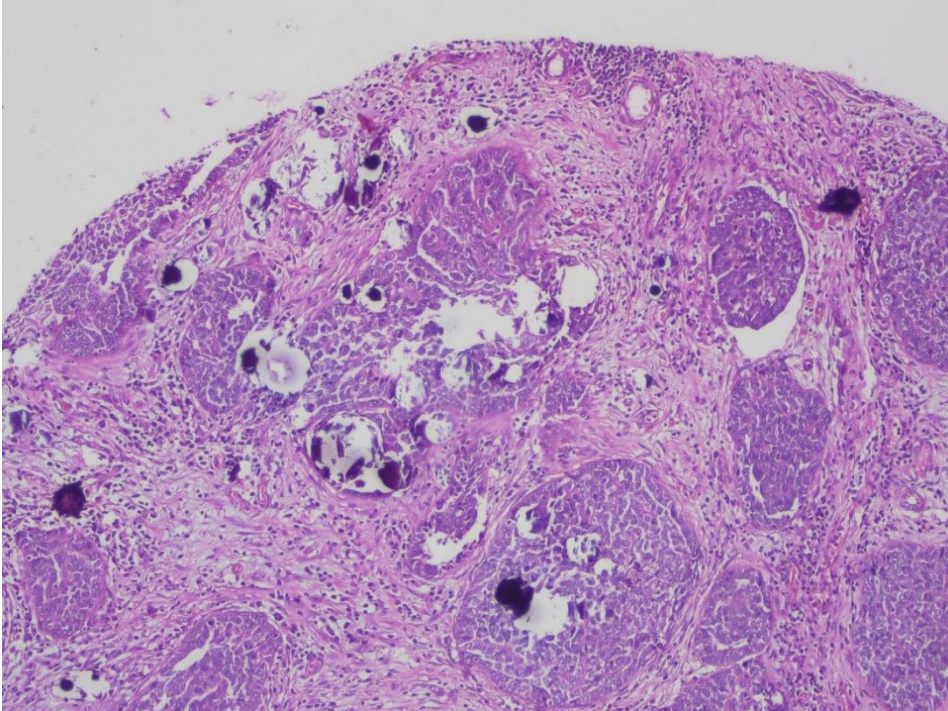
Resim 1. Seröz karsinomada infiltratif küçük glandlar (H&E) (x200)



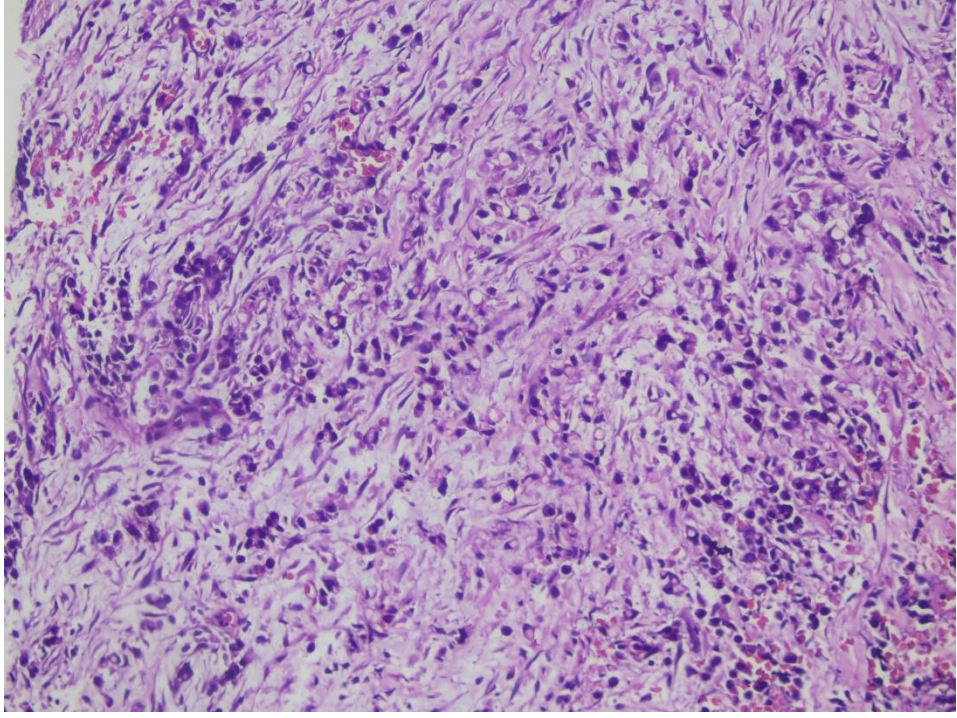
Resim 2. Seröz karsinomada papiller patern (H&E) (x100)



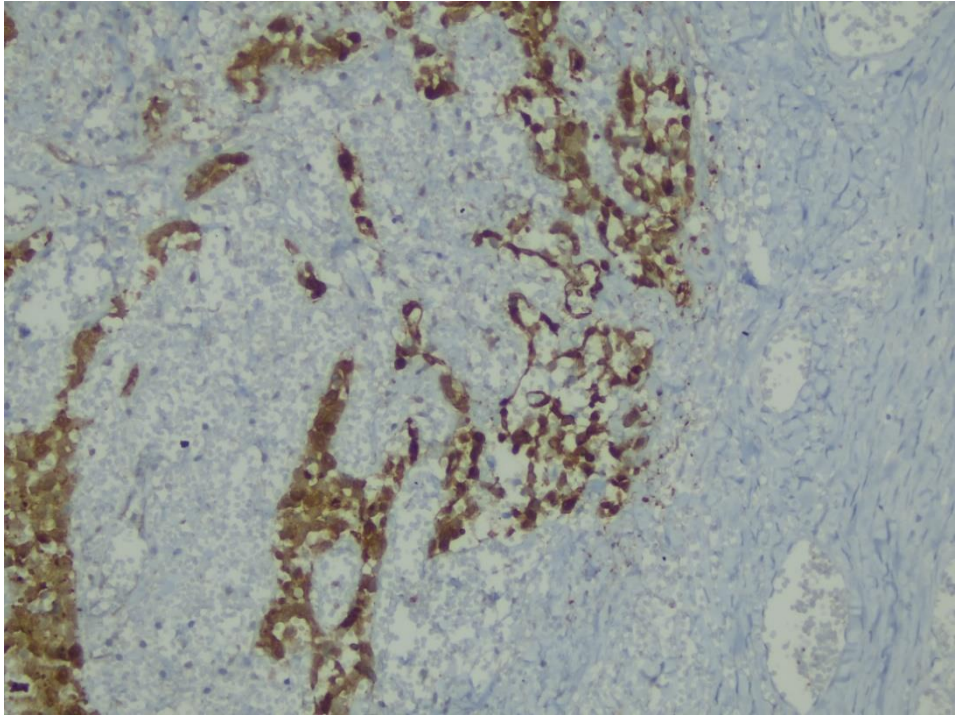
Resim 3. Berrak hücreli karsinomda berrak hücre değışiklikleri (H&E) (x100)



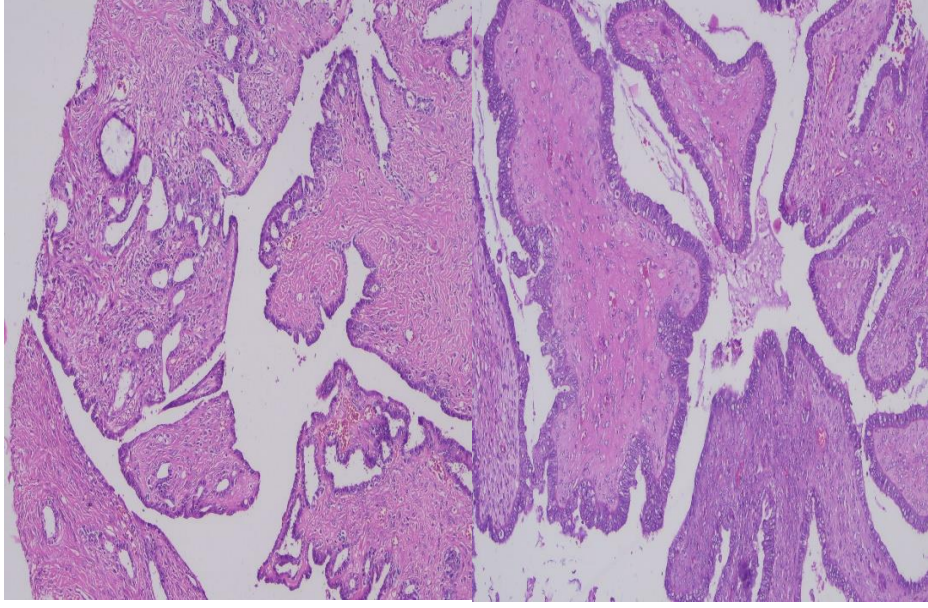
Resim 4. Seröz karsinomda psammom body (H&E) (x100)



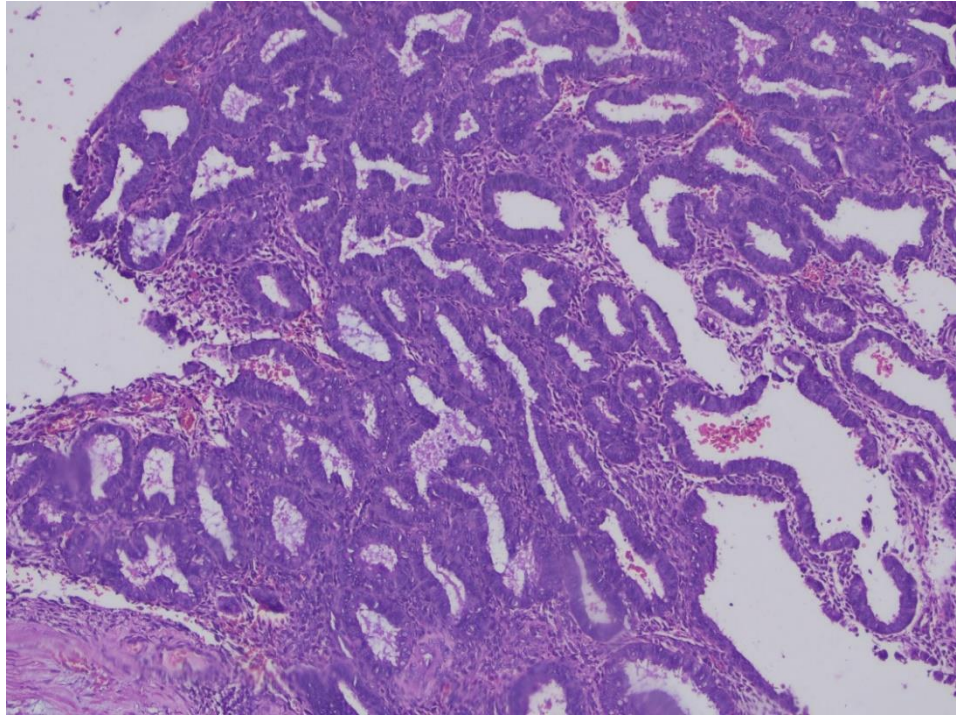
Resim 5. Seröz karsinomda taşlı yüzük hücre görüntüsü (H&E) (x200)



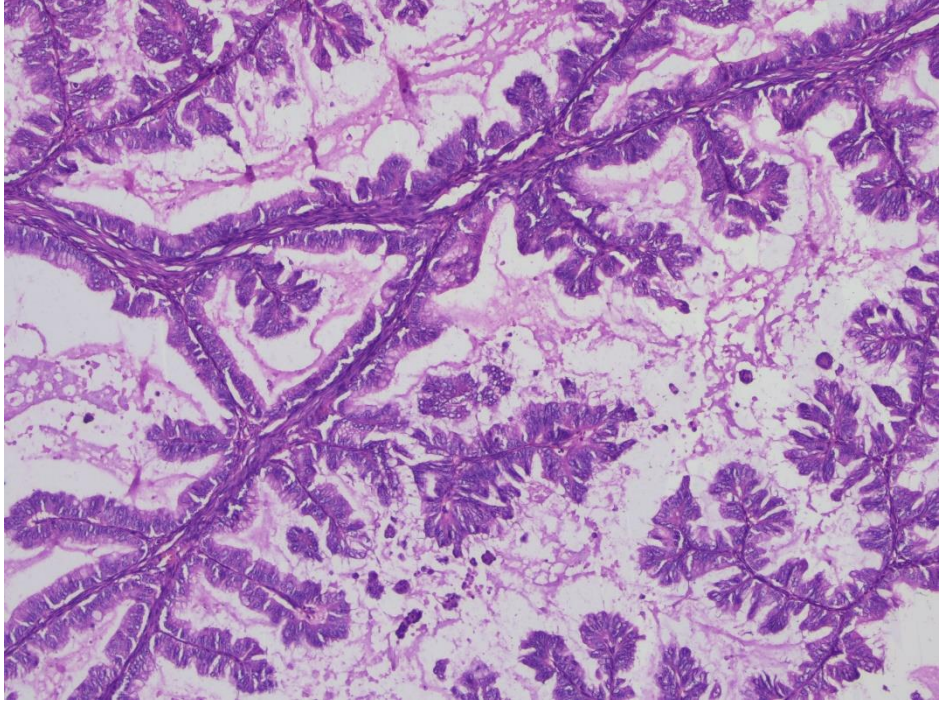
Resim 6. Seröz karsinomda taşlı yüzük hücrelerinde CK-7 pozitifliği (x200)



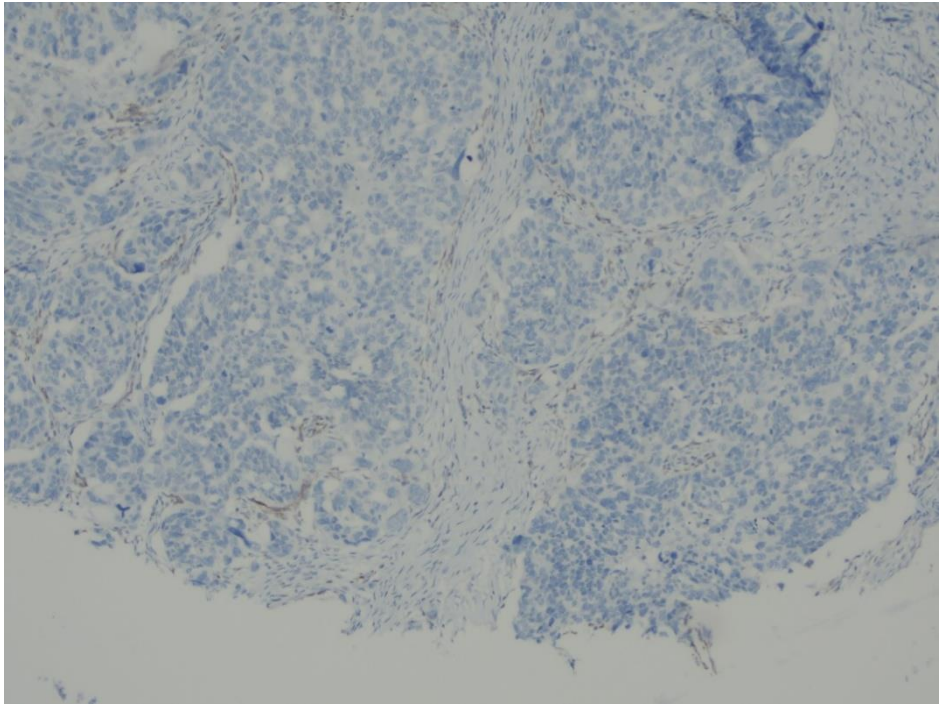
Resim 7. Borderline seröz karsinom alanları (H&E) (x100)



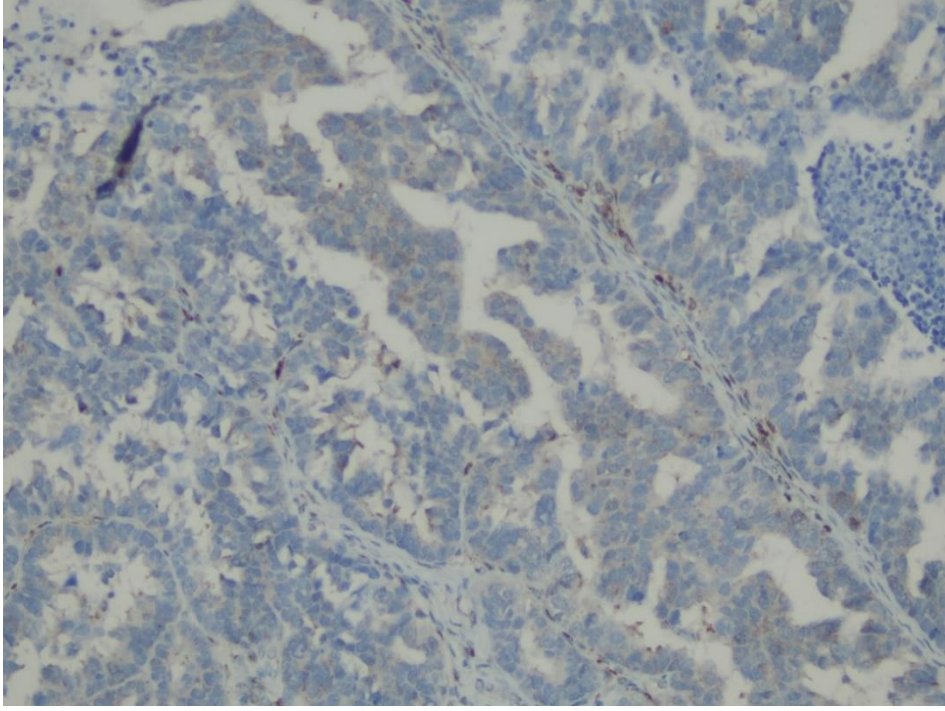
Resim 8. Endometrioid karsinom alanları (H&E) (x100)



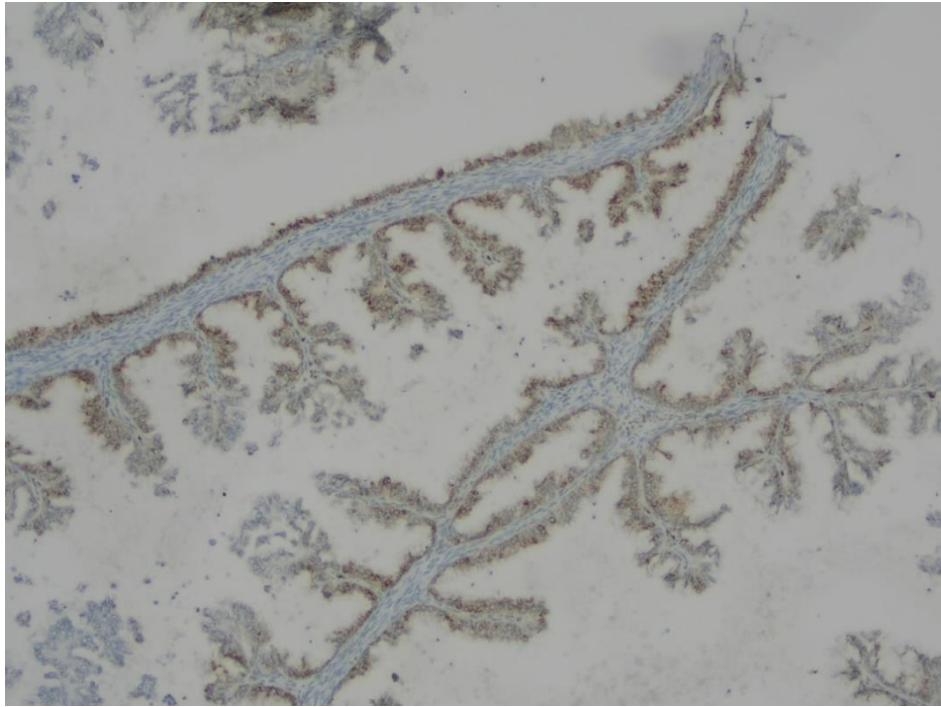
Resim 9. Müsinöz karsinom örneği (H&E) (x100)



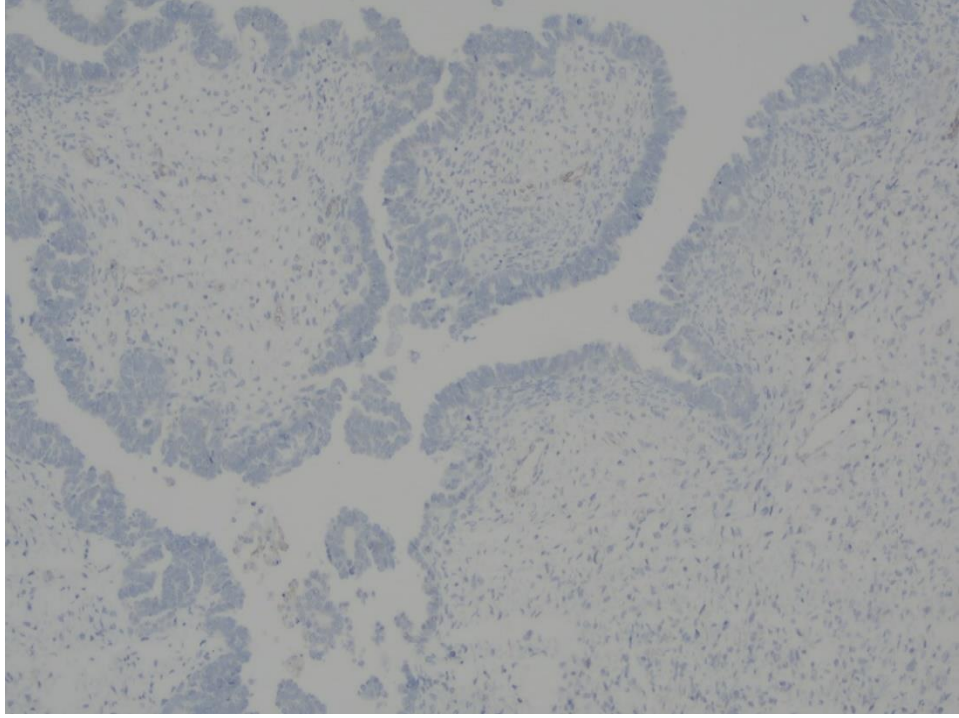
Resim 10. Yüksek dereceli seröz karsinomda PTEN negatif (-) immunekspresyonu (x100)



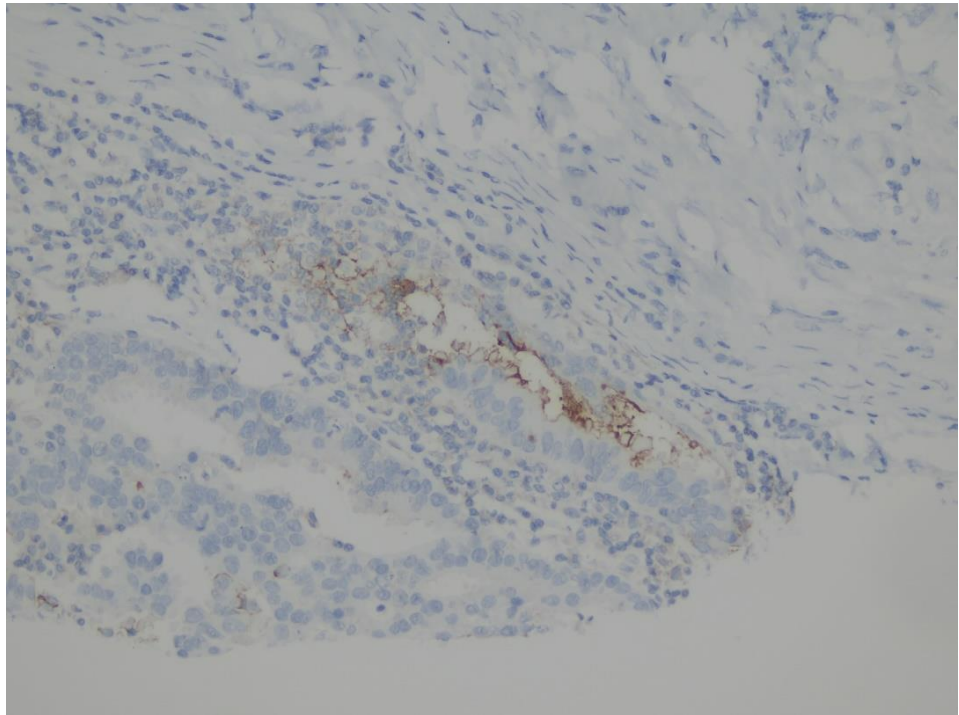
Resim 11. Seröz papiller karsinomada PTEN zayıf pozitif (+) immunekspresyonu (x200)



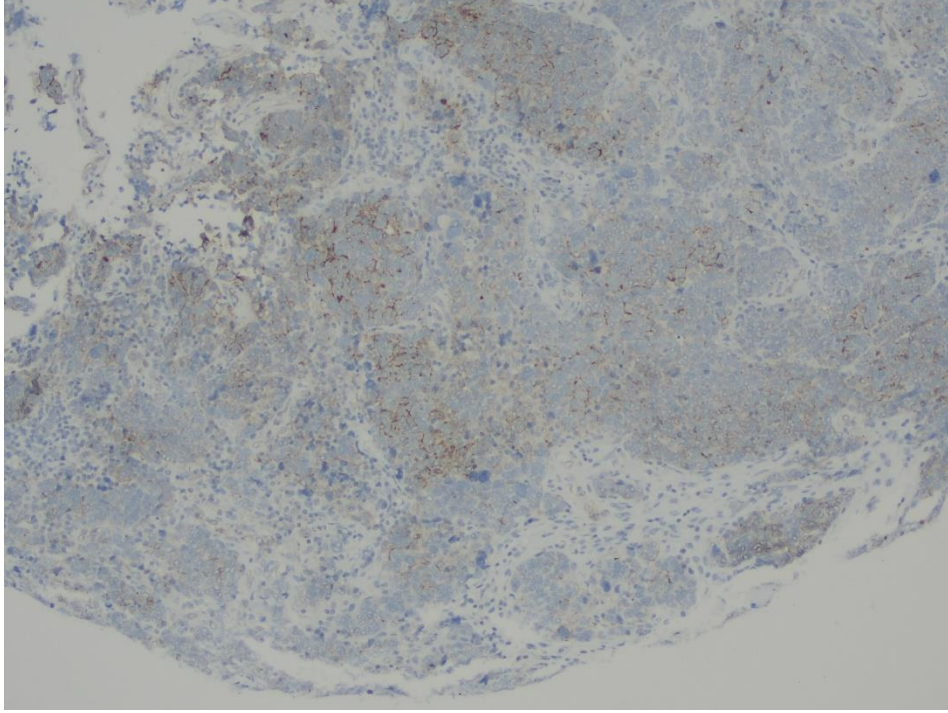
Resim 12. Müsinöz karsinomda PTEN güçlü pozitif (++) immunekspresyonu (x100)



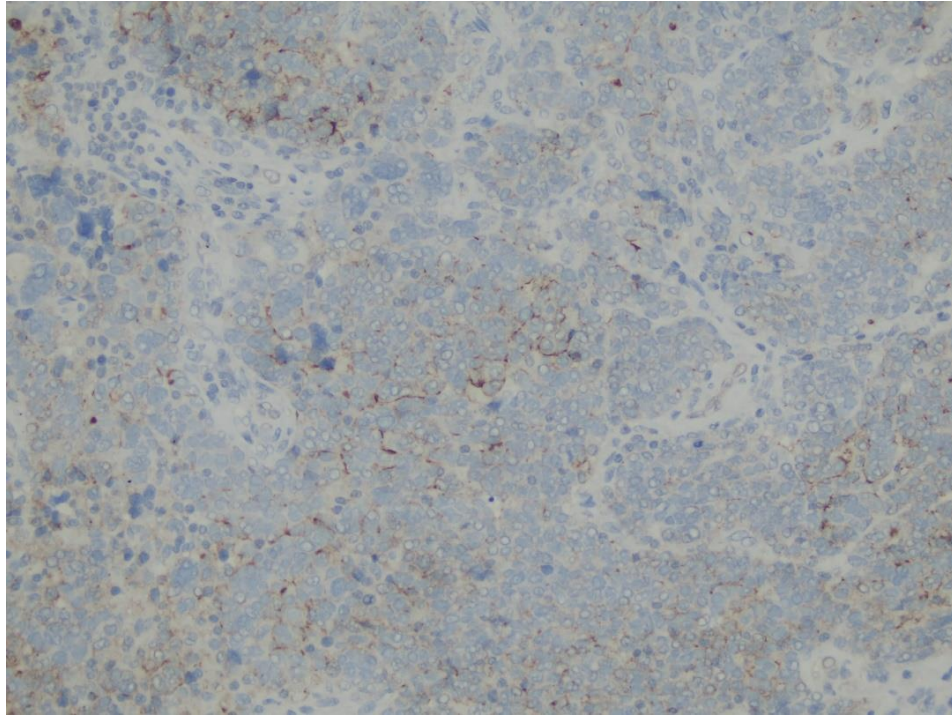
Resim 13. Seröz karsinomda NOTCH1 negatif (-) immunekspresyonu (x100) (iç kontrol damar endoteli)



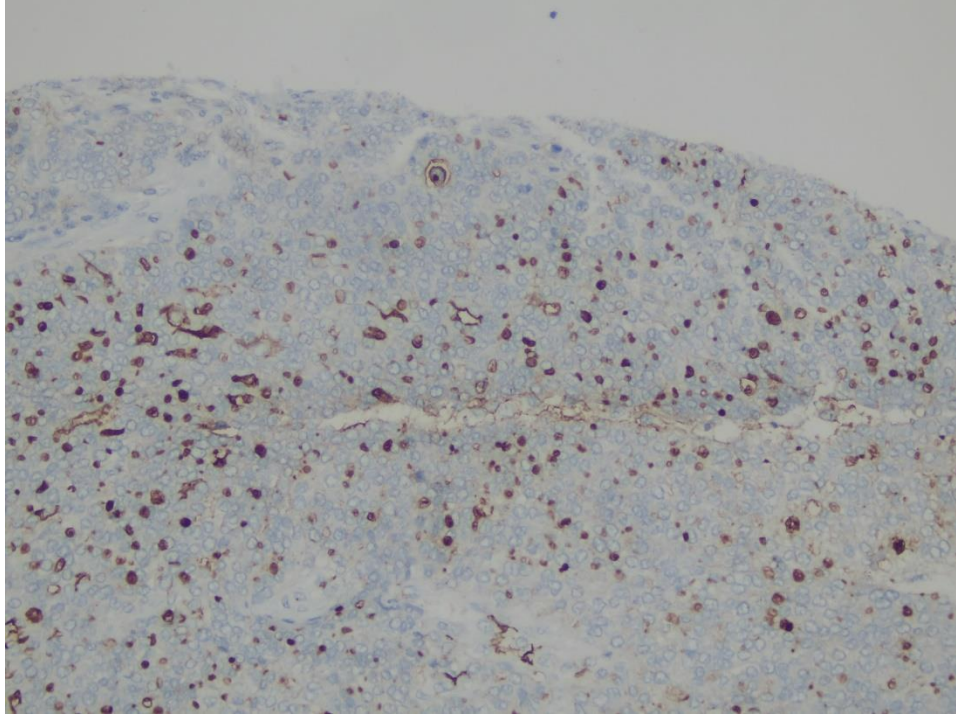
Resim 14. Seröz karsinomda NOTCH1 zayıf pozitif (+) immunekspresyonu (x200)



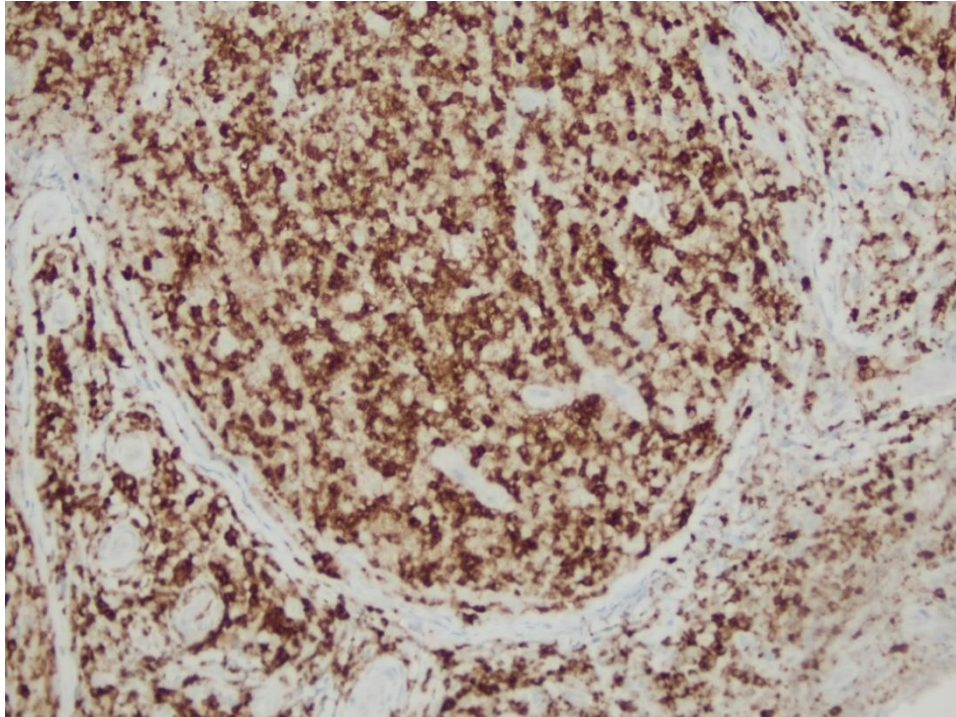
Resim 15. Seröz karsinomda NOTCH orta pozitif (++) immunekspressyonu (x100)



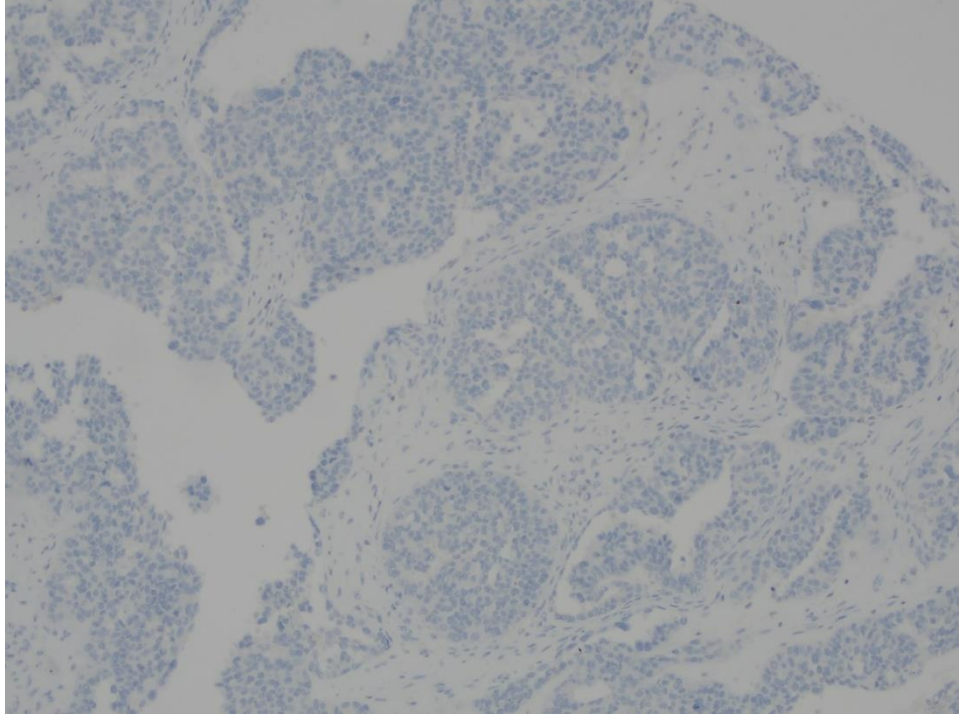
Resim 16. Seröz karsinomda NOTCH orta pozitif (++) immunekspressyonu (x200)



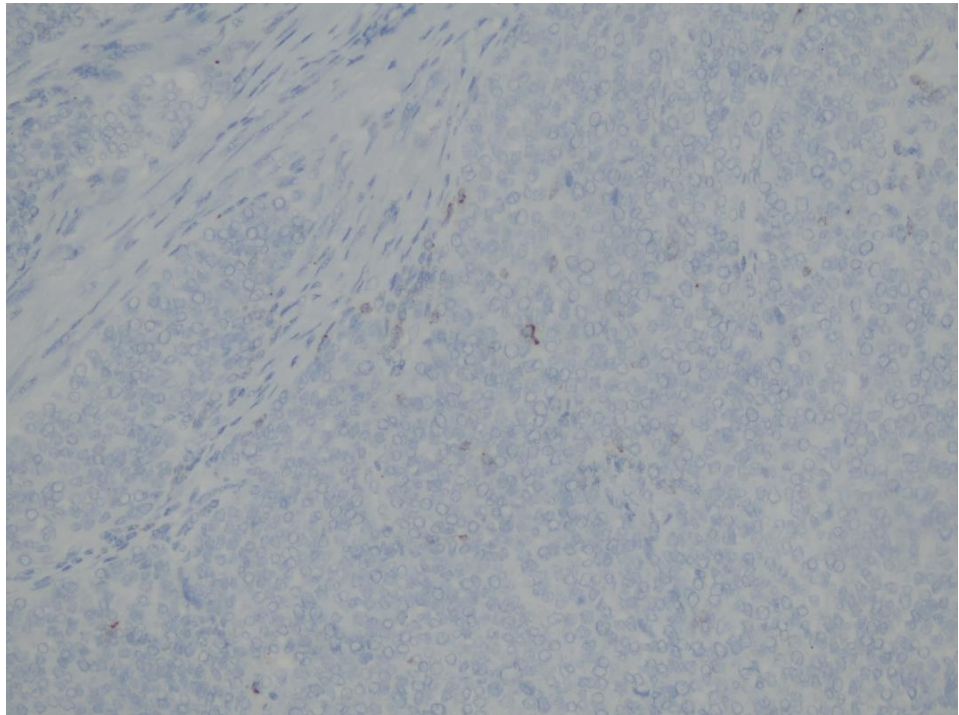
Resim 17. Seröz karsinomda NOTCH1 güçlü pozitif (+++) immunekspresyonu
(x200)



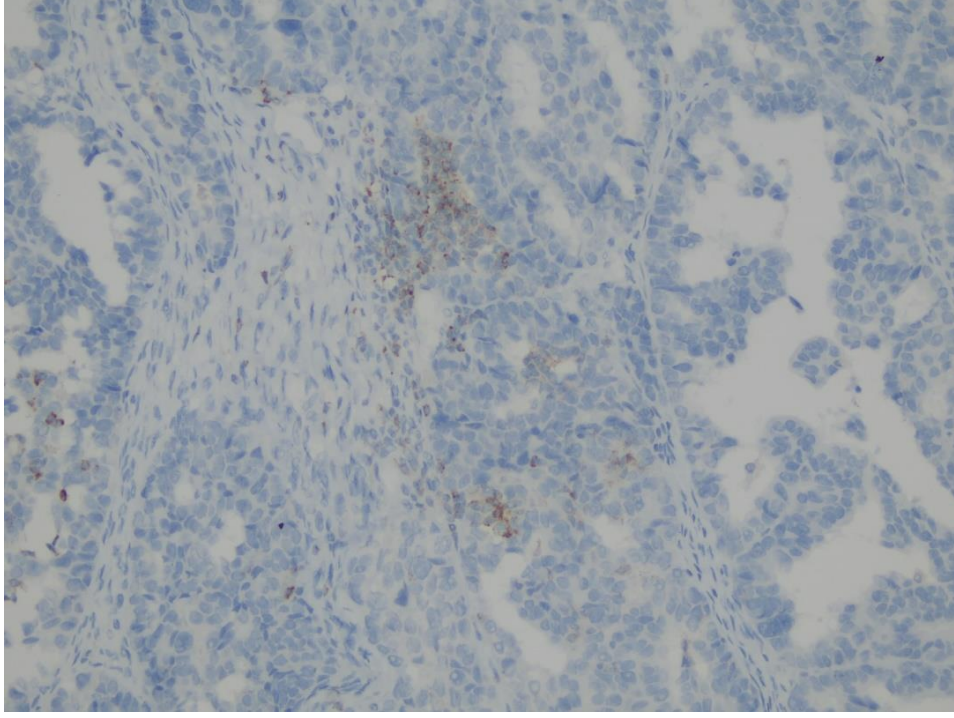
Resim 18. PIK3CA için pozitif kontrol (İHK) (x200)



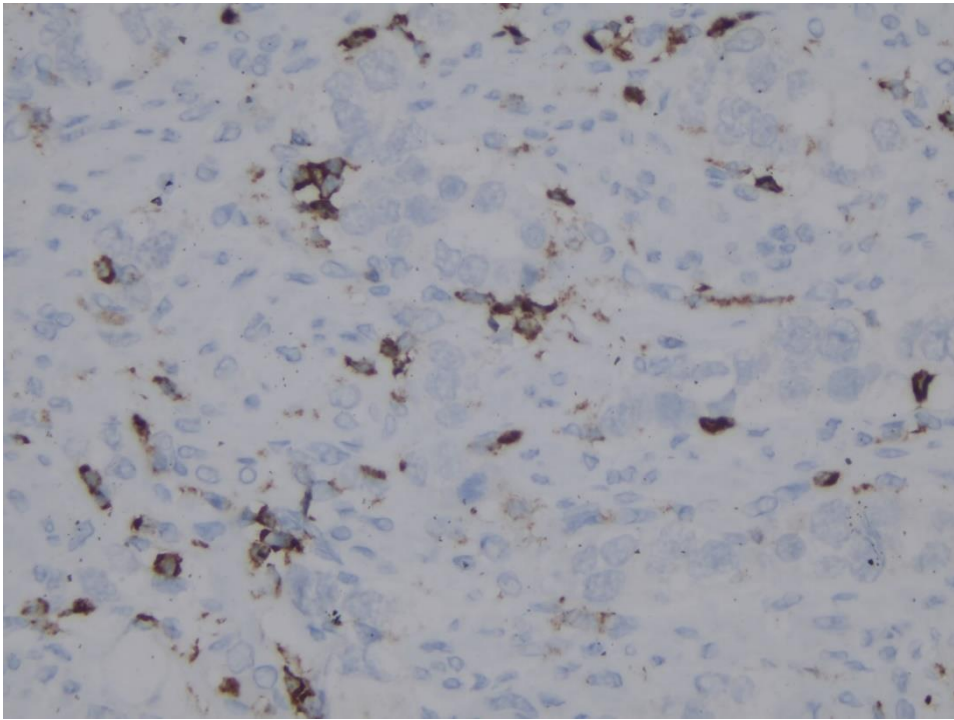
Resim 19. Seröz karsinomda PIK3CA negatif (-) immunekspressyonu (x100)



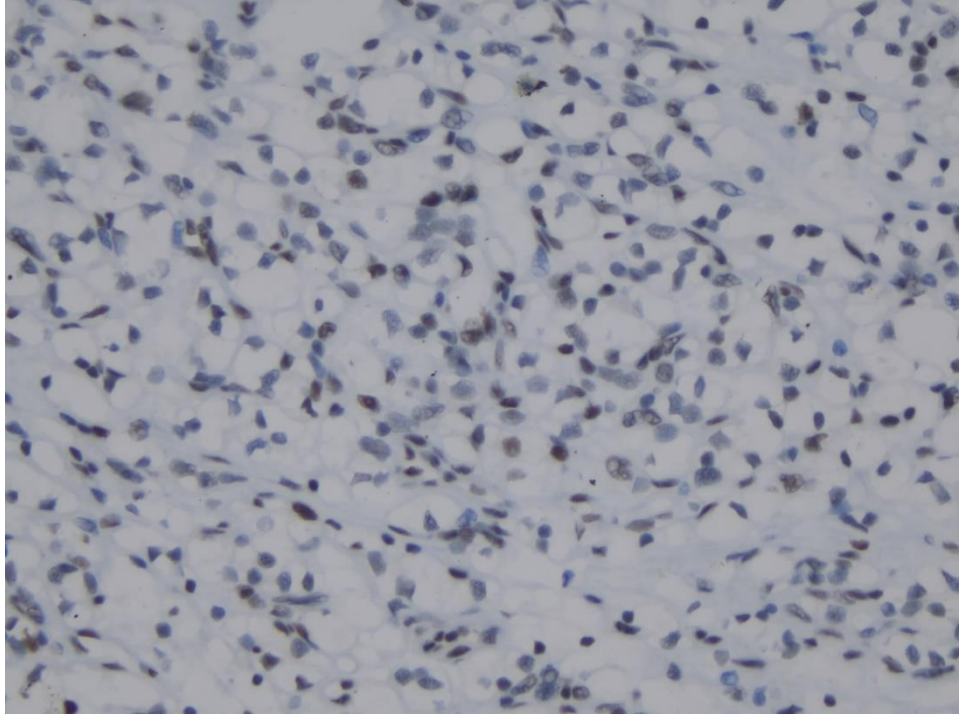
Resim 20. Seröz karsinomda PIK3CA zayıf pozitif (+) immunekspressyonu (x200)



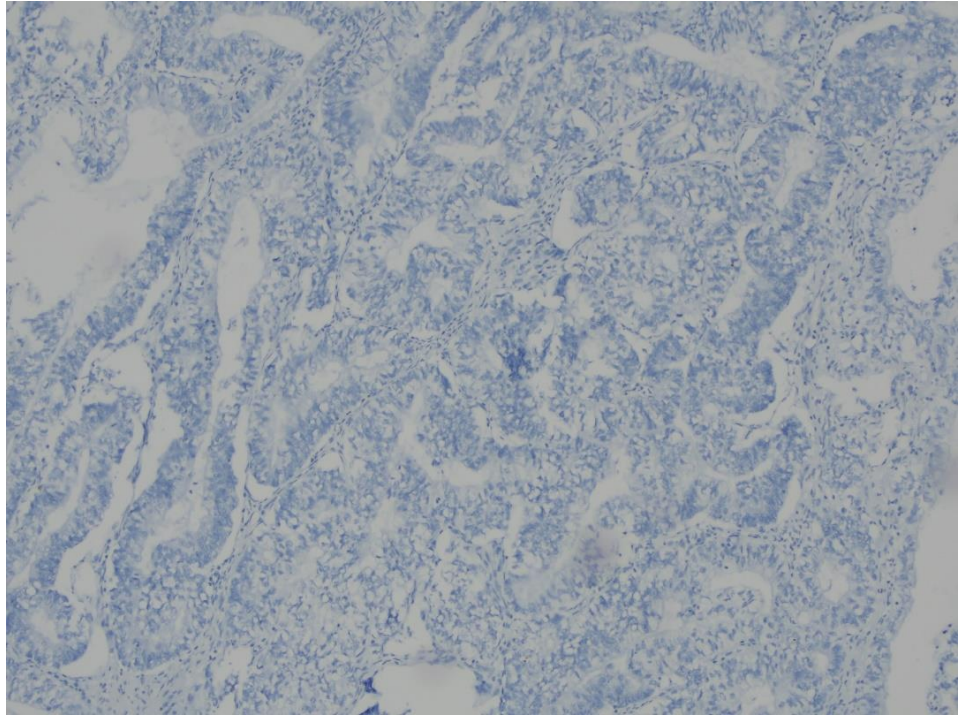
Resim 21. Seröz papiller karsinomda PIK3CA orta pozitif (++) immunekspresyonu
(x200)



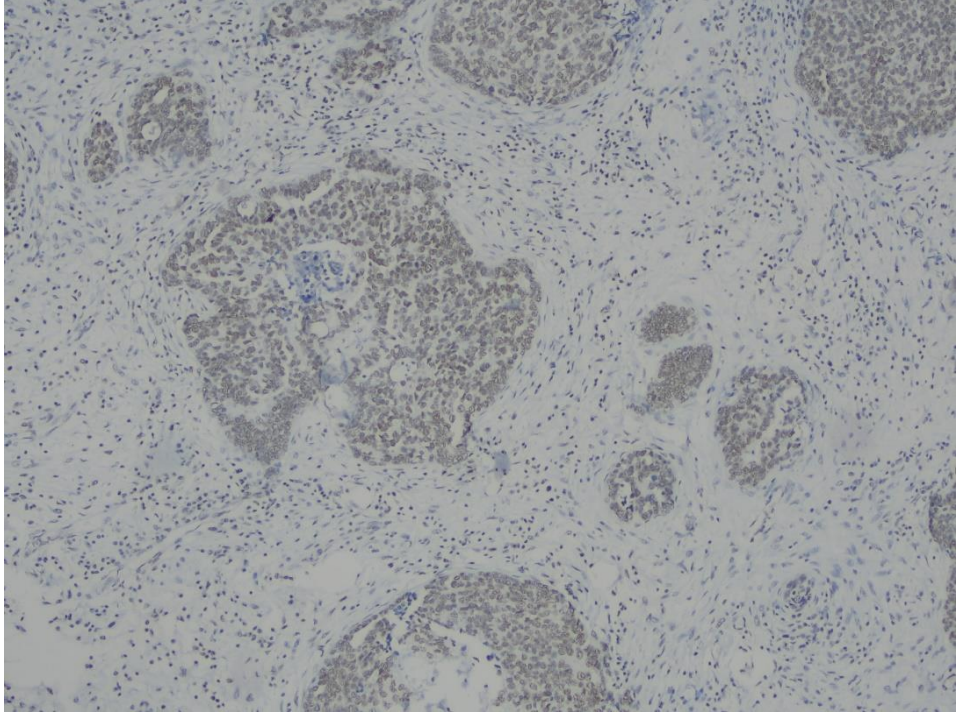
Resim 22. Seröz karsinomda PIK3CA güçlü pozitif (+++) immunekspresyonu
(x400)



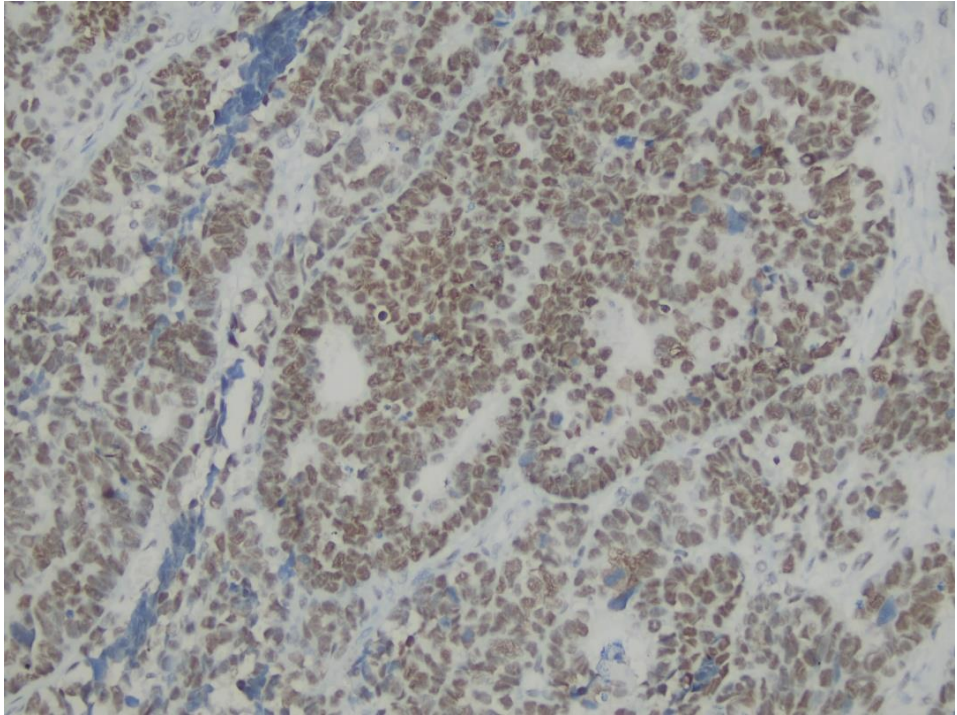
Resim 23. ARID1A için pozitif kontrol (İHK) (x400)



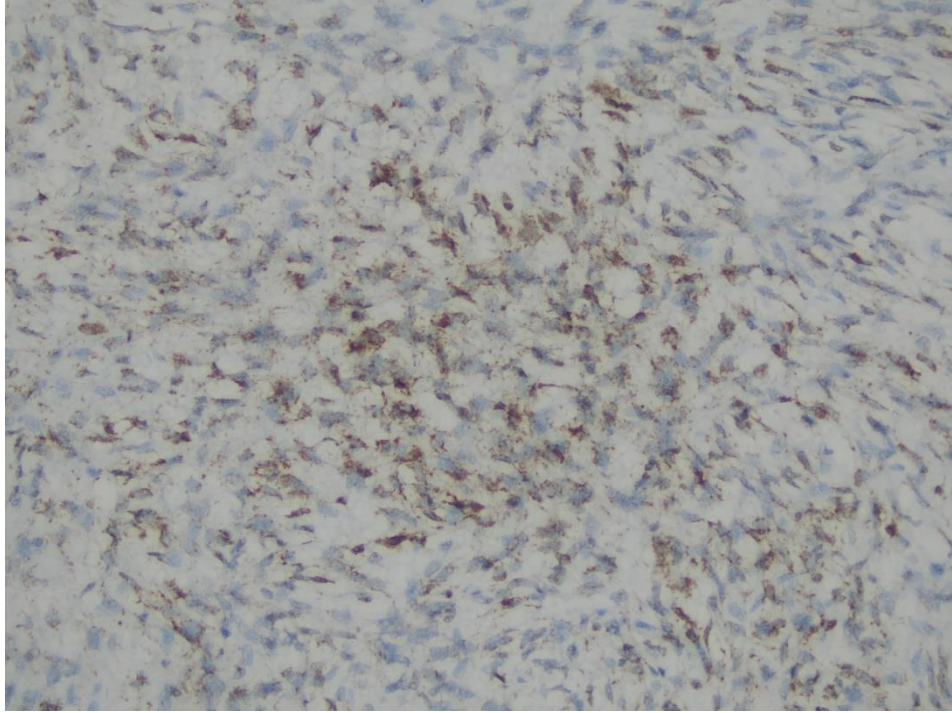
Resim 24. Seröz karsinomda ARID1A negatif (-) immunekspresyonu (x100)



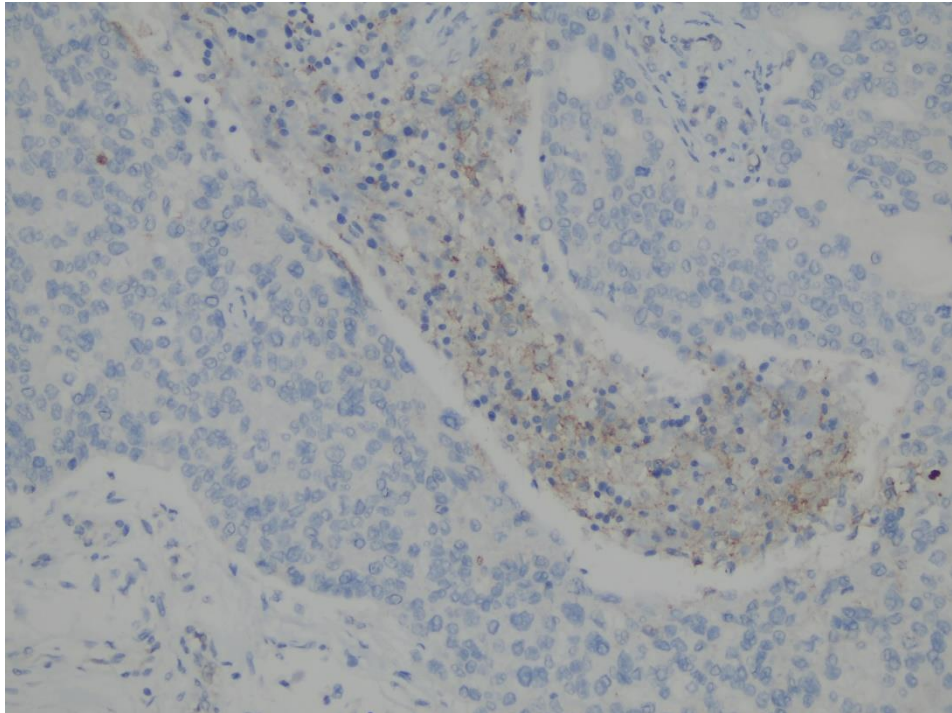
Resim 25. Seröz karsinomda ARID1A zayıf pozitif (+) immunekspresyonu (x100)



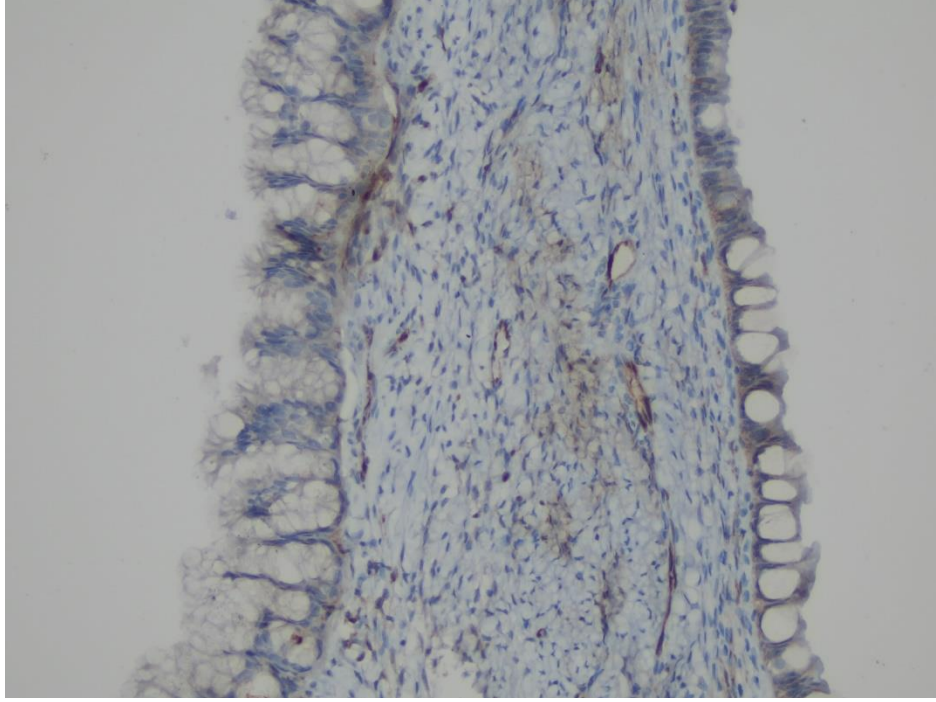
Resim 26. Yüksek dereceli seröz papiller karsinomda ARID1A güçlü pozitif (++) immunekspresyonu (x200)



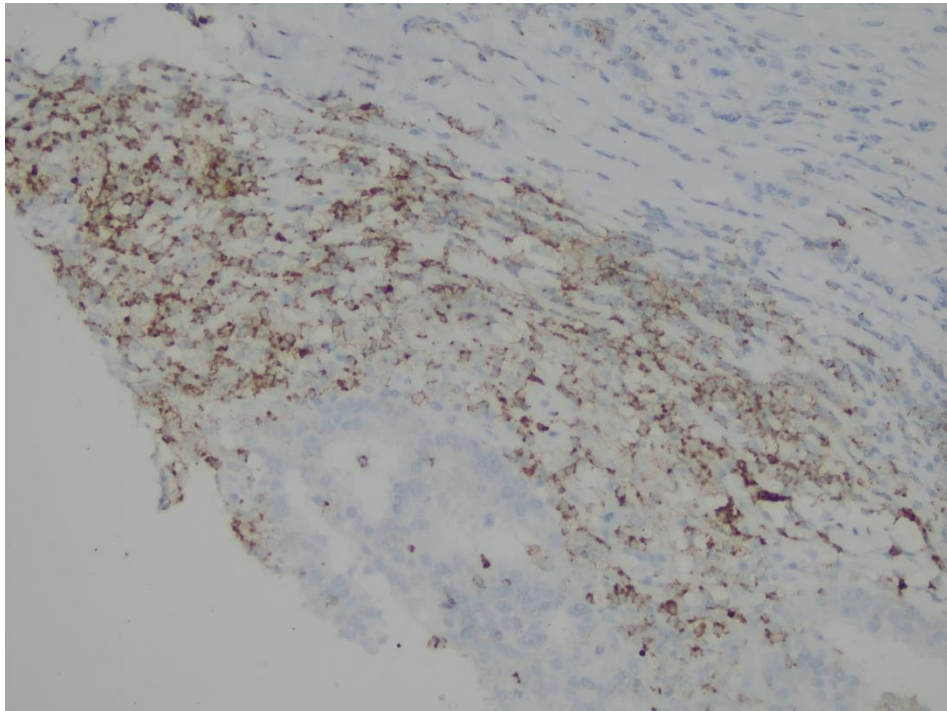
Resim 27. Borderline seröz karsinomda stromada PTEN güçlü pozitif (++) immunekspresyonu (x200)



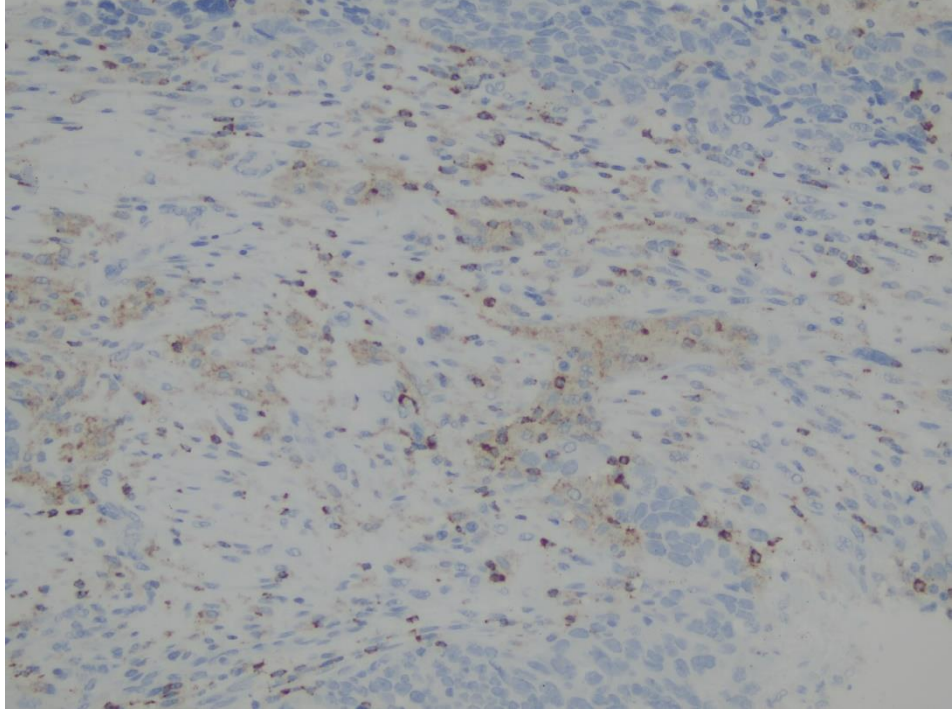
Resim 28. Seröz karsinomda stromada NOTCH1 güçlü pozitif (++) immunekspresyonu (x200)



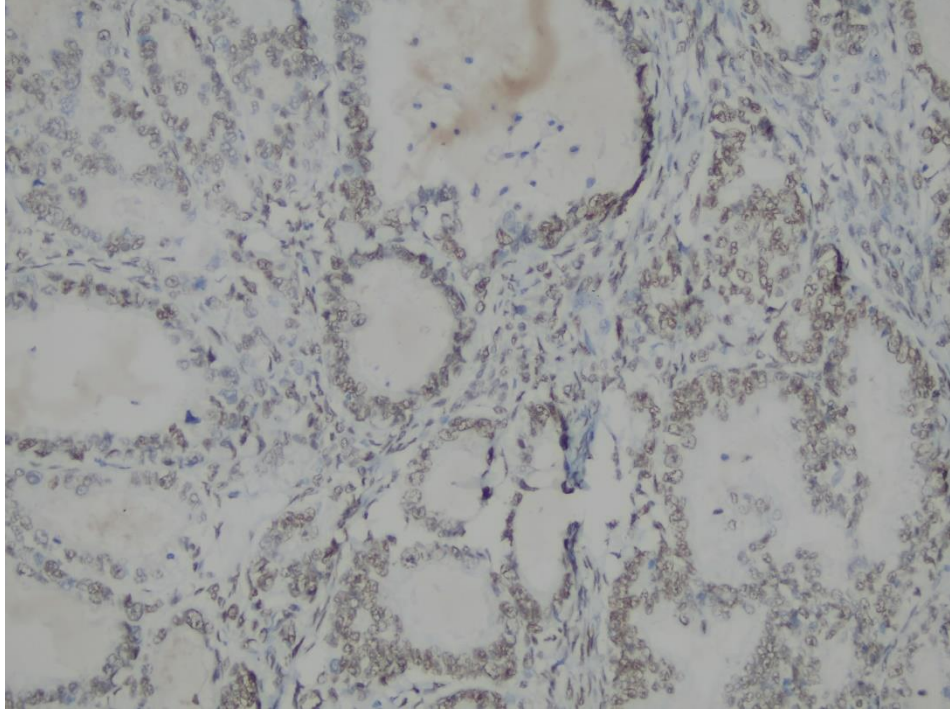
Resim 29. Müsinöz karsinomda stromada NOTCH1 güçlü pozitif (++)
immunekspressyonu (x200)



Resim 30. Seröz karsinomda stromada PIK3CA güçlü pozitif (++)
immunekspressyonu (x200)



Resim 31. Seröz karsinomda stromada PIK3CA güçlü pozitif (++)
immunekspressyonu (x200)



Resim 32. Seröz karsinomda stromada ARID1A güçlü pozitif (++)
immunekspressyonu (x200)

TARTIŞMA

Over kanseri ABD’de yıllık yaklaşık 22 bin yeni vaka ve 14 bin kanser ilişkili ölüm ile jinekolojik malignitelerin ikinci en sık sebebi olup; jinekolojik kanser nedeni ölümlerin en sık sebebidir. Gelişmiş ülkelerde 9,4/100.000 insidansla ve 5,1/100.000 mortalite oranıyla ikinci en sık jinekolojik malignite iken; gelişmekte olan ülkelerde serviks uteri kanserinin daha sık görülmesi nedeniyle 5/100.000 insidans ve 3,1/100.000 mortalite oranıyla üçüncü en sık jinekolojik malignitedir [139]. 2008’de dünya üzerinde over kanseri tanısı alan hasta sayısı tahmini 225.000 olup, ölüm sayısı yaklaşık 145.000’dir. Beş yıllık sağ kalım oranı %45’in altındadır [140]. Ülkemizde ise kadınlarda endometrium kanserinden sonra en sık görülen ikinci jinekolojik malignitedir [141]. ABD’de kadınlarda yaşam boyu over kanseri gelişme riski %1,4’tür. Ortalama tanı yaşı 63’tür [142]. Over kanseri riski yaş ile doğru orantılıdır. Herediter over kanser sendromlu kadınlarda ise daha genç yaşta tanı alır [143]. Over kanseri hastalarının yaklaşık %17’sinde gen mutasyonu saptanmıştır [144].

Çalışmamızda vakaların 68’i (%60.2) sağ ve 45’inde (%39.8) exitus saptanmıştır. Hastaların ortalama progresyonsuz sağ kalım süresi 37.43±34.22 ay, medyan 30 aydır. Genel sağ kalım ise 37.92±31.21 ay, ortancası 32 ay olarak belirlenmiştir. 113 olgunun 85’i (%75.2) seröz karsinom, 12’si (%10.6) borderline seröz karsinom, 5’i (%4.4) müsinöz karsinom, 5’i (%4.4) berrak hücreli karsinom ve 6’sı (%5.3) endometrioid karsinomdur. Yaşayan hastaların yaş ortalaması 54.71±11.82, exitus hastaların ortalaması 59.60±10.38 bulunmuş ve exitus olan hastaların yaşları daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Veriler literatürle farklı olmakla beraber yakın aralıktadır.

Literatürde bu konu ile ilgili çalışmalara baktığımızda, Kurose ve ark.’larının çalışmasında toplam 117 vakanın 32’si seröz, 28’i endometrioid, 7’si berrak hücreli, 6’sı müsinöz, 6’sı mikst epitelyal tümör, 6’sı farklılaşmamış tümör ve 1’i skuamöz hücreli karsinomu, 31’i histolojik alt tipi bilinmeyen over karsinomuydu. PTEN’in immunohistokimyasal analizi bizim çalışmamızda olduğu gibi normal dokuya kıyasla artmış veya eşit boyama yoğunluğu gösteren grup ++, boyama yoğunluğunu azaltan grup +, boyama olmayan grupsa – olarak atanmıştır. Çalışmada 10 olgu ++ boyanma, 21 olgu + boyanma göstermiş, 13 olgu ise boyanma göstermemiştir.

(immün negatif) Özellikle dikkata değer olan negatif PTEN immünoreaktivitesi gösteren 13 örneğin 6'sı endometrioid kanser, 4'ü seröz tümörler, 2'si mikst epitelyal tümörler ve 1'i farklılaşmamış bir tümördür. [135]. Bu çalışmadan çıkarılan sonuçla PTEN, over karsinomunun birkaç alt tipinde rol oynuyor gibi görünmektedir ve daha önceki çalışmalarda inanıldığı gibi endometrioid alt tipi arasında baskın değildir. Bizim çalışmamızda, bu çalışmadan farklı olarak 2'si berrak hücreli, 1'i seröz borderline ve 4'ü endometrioid tip over karsinomu hastada PTEN kaybı izlenmiştir. Fonksiyonel stromanın boyanmasının tümör tipleriyle dağılımına baktığımızda ise olguların 1'i berrak hücreli, 1'i müsinöz, 3'ü endometrioid ve 16'sı seröz karsinom olarak bulunmuştur. Bu durumun, çalışmalar arasında tümör tipi çeşitliliğinin farklı olması nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz.

William J. Lowery ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada 234 epitelyal over karsinomu üzerinden yürütülmüştür. Tanı anında yaşları 20 ile 74 arasında olup soygeçmişlerinde over karsinomu öyküsü bulunmamış, 218 vaka için parafin blok bulunmuştur. Çalışma sonucunda hasta popülasyonunun ortalama yaşı 54.3 çıkmıştır. Olgular arasında 130 endometrioid kanser ve 82 berrak hücreli kanser vardır. Vakaların %61'i erken evre (I/II) saptanmıştır; hastaların %91.5'i beyaz ırktır. Over berrak hücreli karsinom vakaların %99'u undiferansiye, endometrioid karsinom vakaların %35'i iyi diferansiye, %32'si orta derecede diferansiye ve vakaların %33'ü undiferansiye olmuştur. 212 vakanın 116'sı kanser hücrelerinin %5'inden fazlasında BAF250a ekspresyonu etmiş ve pozitif olarak kabul edilmiştir; oysa 96 vaka %5 veya daha az kanser hücresi boyanması ile negatif olarak kabul edilmiştir. 130 endometrioid vakanın 62'sinde ve 82 berrak hücreli vakanın 34'ünde BAF250a ekspresyonu kaybı görülmüştür [159]. İmmün ekspresyon ile klinikopatolojik veriler arasında şu şekilde ilişki kurulmuştur, hastaların yaşlarına göre ayarlandıktan sonra, immün boyama kaybı ile histolojik tanı, grade, evre veya sağkalım arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamız da PTEN negatif/normal dokudan zayıf/normal doku/normal dokudan fazla olan boyanmaların yaş grupları, tümör çapı, tümör lokalizasyonları, tümör tipleri, moleküler subtip, batın sıvılarının malign/benign olması, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu, metastaz, FIGO evreleme ve progresyon oranları arasında fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamız literatürdeki bu bulguları desteklemektedir.

Çalışmamızda olguların %44.2'inde (50) PTEN negatif boyanma, %29.2'sinde (33) PTEN güçlü pozitif boyanma saptanmıştır. Yine olguların %43.3'ünün (49) ARID1A güçlü pozitif, %31.9'unun (36) %0.9'unun ARID1A zayıf pozitif, %24.8'inin (24) ARID1A boyanması negatif bulunmuştur. Olgulardan 1'i PIK3CA pozitif, %99.1'i (112) PIK3CA negatif bulunmuştur. Vakaların %62.8'inde (71) NOTCH1 negatif/düşük boyanma, %34.5'inde (39) NOTCH1 orta boyanma, %2.7 (3) NOTCH1 güçlü boyanma göstermiştir.

Campbell ve ark.'ları PIK3CA mutasyonunun kanser türleriyle ilişkisini belirlemek amacıyla 284 primer tümör taramıştır. Taranan 167 primer epitelyal over karsinomu arasından 11'inde somatik mutasyon saptanmıştır. 88 seröz karsinomlu olgudan sadece 2'sinde PIK3CA mutasyonu varken, 40 endometrioid ve berrak hücreli karsinomun 8'inde tespit edilmiştir, bu oran endometrioid ve berrak hücreli karsinomlar için oldukça anlamlıdır [124]. Bizim çalışmamızda 113 olgunun 112'si PIK3CA negatif bulunduğu için karşılaştırma yapılamamıştır. Bizim bu farklılıktaki dezavantajımız küçük örneklemden kaynaklanmaktadır. Fonksiyonel stromal boyanma açısından baktığımızda ise, PIK3CA stromayı güçlü pozitif boyanmalarda progresyonsuz sağkalım süresi daha kısa bulunmuştur.

Hashiguchi ve ark.'larının çalışmasında ise toplam 40 berrak hücreli karsinom vakası toplanmış olup FIGO'ya göre 21 olgu evre 1, 6 olgu evre 2, 11 olgu evre 3 ve 2 olgu da nükstü. Yaş ortalaması 55 olup, yaş aralığı 30-82 idi. İmmunohistokimiyada bir fare monoklonal antikoru 6H2 kullanılmış olup, yorumlaması Kurose'nin raporuna göre karar kılınmıştır. Çalışılan 40 berrak hücreli karsinom örneğinden 15'i tüm PTEN immünoreaktivitesini kaybetmiş ve (-); 5 tümör zayıf boyanmış ve (+); kalan 20 tümör pozitif boyanmış ve (++) derecelendirilmiştir. PTEN ekspresyonu ile klinik evre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada PTEN'in inaktivasyonunun, overin berrak hücreli karsinomunun tümörjenezinde erken bir basamak olabileceği ortaya koyulmuştur [145]. Bizim çalışmamız da uyumlu olarak PTEN negatif/normal dokudan zayıf/normal doku/normal dokudan fazla olan boyanmaların yaş grupları, tümör çapı, tümör lokalizasyonları, tümör tipleri, moleküler subtip, batın sıvıların malign/bening olması, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu, metastaz, FIGO evreleme ve

progresyon oranları arasında fark bulunmamıştır. Çalışmamız, bu çalışmayla benzer sonuçlar içermektedir.

Çalışmamızda yaşayan hastalarla exitus olan hastaların yaşlarının 50'den küçük ve 50'den büyük olma oranları arasında fark saptanmıştır. Yaşayan hastaların 24'ü (%35.3) <50, 44'ü (%64.7) >50 olarak tespit edilmiştir. Exitus hastaların 7'si <50 (%15.6), 38'i (%84.4) >50 bulunmuştur. Exitus olan hastaların yaşlarının 50'den büyük olma oranı daha fazla çıkmıştır. Yaşı 50'den küçük olan olgularla 50'den büyük olan olguların sağkalım süreleri arasında da fark saptanmış, 50 yaş altında ortalama sağkalım 122.60±17.71 ay, 50 yaş üzerinde ortalama sağkalım 56.36±5.55 ay bulunmuş, exitus 45 hastanın 38'i 50 yaş üzeri tespit edilmiş ve 50 yaşın üzerindeki olgularda sağkalım daha kısa bulunmuştur.

Oktem ve ark.'larının yaptığı çalışmasında da 10 seröz, 10 müsinöz karsinom, 10 endometrioid, 10 seröz borderline ve 10 müsinöz borderline tümör olmak üzere 50 primer over tümörü vakası üzerinde C-kit, NOTCH1, Jagged1 ve Delta1'in immünohistokimyasal ekspresyonu araştırılmıştır. Tüm hastalara ilk tedavi olarak laparotomi uygulanmış ve materyaller overin primer tümörlerinden elde edilmiştir. Sonuçlar tümör örneklerinde morfolojik parametreler (histolojik grade) ve klinik veriler (yaş, evre, tümör boyutu, metastaz) ile karşılaştırılmıştır. Hastaların hiçbirinde kanser öyküsü yok, senkron kanser de bulunmamıştır. İlk tanı anında 50 over tümörünün 24'ü düşük evre (evre I ve II) ve 26'sı yüksek evre (evre III ve IV) olarak belirlenmiştir. 14 olguda ise uzak metastaz ve lenf nodu tutulumu tespit edilmiştir. Bu çalışmada, insan over kanseri hücre hattından kendini yenileyen bir kök hücre popülasyonu izole etmeye çalışılmış ve C-kit, NOTCH1, Jagged1 ve Delta1 moleküllerinin immünoekspresyonuna göre hasta numuneleri histopatolojisi ile karşılaştırılmıştır; C-kit ve NOTCH1 ile güçlü, Jagged1 ve Delta1 ile zayıf immünoreaktivite gösterilmiştir. Tümör tiplerine göre bakıldığı zaman, seröz karsinomda hastanın klinikopatolojik özellikleri ile C-kit, NOTCH1, Jagged1 ve Delta1'in immünohistokimyasal ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı ortaya koyulmuştur. Müsinöz karsinomların evresi ve derecesi ile Jagged1 immünoekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Yine müsinöz karsinomlarda, C-kit ve Jagged1 İHK olarak nükleer ve sitoplazmik boyanma gösterirken, NOTCH1 ve Delta1 tüm örneklerde sitoplazmik

boyanma göstermiştir. Borderline tümörlerde Delta1, sitoplazmik immünoaktivite gösterirken, C-kit, NOTCH1 ve Jagged1 hem çekirdek hem de sitoplazma ile boyanma göstermiştir. Borderline tümör tipinde Notch1 immünoaktivitesi tümör boyutu ile de korele bulunmuştur. Endometrioid karsinomda yaş ile NOTCH1 ekspresyonu arasında korelasyon olduğu gösterilmiş, istatistiksel olarak anlamlı tek korelasyon bu çıkmıştır. Endometrioid karsinomda NOTCH1 İHK'sı sitoplazmada, C-kit, Jagged1 ve Delta1 hem sitoplazma hem de çekirdekte takip edilmiştir. Metastaz açısından, seröz karsinomlu numunelerde NOTCH1 immünoekspresyon analizi istatistiksel olarak anlamlı gösterilmiştir, müsinöz karsinomda anlamlı bir molekül Jagged1 bulunmuştur. Yüksek yoğunluktaki immun boyama metastazları ortaya çıkarmada etkili olmuştur. Önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu bulunan Jagged1, epitelyal over karsinomlarında prognostik bir belirteç olarak kullanılabilir bulunmuşken, NOTCH1 yolağının epitelyal over karsinomlarının gelişimindeki onkojenik mekanizmalarının daha fazla araştırılması gerektiği düşünülmüştür. Daha önce yapılan bir araştırmada Notch'un, hücre tiplerine bağlı olarak hem bir onkogen hem de bir tümör baskılayıcı gen olarak hareket ediyor gibi görüldüğü ve görünüşe göre de Notch ekspresyonunun hücrel farklılaşma kaybına yol açarak maligniteye neden olduğu ortaya koyulmuştur [146]. Notch sinyalinin kanserdeki rolü tümöre özgüdür [147]. Bu çalışmada, NOTCH1 ve metastazın artmış immünoekspresyon ile önemli ölçüde korele olduğu gösterilmiştir. Anjiyogenez ve Notch'un korele ilişkisi hem embriyogenezde hem de tümör biyolojisinde, özellikle de neoanjiyogenez ve metastaz durumlarında, önemli rol almaktadır. Özet olarak, çalışmanın bulguları tümör örneklerinde çarpıcı hedef molekülün Jagged1 olduğu, Jagged1'in de tümör dokularında tümörlerin derecesi ve evresi ile ilişkili olduğu yönünde olmuştur. Öte yandan, NOTCH1 immünohistokimyası over karsinomu metastazı ile anlamlı ilişki göstermiştir [148]. Bizim çalışmamızda NOTCH1 71 hastada negatif, 39 hastada orta, sadece 3 hastada ise güçlü immunohistokimyasal boyanma göstermiştir. Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların NOTCH1 negatif-düşük/orta/güçlü boyanma oranları arasında fark bulunmamıştır. NOTCH1 boyanma düzeyleri arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında fark bulunmamıştır. NOTCH1 negatif 71 olgunun, 49'u seröz karsinom, 10'u borderline seröz karsinom, 5'i berrak hücreli karsinom, 4'ü endometrioid ve 3'ü müsinöz karsinom olarak

saptanmıştır. NOTCH1 orta ve güçlü 42 olgunun ise 36'sı seröz karsinom olarak bulunmuştur. NOTCH1 boyanma negatif/düşük ve orta/güçlü olanların yaşları, tümör çapları, yaş grupları, tümör tipleri, moleküler subtipleri, batın sıvıların malign/benign olma, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu, metastaz, FIGO evreleme ve progrese olma oranları arasında fark bulunmamıştır.

Wang ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada NOTCH1'in immunohistokimyasal değerlendirilmesi bizim çalışmamızdan farklı olarak, immün boyamanın yoğunluğuna göre negatif (-), pozitif (+), işaretli pozitif (++) ve güçlü pozitif (+++) olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmanın sonucunda eşleştirilmiş karşı taraf normal over dokularında ve normal over dokularının çoğunda NOTCH1 ekspresyonu saptanmamış, ilkinde yalnızca beş vakada ve ikincisinde sadece 3 vakada çok düşük ekspresyon saptanmış. Over karsinomlu dokularda ise, aksine, 23 olguda güçlü pozitif ekspresyon, 45 olguda belirgin pozitif ekspresyon, 36 olguda pozitif ekspresyon ile 104 olguda pozitif ekspresyon bulunurken, sadece 5 olguda negatif ekspresyon saptanmıştır. Ayrıca daha yüksek malignitede tümörler, daha yüksek NOTCH1 ekspresyon seviyeleri ile korele bulunmuştur. Sonuçta çalışmanın bulguları NOTCH1'in over kanserinde tümörijeniz ile ilişkili olduğunu ve önceki raporlarla tutarlı olarak NOTCH1'in bir onkogen gibi rol oynadığını göstermiştir [98]

Bizim çalışmamızda 113 olgunun NOTCH1 boyanma bakımından 71'i negatif, 39'u orta, 3'ü ise güçlü olarak bulunmuştur. NOTCH1 boyanma negatif/düşük ve orta/güçlü olanların yaşları, tümör çapları, yaş grupları, tümör tipleri, moleküler subtipleri, batın sıvıların malign/benign olma, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyon, metastaz, FIGO evreleme ve progrese olma oranları arasında fark bulunmamıştır. Yine yaşayan hastalarla exitus olan hastaların NOTCH1 boyanma oranları arasında fark bulunmamış, yaşayan hastalarla exitus olan hastaların PTEN boyanmaları arasında fark bulunmamıştır. Bu iki araştırmada benzer sonuçlar saptanmamasını, İHK olarak farklı gruplama sistemlerinin kullanılmış olması olabileceği kanaatindeyiz. Ayrıca yaşayan hastalarla exitus olan hastaların ARID1A boyanmalarının arasında fark bulunmamış, yaşayan hastalarla exitus olan hastaların ER, PR, WT-1, PAX8, Cerbb2, P53, İHK-ca125 pozitifliği oranları arasında fark bulunmamıştır.

Martins ve ark.'larının yaptığı çok merkezli bir çalışmada 20 bölgeden ortalama 5.5 yıllık takip süreli over kanseri olan toplam 5400 kadın bu çalışmaya dahil edilmiştir. Analiz için tanı yaşı, tümör evresi ve derecesi, ameliyat sonrası rezidü tümör varlığı veya yokluğu, PTEN, CD8, PR, AR ve ER ekspresyonu skorları dahil demografik, klinik ve patolojik değişkenler kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda, PTEN'in İHK sitoplazmik kaybının overin karsinomlarından endometrioid (%35) ve berrak hücreli (%32) histotiplerde istatistiksel olarak daha sık olduğu, bu vakalarda tam ekspresyon yokluğu görülmüştür. HGSC'da geç evrelerinde ise PTEN'in geç klonal kaybı yaygın görülmüştür, halbuki PTEN'in erken klonal kayıpları daha yaygın görülür. HGSC'de ayrıca hormonal reseptörlerin (AR, ER ve PR) ifadesi ile PTEN ifadesi arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. ENOC'de, PTEN kaybı genç hastalarda (<50 yaş) yaşlı hastalardan daha yaygın bulunmuştur [71]. Bizim çalışmamızda da 4'ü endometrioid, 2'si berrak hücreli 6 olguda PTEN İHK kaybı izlenmiştir. Yapılan bu araştırma çalışmamızı desteklemektedir. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda PTEN kaybı olan hastaların %68'i (34'ü) 50 yaş üstü bulunmuştur.

Catasús ve ark.'ları çalışmalarında 1984'ten 2001'e kadar olan 22'si endometrioid, 18'i berrak hücreli ve 15'i mikst tip olmak üzere 55 over karsinomunu analiz etmişler. Bu çalışmada hastaların yaşları 22 ile 80 arasında değişmekte olup ortalaması 54 olarak bulunmuştur. Tümör çapı 2 ile 35 cm arasında değişmekteydi, ortalaması 13,5tu. 47 vakada tümör tek taraflıydı, 24'ü sağ, 23'ü sol taraftaydı; 7 vakada tümör bilateral; 1 olguda ise taraf bilinmiyordu. Tümör derecesi açısından 34 olgu grade 3, 14 olgu grade 2 ve 7 olgu grade 1 idi. Evre olarak 30 olgu evre I, 5 olgu evre II, 17 olgu evre III ve 3 olgu evre IV tümördü. Bu çalışmada ortalama 7,2 yıllık takip aralığında 32 hasta canlıydı ve tümör görülmemiştir. Ortalama 2,5 yıllık takipte 2 hastada tümör sebat etti veya nüksetti. 19 hasta ameliyat sonrası 1 ay ile 7 yıl arasında tümör nedeni öldü. Histolojik tip sağkalım için önemli bulundu [149].

Çalışmamızda olguların tümör çapı ortalaması 7.45 ± 5.03 , medyan 6.5, aralığı 0.4-28'tir. Evre olarak 57'si FIGO erken evre, 54'ü geç evre bulunmuştur. Olguların %40.9'unun (45) tümör lokalizasyonu bilateral, %30.9'unun (34) lokalizasyonu sağ, %28.2'sinin (31) lokalizasyonu ise sol olduğu tespit edilmiştir. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da yaşayan hastalarla exitus hastalar arasında tümör

tipleri açısından fark saptanmış olup exitus olan hastaların seröz karsinom olma oranı fazla bulunmuştur. Müsinöz karsinomlu vakalarda ise hiç exitus görülmemiştir.

Narikiyo ve ark.'larının bir çalışmasında fonksiyonel stromanın karsinom hücreleriyle moleküler ilişkisini değerlendirmek için 7 endometrioid karsinom ve 7 berrak hücreli karsinom içeren, fonksiyonel stromalı 14 over karsinomlu vaka analiz edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 67 bulunmuş olup aralık 52-85 yıldır. 13'ü postmenopozal, biri perimenopozal dönemdedir. Serum östrojen düzeyleri de, medyan 51 ng/ml; 10 ile 129 ng/ml arasında sıralanmıştır. On hasta FIGO evre I, iki hasta evre II ve iki hasta da evre IV kanser; endometrioid karsinomlu 5 hasta grade 1, 2 hasta ise grade 2 kanser olduğu gözlenmiştir. Çalışmada yaş, menopoz, FIGO evresi, histolojik alt tip, histolojik derece, cerrahi (optimal = rezidü tümör <1 cm; suboptimal = rezidü tümör ≥1 cm), serum östrojen seviyesi, serum folikül uyarıcı hormon (FSH) düzeyi dahil klinikopatolojik veriler, nüks ve ölüm gözden geçirilmiştir. FIGO evre IV olan iki hastada suboptimal, diğerlerinde ise optimal cerrahiler uygulanmıştır. Berrak hücreli karsinomlu hastaların arasında 4 hastada nüks görülmüş, ve üçü kanserden ölmüştür. Endometrioid karsinomlu hastalarda nüks veya ölüm olmamıştır. 14 olgunun 1'inde ARID1A mutasyonu (%7), 2'sinde PIK3CA mutasyonu (%14) ve bir hastada PTEN mutasyonu (%7) sonuçlanmıştır. Endometrioid karsinomlu bir hastada PIK3CA mutasyonu (%14) bulunmuş, hiçbir hastada ARID1A veya PTEN mutasyonu (%0) saptanmamışken, berrak hücreli karsinomların 1'inde hem PIK3CA hem de PTEN mutasyonları (%14), 1'inde ARID1A mutasyonu (%14) bulunmuştur. Dört hastanın karsinom hücrelerinin ARID1A, PIK3CA, ve PTEN mutasyonları taşıdığı görülmüşken, işlevsel stromal hücrelerde bu mutasyonlara rastlanmamıştır. [150]. Bu çalışmanın sonucunda, over kanserinin fonksiyonel stromal hücrelerinin genellikle neoplastik olmadığı düşünülse de, bazılarının karsinom hücreleriyle aynı kökene sahip olabileceği görülmüştür.

Biz çalışmamızda over karsinomlarının fonksiyonel stromasında PTEN, NOTCH1, PIK3CA ve ARID1A immunohistokimyasal boyanmasını aydınlatmaya çalıştık; vakaların 21'i (%18.6'sı) PTEN negatif, 47'si (%41.6'sı) "+", 45'i (%39.8'i) "++"; 80'i (%70.8'i) NOTCH1 negatif, 28'i (%24.8'i) "+", 5'i (%4.4'ü) "++"; 80'i (%70.8'i) PIK3CA negatif, 17'si (%15'i) "+", 16'sı (%14.2'si) "++" ve yine olguların 54'ü (%47.8'i) ARID1A negatif, 49'u (%43.4'ü) "+", 10'u (%8.8'i)

“++” olarak bulunmuştur. İmmun markırların stromal boyanma düzeyleri ile exitus olma bakımından fark bulunmamıştır. Sağkalım bakımından stromal boyanma düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Progresyonsuz sağkalımda ise PIK3CA için stromal boyanma güçlü pozitif olan olgularda progresyonsuz sağkalım daha kısa bulunmuştur. Dolayısıyla daha erken nüks saptanan bu olgularda onkolojik yaklaşımın buna yönelik düzenlenmesinin sağkalımın uzamasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Ayrıca PTEN kaybı olan vakalarda lenfovasküler invazyon oranı PTEN zayıf pozitif ve güçlü pozitif olan vakalara göre daha yüksek saptanmıştır, bu bilgi literatürle uyumlu bulunmuştur. Ancak fonksiyonel stromanın immunohistokimyasal boyanması ile ilgili literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda ayrıca, lenfovasküler invazyon olan olgularla olmayan olguların sağkalım süreleri arasında fark saptanmış, lenfovasküler invazyon olan 21 olgunun 14’ü exitus hastası olarak tespit edilmiş ve lenfovasküler invazyon olan olgularda sağkalım daha kısa bulunmuştur. Metastaz olan olgularla olmayan olguların sağkalım süreleri arasında fark saptanmış, metastaz olan olguların sağkalımı 53.24 ± 6.88 ay olup, metastaz olmayan olguların sağkalımı ise 147.02 ± 15.09 ay olarak belirlenmiş ve metastaz olan olgularda da da sağkalım kısa bulunmuştur. FIGO evresi sağkalım süreleri incelendiğinde ise, erken olan olgularla geç olan olguların sağkalım süreleri arasında farkın olduğu tespit edilmiştir, FIGO evresi geç olan 54 olgunun 32’si exitus olgu bulunmuş, erken evre hastaların ortalama sağkalımı 124.25 ± 13.74 ay, geç evre hastaların ortalama sağkalımı 48.78 ± 7.30 ay olarak tespit edilmiş ve. FIGO evresi geç olan olgularda sağkalım daha kısa bulunmuştur. Progresyon olan olgularla olmayan olguların sağkalım süreleri arasında fark saptanmış, exitus olan 45 hastanın 25’inde progresyon izlenmiştir. Progresyon olup exitus olan hastaların ortalama sağkalımı 48.07 ± 6.94 ay, progresyonsuz hastaların ortalama sağkalımı 122.73 ± 11.45 ay olarak belirlenmiştir. Progresyon olan olgularda sağkalım daha kısadır. Sonuç olarak lokalizasyonlar, tümör tipleri, kapsül invazyonu ve kemoterapi alma ile sağkalım bakımından fark bulunmamıştır.

Son 30 yılda çeşitli genler incelenmiştir, son yıllarda yapılan çalışmalarda p53, mismatch restore sistem genleri (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2), KRAS protoonkojen mutasyonu ve β -katenin genlerinin (CTNNB1) tümör oluşumu ve

progresyonunda rol aldığı açıkça anlaşılmıştır. Endometrioid karsinomda en sık gözlenen değişikliklerle birlikte PTEN (fosfotaz ve tensin homologu) dominant tümör geninde iyileşme gösterilmiştir [151]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda overin berrak hücreli karsinom vakalarının neredeyse yarısında ARID1A somatik mutasyonu sonucu inaktivasyon tanımlanmıştır [152]. Buna ek olarak, ENOC'de ARID1A mutasyonunun eğiliminin arttığı bulunmuştur. BAF250a'daki (ARID1A) değişiklikler sıklıkla yüksek dereceli endometrioid karsinomda gözlenir. Wiegand ve ark.'ları, grade 3 endometrioid karsinomların %39'unda ve seröz karsinomların %18'inde, berrak hücreli karsinomların %26'sında ekspresyon kaybı gözlemiştir [152]. Bizim çalışmamızda ARID1A immunohistokimyasal olarak güçlü pozitif olanlarda zayıf pozitif olanlara göre seröz karsinom olma oranı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdaki seröz karsinomlu vakaların çoğunlukta olması bu sonucun çıkmasında bir etken olabilir. ARID1A üç kategorili boyanma düzeyleri ile diğer parametreler arasında karşılaştırma yapıldığında ise oransal bir farka rastlanmamıştır.

Diğer taraftan Jung ve ark.'ları ARID1A ekspresyonu düşük hastalarda klinikopatolojik parametreleri, moleküler etkileşimleri ve immün infiltrasyonu analiz etmek ve aday hedef ilaçlar sağlamak amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışma, 1999 ve 2015 yılları arasında bölge hastanesinde ameliyat edilen overin CCC'li 30 hastasını içermiştir. Araştırmalarının sonucunda düşük ARID1A ekspresyonu, zayıf genel sağkalımla anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Yine düşük ARID1A ifadesi olan hastalar daha kötü hastalısız sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. İleri evre FIGO ile düşük ARID1A ekspresyonu arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Farklı over karsinomu türleri arasında karşılaştırıldığında over seröz karsinomu ile karşılaştırıldığında overin berrak hücreli ve endometrioid karsinomlu hastalarında ARID1A ekspresyonu azalmıştır [153]. Bizim çalışmamızda ARID1A negatif/zayıf pozitif/ güçlü pozitif olma düzeyleri arasında genel sağkalım bakımından da progresyonsuz sağkalım bakımından da fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda literatürle benzer sonuçlar elde edilmemiştir.

Maeda ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ise iyi araştırılmalı klinik takip bilgileri ile toplam 149 overin berrak hücreli karsinom vakalarının parafin bölümlerinde ARID1A ekspresyon modellerini değerlendirmek için

immünohistokimya yapılmıştır. ARID1A immünoreaktivitesini değerlendirmek için 0 (saptanmamış), + (zayıf pozitif) veya ++ (güçlü pozitif) yoğunluk skorlarını kullanılmıştır. Pozitif bir reaksiyon, çekirdeklerde kromojenin ayrı lokalizasyonu olarak tanımlanmış, dokular, klinik bilgi olmadan kör bir şekilde puanlanmıştır. ARID1A immünohistokimyasının sonuçları, 149 vakanın 88'i negatif, 36'sı + pozitif, 25'i ++ pozitif olarak skorlanmıştır. ARID1A ekspresyonu kaybının ARID1A'yı inaktive eden mutasyonlar ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için 12 temsili overin berrak hücreli karsinomunun mutasyonel durum ve immünoreaktivitesi ilişkilendirilmiştir; ARID1A mutasyonlarını barındıran tüm berrak hücreli karsinomlar, negatif immünoreaktivite sergilemiş, bu da ARID1A mutasyonunun protein ekspresyonu kaybıyla sonuçlandığını düşündürmüştür. Sonrasında ARID1A ekspresyonu overin berrak hücreli karsinomlarının çeşitli klinik ve patolojik özellikleri ile ilişkilerine bakılmış, hastalık tanı yaşı, klinik evre, lenf nodu metastazı veya histolojik özellikler arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bulunmuştur [154] ARID1A pozitif ve negatif vakalar arasında sağkalım açısından da anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Yamamoto ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada cerrahi rezeksiyon yapılan, 90 primer over berrak hücreli karsinomu vakası toplanmış, olguların hiçbiri ameliyattan önce kemoterapi veya radyasyon tedavisi görmemiştir. Hastalığın klinik evrelemesi FIGO sistemine göre yapılmıştır. Çalışılan 90 vakanın 49'u evre I; 9'u evre II; 27'si evre III; ve 5'i evre IV olarak gruplanmıştır. 90 hastanın 88'i ilk ameliyattan sonra postoperatif kemoterapi almıştır; cerrahın tercihine göre second look ameliyatı veya ikinci redüktif cerrahi uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda, tümör boyutu 5.0 ile 30.0 cm (ortalama 13,2 cm) arasında değişmekte, 90 vakadan sırayla 33 ve 53 vakada primer tümörler sol ve sağ overlerde yer alırken, kalan dört vakada bilateral overler tümör içermektedir. Tümör hücresi büyümesinin belirgin mimari paterni sırasıyla 32'si tübülökistik, 49'u papiller ve 9'u katı/yaygın olarak belirlenmiştir. Analizde incelenen patolojik parametrelerle ARID1A ekspresyon durumu (negatif ve pozitif) arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte, ARID1A-negatif tümörler, ARID1A immünoreaksiyonu güçlü bir şekilde pozitif olan tümörler ile karşılaştırıldığında, kansere komşu endometriotik lezyonlar ilkinde daha sık belgelenmiştir. ARID1A protein ekspresyonunun immünoreaktif paternlerin varlığı

ile PIK3CA mutasyonlarının, hastalık yaşı, hastalığın klinik evresi, tümör boyutu ve lateralitesi, ilk ameliyattan sonra rezidü tümör varlığı, tümörlerin kemoterapilerine yanıtı, lenf nodu varlığı, metastazlar veya genel sağkalımı (overall survival) arasında anlamlı bir ilişki çıkmamıştır. PIK3CA mutasyonlarının varlığı, ARID1A protein ekspresyonu kaybıyla önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. PIK3CA mutasyonları veya ARID1A immünoreaktivitesi ile hastaların klinik evresi veya klinik sonucu arasında korelasyon olmamasının açıklamalarından biri, bu moleküler değişikliklerin overin karsinomu gelişimi sırasında çok erken olaylar olarak ortaya çıkması olarak düşünülmüştür [155]. Bu araştırmalar bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Literatürde bu konuyla ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bu yapılmış çalışmalar sonucunda ARID1A ve immun hücreleri arasındaki ilişkiye dair yeni biyolojik yorumlar yapılabilmesi için in vivo çalışmalara ihtiyaç duyulduğu söylenebilir.

Çalışmamızda toplam 113 olgudan 75 olguda progresyon görülmemiş, olguların genel progresyonsuz sağkalım ortalaması 103.28 ± 10.16 ay olarak bulunmuştur. Tümör tipi berrak hücreli olan 5 hastadan 2 hastada, seröz karsinom olan 85 hastadan 36 hastada progresyon saptanmış, diğer tümör tiplerinde progresyon saptanmamıştır. Moleküler subtipi Tip1 olan olgularla subtipi Tip2 olan olguların progresyonsuz sağkalım süreleri arasında fark saptanmış, lenfovasküler invazyon olan olgularla olmayan olguların progresyonsuz sağkalım süreleri arasında fark saptanmış ve lenfovasküler invazyon olan olgularda progresyonsuz sağkalım daha kısa bulunmuştur. Yaş grup, lokalizasyon, durumu, batın sıvısı malign/benign olma, kapsül invazyonu, FIGO evreleri ile progresyonsuz sağkalım bakımından fark bulunmamıştır.

Chen ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada HGSC'larda PTEN ve p53 yanı sıra PI3K/AKT sinyal yolağının moleküler değişikliklerinin tanımlanması amaçlanmış olup Ocak 2007 ile Aralık 2012 arasında tedavi edilen ve histolojik olarak kanıtlanmış HGSC'lu 45 hasta taranmıştır. Tüm hastalara sitoredüktif cerrahi ve platin bazlı kemoterapi uygulanmış ve aynı kurumda takip edilmiştir. Kemoterapi öncesi tümör örnekleri alınmıştır. Çalışmada progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım (overall survival) Kaplan Meier yöntemiyle tanımlanmıştır. 39 olgunun 15'inde PTEN ekspresyon kaybı gözlenmiştir. Bu sonuç Rania M Bakkar ve ark.'larının yaptığı çalışmayla [156] uyumlu bulunmuştur. Yine aynı çalışmada

PTEN ifadesinin kaybı ile daha uzun bir progresyonsuz sağkalım arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ilişki bulunmamış olmasının sebebi küçük örnekleme bağlanmıştır [157]. Bizim çalışmamızda da olguların %44.2'inde (50'sinde) PTEN negatif boyanma , %29.2'sinde (33'ünde) PTEN güçlü pozitif boyanma saptanmış; ancak yaşayan hastalarla exitus hastalar arasındaki PTEN immunekspresyon farkına bakıldığında da, yine immunekspresyon oranının genel sağkalıma ve progresyonsuz sağkalıma etkisine bakıldığında da fark bulunmamıştır. Çalışmamızda elde edilen bulgulara göre daha büyük örneklem ile diğer prognostik faktörler ve sağkalım açısından tekrar incelenebilir.

Bir önceki paragrafta bahsettiğimiz Bakkar ve ark.'larının yaptığı çalışma 2004 ve 2010 yılları arasında sitoreduktif cerrahi sırasında over veya primer peritoneal karsinom örnekleri alınan 219 hastayı tanımlamıştır. Klinik hasta verileri, doğum tarihi, cerrahi evreleme tarihi, debulking durumu, birincil ve ikincil kemoterapi rejimleri, nüks tarihi, son takip tarihi, son takipteki hastalık durumu ve hayatta kalma durumu olarak belirlenmiştir, veriler elektronik tıbbi kayıtlardan çıkarılmıştır. Bu çalışmaya sadece ileri evre (III veya IV), over/peritoneal orijinli HGSC olan hastalar seçilmiştir. PTEN İHK olarak "negatif", "indirgenmiş" ve "pozitif" olarak puanlanmıştır: Pozitif vakalarda, tümör hücrelerinde PTEN IHK ekspresyonu (nükleer ve/veya sitoplazmik), sinyal yoğunluğunda bitişik stromal hücreleriyle benzer veya daha güçlü bulunmuştur. Negatif vakalarda, tümör hücreleri PTEN protein ekspresyonundan tamamen yoksun ve stromal hücreler pozitif boyanmıştır. İndirgenmiş kategorideki tümörlerde, stromal hücrelere kıyasla tümör hücrelerinde daha zayıf nükleer ve/veya sitoplazmik PTEN IHK ekspresyon yoğunluğu bulunmuştur. Sonuçta 73 tümör, yaygın, güçlü, pozitif; 39 tümör stromal hücrelere kıyasla PTEN ekspresyonunu azalttı; 14 vakada tümör hücrelerinde PTEN ekspresyonu tamamen yok çıkmıştır. Çalışmada PTEN IHK protein ekspresyonu, overin/peritonun yüksek dereceli seröz karsinomasına sahip hastalar için klinik olarak önemli prognostik parametrelerle ilişkisi analiz edilmiştir. PTEN'in pozitif IHC ekspresyonu, tümör nüksü, tümör progresyonu veya ölüm olarak tanımlanan olumsuz parametreler ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Ayrıca önemli ölçüde daha kötü bir progresyonsuz sağkalım ile ilişkilendirilmiş, genel sağkalımsa (overall survival) PTEN IHC ifadesinden etkilenmemiştir [156].

Çalışmamızda 113 olgudan 50'sinde PTEN kaybı izlenmiştir. PTEN negatif boyanma ortalama sağkalımı 73.53 ± 9.10 ay, zayıf pozitif boyanma ortalama sağkalımı 71.84 ± 8.41 ay, güçlü pozitif boyanma ortalama sağkalımı 83.98 ± 19.06 aydır. Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların PTEN boyanma düzeylerinin oranları arasında fark bulunmamıştır. Olguların PTEN boyanma düzeyleri arasında sağkalım bakımından fark bulunmamıştır. ARID1A negatif/zayıf pozitif/ güçlü pozitif olma düzeyleri arasında sağkalım bakımından ve progresyonsuz sağkalım bakımından fark bulunmamıştır. NOTCH1 boyanmada güçlü boyanma sayısı çok az (3 hasta) olduğu için orta ve güçlü boyanma ile birleştirilerek sağkalım analizi yapılmış ve NOTCH1 negatif/düşük boyanma olanların ortalama sağkalımı 76.15 ± 8.71 ay, orta+güçlü boyanma ortalama sağkalımı 85.52 ± 16.19 ay olarak tespit edilmiştir. NOTCH1 boyanma düzeyleri arasında sağkalım bakımından fark bulunmamıştır. NOTCH1 ve PTEN boyanma düzeyleri arasında progresyonsuz sağkalım bakımından fark bulunmadığı tespit edilmiştir. Diğer taraftan ER, PR, WT-1, PAX8, Cerbb2, P53'de boyanma negatif olanlarla pozitif olanlar arasında sağkalım bakımından fark bulunmamıştır. Yine ER, PR, WT-1, PAX8, Cerbb2, P53 ve İHK-ca125 boyanma negatif olanlarla pozitif olanlar arasında progresyonsuz sağkalım bakımından fark bulunmamıştır.

Kuo ve ark.'ları, HGSC'ye kıyasla daha az görülen ama ileri evre over karsinomlarının en malign türlerinden olup, HGSC'dan farklı olarak platin bazlı kemoterapiye dirençli olan berrak hücreli karsinom için etkin bir tedavi bulunmasını amaçlamışlardır. Bu amaçla 3 hastaneden 97 vaka çalışılmıştır. 18'i PIK3CA mutasyonlu, 40 tanesi PIK3CA mutasyonsuz 58 berrak hücreli vakada 1/50 dilüsyonda bir Ser473 monoklonal antikor kullanılarak İHK yapılmıştır. İmmünoreaktivite iki araştırmacı tarafından, bizim puanlamamızdan farklı olarak, 0: saptanmamış, +: zayıf pozitif, ++: orta derecede pozitif ve +++: yoğun pozitif şeklinde puanlanmıştır. Çalışmanın sonucunda çalışılan 97 vakanın üçte birinden fazlasında PIK3CA mutasyonu saptanmıştır, ki bu şimdiye kadar bildirilen tüm kanser türleri arasında over berrak hücreli karsinomunun en yüksek PIK3CA mutasyon sıklığına sahip olması nedeniyle ilginçtir. PIK3CA mutasyon durumu ile histolojik özellikler, klinik evre, hasta yaşı, hastalıksız dönem ve genel sağkalım arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmadan çıkarılan bir diğer

kazanım ise PI3K'nın çeşitli insan kanser türlerinin onkogenezinde köklü rolü olduğudur [158] Bizim çalışmamızda 113 olgudan 112'si PIK3CA immunohistokimyasal olarak negatif boyama göstermiştir, yaşayan hastaların %98.5'inde, exitus olan hastaların %100'ünde PIK3CA negatif bulunmuş, fark saptanmamıştır. Yine genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından bakıldığında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda literatürü destekler şekilde sonuçlara ulaşılmıştır.

Fonksiyonel stromadaki immunohistokimyasal boyanmaya bakıldığında ise, PIK3CA stromal boyanması güçlü pozitif olan hastalarda progresyonsuz sağkalım daha kısa bulunmuştur. Bu sonuç onkolojik yaklaşımlar açısından anlamlıdır.

Rahman ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada overin primer berrak hücreli karsinomların PIK3CA mutasyon sıklığı ve bunların klinikopatolojik değişkenlerle ilişkisi araştırılmıştır. 56 berrak hücreli karsinom ve 15 yüksek dereceli seröz karsinom (HGSC) dahil 71 over kanserinin doku örnekleri kullanılmıştır. Örnekler bölgedeki 2 hastanenin Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünden alınmıştır. Tümörler FIGO evrelemesine göre sınıflandırılmıştır. Tüm hastalar öncelikle sitoredüktif cerrahi ya da 6-12 kürlük kombine adjuvan kemoterapi ile tedavi edilmişler. Çalışmanın sonucunda PIK3CA'nın somatik mutasyonları, 56 overin berrak hücreli karsinom örneğinden 16'sında tanımlandı, overin yüksek dereceli seröz karsinomlarda PIK3CA mutasyonlarının sıklığı (15'te 0 vaka), berrak hücreli karsinomlarınkinden önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. PIK3CA mutasyonları ile FIGO evresi, ca125 seviyeleri veya rezidü tümör durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. PIK3CA mutasyonu, daha genç yaşla önemli ölçüde ilişkili çıkmıştır. PIK3CA'daki mutasyon, overin berrak hücreli karsinomlu hastalarında olumlu genel sağkalım ile korele bulunmuştur. Yine PIK3CA'daki aktive edici mutasyon, daha uzun progresyonsuz sağkalım ile korelasyon eğiliminde çıkmıştır. Yapılan çalışmanın immunoekspresyonunda olumlu progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmuşken, genel sağkalım arasında ilişki kurulamamıştır. Bu çalışmanın sonuçları beyaz ve asyalı vakalar arasında yapılan çalışmalarla [158] benzer bulunmuştur, öyleyse PIK3CA mutasyonlarının overin berrak hücreli karsinomunun patogenezine ve ilerlemesine katkısı etnik kökenler arasında farklılık göstermemekte olduğu düşünülmüştür. Ancak bu çalışmada

PIK3CA'nın mutasyonları ile immunoekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır, yine bu sonuç da literatürde Mori ve ark.'larının çalışmasındaki sonuçla korele çıkmıştır. Çalışmanın başında PIK3CA mutasyonun over tümörlerinde kötü prognozla ilişki içinde olacağı varsayılmıştır ama Maruyama ve ark.'larının çalışmasında [159] olduğu gibi PIK3CA mutasyonu olumlu prognozla anlamlı ilişki içinde bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 112 olgunun İHK olarak negatif olmasından dolayı anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Abe MD ve ark.'larının yaptığı bir çalışma PIK3CA'nın overekspresyonunun klinik önemini araştırmayı amaçlamıştır. 1988-2009 yılları arasında tedavi edilen ve tanı alan 62 primer over karsinomu olan japon hastaların örneklerinden PIK3CA'nın ekspresyonunun immunohistokimyasal analizi yapılmış, mutasyon ve amplifikasyonu ayrıca yürütülmüştür. Hastalara genellikle ilk cerrahi uygulanmış, ardından 6 ile 8 kür adjuvan kemoterapi almışlardır. 7 hastada ilk cerrahide rezidü tümör tespit edilmiş. (maksimal rezidü tümörün medyan çapı, 10 mm; aralık, 5-20 mm) Masif asit veya evre IV kanser olan 4 hasta için neoadjuvan kemoterapi ve ardından debulking cerrahisi seçilmiştir. 62 hastanın 41 olgusu Evre 1, 8'i evre 2, 9'u evre 3 ve 4'ü evre 4 şeklinde dağılmıştır. Olguların 59'u saf berrak hücreli, 3 tanesi mikst tiptir. Tedavide vakaların 49'una lenfadenektomi, 3'üne örnekleme yapılmıştır. İmmunohistokimyasal olarak primer antikor PIK3CA için Cell Signaling, Danvers, MA kullanılmıştır. İHK analizde klinik ve patolojik parametrelere kör olarak, tümör hücrelerindeki boyama yoğunluğuna göre puanlanmıştır; "1" olarak atanan grupta lekelenme izi azaldı veya hiç olmadı, negatif olarak değerlendirilmiş, "2" olarak atanan grup, karşılık gelen normal dokuya eşdeğer boyama yoğunluğu göstermiş ve "3" olarak atanan grupta da, artan boyama yoğunluğu bulunmuştur. 45 olguda PIK3CA için İHK olarak "3" olarak atanmıştır. Sonuçlara bakılınca Grup "3" olarak atanan tümör olgularının, overekspresyonu olmayan olgulara göre daha fazla evre I kanser içerme eğiliminde olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca, PIK3CA overekspresyonu, ilk ameliyatta rezidü tümör yokluğu ile önemli ölçüde ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ancak PIK3CA overekspresyonu, daha iyi genel sağ kalıma (overall survival) yönelik bir eğilimle ilişkilendirilmiştir. Karşılıklı genetik analizlerde, PIK3CA overekspresyonunun, incelenen örneklerin %49'unda bulunan PIK3CA mutasyonu veya amplifikasyonunun varlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir, bu

bulgular, İHK olarak gözlemlenen PIK3CA overekspresyonu için ana moleküler mekanizmaların mutasyon ve amplifikasyon olduğunu ortaya koymuştur [160]. Bizim çalışmamızda bı çalışmadan farklı olarak, fonksiyonel stromadaki PIK3CA İHK boyanmasında güçlü pozitif boyanma daha kısa progresyonsuz sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Literatürde bulunan çelişkili sonuçların, çalışma tasarımlarının farklı olmasına bağlanabilir.

SONUÇLAR

Bu araştırmanın sonuçlarına göre;

1. Çalışmamızda yaşayan hastalarla exitus olan hastaların yaşlarının 50'den küçük ve 50'den büyük olma oranları arasında fark saptanmıştır.
2. Yaşı 50'den küçük olan olgularla 50'den büyük olan olguların sağkalım süreleri arasında fark saptanmış, 50 yaş altında ortalama sağkalım 122.60 ± 17.71 ay, 50 yaş üzerinde ortalama sağkalım 56.36 ± 5.55 ay bulunmuş, exitus 45 hastanın 38'i 50 yaş üzeri tespit edilmiş ve 50 yaşın üzerindeki olgularda sağkalım daha kısa bulunmuştur.
3. Olguların tümör çapı ortalaması 7.45 ± 5.03 , medyan 6.5, aralığı 0.4-28'tir. Olguların CA125 düzeyleri ortalaması 450.05 ± 795.67 , medyan 104, aralığı 4.7-3734'tür. Olguların %40.9'unun (45) tümör lokalizasyonu bilateral, %30.9'unun (34) lokalizasyonu sağ, %28.2'sinin (31) lokalizasyonu ise sol olduğu tespit edilmiştir.
4. Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların ARID1A boyanmaları arasında fark bulunmamış, yaşayan hastalarla exitus olan hastaların NOTCH1 boyanma oranları arasında fark bulunmamış, yaşayan hastalarla exitus olan hastaların PTEN boyanma oranları arasında fark bulunmamıştır.
5. Yaşayan hastalarla exitus olan hastaların ER, PR, WT-1, PAX8, Cerbb2, P53, İHK-ca125 pozitifliği oranları arasında fark bulunmamıştır.
6. Lenfovasküler invazyon olan olgularla olmayan olguların sağkalım süreleri arasında fark saptanmış, lenfovasküler invazyon olan 21 olgunun 14'ü exitus hastası olarak tespit edilmiş ve lenfovasküler invazyon olan olgularda sağkalım daha kısa bulunmuştur. Metastaz olan olgularla olmayan olguların sağkalım süreleri arasında fark saptanmış, metastaz olan olguların sağkalımı 53.24 ± 6.88 ay olup, metastaz olmayan olguların sağkalımı ise 147.02 ± 15.09 ay olarak belirlenmiş ve metastaz olan olgularda da sağkalım kısa bulunmuştur. FIGO evresi sağkalım süreleri incelendiğinde ise, erken olan olgularla geç olan olguların sağkalım süreleri arasında farkın olduğu tespit edilmiştir.

7. Moleküler subtipi Tip1 olan olgularla subtipi Tip2 olan olguların progresyonsuz sağkalım süreleri arasında fark saptanmış.
8. Lokalizasyonlar, tümör tipleri, kapsül invazyonu ve kemoterapi alma ile sağkalım bakımından fark bulunmamıştır.
9. NOTCH1, PTEN, ER, PR, WT-1, PAX8, Cerbb2, P53'de boyanma düzeyleri arasında sağkalım bakımından fark bulunmamıştır.
10. Fonksiyonel stromal boyanmada yaşayanlarla exitus olanlar arasında fark bulunmamıştır.
11. Fonksiyonel stromal boyanma düzeyleri ile sağkalım arasında fark bulunmamıştır.
12. PTEN, NOTCH1, PIK3CA ve ARID1A stromal boyanması negatif/zayıf pozitif/güçlü pozitif olanların yaş, tümör çapı, yaş grupları, tümör tipi, moleküler subtip, tümör lokalizasyonu, metastaz, FIGO evreleme ve progrese olma oranları arasında fark bulunmamıştır.
13. Fonksiyonel stromal boyanma düzeyleri klinikopatolojik verilerle karşılaştırıldığında PTEN stromal boyanması negatif olan olgularda lenfovasküler invazyonun daha fazla olduğu görülmüştür. PIK3CA stromal boyanması negatif olgularda batın sıvısının malign olma oranı daha yüksek bulunmuştur.
14. Fonksiyonel stromal boyanma düzeyleri ile progresyonsuz sağkalım ilişkisine bakıldığında PIK3CA stromal güçlü boyanan olgularda progresyonsuz sağkalım daha kısa bulunmuştur. Dolayısıyla daha erken nüks saptanan bu olgularda onkolojik yaklaşımın buna yönelik düzenlenmesinin sağkalımın uzamasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Kumar V, A.A.K., Fausto N., *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. The Female Genital Tract. 2005, Philadelphia: Elsevier.
2. Berek, J.S., *Berek and Novak's Gynecology*. 13 ed. Ovarian and Fallopian Tube Cancer. 2002: Lippincott Williams & Wilkins. 2172.
3. Jeffrey D. Seidman, K.R.C., Brigitte M. Ronnett, Robert J. Kurman, *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 6th ed. Surface Epithelial Tumors of the Ovary, ed. B.M. Ronett. 2011, London: Springer.
4. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2010*. CA Cancer J Clin, 2010. **60**(5): p. 277-300.
5. Vanderhyden, B.C., T.J. Shaw, and J.F. Ethier, *Animal models of ovarian cancer*. Reprod Biol Endocrinol, 2003. **1**: p. 67.
6. Kurman, R.J. and M. Shih Ie, *The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded*. Am J Pathol, 2016. **186**(4): p. 733-47.
7. Bell, D., et al., *Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma*. Nature, 2011. **474**(7353): p. 609-615.
8. Kandoth, C., et al., *Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma*. Nature, 2013. **497**(7447): p. 67-73.
9. Kurman, R.J., *Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma*. Ann Oncol, 2013. **24 Suppl 10**: p. x16-21.
10. PB., C., *Histology for Pathologists*. 3rd ed. Histology of the Ovary, ed. S.E. Mills. 2007, Virginia: Lippincott-Raven. 1063-1090.
11. Barber, H.R., *Embryology of the gonad with reference to special tumors of the ovary and testis*. J Pediatr Surg, 1988. **23**(10): p. 967-72.
12. PB, C., *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract* 5ed. Anatomy and histology of the ovary, ed. E.K. RJ. 2002, New York: Springer. 649-673.
13. Rodriguez, M. and L. Dubeau, *Ovarian tumor development: insights from ovarian embryogenesis*. Eur J Gynaecol Oncol, 2001. **22**(3): p. 175-83.
14. JM., M., *Embryology and anatomy of the ovaries*. 5th ed. Embryology and anatomy of the ovaries, ed. W.M.e. Fox H, Haines Taylor. 2003, Spain: Elsevier Science. 635-661.
15. Oliver, R. and L.S. Pillarisetty, *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Ovary Corpus Luteum*, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
16. Reeves, G., *Specific stroma in the cortex and medulla of the ovary. Cell types and vascular supply in relation to follicular apparatus and ovulation*. Obstet Gynecol, 1971. **37**(6): p. 832-44.

17. Plentl, A.A. and E.A. Friedman, *Lymphatic system of the female genitalia. The morphologic basis of oncologic diagnosis and therapy*. Major Probl Obstet Gynecol, 1971. **2**: p. 1-223.
18. Kinnear, H.M., et al., *The ovarian stroma as a new frontier*. Reproduction, 2020. **160**(3): p. R25-r39.
19. Loewy, A.G., P. Siekevitz, and A.G. Loewy, *Cell structure and function*. 1969: Holt, Rinehart and Winston New York.
20. Oktem, O. and K. Oktay, *The ovary: anatomy and function throughout human life*. Ann N Y Acad Sci, 2008. **1127**: p. 1-9.
21. Mills, S.E., *Histology for Pathologists*. 4th ed, ed. S.E. Mills. 2012.
22. Wu, R., et al., *Macrophage contributions to ovarian function*. Hum Reprod Update, 2004. **10**(2): p. 119-33.
23. Neilson, D., et al., *The innervation of the ovary*. Obstetrical & Gynecological Survey, 1970. **25**(10): p. 889-904.
24. Brown, H.M., R.L. Robker, and D.L. Russell, *Development and hormonal regulation of the ovarian lymphatic vasculature*. Endocrinology, 2010. **151**(11): p. 5446-55.
25. Auersperg, N., et al., *Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology*. Endocr Rev, 2001. **22**(2): p. 255-88.
26. Wenzel, J.G. and S. Odend'hal, *The mammalian rete ovarii: a literature review*. Cornell Vet, 1985. **75**(3): p. 411-25.
27. Prat, J., E. D'Angelo, and I. Espinosa, *Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics*. Hum Pathol, 2018. **80**: p. 11-27.
28. Peres, L.C., et al., *Histotype classification of ovarian carcinoma: A comparison of approaches*. Gynecol Oncol, 2018. **151**(1): p. 53-60.
29. Salazar, C., I.G. Campbell, and K.L. Gorringer, *When Is "Type I" Ovarian Cancer Not "Type I"? Indications of an Out-Dated Dichotomy*. Front Oncol, 2018. **8**: p. 654.
30. Matulonis, U.A., et al., *Ovarian cancer*. Nat Rev Dis Primers, 2016. **2**: p. 16061.
31. Bowtell, D.D., et al., *Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer*. Nat Rev Cancer, 2015. **15**(11): p. 668-79.
32. Zhang, S., et al., *Both fallopian tube and ovarian surface epithelium are cells-of-origin for high-grade serous ovarian carcinoma*. Nat Commun, 2019. **10**(1): p. 5367.
33. Auersperg, N., *Ovarian surface epithelium as a source of ovarian cancers: unwarranted speculation or evidence-based hypothesis?* Gynecol Oncol, 2013. **130**(1): p. 246-51.

34. Lee, Y., et al., *A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube*. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 2007. **211**(1): p. 26-35.
35. Kurman, R.J. and I.-M. Shih, *Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm*. *Human pathology*, 2011. **42**(7): p. 918-931.
36. Ayhan, A., et al., *Defining the cut point between low-grade and high-grade ovarian serous carcinomas: a clinicopathologic and molecular genetic analysis*. *Am J Surg Pathol*, 2009. **33**(8): p. 1220-4.
37. Cho, K.R., *Ovarian cancer update: lessons from morphology, molecules, and mice*. *Arch Pathol Lab Med*, 2009. **133**(11): p. 1775-81.
38. Perren, T.J., *Mucinous epithelial ovarian carcinoma*. *Ann Oncol*, 2016. **27 Suppl 1**: p. i53-i57.
39. Schiavone, M.B., et al., *Natural history and outcome of mucinous carcinoma of the ovary*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2011. **205**(5): p. 480. e1-480. e8.
40. Shimada, M., et al., *Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary*. *Gynecologic oncology*, 2009. **113**(3): p. 331-334.
41. Seidman, J.D., R.J. Kurman, and B.M. Ronnett, *Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis*. *The American journal of surgical pathology*, 2003. **27**(7): p. 985-993.
42. Kobel, M., et al., *Cheryl Brown Ovarian Cancer Outcomes Unit of the British Columbia Cancer Agency VBC. Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas*. *Int J Gynecol Pathol*, 2010. **29**(3): p. 203-211.
43. Fadare, O. and V. Parkash, *Pathology of Endometrioid and Clear Cell Carcinoma of the Ovary*. *Surg Pathol Clin*, 2019. **12**(2): p. 529-564.
44. SAMPSON, J.A., *ENDOMETRIAL CARCINOMA OF THE OVARY, ARISING IN ENDOMETRIAL TISSUE IN THAT ORGAN*. *Archives of Surgery*, 1925. **10**(1): p. 1-72.
45. Assem, H., et al., *High-grade Endometrioid Carcinoma of the Ovary: A Clinicopathologic Study of 30 Cases*. *Am J Surg Pathol*, 2018. **42**(4): p. 534-544.
46. McCluggage WG, L.S., Longacre TA, Malpica A, Soslow RA, *Female Genital Tumours*. 5th ed. *Tumours of the ovary: Introduction*. 2020, Lyon. 32-167.
47. Salvador, S., et al., *The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas*. *Int J Gynecol Cancer*, 2009. **19**(1): p. 58-64.
48. Stratton, J.F., et al., *A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer*. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998. **105**(5): p. 493-9.

49. Webb, P.M. and S.J. Jordan, *Epidemiology of epithelial ovarian cancer*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017. **41**: p. 3-14.
50. Gong, T.T., et al., *Age at menarche and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of epidemiological studies*. Int J Cancer, 2013. **132**(12): p. 2894-900.
51. Wentzensen, N., et al., *Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium*. J Clin Oncol, 2016. **34**(24): p. 2888-98.
52. Luan, N.N., et al., *Breastfeeding and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies*. Am J Clin Nutr, 2013. **98**(4): p. 1020-31.
53. Beral, V., et al., *Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls*. Lancet, 2008. **371**(9609): p. 303-14.
54. Sieh, W., et al., *Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies*. Int J Epidemiol, 2013. **42**(2): p. 579-89.
55. Beral, V., et al., *Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies*. Lancet, 2015. **385**(9980): p. 1835-42.
56. Keum, N., et al., *Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies*. J Natl Cancer Inst, 2015. **107**(2).
57. Cannioto, R.A. and K.B. Moysich, *Epithelial ovarian cancer and recreational physical activity: A review of the epidemiological literature and implications for exercise prescription*. Gynecol Oncol, 2015. **137**(3): p. 559-73.
58. Pennington, K.P. and E.M. Swisher, *Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects*. Gynecol Oncol, 2012. **124**(2): p. 347-53.
59. Bhatla, N. and L. Denny, *FIGO Cancer Report 2018*. Int J Gynaecol Obstet, 2018. **143 Suppl 2**: p. 2-3.
60. Amin, M.B., et al., *The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(2): p. 93-99.
61. Kupryjańczyk, J., et al., *p53 gene mutations and protein accumulation in human ovarian cancer*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. **90**(11): p. 4961-5.
62. Obata, K., et al., *Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors*. Cancer Res, 1998. **58**(10): p. 2095-7.
63. Ford, D., et al., *Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium*. Am J Hum Genet, 1998. **62**(3): p. 676-89.

64. Kote-Jarai, Z. and R.A. Eeles, *BRCA1, BRCA2 and their possible function in DNA damage response*. Br J Cancer, 1999. **81**(7): p. 1099-102.
65. Zwahlen, D., et al., *Differential expression of p73 splice variants and protein in benign and malignant ovarian tumours*. Int J Cancer, 2000. **88**(1): p. 66-70.
66. Sasaki, Y., et al., *The p53 family member genes are involved in the Notch signal pathway*. J Biol Chem, 2002. **277**(1): p. 719-24.
67. Li, J., et al., *PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer*. Science, 1997. **275**(5308): p. 1943-7.
68. Li, D.M. and H. Sun, *TEP1, encoded by a candidate tumor suppressor locus, is a novel protein tyrosine phosphatase regulated by transforming growth factor beta*. Cancer Res, 1997. **57**(11): p. 2124-9.
69. Steck, P.A., et al., *Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers*. Nat Genet, 1997. **15**(4): p. 356-62.
70. Lee, Y.R., M. Chen, and P.P. Pandolfi, *The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor: new modes and prospects*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018. **19**(9): p. 547-562.
71. Martins, F.C., et al., *Clinical and pathological associations of PTEN expression in ovarian cancer: a multicentre study from the Ovarian Tumour Tissue Analysis Consortium*. Br J Cancer, 2020. **123**(5): p. 793-802.
72. Maehama, T. and J.E. Dixon, *The tumor suppressor, PTEN/MMAC1, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate*. J Biol Chem, 1998. **273**(22): p. 13375-8.
73. Stambolic, V., et al., *Negative regulation of PKB/Akt-dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN*. Cell, 1998. **95**(1): p. 29-39.
74. Song, M.S., L. Salmena, and P.P. Pandolfi, *The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012. **13**(5): p. 283-96.
75. Manning, B.D. and L.C. Cantley, *AKT/PKB signaling: navigating downstream*. Cell, 2007. **129**(7): p. 1261-74.
76. Liliental, J., et al., *Genetic deletion of the Pten tumor suppressor gene promotes cell motility by activation of Rac1 and Cdc42 GTPases*. Curr Biol, 2000. **10**(7): p. 401-4.
77. Funamoto, S., et al., *Spatial and temporal regulation of 3-phosphoinositides by PI 3-kinase and PTEN mediates chemotaxis*. Cell, 2002. **109**(5): p. 611-23.
78. Iijima, M. and P. Devreotes, *Tumor suppressor PTEN mediates sensing of chemoattractant gradients*. Cell, 2002. **109**(5): p. 599-610.
79. Berger, A.H., A.G. Knudson, and P.P. Pandolfi, *A continuum model for tumour suppression*. Nature, 2011. **476**(7359): p. 163-9.

80. Zoncu, R., A. Efeyan, and D.M. Sabatini, *mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2011. **12**(1): p. 21-35.
81. Lizcano, J.M. and D.R. Alessi, *The insulin signalling pathway*. Curr Biol, 2002. **12**(7): p. R236-8.
82. Tamura, M., et al., *Inhibition of cell migration, spreading, and focal adhesions by tumor suppressor PTEN*. Science, 1998. **280**(5369): p. 1614-7.
83. Raftopoulos, M., et al., *Regulation of cell migration by the C2 domain of the tumor suppressor PTEN*. Science, 2004. **303**(5661): p. 1179-81.
84. Martin-Belmonte, F., et al., *PTEN-mediated apical segregation of phosphoinositides controls epithelial morphogenesis through Cdc42*. Cell, 2007. **128**(2): p. 383-97.
85. Li, A.G., et al., *Mechanistic insights into maintenance of high p53 acetylation by PTEN*. Mol Cell, 2006. **23**(4): p. 575-87.
86. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *Hallmarks of cancer: the next generation*. Cell, 2011. **144**(5): p. 646-74.
87. Trimboli, A.J., et al., *Pten in stromal fibroblasts suppresses mammary epithelial tumours*. Nature, 2009. **461**(7267): p. 1084-91.
88. Bronisz, A., et al., *Reprogramming of the tumour microenvironment by stromal PTEN-regulated miR-320*. Nat Cell Biol, 2011. **14**(2): p. 159-67.
89. Teng, D.H., et al., *MMAC1/PTEN mutations in primary tumor specimens and tumor cell lines*. Cancer research, 1997. **57**(23): p. 5221-5225.
90. Obata, K., et al., *Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors*. Cancer research, 1998. **58**(10): p. 2095-2097.
91. Saito, M., et al., *Allelic imbalance and mutations of the PTEN gene in ovarian cancer*. International journal of cancer, 2000. **85**(2): p. 160-165.
92. Tashiro, H., et al., *Mutations in PTEN are frequent in endometrial carcinoma but rare in other common gynecological malignancies*. Cancer research, 1997. **57**(18): p. 3935-3940.
93. Maxwell, G.L., et al., *Mutation of the PTEN Tumor Suppressor Gene Is Not a Feature of Ovarian Cancers*. Gynecologic oncology, 1998. **70**(1): p. 13-16.
94. Yokomizo, A., et al., *Mutation analysis of the putative tumor suppressor PTEN/MMAC1 in human ovarian cancer*. International journal of oncology, 1998. **13**(1): p. 101-106.
95. Rose, S.L., et al., *Notch 1 signaling is active in ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2010. **117**(1): p. 130-3.
96. Kunnimalaiyaan, M. and H. Chen, *Tumor suppressor role of Notch-1 signaling in neuroendocrine tumors*. The Oncologist, 2007. **12**(5): p. 535-542.

97. Artavanis-Tsakonas, S., M.D. Rand, and R.J. Lake, *Notch signaling: cell fate control and signal integration in development*. Science, 1999. **284**(5415): p. 770-6.
98. Wang, M., et al., *Notch1 expression correlates with tumor differentiation status in ovarian carcinoma*. Medical Oncology, 2010. **27**(4): p. 1329-1335.
99. Radtke, F. and K. Raj, *The role of Notch in tumorigenesis: oncogene or tumour suppressor?* Nature Reviews Cancer, 2003. **3**(10): p. 756-767.
100. Lai, E.C., *Notch signaling: control of cell communication and cell fate*. Development, 2004. **131**(5): p. 965-73.
101. Kadesch, T., *Notch signaling: the demise of elegant simplicity*. Curr Opin Genet Dev, 2004. **14**(5): p. 506-12.
102. Axelson, H., *Notch signaling and cancer: emerging complexity*. Semin Cancer Biol, 2004. **14**(5): p. 317-9.
103. Hansson, E.M., U. Lendahl, and G. Chapman, *Notch signaling in development and disease*. Semin Cancer Biol, 2004. **14**(5): p. 320-8.
104. Hopfer, O., et al., *The Notch pathway in ovarian carcinomas and adenomas*. Br J Cancer, 2005. **93**(6): p. 709-18.
105. Zagouras, P., et al., *Alterations in Notch signaling in neoplastic lesions of the human cervix*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. **92**(14): p. 6414-8.
106. Wang, L., et al., *Overexpressed active Notch1 induces cell growth arrest of HeLa cervical carcinoma cells*. Int J Gynecol Cancer, 2007. **17**(6): p. 1283-92.
107. Vivanco, I. and C.L. Sawyers, *The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer*. Nat Rev Cancer, 2002. **2**(7): p. 489-501.
108. Cantley, L.C., *The phosphoinositide 3-kinase pathway*. Science, 2002. **296**(5573): p. 1655-7.
109. Cheaib, B., A. Auguste, and A. Leary, *The PI3K/Akt/mTOR pathway in ovarian cancer: therapeutic opportunities and challenges*. Chin J Cancer, 2015. **34**(1): p. 4-16.
110. Madsen, R.R., B. Vanhaesebroeck, and R.K. Semple, *Cancer-Associated PIK3CA Mutations in Overgrowth Disorders*. Trends Mol Med, 2018. **24**(10): p. 856-870.
111. Karakas, B., K.E. Bachman, and B.H. Park, *Mutation of the PIK3CA oncogene in human cancers*. Br J Cancer, 2006. **94**(4): p. 455-9.
112. Rohrschneider, L.R., et al., *Structure, function, and biology of SHIP proteins*. Genes Dev, 2000. **14**(5): p. 505-20.
113. Bellacosa, A., et al., *A retroviral oncogene, akt, encoding a serine-threonine kinase containing an SH2-like region*. Science, 1991. **254**(5029): p. 274-7.
114. Chang, H.W., et al., *Transformation of chicken cells by the gene encoding the catalytic subunit of PI 3-kinase*. Science, 1997. **276**(5320): p. 1848-50.

115. Staal, S.P. and J.W. Hartley, *Thymic lymphoma induction by the AKT8 murine retrovirus*. J Exp Med, 1988. **167**(3): p. 1259-64.
116. Katso, R., et al., *Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, homeostasis, and cancer*. Annu Rev Cell Dev Biol, 2001. **17**: p. 615-75.
117. Samuels, Y. and K. Ericson, *Oncogenic PI3K and its role in cancer*. Curr Opin Oncol, 2006. **18**(1): p. 77-82.
118. Campbell, I.G., et al., *Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer*. Cancer Res, 2004. **64**(21): p. 7678-81.
119. Kang, S., A.G. Bader, and P.K. Vogt, *Phosphatidylinositol 3-kinase mutations identified in human cancer are oncogenic*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(3): p. 802-7.
120. Ikenoue, T., et al., *Functional analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer*. Cancer Res, 2005. **65**(11): p. 4562-7.
121. Altomare, D.A., et al., *AKT and mTOR phosphorylation is frequently detected in ovarian cancer and can be targeted to disrupt ovarian tumor cell growth*. Oncogene, 2004. **23**(34): p. 5853-7.
122. Mabuchi, S., et al., *mTOR is a promising therapeutic target both in cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant clear cell carcinoma of the ovary*. Clin Cancer Res, 2009. **15**(17): p. 5404-13.
123. Takeda, T., et al., *ARID1A gene mutation in ovarian and endometrial cancers (Review)*. Oncol Rep, 2016. **35**(2): p. 607-13.
124. Chunder, N., et al., *Deletion mapping of chromosome 1 in early onset and late onset breast tumors--a comparative study in eastern India*. Pathol Res Pract, 2003. **199**(5): p. 313-21.
125. Mohrmann, L. and C.P. Verrijzer, *Composition and functional specificity of SWI2/SNF2 class chromatin remodeling complexes*. Biochim Biophys Acta, 2005. **1681**(2-3): p. 59-73.
126. Wang, X., et al., *Two related ARID family proteins are alternative subunits of human SWI/SNF complexes*. Biochem J, 2004. **383**(Pt 2): p. 319-25.
127. Xu, S. and C. Tang, *The Role of ARID1A in Tumors: Tumor Initiation or Tumor Suppression?* Front Oncol, 2021. **11**: p. 745187.
128. Ford, E. and D. Thanos, *The transcriptional code of human IFN-beta gene expression*. Biochim Biophys Acta, 2010. **1799**(3-4): p. 328-36.
129. Lu, C. and C.D. Allis, *SWI/SNF complex in cancer*. Nat Genet, 2017. **49**(2): p. 178-179.
130. Isakoff, M.S., et al., *Inactivation of the Snf5 tumor suppressor stimulates cell cycle progression and cooperates with p53 loss in oncogenic transformation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(49): p. 17745-50.

131. Medina, P.P., et al., *Transcriptional targets of the chromatin-remodelling factor SMARCA4/BRG1 in lung cancer cells*. Hum Mol Genet, 2005. **14**(7): p. 973-82.
132. Guan, B., T.L. Wang, and M. Shih Ie, *ARID1A, a factor that promotes formation of SWI/SNF-mediated chromatin remodeling, is a tumor suppressor in gynecologic cancers*. Cancer Res, 2011. **71**(21): p. 6718-27.
133. Guan, B., et al., *Roles of deletion of Arid1a, a tumor suppressor, in mouse ovarian tumorigenesis*. J Natl Cancer Inst, 2014. **106**(7).
134. Tanwar, P.S., et al., *PTEN loss and HOXA10 expression are associated with ovarian endometrioid adenocarcinoma differentiation and progression*. Carcinogenesis, 2013. **34**(4): p. 893-901.
135. Kurose, K., et al., *Frequent loss of PTEN expression is linked to elevated phosphorylated Akt levels, but not associated with p27 and cyclin D1 expression, in primary epithelial ovarian carcinomas*. The American journal of pathology, 2001. **158**(6): p. 2097-2106.
136. Piecuch, A., et al., *The clinical significance of Notch1 immunoexpression in Caucasian patients with colorectal adenocarcinoma*. Prz Gastroenterol, 2020. **15**(4): p. 314-322.
137. Jang, S.H., et al., *Clinicopathological Significance of Elevated PIK3CA Expression in Gastric Cancer*. J Gastric Cancer, 2016. **16**(2): p. 85-92.
138. Yamamoto, S., et al., *PIK3CA mutations and loss of ARID1A protein expression are early events in the development of cystic ovarian clear cell adenocarcinoma*. Virchows Archiv, 2012. **460**(1): p. 77-87.
139. Siegel, R., et al., *Cancer statistics, 2014*. CA Cancer J Clin, 2014. **64**(1): p. 9-29.
140. Ferlay, J., *GLOBOCAN 2008 v1. 2, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 10*. <http://globocan.iarc>, 2010.
141. Şencan, İ.a.B.K., *Türkiye Kanser İstatistikleri*, T.C.S.B.T.H.S. Kurumu, Editor. 2017: Ankara.
142. Kodigepalli, M.K., *Role and Regulation of SnoN/SkiL and PLSCR1 Located at 3q26.2 and 3q23, Respectively, in Ovarian Cancer Pathophysiology*. 2014, University of South Florida: ProQuest Dissertations Publishing.
143. Weiderpass, E. and J.E. Tyczynski, *Epidemiology of Patients with Ovarian Cancer with and Without a BRCA1/2 Mutation*. Mol Diagn Ther, 2015. **19**(6): p. 351-64.
144. Sopik, V., et al., *Why have ovarian cancer mortality rates declined? Part III. Prospects for the future*. Gynecol Oncol, 2015. **138**(3): p. 757-61.
145. Hashiguchi, Y., et al., *PTEN expression in clear cell adenocarcinoma of the ovary*. Gynecol Oncol, 2006. **101**(1): p. 71-5.

146. Wang, Z., et al., *Down-regulation of notch-1 inhibits invasion by inactivation of nuclear factor-kappaB, vascular endothelial growth factor, and matrix metalloproteinase-9 in pancreatic cancer cells.* *Cancer Res*, 2006. **66**(5): p. 2778-84.
147. Donnem, T., et al., *Prognostic impact of Notch ligands and receptors in nonsmall cell lung cancer: coexpression of Notch-1 and vascular endothelial growth factor-A predicts poor survival.* *Cancer*, 2010. **116**(24): p. 5676-85.
148. Oktem, G., et al., *Cancer stem cell and embryonic development-associated molecules contribute to prognostic significance in ovarian cancer.* *Int J Gynecol Cancer*, 2012. **22**(1): p. 23-9.
149. Catasús, L., et al., *Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alterations than in uterine endometrioid carcinomas.* *Hum Pathol*, 2004. **35**(11): p. 1360-8.
150. Narikiyo, M., et al., *Molecular association of functioning stroma with carcinoma cells in the ovary: A preliminary study.* *Oncol Lett*, 2019. **17**(3): p. 3562-3568.
151. Ellenson LH, R.B., Kurman RJ., *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.* 6th ed. Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma, ed. B.M. Ronett. 2011, London: Springer. 394-452.
152. Wiegand, K.C., et al., *Loss of BAF250a (ARID1A) is frequent in high-grade endometrial carcinomas.* *J Pathol*, 2011. **224**(3): p. 328-33.
153. Jung, U.S., et al., *Suppression of ARID1A associated with decreased CD8 T cells improves cell survival of ovarian clear cell carcinoma.* *J Gynecol Oncol*, 2021. **32**(1): p. e3.
154. Maeda, D., et al., *Clinicopathological significance of loss of ARID1A immunoreactivity in ovarian clear cell carcinoma.* *Int J Mol Sci*, 2010. **11**(12): p. 5120-8.
155. Yamamoto, S., et al., *Loss of ARID1A protein expression occurs as an early event in ovarian clear-cell carcinoma development and frequently coexists with PIK3CA mutations.* *Mod Pathol*, 2012. **25**(4): p. 615-24.
156. Bakkar, R.M., et al., *Intact PTEN Expression by Immunohistochemistry is Associated With Decreased Survival in Advanced Stage Ovarian/Primary Peritoneal High-grade Serous Carcinoma.* *Int J Gynecol Pathol*, 2015. **34**(6): p. 497-506.
157. Chen, S., et al., *Beside P53 and PTEN: Identification of molecular alterations of the RAS/MAPK and PI3K/AKT signaling pathways in high-grade serous ovarian carcinomas to determine potential novel therapeutic targets.* *Oncol Lett*, 2016. **12**(5): p. 3264-3272.
158. Kuo, K.T., et al., *Frequent activating mutations of PIK3CA in ovarian clear cell carcinoma.* *Am J Pathol*, 2009. **174**(5): p. 1597-601.

159. Maruyama, N., et al., *Clinicopathologic analysis of breast cancers with PIK3CA mutations in Japanese women*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(2 Pt 1): p. 408-14.
160. Abe, A., et al., *PIK3CA overexpression is a possible prognostic factor for favorable survival in ovarian clear cell carcinoma*. Hum Pathol, 2013. **44**(2): p. 199-207.