



**OVERİN SERÖZ TÜMÖRLERİNDE MDM2 VE p53  
EKSPRESYONLARININ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL  
YÖNTEMLE İNCELENMESİ**

**Tuğçe TEKİN**

**TÜMÖR BİYOLOJİSİ VE İMMÜNOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN: Dr. Öğr. Üyesi Elif POLAT**

**Tez No: 2022/145**

**2022-TEKİRDAĞ**

**T.C.**  
**TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**OVERİN SERÖZ TÜMÖRLERİNDE MDM2 VE p53  
EKSPRESYONLARININ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL  
YÖNTEMLE İNCELENMESİ**

**Tuğçe TEKİN**

**TÜMÖR BİYOLOJİSİ VE İMMÜNOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN: Dr. Öğr. Üyesi Elif POLAT**

**Bu Tez Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu  
tarafından NKUBAP.02.YL.21.322 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**Tez No: 2022/145**

**2022-TEKİRDAĞ**



Bu tezde görsel, işitsel ve yazılı biçimde sunulan tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uyularak tarafımdan elde edildiğini, tez içinde yer alan ancak bu çalışmaya özgü olmayan tüm sonuç ve bilgileri tezde eksiksiz biçimde kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.

TUĞÇE TEKİN

## KABUL VE ONAY

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tümör Biyoloji ve İmmünolojisi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Dr. Öğr. Üyesi Elif POLAT danışmanlığında yürütülmüş bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

30/06/2022

Jüri Başkanı

Üye

Üye

Tümör Biyoloji ve İmmünolojisi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Tuğçe TEKİN'nin "Overin Seröz Tümörlerinde MDM2 Ve p53 Ekspresyonlarının İmmünohistokimyasal Yöntemle İncelenmesi" başlıklı tezi 30/06/2022 günü saat 09.30'da Namık Kemal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim süresince her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen, güvendiğim, danıştığım, emeklerini asla unutamayacağım akademik duruşu ve karakteri açısından örnek olarak aldığım, tez çalışmamın gerçekleşmesinde bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, danışman hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Elif POLAT'a

Tez çalışmamda benden desteklerini esirgemeyen, kaynaklarını paylaşan değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Sevil KARABAĞ'a ve Doç. Dr. Mehmet Baki ŞENTÜRK'e

Lisansüstü öğrenimim boyunca bilimsel ve manevi yönden yetişmemde anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Burhan TURGUT'a

Akademik çalışmalarımın her bir aşamasında bilgi ile yolumu aydınlatan, iyilik ve anlayış ile heyecanıma ortak olan, her konuda desteği ile beni yönlendirerek desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım sayın Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL'a, Doç. Dr. Bahadır BATAR'a ve Doç. Dr. Dilek MUZ'a

Çalışmamızı destekleyen Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne

Eğitim Öğretim hayatımın her aşamasında benden desteğini ve sevgisini esirgemeyen anneme, babama ve beni yalnız bırakmayan canım kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Tekin, T. Overin Seröz Tümörlerinde MDM2 ve p53 Ekspresyonlarının İmmünohistokimyasal Yöntemle İncelenmesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tümör Biyolojisi ve immünolojisi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2022.** Over tümörleri epitelyal, stromal veya germ hücre kökenlidir ve epitelyal tümörlerin over yüzeyini kaplayan tek sıralı mezotelden geliştiği düşünülür. MDM2 (Murine Double Minute 2) bir protoonkogendir. MDM2 geni bir tümör baskılayıcı gen olan p53'ü negatif olarak düzenleyen bir hücre döngüsü düzenleyicisi olarak görev yapar. Normal hücrelerde p53 ve MDM2 bir denge içinde sentezlenmektedir. p53 kendi inhibitörü olan MDM2'nin ekspresyonunu artırarak hücredeki bu dengenin korunmasını sağlamaktadır. Hücrede bir hasar meydana geldiğinde ya da hücre bölünmemesi yolunda bir sinyal aldığı anda p53 ve MDM2'de meydana gelen bazı modifikasyonlar, bu iki protein arasındaki etkileşimi inhibe ederek, p53'ün aktif kalmasını sağlar. Bu çalışmaya over tümörleri histopatolojik olarak incelenerek seröz tümör tanısı alan 63 olgu dahil edilmiştir. Bu çalışma ile overin benign, borderline ve malign seröz tümör gruplarında MDM2 ve Anti-p53 ekspresyonlarının tespiti ile bu genin malign transformasyona etkisine bakılmıştır. Anti-p53 ve MDM2 için yapılan immünohistokimyasal boyamalar pozitif hücre dağılımı, yoğunluğu ve bileşik indeks skorlamaları değerlendirilip istatistiksel analizi yapılmıştır. Yapılan analizde benign, borderline ve malign grupların MDM2 ve p53 skorlamaları değerlendirilirken yaşa göre dağılımları da dikkate alınmıştır. Anti-p53 ekspresyonlarının en fazla malign grupta anlamlı bir artış gösterdiği, MDM2'nin ise malign grupta azaldığı görülmüştür. SI (boyanma indeksi) skorlama sonuçlarına göre Anti-p53 indeks skoru malign grupta, benign ( $p < 0,001$ ) ve borderline ( $p = 0,0013$ ) gruplarına göre anlamlı bir artış görülürken, MDM2 için malign grupta benign ( $p = 0,0015$ ) ve borderline ( $p = 0,0052$ ) gruplarına göre anlamlı bir azalış görülmektedir. Sonuç olarak MDM2 ve p53 bileşik SI skorlama sonuçlarının malign grup için korelasyon analizinde negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Over, Seröz Tümör, MDM2, p53, IHC

## ABSTRACT

**Tekin, T. Investigation of the MDM2 and p53 Expression by Immunohistochemical Method in Ovarian Serous Tumours, Tekirdağ Namık Kemal University Institute of Health Sciences, Department of Tumor Biology and Immunology, Master Thesis, Tekirdağ, 2022.** Ovarian tumors are of epithelial, stromal, or germ cell origin, and it is thought that epithelial tumors develop from a single-row mesothelium covering the ovarian surface. MDM2 (Murine Double Minute 2) is a protooncogene. The MDM2 gene acts as a cell cycle regulator that negatively regulates p53, a tumor suppressor gene. In normal cells, p53 and MDM2 are synthesized in balance. p53 increases the expression of its own inhibitor, MDM2 and ensures that this balance in the cell is maintained. Some modifications to p53 and MDM2 occur when a damage occurs in the cell or when the cell receives a signal not to divide, inhibiting the interaction between these two proteins, allowing p53 to remain active. This study, 63 cases diagnosed as serous tumor by histopathologically examining ovarian tumors were included. In our study, the detection of MDM2 and P53 expressions in benign, borderline and malignant serous tumor groups of the ovary and the effect of this gene on malignant transformation were examined. Immunohistochemical stainings for anti-p53, MDM2 and composite index were evaluated in terms of positive cell distribution and density, and statistical analysis was performed. In the analysis, while evaluating the MDM2 and p53 scores of the benign, borderline and malignant groups, their age distribution was also taken into account. Anti-p53 expression showed a significant increase in the malignant group and decreased MDM2 in the malignant group. According to the SI (staining index) scoring results, there is a significant increase in the anti-p53 index score in the malignant group compared to the benign ( $p<0.001$ ) and borderline ( $p=0.0013$ ) groups, while for MDM2, there is a significant decrease in the malignant group compared to the benign ( $p=0.0015$ ) and borderline ( $p=0.0052$ ) groups. As a result, it was seen that MDM2 and p53 composite SI scoring results had a moderate negative correlation in the correlation analysis for the malignant group.

**Keywords:** Ovary, Serous Tumours, MDM2, p53, IHC

# İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
TABLO DİZİNİ .....	vii
ŞEKİL DİZİNİ .....	viii
SİMGE VE KISALTMALAR .....	ix
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1.Ovaryum Kanserinin Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi .....	3
2.2.Hastalığın Tanısı ve Evrelemesi.....	3
2.3.Histopatolojik Sınıflandırma.....	3
2.3.1.Seröz Over Tümörleri .....	6
2.4.Overin Seröz Tümörlerinde Moleküler Değişiklikler .....	7
2.4.1. Tümör Protein p53 .....	8
2.4.2. Murine Double Minute-2 (MDM2) .....	10
2.4.3. p53 VE MDM2 .....	11
2.4.4. Diğer Yolaklar .....	12
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	15
3.1.Hematoksilan Eozin Boyama.....	15
3.2.İmmünohistokimyasal Metod .....	17
3.3. İmmünohistokimyasal Analiz .....	18
3.3.1. p53 İçin İmmünohistokimyasal Analiz.....	18



3.3.2. MDM2 İçin İmmunohistokimyasal Analiz.....	18
3.4.İstatistiksel Analiz.....	19
4.BULGULAR .....	20
5.TARTIŞMA .....	32
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	36
KAYNAKLAR .....	37
ÖZGEÇMİŞ .....	45
EKLER.....	46



## TABLO DİZİNİ

Tablo 2. 1: Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) 2014 Over Epitelyal Tümörler Sınıflaması.	4
Tablo 4. 1: Anti-p53 İçin Pozitif Hücre Dağılım Tablosu .....	20
Tablo 4. 2: Anti-p53 Boyanma Yoğunluk Tablosu.....	21
Tablo 4. 3: MDM2 İçin Pozitif Hücre Dağılım Tablosu.....	22
Tablo 4. 4: MDM2 Boyanma Yoğunluk Tablosu .....	22
Tablo 4. 5: Gruplara ait Skorların Ortalama Değer ve Standart Sapmaları .....	23



## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2. 1: p53-MDM2 yolu .....	12
Şekil 3. 1: Benign seröz over hematoksilen-eozin boyama. ....	16
Şekil 3. 2: Borderline seröz over hematoksilen-eozin boyama.....	16
Şekil 3. 3: Malign seröz over hematoksilen-eozin boyama .....	17
Şekil 4. 1: Anti-p53 boyaması için birleşik görünümdeki görsel sistem .....	24
Şekil 4. 2: MDM2 boyaması için birleşik görünümdeki görsel sistem .....	25
Şekil 4. 3: p53 pozitif hücre dağılımı.....	26
Şekil 4. 4: p53 boyanma yoğunluğu.....	27
Şekil 4. 5: p53 boyanma indeks skoru .....	28
Şekil 4. 6: MDM2 pozitif hücre dağılımı.....	29
Şekil 4. 7: MDM2 boyanma yoğunluğu .....	30
Şekil 4. 8: MDM2 boyanma indeks skoru.....	31

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>ATM</b>	: Atakzi Telanjiektazi Mutasyon
<b>BRCA1</b>	: Meme Kanseri Tip1 Duyarlılık Proteini
<b>BRCA2</b>	: Meme Kanseri Tip2 Duyarlılık Proteini
<b>CDK</b>	: Sikline Bağımlı Kinaz
<b>CHEK2</b>	: Serin-Treonin Kinaz 2
<b>DDSK</b>	: Düşük Dereceli Seröz Karsinom
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EOK</b>	: Epitelyal Over Karsinomu
<b>IHC</b>	: İmmünohistokimya
<b>MDM2</b>	: Murine Double Minute 2
<b>MRE11A</b>	: Çift Sarmallı Kırılma Onarım Proteini
<b>P21</b>	: Protein 21
<b>p53</b>	: Protein 53
<b>YDSK</b>	: Yüksek Dereceli Seröz Karsinom
<b>pRB</b>	: Retinoblastoma Proteini
<b>SI</b>	: Boyanma İndeksi
<b>TP53</b>	: Tümör Protein 53

# 1.GİRİŞ

Kadın üreme sistemini etkileyen bir dizi malignite arasında, over kanserine sıklıkla rastlanır. Ayrıca, bilimsel keşiflerin istikrarlı hızı, diğer birçok kanserin sonuçlarındaki iyileştirmeleri arttırmış olsa da over kanseri için ölüm oranları 1980'lerden beri sabit kalmıştır (Michael ve Antony 2019). Yine de kötü görünmesine rağmen, temel kanserin daha iyi anlaşılmasına yönelik ve bu hastalığın biyolojisi ve biyolojisinin klinik davranışı nasıl etkilediği konusunda ilerleme kaydedilmektedir. Over kanserinin üniter bir hastalık olmadığı, daha ziyade ortaya çıktıklarında ortak bir anatomik bölgeyi paylaşan çok sayıda farklı malignite ile beraber olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Bunlardan, yüksek dereceli seröz alt tip klinik ortamda baskındır ve tüm over kanseri türlerinden kaynaklanan ölümlerin yüksek bir kısmından sorumludur.

Genetik faktörler, yaş, postmenopozal hormonal tedavi kullanımı, kısırlık ve doğum yapmama gibi çeşitli faktörler over kanseri geliştirme riskini artırabilir.

Over tümörleri epitelyal, stromal veya germ hücre kökenlidir ve epitelyal tümörlerin over yüzeyini kaplayan tek sıralı mezotelden geliştiği düşünülür. Tümör gelişim aşamasındayken, ovulasyonda hasar gören yüzey epiteli rejenere olurken stromada sıkışan (invagine olan) mezotelyal hücrelerin (inklüzyonların), bölgede var olan hormonların etkisiyle Müllerial metaplaziye uğradığı düşünülmektedir. Müllerial epitelden de, tuba (seröz), endometrium (endometrioid) veya serviks (müsinöz) epiteli benzeri tümörlerin geliştiği bilinmektedir. En çok görülen ovaryan epitelyal malignite seröz karsinomdur. Çoğu tümör tanısı ileri evrede yani evre III - IV'te saptanmaktadır.

Farklı kanser türleri, hücre döngüsü düzenleyicilerinde anormallikler sergiler. MDM2 hücre döngüsü düzenleyicisi, p53 tümör baskılayıcı genini negatif olarak düzenleyen bir protoonkogendir. Yüzey epitelyal tümörler, over neoplazmalarının yaklaşık üçte ikisini oluşturur. Her histolojik tip benign, borderline ve malign olarak sınıflandırılabilir.

Tümör baskılayıcı gen p53 ve proto-onkogen MDM2'nin ürünleri, tümör hücrelerinin apoptoz sürecinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu iki biyolojik

belirtecin, epitelyal over kanseri (EOK) dahil olmak üzere birçok malignitede prognoz ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Ancak, EOK'nde p53 ve MDM2 ifadesinin prognostik değerinin bağımsızlığı tartışmalıdır. Bu nedenle, p53 ve MDM2'nin prognostik önemi ile ilgili daha fazla çalışma, EOK'li hastaların daha uygun yönetimini sağlayabilir.

Bu çalışmanın amacı overin benign, borderline ve malign seröz tümör olgularında hücre döngüsü düzenleyicisi olan MDM2 ve p53 gen ekspresyonlarını karşılaştırarak, tümörögenezisdeki mekanizmasını aydınlatmaktır. Bu bağlamda, çalışmamıza Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalı'na başvuran ve Patoloji Anabilim Dalı tarafından histopatolojik olarak incelenerek "Seröz tümör" tanısı alan 63 olgu dahil edilmiştir. Çalışmamız Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Parafin kesitler, histopatolojik çalışma için hematoksilin-eozin ve immünohistokimyasal yöntem ile MDM2 ve anti-p53 antikoruna ile boyanmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Ovaryum Kanserinin Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi**

Küresel olarak, her yıl %6.6 oranla 313.959 yeni over kanseri vakası teşhis edilir ve kansere özgü ölüm 207.252 civarındadır (Sung 2021). İnsidans ve hayatta kalma oranları ülkeye göre değişir; Rusya ve Birleşik Krallık en yüksek over kanseri oranlarına sahipken, Çin en düşük oranlara sahiptir (Lowe 2013) (Sung 2014). Gelişmiş ülkelerde over kanseri kadınlarda görülen en yaygın kanserler arasında ilk 10 içinde yer almıyorken mortalite oranlarına bakıldığında daima ilk 5 sıradadır (Siegel ve diğ. 2015). 2020 Globocan verilerine göre ülkemizde over kanseri; tüm kanserler arasında 17. sırada ve kansere bağlı ölümler arasında 13. sıradadır (WHO, International Agency for Research on Cancer., 2022) . Kabul gören bir erken tanı yönteminin olmaması da mortalite artırıcı önemli nedenlerdendir (Kurman 2014).

### **2.2.Hastalığın Tanısı ve Evrelemesi**

Yüksek dereceli seröz karsinomlu (YDSK) hastalarının yüksek mortalitesini etkileyen başlıca faktörlerden biri, hastalığın erken, lokalize bir aşamada teşhis edilememesidir. Seröz over karsinomu vakalarının sadece yaklaşık %13'ü evre I veya evre II'de teşhis edilir (Narod 2016). Aslında, vakaların büyük çoğunluğuna genellikle, uzak metastaz aşamasında tanı konulur (SEER Ovarian Cancer 2018). Erken evre YDSK tanısı alan hastaların 10 yıllık sağkalımları, ileri evre hastalığı olanlarda %15'e oranla %55'tir (Narod 2016).

### **2.2.Histopatolojik Sınıflandırma**

Overler, yüzey epitel hücreleri, seks kord stromal hücreleri (granüloza, teka ve hiler hücreler dahil) ve germ hücreleri (oositler) olmak üzere üç hücre hattına sahiptir (Chen VW, 2003). Bu florid hücresel bileşim türleri nedeniyle, epitelyal, mezenkimal, seks-kord stromal, germ hücre, metastatik, vb. gibi farklı kökenli maligniteler geliştirmeye yatkındır. Over malignitelerinin yaklaşık %85'i epitelyal kökenlidir (McCluggage WG, 2011). Over epitel kanserinin seröz, müsinöz, endometrioid, berrak hücreli, brenner ve seromüsinöz olmak üzere altı histolojik tipi tanımlanmıştır (Ferlay ve Parkin 2010). Epitelyal over kanserinin kaynağı olan hücre uzun yıllardır tartışılmaktadır (Howlader ve diğ. 2015).

**Tablo 2.1: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2014 - Over Epitelyal Tümörler Sınıflaması.**

<b>EPİTELYAL TÜMÖRLER</b>	
<p><b><u>Seröz Tümörler:</u></b></p> <p><b>Benign:</b> Seröz kistadenom Seröz edenofibrom Seröz yüzey papillomu</p> <p><b>Borderline:</b> Seröz borderline tümör/ Atipik proliferatif seröz tümör Seröz borderline tümör- mikropapiller varyant/ noninvaziv düşük dereceli seröz karsinom</p> <p><b>Malign:</b> Düşük dereceli seröz karsinom Yüksek dereceli seröz karsinom</p> <p><b><u>Müsinöz Tümörler:</u></b></p> <p><b>Benign:</b> <b>Müsinöz kistadenom</b> <b>Müsinöz adenofibrom</b></p> <p><b>Borderline:</b> Müsinöz borderline tümör/ Atipik proliferatif seröz tümör</p> <p><b>Malign:</b> Müsinöz karsinom</p> <p><b><u>Endometrioid Karsinomlar:</u></b></p> <p><b>Benign:</b> Endometrioid kist Endometrioid kistadenom Endometrioid adenofibrom</p> <p><b>Borderline:</b> Endometrioid borderline tümör/ Atipik proliferatif endometrioid tümör</p> <p><b>Malign</b> Endometrioid karsinom</p>	<p><b><u>Berrak Hücreli Tümörler:</u></b></p> <p><b>Benign:</b> Berrak hücreli kistadenom Berrak hücreli edenofibrom</p> <p><b>Borderline:</b> Berrak hücreli borderline tümör/ Atipik proliferatif berrak hücreli tümör</p> <p><b>Malign:</b> Berrak hücreli karsinom</p> <p><b><u>Brenner Tümörleri:</u></b></p> <p><b>Benign:</b> Brenner tümör</p> <p><b>Borderline:</b> Borderline brenner tümör/ Atipik proliferatif brenner tümör</p> <p><b>Malign:</b> Malign brenner tümör</p> <p><b><u>Serömüsinöz Tümörler:</u></b></p> <p><b>Benign:</b> Serözmüsinöz kistadenoma Serözmüsinöz edenofibroma</p> <p><b>Borderline:</b> Serömüsinöz borderline tümör/ Atipik proliferatif serömüsinöz tümör</p> <p><b>Malign:</b> Serözmüsinöz karsinom</p> <p><b><u>Undifferansiye karsinom</u></b></p>



“Over kanseri” terimi üniter bir hastalığı ima etse de, patoloğun bakış açısına göre, 1930'larda over neoplazmlarını histopatoloji merceğinden çok sayıda farklı varlık olarak sınıflandırmanın daha uygun olduğu açıktı (Kurman ve Shih 2011). Bu, birçok over kanseri alt tipini tanımlamaya yönelik ilk sistematik girişimi işaret eden 1973 DSÖ kılavuzlarında doruğa ulaştı (Kurman ve Shihle 2011). Histolojik olarak, over tümörlerinin yaklaşık %90'ının germ hücreleri veya seks-kord-stromal dokulardan kaynaklananların aksine epitel hücrelerinin transformasyonu yoluyla meydana geldiği kabul edilir (Matulonis ve diğ. 2016). Bu nedenle bunlar epitelyal over kanserleri olarak adlandırılır. Bu terminolojinin kendisi, içerdiği bütün bir sınıflandırma yelpazesıyla birlikte geniş bir hastalık kategorisi için geçerlidir. Bu, özellikle son birkaç on yılda EOK teşhisinin temelini oluşturan iyi tanımlanmış dört histolojik alt tipi içerir: seröz, müsinöz, berrak hücreli ve endometrioid. Ayrıca, görünen sitolojik anormallik derecesine dayalı olarak bir tümör derecesinin atanması, seröz ve endometrioid EOK'ler için ek bir tabakalaşma derecesi sağlar (Berns ve Bowtell 2012). Bu nedenle, histolojik görünüm ve terminolojide bazı benzerliklere rağmen, overin yüksek dereceli ve düşük dereceli seröz karsinomları, artık farklı karsinogenez modları, moleküler-genetik özellikler ve menşе bölgeleri olan tamamen farklı iki neoplazm olarak kabul edilmektedir (Kurman 2014). Klinik olarak gözlemlenen vakaların çoğu dört ana histotipten birine ait olmakla birlikte, birkaç daha nadir tip kaydedilmiştir. Bunlar, malign geçiş hücreli (Brenner) tümörlerin yanı sıra mikst tip ve farklılaşmamış karsinom vakalarını içerir (Kurman ve Shih 2016).

Over kanseri olarak adlandırılrsa da, bu tümörlerin histolojisinin over dışı dokulara benzediği uzun zamandır gözlemlenmiştir. Örneğin; endometrioid over karsinomu, adından da anlaşılacağı gibi, endometriuma benzer bir glandüler mimariye sahiptir, müsinöz tümörler ise endoservikal bezlere veya gastrointestinal epitele benzeyebilir (Lengyel 2010). Son çalışmalar, sırasıyla metastatik bağırsak tümörlerinden ve endometriotik lezyonlardan türeyen şeffaf hücreli ve endometrioid alt tiplerinin karsinomları ile birlikte birçok müsinöz tümör için ekstra over orijin nosyonunu desteklemiştir (Riopel ve diğ.) (Veras ve diğ. 2009). Seröz alt tipin kökeni uzun süredir tartışılıyordu, ancak yüksek dereceli seröz neoplazmlar durumunda, çoğunluğun fallop tüpünün epitelinden kaynaklandığı yaygın olarak kabul ediliyor.

EOK'yi moleküler ve genetik perspektiften incelemeye yönelik son çabalar, dualistik over karsinogenezi modelinin tanıtılması yoluyla bu hastalığın sınıflandırılmasında bir paradigma kaymasına yol açmıştır. Bu model ilk olarak 2004 yılında Kurman ve Shih tarafından önerildi ve o zamandan beri yaygın kabul gördü ve 2014 yılında DSÖ tarafından kadın üreme organlarının tümörleri için güncellenmiş sınıflandırma kılavuzlarında resmen tanındı (Kurman 2014) (Shih ve Kurman 2004). Bu model, EOK alt tiplerinin çeşitliliğini, Tip I ve Tip II olarak adlandırılan iki kategoriye ayırır. Tip I neoplazmalar, tipik olarak diğer birçok epitel kanserde yaygın olan bir şekilde malign öncesi veya sınırda lezyonlardan adım adım ilerleme boyunca gelişir. Genetik perspektiften bakıldığında, bu tümörler, RAS-MAPK ve PI3K-AKT gibi birçok hücrel sinyal yolağında sık sık onkojenik değişiklik gösterir, ancak bunun dışında genomik olarak stabildir ve p53 yabancı tiptir. Klinik bir perspektiften bakıldığında, bu tümörler tipik olarak büyük, tek taraflı ve temkinli bir şekilde büyüyen kistik neoplazmalar olarak ortaya çıkarlar ve over ile sınırlı olduklarında mükemmel bir prognoza sahiptirler. Bu kategori, düşük dereceli seröz, berrak hücreli, müsinöz ve geçiş hücreli (Brenner) alt tiplerini içerir (Kurman ve Shih 2016). Buna karşılık, Tip II kategorisi, çok daha agresif bir hastalık davranışı modeli ile işaretlenir. Tümörler hızla gelişir ve genellikle başvuru anında geniş çapta yayılır, bu da genel olarak kötü prognoza neden olur (Kurman ve Shih 2016). Genetik perspektiften, bu tümörler, DNA onarımına katkıda bulunan yollardaki kusurlara bağlı olarak p53 mutasyonları ve genomik kararsızlık ile karakterize edilir (Kurman ve Shih 2016). Prototipik Tip II neoplazma, YDSK, klinik olarak teşhis edilen açık ara baskın alt tiptir ve tüm over kanseri türleri arasında ölümlerin %70-80'inden sorumludur (Kurman ve Shih 2016) (Bowtell ve diğ. 2015). Özetle, over kanseri terimi, sunulduğunda anatomik bir bölgeyi paylaşan sayısız farklı hastalığın geniş bir tanımıdır.

### **2.3.1.Seröz Over Tümörleri**

En sık görülen ovaryan epitelyal malignite seröz karsinomdur. Çoğu tümör tanısı evre III-IV gibi ileri evrede saptanmaktadır (McCluggage 2008). Overin seröz karsinomu düşük dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere iki ayrı alt gruptan oluşur. Düşük dereceli (DDSK) ve yüksek dereceli (YDSK) seröz karsinom olarak

adlandırılmasına rağmen, aynı neoplazmın iki alt grubu olmadığı, altta yatan patogenezi, moleküler olaylar, davranış ve prognoz açısından iki farklı tümör türü olduğu vurgulanmaktadır. YDSK, DDSK'a göre daha yaygın görülmektedir (McCluggage 2011).

DDSK'lar tüm seröz karsinomların yaklaşık %5'ini oluşturur. DDSK'un kademeli olarak benign seröz kistadenom, seröz borderline tümör ve invaziv DDSK şeklinde geliştiği düşünülmektedir (McCluggage 2011) (Vang 2009) (McCluggage 2010). Buna karşın YDSK, seröz borderline tümör ile ilişkili değildir. Yakın zamana kadar YDSK'un, over yüzey epitelinden veya kortikal inklüzyon kistinin epitelinden doğrudan ortaya çıktığı düşünülüyordu (McCluggage 2011). Ancak fallop tüpünün distal fimbrial epitelinden kaynaklandığını gösteren birçok kanıt bulunmaktadır. YDSK, over karsinomunun en yaygın tipi olup over karsinomlarının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. Hastalarda en sık rastlanan semptomlar abdominal ağrı, asit birikimi ya da tümör kitlesindeki büyüme nedeniyle batında distansiyondur (Jeffrey ve diğ. 2011). Hastalığın görülme yaş ortalaması 63'tür (Robert ve diğ. 2014). YDSK'lar mikroskopik boyutlardan 20 cm'e kadar değişebilen boyutlara ulaşabilir. Sıklıkla bilateral, ekzofitik, solid ve papiller alanlar içeren kistik bir görünüme sahiptirler. Solid alanları beyaz-ten renginde olup nekroz ve hemoraji içerebilir (Robert ve diğ. 2014) (Jeffrey ve diğ 2011).

Solid kitleler mikroskopik olarak yarı benzeri alanlar içerirler. Ek olarak kompleks papiller, glandüler ve kribriform alanlar sıklıkla görülür. Nukleusu büyük, hiperkromatik, pleomorfik ve sıklıkla bizar multinükleer formlar içeren özelliktedir. Nukleolus genellikle büyük belirgin, eozinofiliktir. Mitoz artmış ve sıklıkla atipiktir (Robert ve diğ. 2014) (Jeffrey ve diğ 2011). Nekroz çoğunlukla izlenir. Psammom cisimcikleri vakaların %25'inde görülür (Jeffrey ve diğ 2011).

#### **2.4.Overin Seröz Tümörlerinde Moleküler Değişiklikler**

Hücre döngüsünü düzenleyen proteinler, preneoplastik ve erken neoplastik transformasyon patogeneziinde önemlidir. İnsan tümörlerindeki hücre döngüsü proteinleri içerisinde yer alan, negatif düzenleyiciler ve tümör baskılayıcı genleri içerirler (Palazzo ve diğ. 2000).

### 2.4.1. Tümör Protein p53

Tümör protein p53, p53 olarak da adlandırılan bir nükleer proteini kodlayan bir tümör baskılayıcı genidir ve insan malignitelerinde bulunan en yaygın tümör baskılayıcı genlerden biridir. İnsan malignitelerinin yaklaşık %50'sinde bu gende değişiklikler olmaktadır (Chang ve diğ. 1995). İnsan kanserinde en sık mutasyona uğramış hücre döngüsü kontrol noktalarından biri TP53 ve P21 Waf1/Cip1'i içerir. p53 geni, hücre stresine yanıt olarak post-translasyonel modifikasyonla stabilize edilen ve proliferatif durma veya apoptozu indükleyen 53 kDa'lık bir nükleer fosfoproteini kodlar (Veloso ve diğ. 2000). p53 geninin homozigot alelik kaybı ile mutasyonu, artan genetik kararsızlığa yol açar. Mutant p53 proteini, yabani tipe kıyasla mutant proteinin yok edilmesi için gereken daha uzun süre ile ilgili olarak immünohistokimyasal yöntemlerle tanımlanabilir (Iggo ve diğ. 1990). DNA dizi analizi ile saptanan p53 genindeki mutasyonların varlığı ile immünohistokimyasal teknikle saptanan p53 gen ürününün aşırı ekspresyonu arasında oldukça anlamlı bir ilişki vardır (Wen ve diğ. 1999). Geçtiğimiz yıllarda, birçok yazar EOK'nde p53 ekspresyonunun prognostik önemini bildirmiştir. p53'ün ekspresyonu diğer olumsuz prognostik faktörlerle ilişkili olmasına rağmen, bağımsız prognostik değeri tartışmalıdır (Marx ve diğ. 1998).

p53 geninin hücre döngüsünü kontrol ettiği yollardan birinin, siklin bağımlı bir kinaz (CDK) inhibitörü olan p21'i transaktive etmek olduğu gösterilmiştir. CDK'leri inhibe ederek, p21 WAFR/CIP hücre döngüsünde G1'den S fazına geçişi bloke eder. p53, sitoplazmik bozunmasının doğrudan inaktivasyonu veya teşviki yoluyla MDM2 tarafından düzenlenebilir (Marx ve diğ. 1998).

TP53, kromozom 17p13'de yerleşim gösteren bir tümör baskılayıcı genidir ve TP53 proteinini kodlar. Ayrıca büyüme ve bölünmede hücrel bekçi (*İng: gatekeeper*) olarak bilinir (Santos ve diğ. 2006). TP53, hücrel proliferasyon, apoptoz ve hücre farklılaşmasının düzenlenmesine katılan "encode" fosfoproteinlerdendir; hücre döngüsünü durdurmada, gen transkripsiyonu ve DNA tamirinde de yer alır (Santos ve diğ. 2006). TP53, hücre proliferasyonu üzerinde duraklatıcı etki gösterir ve böylece p21 ekspresyonu indüklenir. TP53 gen mutasyonu görüldüğünde, hücre döngüsü yollarında aktive olamaz; apoptoz kontrolü kaybedilir ve sonuçta kontrolsüz hücre proliferasyonu olur (Santos ve diğ. 2006) (Plisiecka ve diğ. 2003).

Tümör baskılayıcı gen TP53'ün mutasyonları, tümör hücresinin çekirdeğinde fonksiyonel olmayan protein artışına, apoptozun gerçekleşmemesine ve bu transforme hücrelerin öncelikle çoğalmasına neden olur. Over karsinomunda TP53 gen mutasyonu sıklıkla görülür ve immunohistokimya ile TP53 proteininin saptanmasının prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (Santos ve diğ. 2006).

Literatürde benign, borderline ve malign epitelyal over tümörlerinde ve tümörsüz over epitelinde TP53 ekspresyonunu konu alan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bunlardan, Lee ve arkadaşlarının çalışmalarında, borderline tümörlerin %3'ünde TP53 immunoreaktivitesi, (tümör hücrelerinin %50'sinden azında) görülmüştür. Benign over tümörlerinde TP53 immun reaktivite izlenmemiştir. TP53 ekspresyonu, malign tümörlerde, benign ve borderline tümörlere oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Lee ve diğ. 2005). Henriksen ve arkadaşlarının çalışmalarında, over tümörleri ile birlikte normal overde de TP53 ekspresyonu incelenmiştir. TP53 ekspresyonu, borderline ve malign tümörlerde saptanırken, benign tümörlerde veya normal overde saptanmamıştır (Henriksen ve diğ 1994).

Diğer taraftan, Teneriello ve arkadaşlarının çalışmalarında ne benign ne de borderline over tümörlerinde TP53 mutasyonu saptanmamıştır. Ayrıca K-RAS ve TP53 mutasyon modellerinin, borderline tümörlerde, karsinomlardan farklı olduğu gösterilmiştir (Teneriello ve diğ. 1993). Yine, Kerner ve arkadaşlarının çalışmalarında da, hem benign hem de borderline over tümörlerinde TP53 geninde değişiklik saptanmamıştır (Kerner ve diğ. 2005).

Overin yüksek dereceli seröz karsinomu, tümör baskılayıcı gen TP53'te bulunan mutasyonlarla karakterize edilebilir. TP53, "genomun koruyucusu" olarak kabul edilir ve hayati rolü genomik kararlılığı korumaktır. DNA hasarı veya hücrel stres varlığında sinyalleri p53 proteinleri ile büyümenin durdurulmasını, DNA onarımını veya programlanmış hücre ölümünü başlatabilir (Lane 1992).

Rutin histopatolojik tanıda, TP53 mutasyonu, protein ürünü için immünohistokimyasal boyama yöntemleri kullanılabilir. Vakaların %95'inde TP53 geninin bulunduğu yer mutasyona uğramış, anormal (anormal veya mutant) bir immünohistokimyasal ekspresyon modeli görülür, bu nedenle p53 immünohistokimyası doğru bir sonuç sağlar. Altta yatan bir mutasyonu tespit etmek

için aracı görevi görür. Normal dokuda bu protein bulunur. Anormal bölünen hücrelerdeki ifade modeli, değişken nükleer yoğunluk ve dağılımdan ayırt edilir (Chen ve diğ. 2017).

Normal/mutasyon tipi modeller üçe ayrılır: (a) tek tip, yaygın ve güçlü nükleer ifadedir, genellikle tümör hücre çekirdeklerinin en az %80'inden fazlasında, (b) tamamen yokluğu iç kontrolün korunduğunu ifade eder veya (c) belirgin sitoplazmik ifadedir (Kobel ve diğ. 2016).

Yüksek dereceli ve düşük dereceli seröz karsinomun ayırıcı tanısında, mutant p53 immünohistokimyası kullanılabilir (Altman ve diğ. 2013). Ancak bir sınırlama vardır; bazı YDSK'larda kesik veya ek yeri mutasyonları olan vakalar, fonksiyonel olmayan p53 proteini gösterebilir (Kobel ve diğ. 2016).

#### **2.4.2. Murine Double Minute-2 (MDM2)**

MDM2 geni, kromozom 12 üzerinde bulunan bir proto-onkogendir ve p53'ün transkripsiyonel aktivasyon fonksiyonunu negatif olarak düzenleyen bir nükleer proteini kodlar. Ek olarak, MDM2 proteini, p53 proteinini sekestre edebilir (Greenblatt ve diğ. 1994). Bu nedenle, MDM2 proteininin aşırı ekspresyonu, p53'ün mutasyonel inaktivasyonuna benzer bir etki ile sonuçlanır. p53 ve MDM2 durumları, tümör hücrelerinin *in vivo* kemosenitivitesinin belirleyicileridir (Kondo 1995). Bu nedenle bu proteinler kemoterapiye direnç gelişiminde önemli rol oynayabilir ve pozitif boyanma ile bu hastaların sağ kalımını etkileyebilir.

MDM2, p53'ün düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. MDM2, p53'e bağlanarak, tümör baskılayıcı aktivitelerini bloke eder, onu çekirdekten dışarı çıkartarak bozulmasını teşvik eder (Haupt ve diğ. 1997), (Momand ve diğ. 1992), (Kubbutat ve diğ. 1997), (Freedman ve Levine 1998), (Freedman ve diğ. 1999). Tümörler, ilk olarak sarkomlarda (Olinger ve diğ. 1992) keşfedilen ve daha sonra az sayıda over tümörü (Momand ve diğ. 1998), (Courjal ve diğ. 1996), (Chui ve diğ. 2021) dahil olmak üzere diğer tümör tiplerinde tanımlanan bir fenomen olan p53'ün işlevini bozmak için sıklıkla MDM2'yi aşırı üretir (Ahmed 2010). Yumuşak doku tümörlerinde, MDM2'nin aşırı ekspresyonu immünohistokimya, *floresan in situ hibridizasyon* (FISH) ile MDM2 lokusunun amplifikasyonunu yansıtır (Dei ve diğ. 1997). Ancak MDM2 amplifikasyonu hiçbir şekilde bu tanı için spesifik değildir.

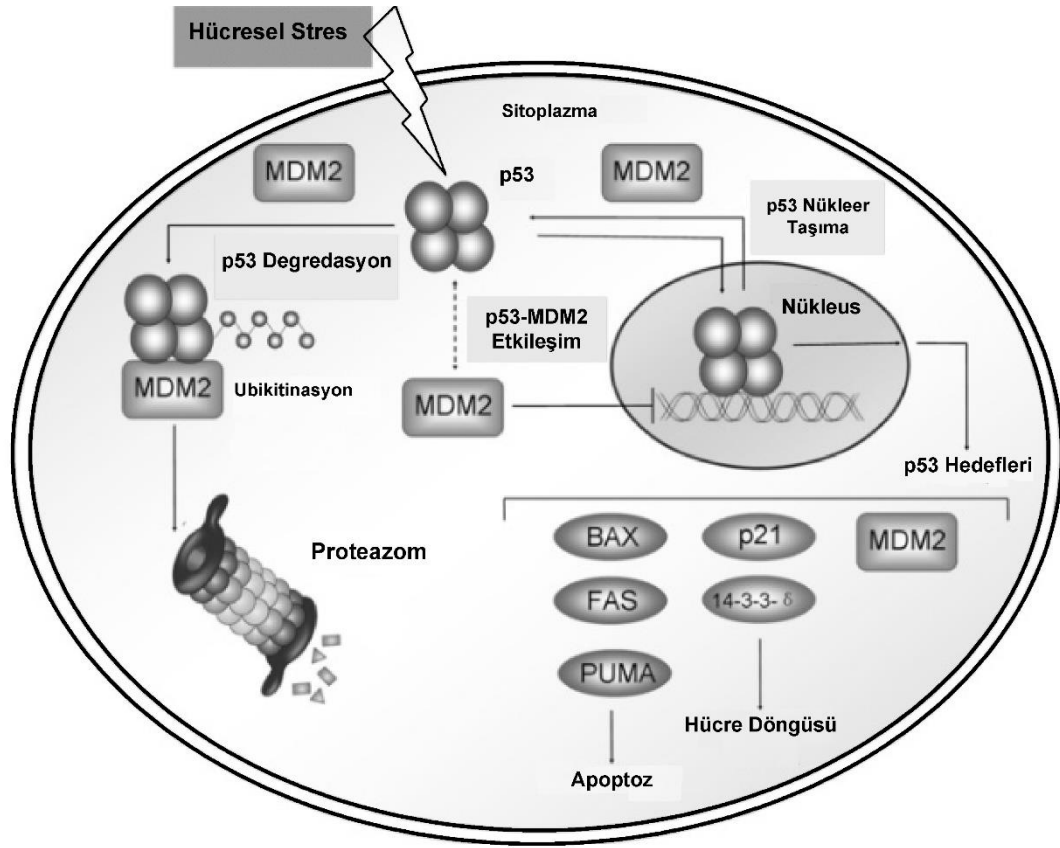
### 2.4.3. p53 VE MDM2

Fonksiyonel olarak aktif TP53 MDM2 ve daha sonra P21 Waf1/Cip1 (Veloso M, 2000) transkripsiyonunu indükleyecektir. MDM2'nin upregülasyonu, TP53'ü negatif olarak geri besler, çünkü TP53'ün C-terminal lizin kalıntıları (ekson 11) üzerinde MDM2 aracılı her yerde bulunması, proteozomal bozulmasına işaret eder. Bu mekanizma aracılığıyla, MDM2, P21 Waf1/Cip1'in bağlı transkripsiyonunu inhibe eder (Wunderlich 2002), (Juven 1999). P21 Waf1/Cip1 yabancı tip TP53'ün önemli bir transkripsiyonel hedefidir. P21 Waf1/Cip1, pRB'nin (retinoblastoma proteini) siklin/CDK'ye bağlı fosforilasyonunu bloke ederek hücre döngüsü durmasına aracılık eder. pRB, G1/S geçişi için gerekli olan E2F'ye bağlı gen aktivasyonunu bastırır. pRB/E2F, birçok insan kanserinde mutasyonel inaktivasyonun başka bir ana hedefini oluşturur (Dyson, 1994), (Waldman ve Kinzler 1995).

Fizyolojik koşullar altında, p53, 5 ila 30 dakika arasında değişen kısa bir yarılanma ömrü ile kararsız görünmektedir, bu nedenle hücresel seviyesi çok düşük tutulur (Levine 1997), (Wu ve Levine 1997). Öte yandan, DNA hasarı, onkogenik aktivasyon, hipoksi, ribonükleotit tükenmesi veya telomer erozyonu gibi çeşitli streslere yanıt olarak p53, aktive olma ve stabilize olma eğilimindedir. Hücre çekirdeğinde p53 birikimi, sonunda hücre döngüsü durmasına veya apoptoza yol açar. Her iki koşulda da, p53'ün hücresel seviyesi ve aktivitesi sıkı kontrole tabi tutulur. MDM2, ana düzenleyici olarak hareket ediyor gibi görünmektedir. p53'ün düzenlenmesindeki temel rolünün reddedilemez kanıtı, spesifik MDM2 eksikliği olan farelerin embriyonik öldürücü olması, ancak p53'ün ortak eksikliği ile tamamen kurtarılabilmesi gerçeğiyle sağlanır (Oca ve diğ. 1995), (Jones ve diğ. 1995).

MDM2, p53'ü, her iki proteinin karşılıklı olarak düşük hücresel konsantrasyonları koruduğu bir oto-düzenleyici geri besleme döngüsü aracılığıyla düzenler (Şekil 2.1). MDM2, p53 ile indüklenen bir gen olduğundan, p53, MDM2 geninin p53 alanında bağlanma yoluyla MDM2 protein transkripsiyonunu uyarır. Stres altında, çekirdekteki yükselmiş p53, MDM2 protein seviyesinde bir artışa neden olur (Vogelstein ve diğ. 2000), (Harris ve levine 2005). Buna karşılık, MDM2, p53'ün N-terminal alanına fiziksel olarak bağlanır ve onun transkripsiyonel fonksiyonunu negatif olarak düzenler (Freedman ve diğ. 1999). MDM2 için bağlanma bölgesi, p53'ün transaktivasyon alanı ile kısmen örtüşür ve bu nedenle p53-MDM2 kompleksi

transkripsiyonel aktiviteden yoksundur (Momand ve diğ. 1992). MDM2 ayrıca bir E3 ligaz görevi görür ve E3 ubiquitin ligaz/proteazom yolu aracılığıyla p53 bozulmasına aracılık eder (Michael ve Oren 2003). MDM2 üzerindeki nükleer dışa aktarma sinyal dizisi yoluyla p53'ün çekirdekten sitoplazmaya taşınması, p53 antitümör aktivitesinin downregüle edilmesinin başka bir mekanizması olarak kabul edilir (Roth 1998). Sonuç olarak, bu üç yol p53 konsantrasyonunu düşürür ve MDM2 geninin transkripsiyonunu azaltır, bu da sonuç olarak geri besleme döngüsünün kapanmasına yol açar ve hem p53 hem de MDM2'yi düşük hücreseel seviyelerde tutar (Weisi ve Yongzhou 2011).



Şekil 2.1. p53-MDM2 yolu. (Weisi ve Yongzhou 2011).

#### 2.4.4. Diğer Yolaklar

Bir dizi genetik faktör, over kanseri geliştirme riskinin artmasıyla ilişkilidir. Germline *BRCA1* ve *BRCA2* mutasyonları over kanseri için bilinen en önemli genetik risk faktörleridir ve her iki mutasyon da hastaların %17'sine kadar



bulunur (Zhang 2011), (Alsop 2012). Ayrıca, BRCA'daki mutasyonlar, meme kanseri ( BRCA1 ve BRCA2 ), pankreas kanseri ( BRCA2 ), prostat kanseri ( BRCA2 ), melanom ( BRCA2 ) ve seröz endometriyal kanser ( BRCA1 ) gibi diğer kanserlerin riskini artırır ve bu genlerin kalıtımı kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Castilla 1994), (Bolton 2012). Epitelyal over kanserinin çoğu alt tipi, germ hattı BRCA mutasyonları ile ilişkilidir, fakat YDSK'lar en yaygın olanıdır (Castilla 1994), (Pennington ve Swisher 2012) ve müsinöz alt tipler nadiren ilişkilidir. Over kanseri olan ancak BRCA1 ve BRCA2 için yabancıl tip olan kadınlarla karşılaştırıldığında, germline BRCA mutasyonları taşıyan over kanseri olan kadınlarda sağ kalım daha iyidir (Bolton 2012). Germline BRCA2 mutasyonları, germline BRCA1 mutasyonları ile karşılaştırıldığında artan genel sağkalım ile ilişkilidir, çünkü BRCA2 platin duyarlılığının artması ve dolayısıyla kanser hücrelerinin BRCA1'den daha fazla öldürülmesi ile sonuçlanmaktadır (Bolton 2012), (Liu 2012). Hem BRCA mutasyonunun gen içindeki yeri hem de mutasyon tipi over kanseri geliştirme riskini etkileyebilir; meme kanseri veya over kanseri geliştirme riskinin yanında tanı anındaki ortalama yaş, germline BRCA1 veya BRCA2 mutasyonları olan hastalarda mutasyon tipine, nükleotid pozisyonuna ve mutasyonun fonksiyonel sonucuna göre değişebilir (Rebbeck 2015). BRCA1 ve BRCA2'nin yanı sıra, DNA onarımında yer alan genlerdeki diğer germ hattı mutasyonları, örneğin Fanconi anemi-BRCA yolunun parçası olan genler de dahil olmak üzere over kanseri geliştirme riskini artırabilir. RAD51C, RAD51D, BRIP1, BARD1 ve PALB2 (Pennington ve Swisher 2012), (Walsh 2011), (Suwaki ve diğ. 2011) ve CHEK2, MRE11A, RAD50, ATM ve TP53 gibi DNA onarımında yer alan diğer genlerdeki kalıtsal mutasyonlar da over kanseri gelişme riskini artırabilir (Pennington ve Swisher 2012), (Norquist 2016).

Lynch sendromuna benzer olarak diğer kalıtsal bozukluklar over kanseri riskini artırabilir. Lynch sendromu kolorektal, endometriyal ve over kanserleriyle ilişkilidir, ancak idrar yolu, mide, ince bağırsak ve safra yolu kanserleriyle de ilişkili olabilir. Sendrom, farklı frekanslarda mutasyona uğrayan MHL1, PMS2, MSH2 ve MSH6 DNA uyumsuzluğu onarım sisteminin genlerindeki bir germ hattı mutasyonunun kalıtımı ile karakterize edilir. Lynch sendromu ile ilişkili over kanseri olan hastaların ortalama yaşı 48'dir (Lynch sendromu olmayanlarda medyan yaş ~68'dir), hastaların

yaklaşık %50'sinde evre I kanser vardır. Ek olarak, endometrioid ve berrak hücreli karsinomlar, Lynch sendromlu hastalarda sporadik over kanseri için tahmin edilenden daha yaygındır (Ketabi 2011). Hem BRCA hem de DNA uyumsuzluğu onarım yolları DNA onarımında yer alsa da, bu kalıtsal mutasyona uğramış genlerle ilişkili belirli organlarda kanserlerin neden ortaya çıktığının altında yatan spesifik mekanizmalar bilinmemektedir.

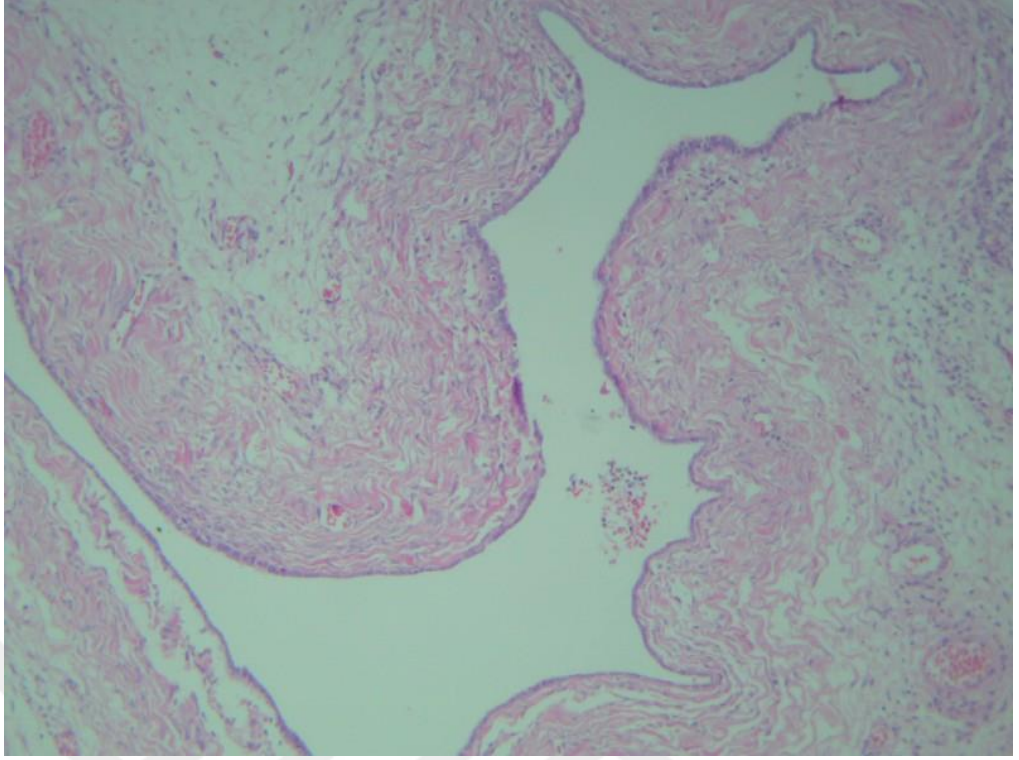
Retrospektif çalışmalar, over kanseri riskini etkileyebilecek parite, önceki tüp ligasyonu, salpenjektomi ve tek taraflı veya iki taraflı ooforektomi (overin cerrahi olarak çıkarılması) gibi diğer birkaç faktörü tanımlamıştır (Friebel ve diğ. 2014), (Gaitskell 2016). Doğum yapmış kadınlarda, doğum yapmamış kadınlara kıyasla over kanserinin tüm alt türleri için daha düşük bir risk vardır ve en güçlü risk düşüşü berrak hücreli karsinomlar için kaydedilmiştir. Tek taraflı ooforektomi, histolojik alt tipe özgü olmayan over kanseri riskinde %30'luk bir azalma ile ilişkilidir. Bilateral ooforektomi, genetik yatkınlığı olan kadınlarda over kanseri riskini azaltmada da etkilidir. İlginç bir şekilde, *BRCA2* mutasyonu olan kadınların %1,1'i *BRCA1* mutasyonu, bilateral ooforektomiyi takiben bir primer peritoneal karsinom geliştirdi (Rice ve diğ. 2014), (Domchek 2010). Tüp ligasyonu ve histerektomi de over kanseri gelişme riskinde azalma ile ilişkilidir; tüp ligasyonu berrak hücreli ve endometrioid karsinom riskinde azalma ile ilişkilidir ve histerektomi berrak hücreli karsinom riskinde azalma ile ilişkilidir (Friebel ve diğ. 2014), (Gaitskell 2016). Bir çalışmada, tüp ligasyonu, endometriozis ve daha genç yaş gibi üreme risk faktörleri, baskın over tümörlerinin gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkiliydi (yani, bir over tümörü, overin en az iki katı büyüklüğündedir). Diğer overde, fallop tüpünde ortaya çıktığı düşünülen ve çoğunlukla HGSC'ler olan baskın olmayan kanserlerden farklıdır. Ek olarak, endometriozis, endometrioid ve berrak hücreli over kanserinin yanı sıra düşük dereceli kanserlerle de ilişkilendirilmiştir. *Germline BRCA* mutasyonları olan kadınlarda, tüp ligasyonu ve emzirme, over kanseri riskinin azalmasıyla ilişkili olacak şekilde tanımlanmıştır (Friebel ve diğ. 2014).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

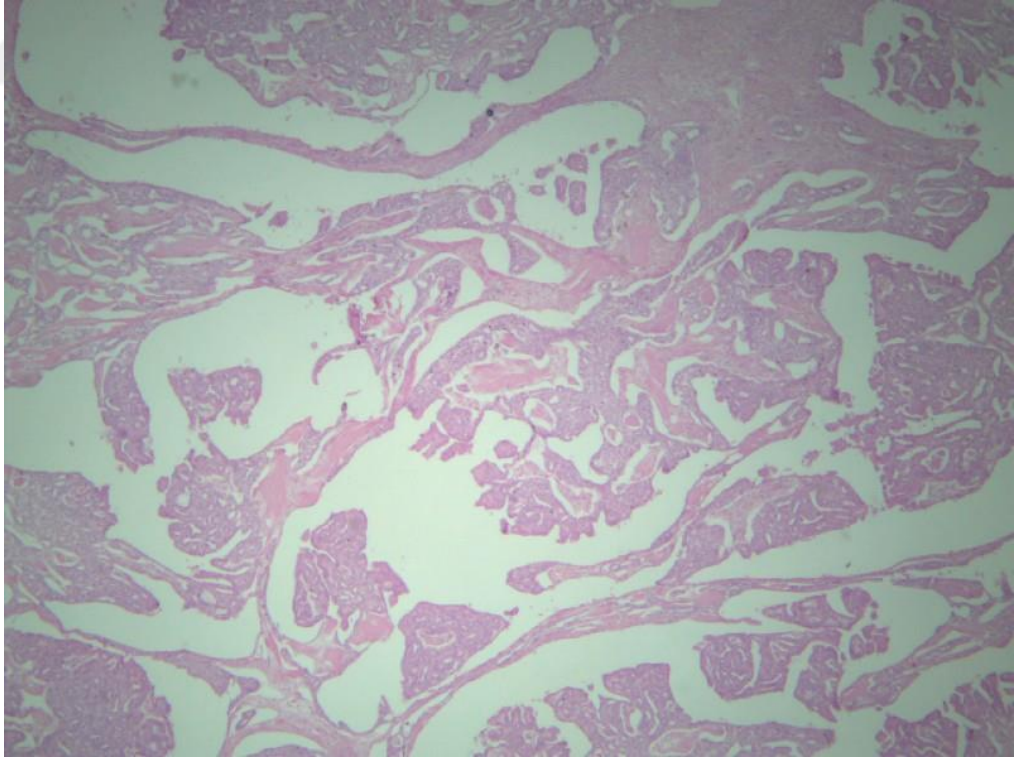
Bu çalışmaya, 2013-2021 yılları arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji arşivinde bulunan, overin seröz tümörü tanısı almış 63 hasta dahil edildi. Çalışma için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi girişimsel olmayan yerel etik kurulundan Helsinki deklarasyonuna uygun etik kurul izni alındı (EK-1). Çalışmaya dahil edilen hastalardan 26'sında benign seröz tümör, 15'inde borderline seröz tümör ve 22'sinde malign seröz tümör vardır. Seröz tümör olgularına (benign, borderline ve malign) immünohistokimyasal yöntem ile anti-p53 ve MDM2 immünohistokimyasal belirleyicileri çalışılmıştır.

#### **3.1.Hematoksilen Eozin Boyama**

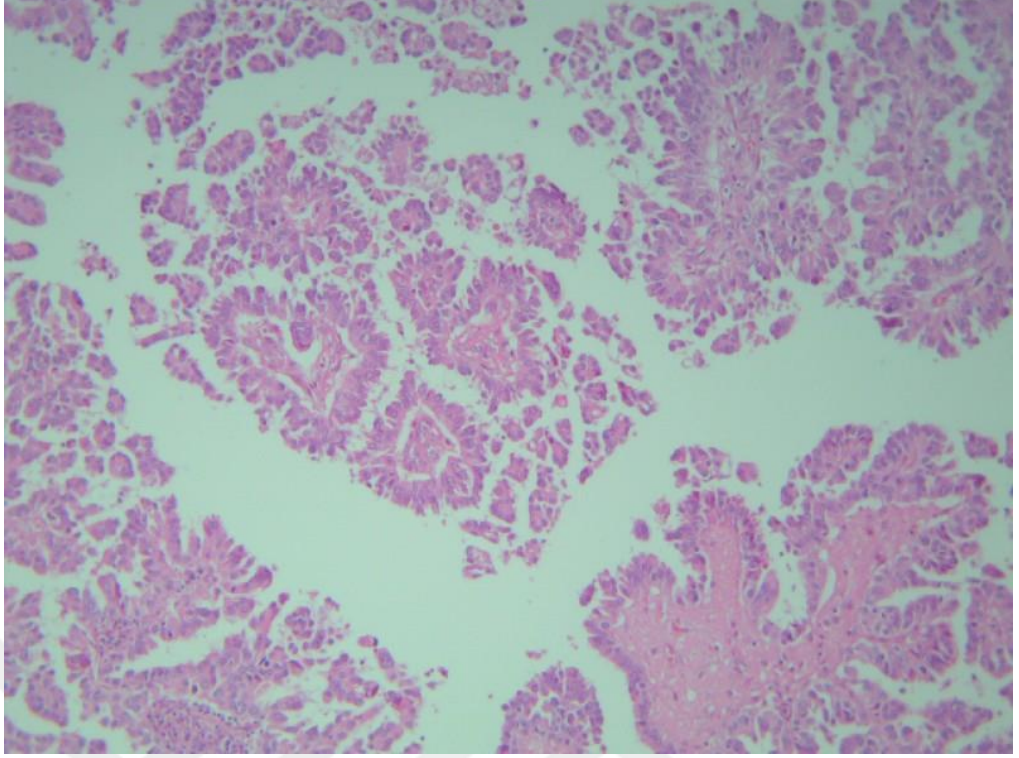
Hematoksilen Eozin boyama için 63 adet formaline fikse parafine gömülü dokudan 4 mikronluk kesitler alındı ve dokuların dökülmemesi için pozitif şarjlı lamlara alındı. Kesitler 60°C'lik etüvde bir saat bekledikten sonra 15 dakika ksilol ile deparafinize edildi. Derecesi giderek azalan alkollerden geçirilerek hidrate edilip distile suda yıkandı. Leica Autostainer XL marka makineye yerleştirildi. Otomatik boyama cihazında boyanan preparatlar sıvı bazlı kapama maddesi ile kapatıldı. Tüm histopatolojik incelemeler Olympus CX41 (Olympus, Japan) marka ışık mikroskobu ve görüntü analiz sistemi (Kameram Gen III Image Analysis Software, Istanbul, Turkey) kullanılarak yapıldı (Şekil 3.1., Şekil 3.2. ve Şekil 3.3.).



**Şekil 3.1. Benign seröz over hematoksilen-eozin boyama (H&E; x200)**



**Şekil 3.2. Borderline seröz over hematoksilen-eozin boyama (H&E; x200)**



**Şekil 3.3. Malign seröz over hematoksilien-eozin boyama (H&E; x200)**

### **3.2.İmmünohistokimyasal Metod**

Altmış üç adet formaline fikse parafine gömülü dokudan 4 mikronluk kesitler alındı ve dokuların dökülmemesi için pozitif şarjlı lamlara alındı. Kesitler 60°C'lik etüvde bir saat bekledikten sonra 15 dakika ksilol ile deparafinize edildi. Derecesi giderek azalan alkollerden geçirilerek hidrate edilip distile suda yıkandı. Roche Ventana XT marka makineye yerleştirilerek p53 ve MDM2 antikörleri için boyama gerçekleştirildi. Otomatik boyama cihazında boyanan preparatlar sıvı bazlı kapama maddesi ile kapatıldı.

Tüm histopatolojik incelemeler Olympus CX41 (Olympus, Japan) marka ışık mikroskobu ve görüntü analiz sistemi (Kameram Gen III Image Analysis Software, Istanbul, Turkey) kullanılarak yapıldı.

### **3.3. İmmünohistokimyasal Analiz**

2013-2021 yılları arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji arşivinden alınan örnekler Female Genital Tumours (DSÖ Tümör Klasifikasyon 5. Versiyon) kitabına göre değerlendirilmiştir (Robert ve diğ. 2014). Çalışmamıza benign, borderline, malign seröz over tanısı almış örnekler dahil edildi.

#### **3.3.1. p53 İçin İmmünohistokimyasal Analiz**

Bir patolog ve bir histolog tarafından eş zamanlı olarak, immün boyamanın dağılımını ve yoğunluğunu bağımsız olarak değerlendirdi ve her vaka için puanların ortalaması alındı. İmmün boyanın dağılımını değerlendirmek için vakalar, O'Neill ve diğerleri tarafından tasarlanan bir puanlama sistemine göre yarı niceliksel olarak puanlandı (O'Neill ve diğ. 2005), (O'Neill ve diğ. 2007). Kısaca, negatif veya ara sıra pozitif hücreler için sıfır puana sahip pozitif hücrelerin yüzdesine ve %75'ten fazla hücre pozitif olduğunda maksimum puan 5'e dayalı olarak 0-5 arasında bir puan atandı. Tüm pozitif vakalarda immün boyanın yoğunluğu en güçlü pozitiflik alanlarında değerlendirildi. Zayıf, orta veya güçlü boyama modeline göre öznel olarak 1-3 arasında bir puan verildi. Anlaşmazlık durumunda slayt yeniden değerlendirildi ve daha yüksek puan alındı. Son olarak, dağılım ve yoğunluk puanları (0'dan 15'e kadar olası puanlar) çarpılarak boyanma indeksi (SI) hesaplandı.

#### **3.3.2. MDM2 İçin İmmünohistokimyasal Analiz**

Boyanan tümör hücrelerinin yüzdesi (%0, %0–10, %10–50, >%50) ve boyanma yoğunluğu (yok, zayıf, orta veya güçlü) belirlendi (her değişken için 0, 1, 2 veya 3) bölüm içindeki tüm tümör alanı için ve kategorize edilmiş parametreler çarpılarak bir boyanma indeksi (SI, 0-9 aralığında) hesaplandı (Salvesen ve diğ. 2000). İmmün boyamanın yorumlanması, kör bir şekilde ve bağımsız olarak bir patolog ve bir histolog tarafından yapıldı. Bir gözlemci bölümleri bir kez puanladı ve diğer gözlemci doku kimlikleri için kör olarak bölümleri iki kez puanladı. Analiz için üç gözlemin ortalaması kullanıldı.

### 3.4.İstatistiksel Analiz

Verileri analiz etmek için GraphPad Prism 8 (San Diego California USA) kullanıldı. Normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov homojenlik testi uygulanarak kontrol edildi. Benign, borderline ve malign olmak üzere üç tip over lezyonunda çeşitli parametrelerde anlamlı bir fark olup olmadığını değerlendirmek amacıyla tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. ANOVA sonuçları için ikili karşılaştırma, post hoc Tukey testi ile gerçekleştirildi. Korelasyon analizi ile gruplar arasındaki ilişki düzeyi belirlendi. Tüm sonuçlar için  $p < 0.05$  olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Altmış üç seröz over tümörlü hastaların yaş ortalaması 53 olup hastaların yaşı en küçük olan 19, en büyük olanı ise 78 yaşındadır. Benign seröz tümörlü hastaların yaş ortalaması 47 (min:19-max:66), borderline seröz tümörlü hastaların yaş ortalaması 48 (min:33-max:78), malign seröz tümörlü hastaların yaş ortalaması 61'dir (min:42-max:74). Malign seröz tanısı almış hastaların yaş ortalamasının diğer gruptaki hastaların yaş ortalamasına göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Dağılım ve yoğunluk için IHC sonuçları Tablo 4.1- Tablo 4.2 - Tablo 4.3 - Tablo 4.4'te verilmiştir. Görsel puanlama yöntemi daha önce açıklandığı gibi gerçekleştirilmiştir (O'Neill ve diğ. 2005), (O'Neill ve diğ. 2007).

**Tablo 4.1. Anti-p53 İçin Pozitif Hücre Dağılım Tablosu**

Puan 0, olumsuz veya ara sıra durumu; +1, <%10 hücre pozitif; +2, %10–25 hücre pozitif; +3, %26-50 hücre pozitif; +4, %51–75 hücre pozitif; +5, >%75 hücre pozitif. n, vaka sayısı.

DAĞILIM Anti-p53	BENIGN n=26 (%)	BORDERLİNE n=15 (%)	MALİGN n=22 (%)
0	1 (%3,84)	0	0
1	17 (%65,3)	1 (%6,6)	4 (%18,18)
2	7 (%26,9)	9 (%60)	2 (%9,09)
3	1 (%3,84)	3 (%25)	4 (%18,18)
4	0	2 (%13,3)	2 (%9,09)
5	0	0	10 (%45,4)



Genel olarak hastaların %98,4'ü Anti-p53 antikoru için pozitif boyama gösterdi. Tablo 4.1'de görüldüğü gibi Anti-p53 pozitif hücre dağılımları malign grupta, %54.4'ü dağılımda 4+ puanlar (%45'4'ü 5 + puan gösterdi) gösterdi ve %18,8'i 3+ lik gösterdi. Malign grupta 22 vakadan sadece altısında düşük puanlar gözlemlendi. Malign gruptaki vakalar, diğer gruplara kıyasla daha yüksek oranlarda boyama dağılımını gösterdi.

**Tablo 4.2. Anti-p53 Boyanma Yoğunluk Tablosu.**

Puan 0, negatif olma durumu; +1 zayıf olma durumu; +2 orta olma durumu; +3 güçlü olma durumu. n, vaka sayısı

YOĞUNLUK Anti-p53	BENIGN n=26 (%)	BORDERLİNE n=15 (%)	MALİGN n=22 (%)
Negatif (0)	1 (%3.8)	0	0
Zayıf (+1)	21 (%80.7)	8 (%53.3)	9 (%40.9)
Orta (+2)	4 (15.3)	7 (%46.6)	2 (%9.09)
Güçlü (+3)	0	0	11 (%50)

Tablo 4.2'de Anti-p53 boyama kuvvetleri gösterilmiştir. 63 vakadan 1 vakada (%1.5) p53 ekspresyonu izlenmemiştir (Skor 0). 38 vakada (%60.31) zayıf şiddetli (skor 1), 13 vakada (%20.6) orta şiddetli (skor2) ve 11 vakada ise (%17.4) güçlü (skor 3) boyanma görüşmüştür.

Anti-p53 boyamasında, çoğu malign güçlü ve orta boyama yoğunluğu (%59) sergiledi ve vakaların 40.9'u zayıf boyama yoğunluğu gösterdi. Benign olgularda güçlü boyama yoğunluğu gösteren örnek olmazken, % 80.7'si zayıf boyama yoğunluğu göstermiştir Malign grupta diğer gruplara kıyasla daha güçlü boyama yoğunluğu görülmüştür (Tablo 4.2).

**Tablo 4.3: MDM2 İçin Pozitif Hücre Dağılım Tablosu**

Puan 0, olumsuz veya ara sıra durumu; 1+, <%10 hücre pozitif; 2+, %10–50 hücre pozitif; 3+, >%50 hücre pozitif. n, vaka sayısı.

DAĞILIM MDM2	BENIGN n=26 (%)	BORDERLİNE n=15 (%)	MALİGN n=22 (%)
0	0	1 (%6.6)	7 (%31.8)
1	8 (%30.7)	2 (%13.3)	8 (%36.3)
2	5 (%19.2)	5 (%33.3)	5 (%22.7)
3	13 (%50)	7 (%46.6)	2 (%9.09)

Genel olarak hastaların %87,3' MDM2 antikorunu için pozitif boyama gösterdi. MDM2 pozitif hücre dağılımları malign grupta, %68,1'i dağılımda 1+ ve 0 puanlar gözlendi ve 22 vakadan sadece yedisinde yüksek puanlar gözlendi (Tablo4.3).

**Tablo 4.4: MDM2 Boyanma Yoğunluk Tablosu**

Puan 0, negatif olma durumu; +1 zayıf olma durumu; +2 orta olma durumu; +3 güçlü olma durumu. n, vaka sayısı

YOğUNLUK MDM2	BENIGN n=26 (%)	BORDERLİNE n=15 (%)	MALİGN n=22 (%)
Negatif (0)	0	1 (%6.6)	7 (%31.8)
Zayıf (+1)	10 (%38.4)	3 (%20)	8 (%36.3)
Orta (+2)	9 (%34.6)	7 (%46.6)	5 (%22.7)
Güçlü (+3)	7 (%26.9)	4 (%26.6)	2 (%9.09)

Tablo 4.4’de MDM2 boyama kuvvetleri gösterilmiştir. 63 vakadan 8 vakada (%12.6) p53 ekspresyonu izlenmemiştir (skor 0). 21 vakada (%33.3) zayıf şiddetli (skor 1), 21 vakada (%33.3) orta şiddetli (skor 2) ve 13 vakada ise (%20.6) güçlü (skor 3) boyanma görüşmüştür.

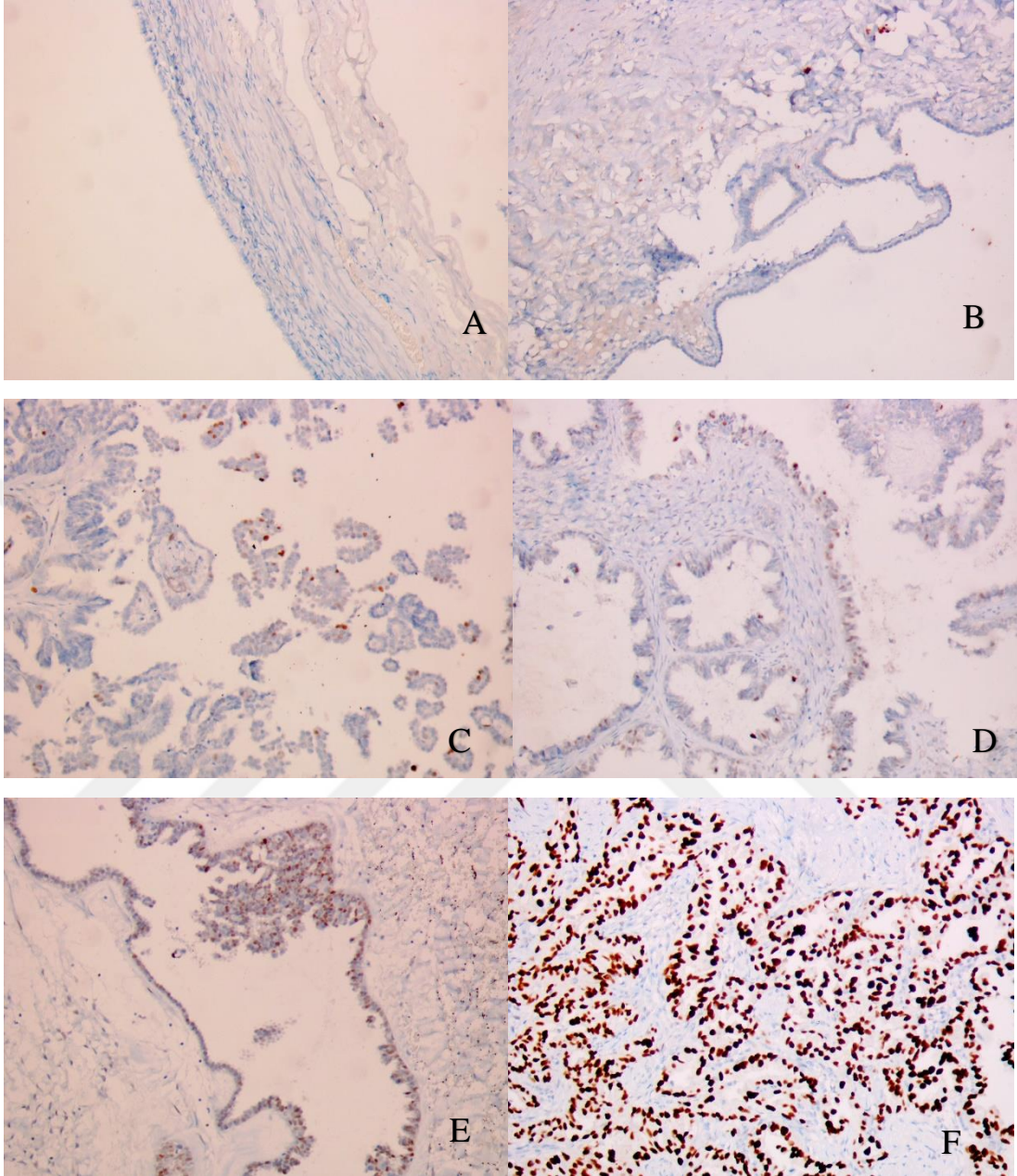
MDM2 boyamasında, malign güçlü ve orta boyama yoğunluğu %31,7 sergiledi ve vakaların 36.3’ü zayıf boyama yoğunluğu gösterirken %31,8’i hiç boyanmamıştır. Benign olgularda güçlü ve orta boyama yoğunluğu %61,5 iken, zayıf boyama yoğunluğu %38’4 görülmüştür (Tablo 4.4).

p53 ve MDM2 için dağılım, yoğunluk ve SI’nin ortalama değer ve standart sapmaları Tablo 4.5’te verilmiştir.

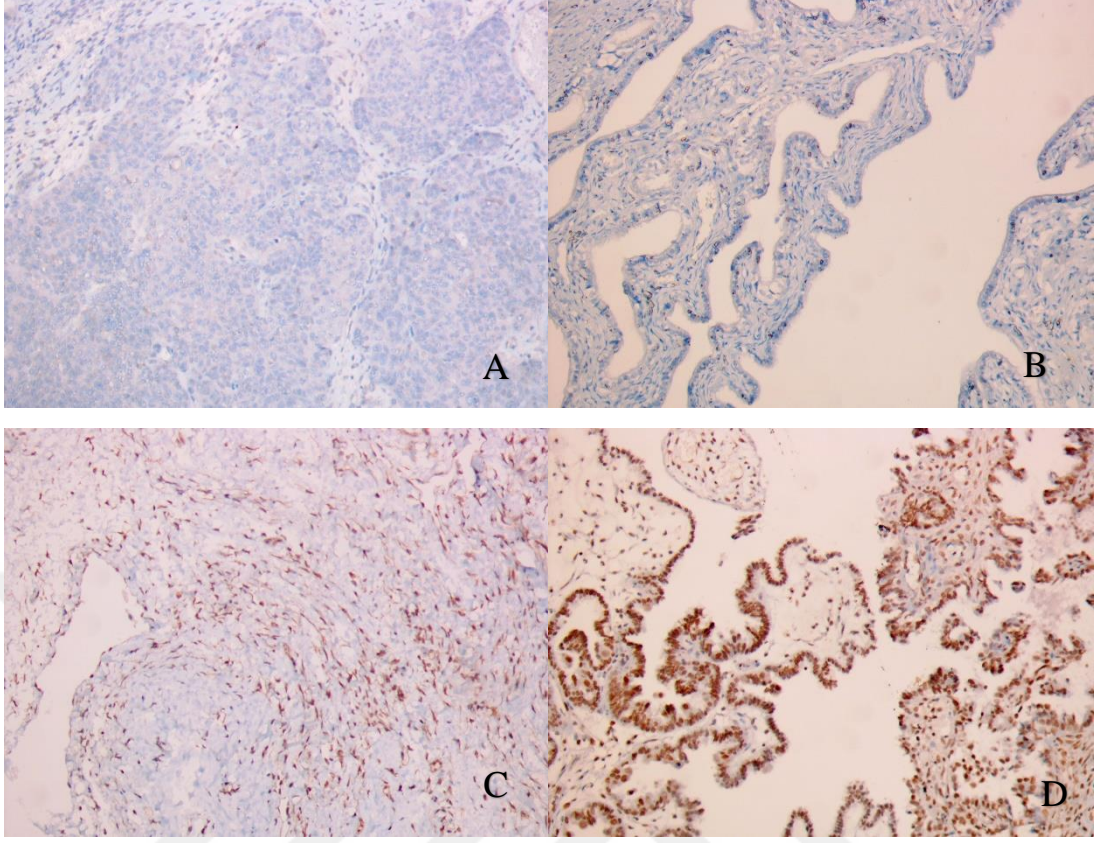
**Tablo 4.5: Gruplara ait Skorların Ortalama Değer ve Standart Sapmaları**

Parametre	Benign (n:26)	Borderline (n:15)	Malign (n:22)
p53 Pozitif Hücre	1,308±0,617	2,400±0,828	3,545±1,595
p53 Yoğunluk	1,115± 0,431	1,467± 0,516	2,091± 0,971
p53 SI	1,654± 1,355	3,800± 2,396	8,773± 6,324
MDM2 Pozitif Hücre	2,192± 0,895	2,200± 0,941	1,091± 0,971
MDM2 Yoğunluk	1,885±0,816	1,933± 0,883	1,091± 0,971
MDM2 SI	4,654± 3,224	4,733± 2,685	1,773± 1,974

IHC boyama sonrası hücre dağılımı Şekil 4.1 ve Şekil 4.2 ile gösterilmiştir.

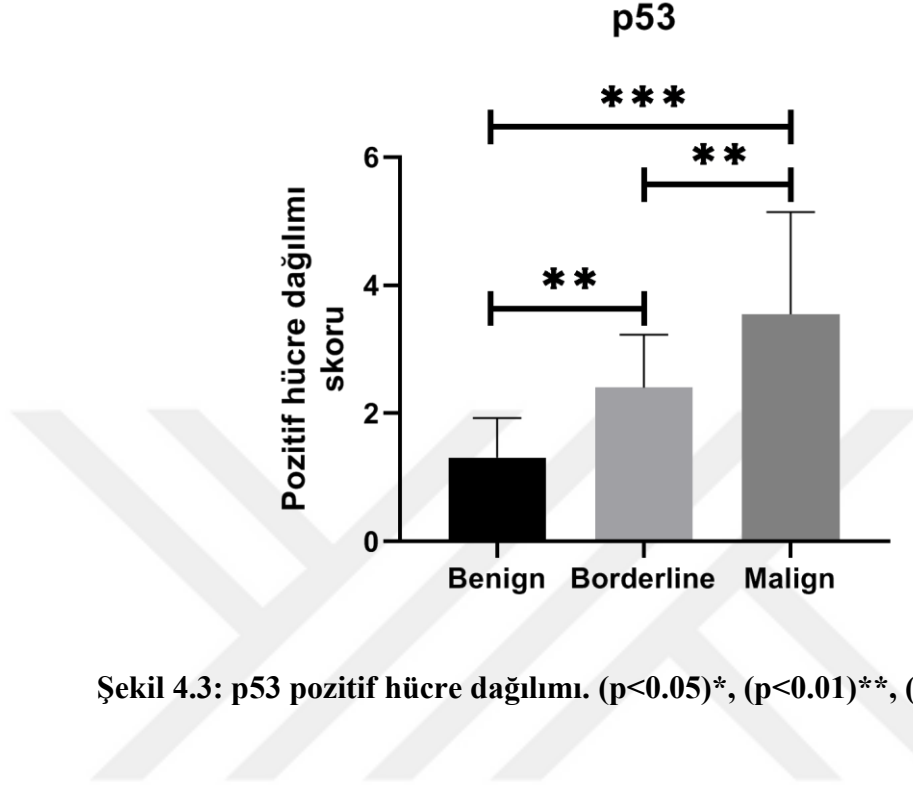


**Şekil 4.1: Anti-p53 boyaması için birleşik görünümdeki görsel sistem. (A) 0 pozitif hücre. (B) %10'dan az pozitif hücre +1 olarak puanlandı. (C) %10-25 pozitif hücre +2 olarak puanlandı. (D) %26-50 pozitif hücre +3 olarak puanlandı. (E) 51 - %75 pozitif hücre +4 puanlandı. (F) %75'ten fazla pozitif hücre +5 olarak puanlandı. (Anti p53; x200).**



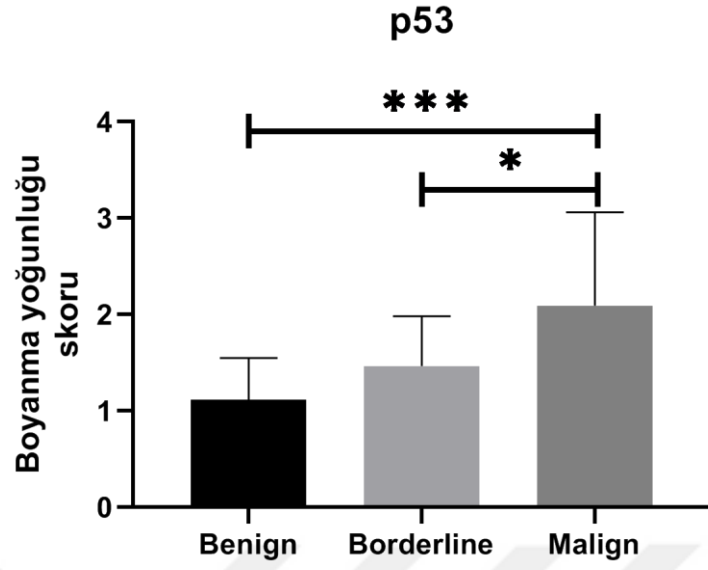
**Şekil 4.2: MDM2 boyaması için birleşik görünümdeki görsel sistem** (A) 0 pozitif hücre. (B) %10'dan az pozitif hücre +1 olarak puanlandı. (C) %10-50 pozitif hücre +2 olarak puanlandı. (D) %51-100 pozitif hücre +3 olarak puanlandı. (MDM2; x200).

Dağılım, yoğunluk ve SI için verilerin ortalama değerleri: Gruplara ait skorlama verilerine normal dağılıma uygunluk analizi yapıldı.



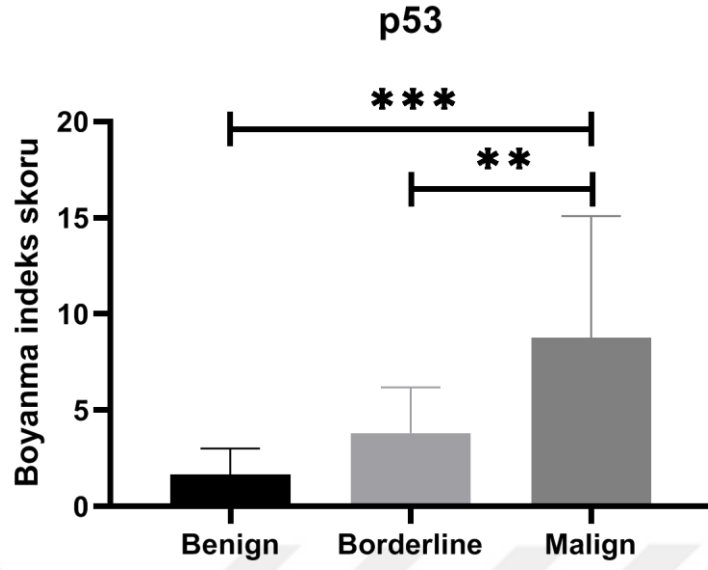
Şekil 4.3: p53 pozitif hücre dağılımı. ( $p < 0.05$ )\*, ( $p < 0.01$ )\*\* , ( $p < 0.001$ )\*\*\*

p53 immunpozitif hücre dağılımı incelendiğinde malign grupta hem benign ( $p < 0,001$ ) hem de borderline ( $p = 0,0079$ ) gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür. Ayrıca benign ve borderline arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir artış vardır ( $p = 0,0091$ ).



Şekil 4.4: p53 boyanma yoğunluğu. (p<0.05)\*, (p<0.001)\*\*\*

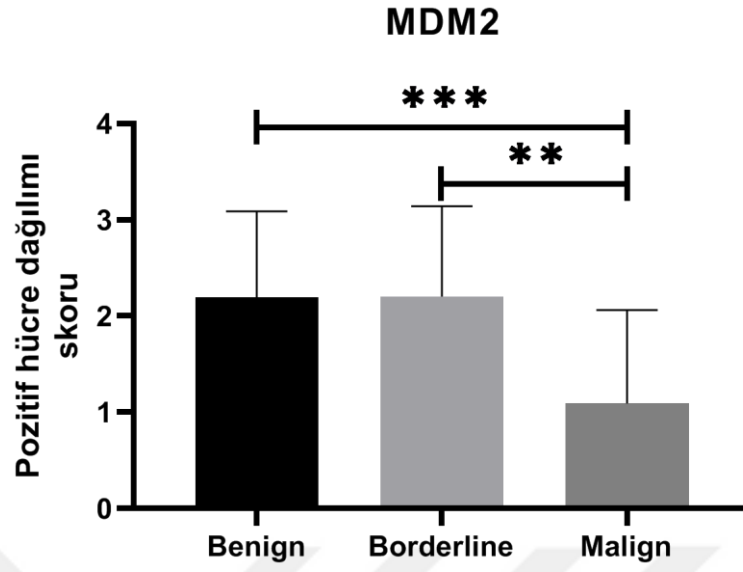
p53 boyanma yoğunluğu incelendiğinde malign grupta, benign (p<0,001) ve borderline (p= 0,0229) gruplarına göre anlamlı bir artış görülürken, benign ve borderline grupları arasında istatistiksel bir farklılık görülmemiştir ( p= 0,2620).



Şekil 4.5: p53 boyanma indeks skoru. ( $p < 0.01$ )\*\*, ( $p < 0.001$ )\*\*\*

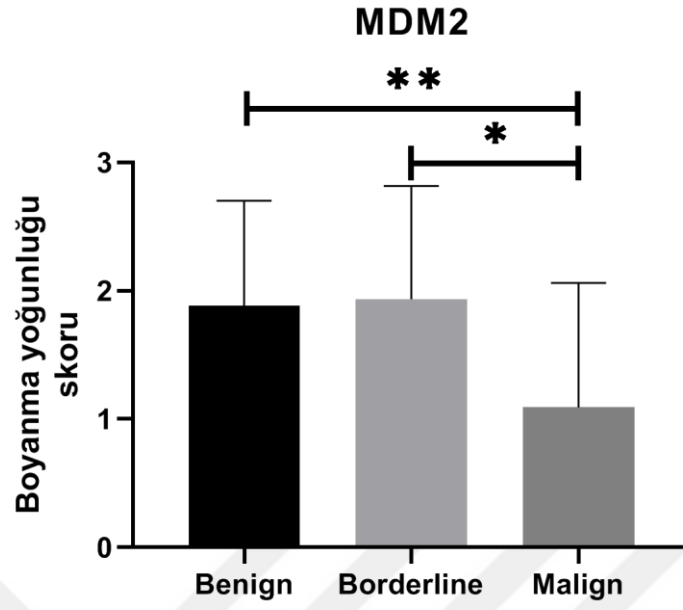
P53 SI skoru incelendiğinde malign grupta, benign ( $p < 0,001$ ) ve borderline ( $p = 0,0013$ ) gruplarına göre anlamlı bir artış görülürken, benign ve borderline grupları arasında istatistiksel bir farklılık görülmemiştir ( $p = 0,2332$ ).





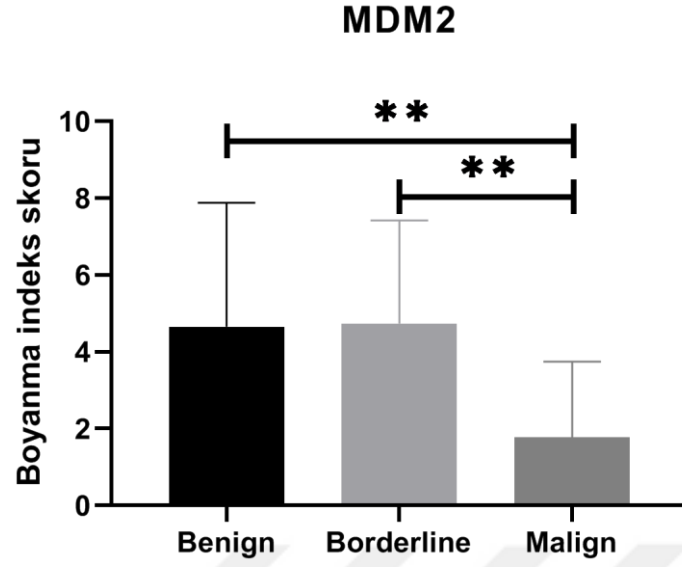
Şekil 4.6: MDM2 pozitif hücre dağılımı. ( $p < 0.01$ )\*\*, ( $p < 0.001$ )\*\*\*

MDM2 hücre dağılımı incelendiğinde borderline grubunda, malign ( $p = 0,0022$ ) grubuna göre anlamlı bir artış görülürken, benign grup arasında istatistiksel bir farklılık görülmemiştir ( $p = 0,9996$ ). Benign ve malign grupların ikili karşılaştırmasında ise benign grubunda anlamlı bir artış görülmüştür ( $p = 0,0004$ )



Şekil 4.7: MDM2 boyanma yoğunluğu. ( $p<0.05$ )\*, ( $p<0.01$ )\*\*

MDM2 boyanma yoğunluğu benign grubunda, malign gruba göre anlamlı şekilde artış olduğu görülmektedir ( $p=0,0086$ ). Borderline grubunda, malign gruba göre anlamlı şekilde artış bulunmaktadır ( $p= 0,0171$ ). Borderline ve benign grupları arasında istatistiksel bir farklılık görülmemiştir ( $p=0,9844$ )



**Şekil 4.8: MDM2 indeks skoru. (p<0.01)\***

MDM2 boyanma indeks skorlaması incelendiğinde benign grubunda malign grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır (p=0,0015). Borderline ve malign grupları karşılaştırıldığında borderline grubunda anlamlı bir artış görülmektedir (p=0,0052).

MDM2 ve p53 SI skorlama sonuçlarının malign grup için korelasyon analizinde negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (r=-0,46 ve p=0,031). Borderline (r=0.45 ve p=0,09) ve benign (r=0.47 ve p=0,79) gruplar için anlamlı bir ilişki bulunmadı.

## 5.TARTIŞMA

p53'ün over kanserindeki rolü bir dizi çelişkili çalışma olduğundan tartışmalıdır. Birkaç çalışma, immünohistokimya ile tespit edilen mutant p53 protein ekspresyonunu insan over kanserinde sağkalım için olumsuz bir prognostik faktör olarak tanımlamıştır (Henriksen ve diğ. 1994), (Klemi ve diğ. 1995), (Levesque ve diğ. 1995), (Geisler ve diğ. 1997), (Rohlke ve diğ. 1997), (Viale ve diğ. 1997). Öte yandan, mutant p53 ekspresyonunun epitelyal over kanserinde prognostik değeri olmadığını öne süren bir dizi çalışma vardır (Hartmann ve diğ. 1994), (Eltabbakh ve diğ. 1997), (Silvestrini ve diğ. 1998), (Hashiguchi ve diğ. 2004).

Çalışmamızda yer alan overin seröz karsinomlar olan, benign, borderline ve malign seröz tümörler over yüzey epiteli kaynaklı tümörleri arasında yer almaktadır (Robert ve diğ. 2014).

Mutant p53 proteinine sahip tümör hücreleri apoptotik tepkilerini kaybederek tedaviye dirençli hale gelirler. Verilerimiz, mutant p53'ün daha ileri ve agresif tümörlerle ilişkili olduğu önceki sonuçları doğrulamaktadır.

Manu ve arkadaşları p53 skorlama sistemini (O'Neill ve diğ. 2005) (O'Neill ve diğ. 2007) kullanarak 10 benign seröz tümör, düşük dereceli 8 seröz tümör ve yüksek dereceli 23 seröz tümör vakasının p53 skorlarını değerlendirdiler. Yüksek dereceli seröz karsinom vakalarında diğer iki gruba göre p53 skorlarını yüksek olarak saptadılar (Manu 2020).

Diğer bir çalışmada ise, Hall ve diğ. (2004) tarafından p53'ün klinik sonuçla ilişkisini araştıran 64 klinik yayın taranmış ve yayınlanmış literatürde bir tutarsızlık olduğu bildirilmiştir (Hall ve diğ. 2004). Protein ekspresyonlarının yüzdelerindeki farklılıklar ve klinikopatolojik faktörler ve sağkalım ile olan ilişkilerdeki farklılıklar, farklı antikorların kullanılmasına veya boyama prosedürlerine bağlı olabilir (Tachibana ve diğ. 2003). Ayrıca, boyama sonuçlarının (kantitatif, yarı-kantitatif) (Anttila ve diğ. 1999) veya doku tipinin (donmuş kesit veya arşiv parafine gömülü) (Iggo ve diğ. 1990) yorumlanmasındaki metodolojik farklılıklar, analiz için kullanılanlar da sonuçları etkileyebilir. Öte yandan, bir Jinekolojik Onkoloji Grubu çalışmasında Havrilesky ve diğ. (2003) p53 mutasyonunun ve p53 aşırı

ekspresyonunun hastaların sonuçları üzerinde farklı etkileri olduğunu bildirdi. p53'teki bir mutasyonun, ancak p53'ün aşırı ekspresyonunun değil, kısa vadeli bir hayatta kalma yararı ile ilişkili olduğunu buldular. “p53 durumunu değerlendirmenin en iyi yöntemi hangisidir?” sorusuna yanıt bulmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

MDM2 immünohistokimyasal boyamaya ek olarak belki tanısal bir rol oynayabilir, MDM2-p53 etkileşimini hedefleyen küçük moleküllü ilaçlar bir gün kanser tedavisi stratejisi olarak kullanılabilir (Liu ve diğ. 2019).

Tümör baskılayıcı protein p53, tümör oluşumunun baskılanmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca p53 ve diğer ilgili proteinlerin ekspresyonun çeşitli kanserlerin prognozu ile ilgili olarak birbirleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Nigro ve Baker 1989), (Soussi 2000). YDSK'larda yüksek düzeyde mutasyonlar ve p53'ün aşırı ekspresyonu raporlanmıştır, buna karşılık borderline tümörlerde p53 aşırı ekspresyonu nadir görülmektedir (Kupryjanczyk ve diğ. 1994), (Hashiguchi ve diğ. 2004).

Sengupta ve diğ. (2000), p53 ekspresyonu ve yanıtı arasındaki paradoksal ilişki için alternatif bir çalışmada, p53 ekspresyonu ile önemli ölçüde ilişkili olan MDM-2 ve p21 ekspresyonlarının, WAF1/CIP1 proteinleri ile de ilgili olabileceği gösterilmiştir. MDM-2, p53 işlevini baskılamakta, p21, G1/S kontrol noktası hücre döngüsü durdurmasında yer alır. Bu nedenle, p53'ün apoptotik işlevi, proteinin anormal ve işlevsiz olduğu p53 immünopozitif tümörlerde baskılanabilir. MDM-2, p53'ün işlevini bastırabilir veya p21 WAF1/CIP1'in hücreyi apoptoz yerine durdurmaya yönlendirmesine izin verebilir (Sengupta ve diğ. 2000).

MDM2 geni bir tümör baskılayıcı gen olan P53'ü negatif olarak düzenleyen bir hücre döngüsü düzenleyicisidir. Overin epitelyal seröz tümörlerinde ifade edilmektedir ve tanıdaki rolü de etkilidir (Abdelaal ve diğ. 2016).

MDM2 immünohistokimyasal boyamaya ek olarak belki tanısal bir rol oynayabilir, MDM2-p53 etkileşimini hedefleyen küçük moleküllü ilaçlar bir gün kanser tedavisi stratejisi olarak kullanılabilir (Liu ve diğ. 2019).

p14ARF-MDM2-p53 yolu, p53 gen mutasyonlarının yokluğunda hücresel düzenleyici mekanizma görevi görür. MDM2 protein, bir transkripsiyon faktörü olarak p53 seviyelerini kontrol altına alarak sitoplazmik düzenlemeyi sağlar (Freedman ve diğ. 1999).

p14ARF-MDM2-p53 yolu, p14ARF'nin susturulması, MDM2'nin amplifikasyonu veya p53'ün mutasyonu ile birlikte kanserlerin birçoğunda etkisiz hale gelmiş gibi görünmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda MDM2 – Anti-p53 immünoekspresyonu incelendi.

Cho ve diğ. (2006) çalışmalarında malign grupta p53 ve p14ARF ekspresyonunun azaldığını, borderline tümörlerde MDM2 aşırı ekspresyonunun daha fazla olduğunu göstermişlerdir (CHO ve diğ. 2006). Biz de çalışmamızda da benzer bulgulara ulaştık. Anti-p53 ekspresyonu malign grupta artarken, MDM2 ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir. Borderline grupta ise Anti-p53 ve MDM2 boyamaları benzer sonuçlar vermiştir. Benign grupta ise Anti-p53 ekspresyonu azalırken MDM2 ekspresyonu artmıştır.

Çalışmamız kapsamında, Anti-p53 ekspresyonu dağılımına bakıldığında benign, borderline ve malign grupları arasında yapılan ikili kıyaslamada anlamlı bir artışın olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ). Malign grup en yüksek ekspresyon seviyesine sahipti. Ancak MDM2 ekspresyonu dağılımında ise malign grupta diğer gruplara göre anlamlı bir azalış gözlenirken, benign ve borderline grupları arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Cho ve diğ. (2006) çalışmalarında borderline ve malign gruplar arasındaki MDM2 -p53 ilişkilerini araştırmışlar. Borderline seröz tümörlerde MDM2-p53 arasında anlamlı bir ilişki gözlenmezken, malign grupta negatif korelasyon gözlemlenmiştir (CHO ve diğ. 2006).

Korelasyon analizinde ise malign grupta Anti-p53 ekspresyonu ve MDM2 ekspresyonu arasında negatif yönlü bir ilişki görülmüştür.

Borderline grupta ise Anti-p53 ve MDM2 boyamaları benzer sonuçlar vermiştir. Benign grupta ise Anti-p53 ekspresyonu azalırken MDM2 ekspresyonu artmıştır.

Tümör baskılayıcı gen p53 ve proto-onkogen MDM2 tümör hücrelerinin öldürülmesi için önemli bir yol olan apoptoz sürecinin düzenlenmesinde rol oynar. Bu iki biyobelirtecin, EOK de dahil olmak üzere birçok malignitede prognoz ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Ancak, EOK'de p53 ve MDM2 ifadesinin prognostik değerinin bağımsızlığı tartışmalıdır. Bu nedenle, p53 ve MDM2'nin prognostik önemi ile ilgili daha fazla çalışma gerekmektedir.

Sonuç olarak, immünohistokimyasal analize göre, p53 ve MDM2 boyama kombinasyonu sağkalım ile ilişkilidir. Seröz over karsinomlarda p53 aktivasyonu malign grupta yüksek seviyelerde iken, MDM2 aktivasyonu borderline grupta yüksek seviyelerde görülmektedir. Bulgularımız MDM2'nin epitelyal over kanserli hastalarda prognostik bir gösterge olarak kullanılabileceğini gösterse de, bu sonuçların daha çok ve daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

63 seröz over tümörlü hastaların yaş ortalaması 53'tür. Olguların 26 tanesi Benign seröz tümör, 15 tanesi borderline seröz tümör ve 22 tanesi malign seröz tümör tanısı almıştır. Benign seröz tümörlü hastaların yaş ortalaması 47, borderline seröz tümörlü hastaların yaş ortalaması 48, malign seröz tümörlü hastaların yaş ortalaması 61 olup malign seröz tanısı almış hastaların yaş ortalamasının diğer gruptaki hastaların yaş ortalamasına göre daha yüksektir.

Anti-p53 ekspresyon seviyeleri malign grupta, %54.4'ü dağılımda 4+ ve üzeri puanlar gösterdi. 22 vakadan sadece altısında düşük puanlar gözlemlendi. MDM2 için ekspresyon seviyeleri malign grupta sadece %9'u 3+ iken %68,1'i düşük ekspresyon göstermiştir.

MDM2 ve Anti-p53 antikorları ile yapılan immünohistokimyasal boyamaların değerlendirilmesi ve istatistiksel sonuçları doğrultusunda p53 ve MDM2 ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. p53 ekspresyonu malign seröz overlerde en yüksek seviyeleri gösterirken MDM2 ekspresyon seviyesinin daha az olduğu görüldü. Benign seröz overlerde ise bu durum tam tersi olarak görüldü.

Literatürdeki sınırlı deneyimle, MDM2 amplifikasyonunun benign ve borderline grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstererek varolan kanıtlara katkıda bulduk.

MDM2'nin İHCdeki tanısal rolü sınırlı olsa da MDM2 amplifikasyonu tümörün benign veya borderline olandan maligne ilerlemesine katkıda bulunabilir ve gelecekte tedavi kararlarında rol oynayabilir.

Bulgularımız, epitelyal over kanserli hastalarda MDM2'nin prognostik bir gösterge olarak kullanılabileceğini gösterse de bu sonuçların daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.



## KAYNAKLAR

- ABDELAAL S, H. F. 2016. MDM2 Expression in Serous and Mucinous Epithelial Tumours of the Ovary. . *Asian Pacific journalof cancer prevention: APJCP* , 17(7):3295-300.
- AHMED AA, E. D. 2010. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. . *J Pathol* , 221:49-56.
- ALSOP K, E. A. 2012. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutationpositive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. . *J. Clin. Oncol*, 30,2654–2663. [PubMed: 22711857].
- ALTMAN AD, N. G. 2013. The diagnostic utility of TP53 and CDKN2A to distinguish ovarian high-grade serous carcinoma from low-grade serous ovarian tumors. . *Mod Pathol.*, 26(9):1255-63.
- ANTTILA MA, J. H. 1999. The prognostic significance of p53 expression quantitated by computerized image analysis in epithelial ovarian cancer. . *Int J Gynecol Pathol* , 18:42–51.
- BERNS, E.M.; BOWTELL, D.D. 2012. The changing view of high-grade serous ovarian cancer. *Cancer Res.*, 72, 2701–2704.
- BOLTON KL, E. A. 2012. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. . *JAMA* , 307, 382–390.
- BOWTELL, D., BÖHM, S., AHMED, A., ASPURIA, P.-J., BAST, R. J., BERAL, V., BOOKMAN, M. 2015. Rethinking ovarian cancer II: Reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 15, 668–679.
- CASTILLA LH, E. A. 1994. Mutations in the BRCA1 gene in families with early-onset breast and ovarian cancer. . *Nat. Genet* , 8, 387–391. [PubMed: 7894491].
- CHANG F, S. S. 1995. Implications of the p53 tumorsuppressor gene in clinical oncology. *J Clin Oncol* , 13:1009– 22.
- CHEN VW, R. B. 2003. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer*, 97(10, Suppl):2631–2642.
- CHEN W, H. A. 2017. Immunohistochemical Profiling of Endometrial Serous Carcinoma. . *Int J Gynecol Pathol.* , 36(2):128-39.
- CHO, E.Y., CHOI, Y.L. CHAEY,S.W. SOHNY, J.H. AHN, G.H. 2006. Relationship between p53-associated proteins Relationship between p53-associated proteins serous neoplasms. *Int J Gynecol Cancer*, 16, 1000–1006.

- CHUI MH, B. M. 2021. Characterization of TP53-wildtype tubo-ovarian high-grade serous carcinomas: rare exceptions to the binary classification of ovarian serous carcinoma. . *Mod Pathol*, 34:490-501.
- COURJAL F, C. M. 1996. DNA amplifications at 20q13 and MDM2 define distinct subsets of evolved breast and ovarian tumours. . *Br J Canc*, 74:1984-9.
- DEI TOS AP, D. C. 1997. Molecular abnormalities of the p53 pathway in dedifferentiated liposarcoma. . *J Pathol*, 181:8-13.
- DOMCHEK SM. 2010. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*, 304, 967–975. [PubMed: 20810374].
- DYSON N. 1994. pRB, p107 and the regulation of the E2F transcription factor. *J. Cell Sci., Suppl.*, pp. 81-87.
- ELTABBAKH GH, B. J. 1997. p53 overexpression is not an independent prognostic factor for patients with primary ovarian epithelial cancer. . *Cancer*, 80:892–8.
- FERLAY J, P. D. 2010. Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. . *Eur J Cancer*, 46(4):765–781.
- FREEDMAN DA, L. A. 1993. Nuclear export is required for degradation of endogenous p53 by MDM2 and human papillomavirus E6. . *Molecular and cellular biology*, 318(12):7288-9.
- FREEDMAN DA, LEVINE AJ. 1998. Nuclear export is required for degradation of endogenous p53 by MDM2 and human papillomavirus E6. *Mol Cell Biol*, 18:7288-93.
- FREEDMAN DA, W. L. 1999. Functions of the MDM2 oncoprotein. . *Cell Mol Life Sci* , 55:96-107.
- FRIEBEL TM, D. S. 2014. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. . *J. Natl Cancer Inst* , 106,91. [PubMed: 24824314].
- GAITSKELL K. 2016. Tubal ligation and ovarian cancer risk in a large cohort: substantial variation by histological type. *Int. J. Cancer*, 138, 1076–1084. [PubMed: 26378908].
- GEISLER JP, G. H. 1997. Quantification of p53 in epithelial ovarian cancer. . *Gynecol Oncol*, 66:435–8.
- GREENBLATT MS, B. W. 1994. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res*, 54:4855– 78.
- HALL J, P. J. 2004. Critical evaluation of p53 as a prognostic marker in ovarian cancer. . *Expert Rev Mol Med*, 6:1– 20.
- HARRIS SL, L. A. 2005. The p53 pathway: Positive and negative feedback loops. . *J Med Chem*, 24:2899–2908.

- HARTMANN LC, P. K. 1994. Prognostic significance of p53 immunostaining in epithelial ovarian cancer. . *J Clin Oncol*, 12:64–9.
- HASHIGUCHI Y, T. H. 2004. Alteration of cell cycle regulators correlates with survival in epithelial ovarian cancer patients. . *Hum Pathol* , 35:165–75.
- HAUPT Y, M. R. 1997. MDM2 promotes the rapid degradation of p53. . *Nature*, 387:2969.
- HAVRILESKY L, D. M. 2003. Prognostic significance of p53 mutation and p53 overexpression in advanced epithelial ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. . *J Clin Oncol*, 21:3814–25.
- HENRIKSEN R, S. P. 1994. p53 expression in epithelial ovarian neoplasms: relationship to clinical and pathological parameters, Ki-67 expression and flow cytometry. *Gynecol Oncol* , 53:301-6.
- HOWLADER N, N. A. 2015. Bethesda MD: National Cancer Institute; based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site,. *SEER Cancer Statistics Review*,, 1975–2012.
- IGGO R, G. K. 1990. Increased expression of mutant forms of p53 oncogene in primary lung cancer. . *Lancet*, 335:675–9.
- JEFFREY D. SEIDMAN, K. B. 2011. Surface Epithelial Tumors of the Ovary, in Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract,. (B. M. L.H.E. Robert J. Kurman, Dü.) *Springer New*.
- JONES SN, R. A. 1995. Rescue of embryonic lethality in MDM2 deficient mice by absence of p53. . *Nature*, 378:206–208.
- JUVEN-GERSHON T, M.O. 1999. MDM2: the ups and downs. *Mol. Med.*, pp. 71-83.
- KERNER R, S. E.-B.-I. 2005. Expression of cell cycle regulatory proteins in ovaries prophylactically removed from Jewish Ashkenazi BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: correlation with histopathology. *Gynecol Oncol* , 99:367-75.
- KETABI Z, E. A. 2011. Ovarian cancer linked to lynch syndrome typically presents as early-onset, nonserous epithelial tumors. *Gynecol. Oncol* , 121, 462–465. [PubMed: 21388660].
- KLEMI PJ, P. L. 1995. p53 protein detected by immunohistochemistry as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian carcinoma. . *Cancer*, 76:1201–8.
- KOBEL M, P. A. 2016. Optimized p53 immunohistochemistry is an accurate predictor of TP53 mutation in ovarian carcinoma. . *J Pathol Clin Res.*, 2(4):247-58.
- KONDO S, B. G. 1995. MDM2 protein confers the resistance of a human glioblastoma cell line to cisplatin-induced apoptosis. . *Oncogene*, 10:2001–6.
- KUBBUTAT MHG, J. S. 1997. Regulation of p53 stability by MDM2. . *Nature*, 387:299-303.
- KUPRYJANCZYK J, B. D. 1994. p53 expression in ovarian borderline tumors and stage I carcinomas. . *Am J Clin Pathol*, 102:671–6.

- KURMAN RJ. 2014. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. *International Agency for Research on Cancer., World Health Organization., WHO classification of tumours of female reproductive organs.* 4th ed. .
- KURMAN R., SHIH IE. 2011. M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer. Shifting the paradigm. *Hum. Pathol.*, 42, 918–931.
- KURMAN, R.J.; SHIH IE. 2016. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised and Expanded. *Am. J. Pathol.*, 186, 733–747.
- LANE DP. 1992. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature.*, 358(6381):15-6.
- LEE H, P. G. 2005. Diagnostic approach using the expression profiling of the P53 tumor suppressor gene and its related proteins in ovarian epithelial tumors. *Int J Gynecol Cancer*, 15:453-61.
- LENGYEL, E. 2010. Ovarian cancer development and metastasis. . *Am. J. Pathol.*, 177, 1053–1064.
- LEVESQUE MA, K. D. 1995. Mutant p53 protein overexpression is associated with poor outcome in patients with well or moderately differentiated ovarian carcinoma. . *Cancer*, 75:1327–38.
- LEVINE AJ. 1997. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell*, 88:323–331.
- LIU G. 2012. Differing clinical impact of BRCA1 and BRCA2 mutations in serous ovarian cancer. *Pharmacogenomics*, 13, 1523–1535. [PubMed: 23057551].
- LIU Y, W. X. 2019. The past, present and future of potential small-molecule drugs targeting p53- MDM2/MDMX for cancer therapy. . *Eur J Med Chem* , 176: 92e104.
- LOWE KA. 2013. An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality. *Gynecol Oncol* , 130, 107–114 [PubMed: 23558050].
- M SANT. 2015. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: results of the EURO CARE-5 study. *Eur. J. Cancer*, 51, 2191–2205 [PubMed: 26421822].
- V. MANU A, T. A. 2020. Serous ovarian tumors: Immunohistochemical profiling as an aid to grading and understanding tumorigenesis. *ScienceDirect*, 76/ 30- 36.
- MARX D, M. H. 1998. Expression of the p53 tumor suppressor gene as a prognostic marker in platinum-treated patients with ovarian cancer. . *Eur J Cancer*, 34:845–50.
- MATULONIS, U., SOOD, A., FALLOWFIELD, L., HOWITT, B., SEHOULI, J., KARLAN, B. 2016. Ovarian cancer. . *Nat. Rev. Dis. Primers* , 2, 16061.
- MCCLUGGAGE. 2008. My approach to and thoughts on the typing of ovarian carcinomas. *Journal of clinical pathology*, 61(2):152-63.

- MCCLUGGAGE WG. 2011. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. . *Pathology*, 43(5):420–432.
- MCCLUGGAGE, W. 2010. The pathology of and controversial aspects of ovarian borderline tumours. *Current opinion in oncology*, 22(5):462-72.
- MICHAEL D, O. M. 2003. The p53-MDM2 module and the ubiquitin system. . *Semin Cancer Biol*, 13:49–58.
- MICHAEL-ANTONY LISIÓ, L. F.-H. 2019. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. *International Journal of Molecular Sciences*.
- MOMAND J, J. D. 1998. The MDM2 gene amplification database. . *Nucleic Acids Res*, 26:3453-9.
- MOMAND J, Z. G. 1992. The mdm- 2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation. . *Cell*, 69:1237-45.
- NAROD S. 2016. Can advanced-stage ovarian cancer be cured? *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 13, 255–261.
- NIGRO JM, B. S. 1989. Preisinger AC et al. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. . *Nature*, 342:705–8.
- NORQUIST BM, E. A. 2016. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol* , 2, 482– 490. [PubMed: 26720728] .
- OCA LUNA RM, W. D. 1995. Rescue of early embryonic lethality in MDM2 deficient mice by deletion of p53. . *Nature*, 378:203–206.
- OILINGER JD, K. K. 1992. Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas. . *Nature*, 358:80-83.
- O'NEILL CJ, D. M. 2005. An immunohistochemical comparison between low-grade and high-grade ovarian serous carcinomas: significantly higher expression of p53, MIB1, BCL2, HER-2/neu, and C-KIT in high-grade neoplasms. . *Am J Surg Pathol.* , ;29(8):1034e1041.
- O'NEILL CJ, M. H. 2007. High-grade ovarian serous carcinoma exhibits significantly higher p16 expression than low-grade serous carcinoma and serous borderline tumour. . *Histopathology.* , ;50:773-779. .
- PALAZZO JP, M. F. 2000. Overexpression of p21WAF1/CIP1 and MDM2 characterizes serous borderline ovarian tumors. . *Hum Pathol*, 31:698-704.
- PENNINGTON KP. S. 2012. Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. *Gynecol.Oncol*, 124, 347–353. [PubMed: 22264603].
- PLISIECKA-HAŁASA J, K. G. 2003. P21WAF1, P27KIP1, TP53 and C-MYC analysis in 204 ovarian carcinomas treated with platinum-based regimens. *Ann Oncol*, 14:1078-85.

- REBBECK TR. 2015. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA*, 313, 1347–1361. [PubMed: 25849179].
- RICE MS, H. S. 2014. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. . *Fertil. Steril* , 102, 192–198.e3. [PubMed: 24825424].
- RIOPEL, M., RONNETT, B., & KURMAN, R. 1999. Evaluation of diagnostic criteria and behaviour of ovarian intestinal-type mucinous tumours: Atypical proliferative (borderline) tumours and intraepithelial, microinvasive, invasive and metastatic carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.*, 23, 617–635. .
- ROBERT J, K. M. 2014. WHO classification of tumours of female reproductive organs. *Lyon, France: WHO* , 69-73.
- ROHLKE P, M.-L. K. 1997. p53 is a persistent and predictive marker in advanced ovarian carcinomas: multivariate analysis including comparison with Ki-67 immunoreactivity. . *J Cancer Res Clin Oncol*, 123:496–501.
- SALVESEN HB, M. N. 2000. Methylation of hMLH1 in a population-based series of endometrial carcinomas. . *Clin Cancer Res*, ;6:3607–13.
- SANTOS AM., S. H. 2006. Linking TP53 codon 72 and p21 nt590 genotypes to the development of cervical and ovarian cancer. *Eur J Cancer*, 42:958-63.
- SEER Ovarian Cancer. 2018, May 26. Available online: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> adresinden alındı
- SENGUPTA P S, A. M. 2000. p53 And related proteins in epithelial ovarian cancer. *European Journal of Cancer*, 2317–2328.
- SHIH IE, M., & KURMAN, R. 2004. Ovarian tumorigenesis: A proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. . *Am. J. Pathol.*, 164, 1511–1518.
- SIEGEL RL, M. K. 2015. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* , 65(1):5-29.
- SIEGEL RL, M. K. 2016. Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin*, 66, 7–30. [PubMed: 26742998] adresinden alındı
- SILVESTRINI R, D. M. 1998. The clinical predictivity of biomarkers of stage III–IV epithelial ovarian cancer in a prospective randomized treatment protocol. . *Cancer* , 82:159–67.
- SOUSSÍ T. 2000. The p53 tumor suppressor gene: from molecular biology to clinical investigation. . *Ann N Y Acad Sci*, 910:121–39.
- SUNG H, J. F., REBECCA L. SIEGEL, M., MATHIEU LAVERSANNE, M., ISABELLE SOERJOMATARAM, M. M., AHMEDİN JEMAL, D. P., FREDDIE BRAY, B. M., & SUNG. 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.

- SUNG P-L, C. Y.-H.-C.-M. 2014. Global distribution pattern of histological subtypes of epithelial ovarian cancer: a database analysis and systematic review. *Gynecol. Oncol*, 133, 147–154 [PubMed: 24556058].
- SUWAKI N, K. K. 2011. RAD51 paralogs: roles in DNA damage signalling, recombinational repair and tumorigenesis. *Semin. Cell Dev. Biol*, 22, 898–905. [PubMed: 21821141].
- TACHIBANA M, W. J. 2003. Independence of the prognostic value of tumor suppressor protein expression in ovarian adenocarcinomas: a multivariate analysis of expression of p53, retinoblastoma, and related proteins. *Int J Gynecol Cancer* , 13:598–606.
- TENERIELLO MG, E. M. 1993. p53 and Ki-ras gene mutations in epithelial ovarian neoplasms. *Cancer Res*, 53:3103-8.
- VANG R, S. I.-M. 2009. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Advances in anatomic pathology*, 16(5):267.
- VELOSO M, F. W. 2000. p53 gene status and expression of p53, MDM2, and p21Waf1/Cip1 proteins in colorectal cancer. *Virchows Arch.*, 437, pp. 241-247.
- VERAS, E., MAO, T., AYHAN, A., UEDA, S., LAI, H., HAYRAN, M., KURMAN, R. 2009. Cystic and adenofibromatous clear cell carcinomas of the ovary: Distinctive tumours that differ in their pathogenesis and behaviour: A clinicopathologic analysis of 122 cases. *Am. J. Surg. Pathol*, 33, 844–853. .
- VIALE G, M. P. 1997. The combined evaluation of p53 accumulation and of Ki-67 (MIB1) labeling index provided independent information on overall survival of ovarian carcinoma patients. *Ann Oncol* , 8:469– 76.
- VOGELSTEIN B, L. D. 2000. Surfing the p53 network. *Nature*, 408:307–310.
- WALDMAN T, K. K. 1995. Vogelstein p21 is necessary for the p53-mediated G1 in human cancer cells. *Cancer Res.*, pp. 5187-5190.
- WALSH T, E. A. 2011. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* , 108, 18032–18037.
- WEISI WANG, A. Y. 2011. January. Small Molecule Agents Targeting the p53-MDM2 Pathway for Cancer Therapy---. China Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)., Normal Superieure Joint Laboratory of Medicinal Chemistry, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou.,
- WEN WH, R. A.-H. 1999. p53 mutations and expression in ovarian cancers: correlation with overall survival. *Int J Gynecol Pathol*, 18:29 – 41.
- WHO. 2022. International Agency for Research on Cancer., [Internet] Eriřim tarihi: 31.01.2022.

- WU L, L. A. 1997. Differential regulation of the p21WAF-1 and MDM2 genes after high-dose UV. *Mol Med*, 3:441–451.
- WUNDERLICH M, S. 2002. Berberich MDM2 inhibition of p53 induces E2F1 transactivation via p21. *Oncogene*, pp. 4414-4421.
- ZHANG S, E. A. 2011. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol. Oncol*, 121, 353–357. [PubMed: 21324516].





## ÖZGEÇMİŞ

15.07.1994 tarihinde Tekirdağ'da doğdu. İlk ve ortaokulu Tekirdağ Öğretmen Mediha Mehmet Tetikol İlkokulu'nda, liseyi Tekirdağ Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2013 yılında Balıkesir Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde lisans eğitimine başladı. 2018 yılında lisans eğitimini tamamlayarak mezun oldu. 2019 yılında Namık Kemal Üniversite Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tümör Biyolojisi ve İmmünolojisi Yüksek Lisans öğrenimine başladı.



# EKLER



**TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU**



<b>BASVURU BİLGİLERİ</b>	<b>Araştırmanın Açık Adı</b>	Overin Seröz Tümörlerinde MDM2 ve P53 Ekspresyonlarının İmmünohistokimyasal Yöntemle İncelenmesi			
	<b>Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı</b>	Dr. Öğr. Üyesi Elif POLAT / TNKÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji			
	<b>Etik Kurul Toplantı Tarihi</b>	29.12.2020			
	<b>Araştırma Protokol Numarası</b>	2020.267.12.12			
	<b>Araştırmanın Türü</b>	Prospektif <input checked="" type="checkbox"/>	Retrospektif <input type="checkbox"/>	Diğer: _____	
	<b>Araştırmanın Destekleyicisi</b>	TÜBİTAK <input type="checkbox"/>	TNKÜ BAP <input checked="" type="checkbox"/>	Araştırmacı <input type="checkbox"/>	Diğer: _____
<b>Araştırmanın Bütçesi</b>	9711.48 ₺				
<b>Araştırmanın Merkezi</b>	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>			
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, <b>araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına</b> , toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.				

**ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI** İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Ünvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlişkili		Katılım *		İmza
	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
	Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
	Adli Tıp	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
	Tıbbi Farmakoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*: Toplantıda bulunma.

**Etik Kurul Başkanının**

Ünvanı/Adı/Soyadı: \_\_\_\_\_

İmza: \_\_\_\_\_