

Overin Seröz Adenokarsinomları ve Seröz Borderline Tümörlerinde RAS/RAF/MEK/MAPK Yolağındaki Moleküler Değişikliklerin Araştırılması

Investigation of Molecular Changes in RAS/RAF/MEK/MAPK Pathway in Serous Adenocarcinomas and Serous Borderline Tumors of Ovary

© Cevriye Cansız Ersöz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Overin yüksek dereceli seröz adenokarsinomları, seröz borderline tümörleri ve benign lezyonlarında RAS/RAF/MEK/MAPK yolağında değişik basamaklarda olduğu bildirilen moleküller; MAP Kinaz (p38), c-Fos, c-Jun ve c-Myc'in immunohistokimyasal olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: On iki seröz borderline tümör, 41 yüksek dereceli seröz karsinom ve seröz papiller kistadenofibrom, seröz kistadenomlardan oluşan 19 olgu ile birlikte, toplam 72 olgu üzerinde p38, c-Myc, c-Jun ve c-Fos immunohistokimyasal boyamaları yapılmıştır.

Bulgular: c-Fos ile bordeline ve benign lezyonlarda olguların tamamında yaygın ve şiddetli boyanma izlenirken, seröz adenokarsinomların yalnızca 16'sında fokal ve hafif boyanma izlenmiştir ($p<0,05$). c-Myc ile seröz adenokarsinomların hiçbirinde nükleer boyanma izlenmezken, borderline tümörlerden dördünde hafif ve fokal boyanma saptanmış, benign tümörlerin ise 16 tanesinde farklı oranlarda boyanma görülmüştür. Nükleer boyanma yaygınlık ve şiddetinde her üç grupta arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). c-Jun ile borderline tümörlerin dördünde, seröz adenokarsinomların yedisinde ve benign tümör grubundaki sekiz olguda nükleer boyanma saptanmış, bu boyanmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. p38 ile borderline tümörlerin tamamında, benign tümörlerin 18'inde orta şiddette boyanma izlenirken, seröz adenokarsinomların sekizinde hafif boyanma izlenmiştir. Benign tümörler ve borderline tümörler ile seröz adenokarsinomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ($p<0,05$); benign tümörler ve seröz borderline tümörler arasında fark izlenmemiştir.

Sonuç: Borderline seröz tümörlerde; p38, c-Myc ve c-Fos'un nükleer ekspresyonu, RAS/RAF/MEK/MAPK yolunun aktivasyonunu kanıtlayacak şekilde seröz adenokarsinomlardan istatistiksel olarak farklıdır. Pratik yaşamda, bu tümörlerin seröz adenokarsinomdan ayırlamayacağı durumlarda kullanılabilir gibi görünse de; bu çalışmaya dahil edemeyeceğimiz; düşük dereceli seröz adenokarsinomlardaki boyama paterni bilinmemektedir. Bu nedenle, büyük olgu serilerinde düşük dereceli seröz adenokarsinomların ve borderline tümörlerin benzer ekspresyon paternleri gösterip göstermediği araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Over, Seröz Tümörler, RAS/RAF/MEK/MAPK Yolağı

Abstract

Objectives: To investigate MAP Kinase (p38), c-Fos, c-Jun and c-Myc; in RAS/RAF/MEK/MAPK pathway by immunohistochemically in high grade serous adenocarcinomas, serous borderline tumors and benign lesions of the ovary.

Materials and Methods: Twelve serous borderline tumors, 41 high-grade serous carcinomas and 19 cases of serous papillary cystadenofibromas, serous cystadenomas; p38, c-Myc, c-Jun and c-Fos immunohistochemical staining were performed.

Results: In borderline and benign lesions, diffuse and severe staining was observed in all cases with c-Fos, whereas focal and mild staining was observed in only 16 of the serous adenocarcinomas ($p<0.05$). While nuclear staining was not observed in any of the serous adenocarcinomas with c-Myc, mild and focal staining was detected in four of the borderline tumors and 16 of the benign tumors. There was a statistically significant difference in nuclear staining between the three groups ($p<0.05$). Nuclear staining was detected in four borderline tumors, in seven serous adenocarcinomas and in eight cases in the benign tumor group with c-Jun. These stainings were not statistically significant. Moderate staining was observed in 18 of benign tumors and in all borderline tumors and mild staining in eight of serous adenocarcinomas. A statistically significant

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Cevriye Cansız Ersöz
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: cevriye80@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4961-6159
Geliş Tarihi/Received: 21.11.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 28.02.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



difference was found between benign and serous borderline tumors and serous adenocarcinomas ($p<0.05$); there was no difference between benign tumors and borderline tumors.

Conclusion: In borderline serous tumors; the nuclear expression of p38, c-Myc and c-Fos is statistically different from serous adenocarcinomas that proves the activation of the RAS/RAF/MEK/MAPK pathway in borderline tumors. In practical life, although it may seem usable in the cases that these tumors cannot be separated from serous adenocarcinoma; that we could not include in this study; the staining pattern in low-grade serous adenocarcinomas is unknown. Therefore, it should be investigated in large case series whether low grade serous adenocarcinomas and borderline tumors show similar expression patterns.

Key Words: Ovary, Serous Tumors, RAS/RAF/MEK/MAPK Pathway

Giriş

Son yıllarda over kanseri kökenine ve moleküler patogeneze ilişkin önemli bilgiler sağlayan çok sayıda moleküler ve histopatolojik çalışma yayınlanmıştır. Primer over karsinomlarının patogenezinde rol alan karmaşık moleküler genetik yolları çözmek ve bu yolları histopatolojik sınıflandırma ile ilişkilendirmek amacıyla dualistik bir epitelyal over karsinogenezisi (tip I ve tip II tümörler) modeli önerilmiştir (1). 2014 yılında Dünya Sağlık Örgütü, over tümörlerinin histopatolojik sınıflandırmasını güncellemiştir. Buna göre, tip I tümörleri üç gruba ayrılır: i) endometrioid, berrak hücreli ve seromüsinöz karsinomları içeren endometriozis ilişkili tümörler; ii) düşük dereceli seröz karsinomlar (DDSK); ve iii) müsinöz kanser ve malign Brenner tümörleri. Tip II tümörler ise morfolojik ve immünofenotipik özelliklerine göre yüksek dereceli seröz karsinomlar (YDSK), karsinosarkomlar ve andiferansiye karsinomlardan oluşur (2). Tip I tümörler; over yüzeyindeki inklüzyon kistlerinden gelişirken, birçok tip II karsinom, fallop tüpündeki intraepitelyal karsinomlardan gelişir ve sonuç olarak over ve ekstraovaryan bölgelere yayılarak daha kötü bir klinik gidiş gösterir. Tip I karsinomlar düşük dereceli tümörlerdir ve indolent bir seyir gösterirler. İleri evre hastaların >75 'inde tip II tümörler saptanır. Tip II tümörler her zaman yüksek derecelidirler, hızlı gelişirler ve çok agresif seyredirler. Over kanserinden ölümlerin 90 'ını tip II tümörler oluşturur (3).

Düşük dereceli seröz karsinomlar (DDSK), atipik proliferatif seröz tümörlerden aşamalı bir şekilde gelişir. *KRAS*, *BRAF* ve *ERBB2* onkogenlerinde sekans mutasyonları ile karakterlidir, bu da MAP kinaz sinyal yolağının aktivasyonu ile sonuçlanır (4-6). 2014 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında; borderline seröz tümörler i) seröz borderline tümör/atipik proliferatif seröz tümör; ii) seröz borderline tümör-mikropapiller varyant/noninvaziv düşük dereceli seröz karsinom olarak sınıflandırılırlar (2). Seröz borderline tümörler (SBT) seröz kistadenom veya adenofibrom ile birlikte görülebilir, overde sınırlı tümörler olup klinik gidişleri iyidir. Ancak zaman zaman peritoneal implantlar ve lenf nodülü tutulumu göstererek ileri evrede gözlenebilirler. DDSK ile benzer moleküler ve genetik değişiklikler gösterirler. Seröz borderline tümörlerin ve bunlardan geliştiği düşünülen DDSK'lerin ovaryan korteks ya da peritoneal yüzeyden köken aldığı düşünülmele

birlikte, bazı çalışmalar, atipik proliferatif seröz tümörlerin öncü lezyonu olarak tuba uterinada hiperplastik bir lezyonu yani papiller tubal hiperplaziyi tanımlamıştır (7).

MAP kinaz yolu, büyüme sinyallerinin çekirdeğe aktarılmasında kritik bir rol oynamakta ve sonuçta neoplastik dönüşüme katkıda bulunmaktadır. *KRAS* mutasyonları SBT'lerin ve DDSK'lerin üçte birinde görülür. *BRAF* mutasyonları ise SBT'lerin üçte birinde ve daha az oranda da DDSK'lerde görülür (8). YDSK'de en karakteristik moleküler değişiklik DNA kopya sayısı veya yapısal değişiklikler ve TP53 mutasyonudur. YDSK'lerin >96 'sının TP53 mutasyonlarına sahip olduğu bildirilmiştir (9,10). Geçtiğimiz birkaç yıl içinde ortaya çıkan over kanseri patogenezi konusundaki ana ilerlemelerden biri, birçok YDSK'nin tubadaki seröz tubal intraepitelyal karsinom olarak adlandırılan bir öncü lezyondan gelişmiş olduğunun gösterilmiş olmasıdır. Bu bulgu ilk olarak BRCA germline mutasyonu nedeniyle over kanseri riski yüksek olan hastalarda yapılmış olan risk azaltıcı salpingoofektomilerde saptanmıştır (11,12). Tubada bu öncü lezyonların saptanması fimbriaya özellikle dikkat çekerek, tubanın kapsamlı bir şekilde incelenmesi tekniğinin (SEE-FIM tekniği) ortaya konmasını sağlamıştır (13).

MAP kinazlar, "Mitogen-activated protein kinases" süper ailesinde yer alırlar. Ökaryotik hücrelerin tümünde mevcut olan bu proteinler hücre membranından çekirdeğe bilgi aktarılmasında büyük önem taşımaktadır. Bu sinyal iletimi kaskadları, embriyogenezis, yaşama, çoğalma, diferansiasyon ve apoptozis işlevlerinin düzenlenmesinde rol alır. MAP kinazlar üç ana gruba ayrılır; (14) 1. p38 MAP kinaz ailesi, 2. "hücre dışı sinyale bağlı kinaz (ERK)" ailesi, ve 3. "c-Jun NH2- terminal kinaz (JNK)" ailesi. ERK kaskadı büyüme faktörleri ile aktive olur ve hücre proliferasyonunda kritik öneme sahiptir. JNK ve p38 ise genotoksik ajanlar ve stres ile ortaya çıkan sitokinlerin etkisiyle büyüme arresti oluşturur (15). p38'in hücre siklusu düzenlemesindeki rolü yanı sıra onkogen kaynaklı yaşlanma, replikatif yaşlanma, farklılaşma ve DNA-hasar cevabı ile ilgili rolü de bilinmektedir. MAPK sitoplazmik substratlarını (hücre iskeleti elemanları, diğer protein kinazlar) ve/veya nükleusta transkripsiyon faktörlerini fosforilasyon yoluyla aktive eder ve hücrenin biyolojik cevabı oluşur. Nükleer transkripsiyon faktörleri, DNA replikasyonu ve hücre bölünmesi için görev yapan nükleus yerleşimli moleküllerdir. Bunların en önemlileri myc, jun ve fos molekülleridir.

Mycenin, hücre proliferasyonu, büyümesi, diferansiyasyonu ve apoptoziste önemli görevleri vardır. c-Myc amplifikasyonu meme, kolon, akciğer karsinomlarında bildirilmektedir. c-Fos geni hücrede herhangi bir uyarana karşı ilk yanıt veren genlerdendir. Bu gruba giren genler hücre büyümesi, çoğalması, farklılaşması ve apoptozis ile ilgili transkripsiyon faktörleridir (16). FOS proteinleri herhangi bir uyarana ilk yanıt veren genlerden olan c-Jun geninin ürettiği JUN proteinleri ile birlikte transkripsiyon faktör kompleksi Activator Protein-1 (AP-1) in komponentleri olarak işlev görürler. Bazı tümör tiplerinde c-Fos ve c-Jun düzeylerinin arttığı gösterilmiş ve bu artışın artan hücre çoğalmasının bir kanıtı olacağı için tümör gelişiminde önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (17). Büyüme faktörleri c-Fos'u ERK aktivasyonu yoluyla uyarır (18). c-Fos transkripsiyon büyüme faktörleri ile uyarıldıktan sonra hedef genlerin transkripsiyonunu aktive eder.

Bu çalışmada overin yüksek dereceli seröz adenokarsinomları, seröz borderline tümörleri ve benign lezyonlarında RAS/RAF/MEK/MAPK yolağında değişik basamaklarda olduğu bilinen moleküllerden; MAP Kinaz (p38), c-Fos, c-Jun ve c-Myc ekspresyonu araştırılmıştır. Tümörlü bloklardan elde edilen kesitlerde immünohistokimyasal olarak nükleer ve sitoplazmik boyanmaları arasındaki fark değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Olgu Seçimi ve Doku Mikroarray Bloklarının Hazırlanması

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda raporlanmış ooferektomimateriyalleri incelenmiştir. On iki serözborderline tümör (SBT), 41 (YDSK), 19 benignseröz lezyon (seröz papiller kistadenofibrom, seröz kistadenoma) olmak üzere toplam 72 olgu çalışma grubumuzu oluşturmuştur. Olgulara ait hematoksilen eozin (H.E.) boyalı kesitler ışık mikroskobu ile incelenmiş ve her olgu için tümörlü alanlar işaretlenmiştir. Bu işaretlenen tümör dokularından üçer kor alınarak doku "mikroarray" (TMA) blokları hazırlanmıştır. Bu bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler alınmış, birer kesit H.E. boyanmış, diğer kesitler immunohistokimyasal (İHK) boyamalarda kullanılmıştır.

İmmünohistokimyasal Antikorlar

p38 (Klon: sc-47694, 1/1500, SantaCruz), c-Myc (Klon: sc-52, 1/100, SantaCruz), c-Jun (Klon: sc-1694, 1/150, SantaCruz) ve c-Fos (Klon: sc-7973, 1/100, SantaCruz), Ventana i-View DAB Detection kit kullanılarak; Benchmark İHK otomatik boyama makinesi ile immunohistokimyasal boyama yapılmıştır. Tüm nükleer proteinler oldukları için nükleer boyanma spesifik kabul edilmiştir. Nükleer boyanmalar için olguları temsil eden tüm korlarda ayrı ayrı boyanma yaygınlığı Tablo 1'deki gibi skorlanmıştır.

Tablo 1: İmmünohistokimyasal değerlendirmede kullanılan skorlama değerleri

	Yaygınlık	Şiddet
0	Boyanma yok	Boyanma yok
+1	%1-25 oranında boyanma	Hafif şiddette boyanma
+2	%26-50 oranında boyanma	Orta şiddette boyanma
+3	%51-75 oranında boyanma	Şiddetli boyanma
+4	%76-100 oranında boyanma	-

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel inceleme aşamasında her olgu için alınan iki veya üç doku silindirlerinden en yüksek boyanma skoruna sahip olan dikkate alınmıştır. Verilerin istatistiksel değerlendirmeleri "SPSS 9.0 for Windows" bilgisayar programında gerçekleştirilmiştir. Yaş ve lokalizasyon değerlendirmesinde ki-kare testi kullanılmış, immünohistokimyasal markerların boyanma şiddetleri ve yaygınlıkları ise Kruskal-Wallis çoklu karşılaştırma testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. p<0,05 değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Klinik Bulgular

Çalışma grubunda yer alan toplam 72 olgu içerisinde 12 SBT olgunun yaş ortalaması 44,17 (26-65), 41 YDSK olgunun yaş ortalaması 57,49 (22-80) ve 19 benign lezyona sahip olguların yaş ortalaması 51,68 (29-87) bulunmuştur. İstatistiksel olarak bakıldığında SBT olguları ile YDSK olguları yaşları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0,05).

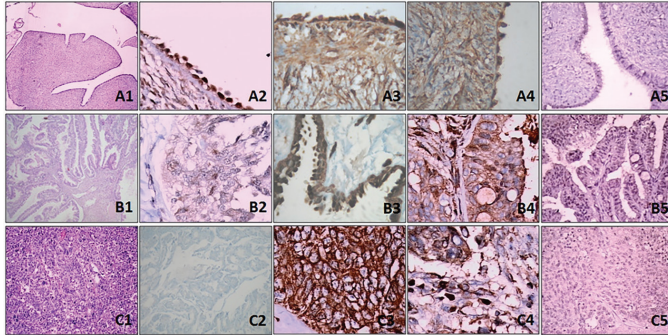
İmmünohistokimyasal Bulgular

c-Fos ile SBT ve benign lezyonlarda olguların tamamında yaygın ve şiddetli boyanma izlenirken, YDSK olgularının yalnızca 16'sında (16/41) ve fokal-hafif boyanma izlenmiştir. İstatistiksel olarak Kruskal-Wallis çoklu karşılaştırma testinde, benign lezyonlar ve SBT ile YDSK'ler arasında nükleer boyanma şiddeti ve yaygınlık açısından anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0,05). c-Myc ile YDSK olgularının hiçbirinde nükleer boyanma izlenmezken (0/41), SBT tümörlerden dört tanesinde (4/12) hafif ve fokal boyanma saptanmış, benign tümörlerin ise 16'sında (16/19) farklı oranlarda boyanma görülmüştür. Nükleer boyanma yaygınlık ve şiddetinde her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05). c-Jun ile SBT grubundaki dört olguda (4/12), YDSK grubundaki yedi olguda (7/41) ve benign tümör grubundaki sekiz olguda (8/19) nükleer boyanma saptanmış, bu boyanmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. p38 ile SBT'lerin tamamında (12/12), benign tümörlerin 18'inde (18/19) orta şiddette boyanma izlenirken, YDSK'lerin ise sekizinde hafif boyanma izlenmiştir. Benign tümörler ve SBT ile YDSK'ler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (p<0,05); benign tümörler ve SBT'ler arasında fark izlenmemiştir. İmmünohistokimyasal boyamalar Tablo 2'de özetlenmiş ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tablo 2: İmmünohistokimyasal verilerin özeti

	c-Fos yaygınlık	c-Fos şiddet	c-Myc yaygınlık	c-Myc şiddet	c-Jun yaygınlık	c-Jun şiddet	p38 yaygınlık	p38 şiddet
Benign tümörler ort. ± SS	2,00±1,414	1,42±1,017	1,11±0,772	1,47±0,772	0,53±0,697	0,58±0,769	1,58±0,692	1,00±0,333
SBT ort. ± SS	1,83±0,937	1,25±0,452	0,42±0,669	0,58±0,900	0,42±0,669	0,42±0,669	2,08±0,669	1,08±0,289
YDSK ort. ± SS	0,41±0,547	0,39±0,494	0,00±0,000	0,00±0,000	0,17±0,381	0,17±0,381	0,83±0,495	0,78±0,419

SBT: Seröz borderline tümörler, YDSK: Yüksek dereceli seröz karsinom, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma



Şekil 1: A1-A5: Benign tümörler; A1: H.E. boyasında benign seröz kistadenofibrom (H.E.x10); A2: c-Fos ile kuvvetli nükleer boyanma izlenmiştir (c-Fosx40); A3: c-Myc ile izlenen nükleer boyanma (c-Mycx40); A4: c-Jun ile saptanan nükleer ve sitoplazmik boyanma (c-Junx40); A5: p38 ile izlenen nükleer ekspresyon (p38x20). B1-B5: SBT grubunda izlenen boyanmalar: B1: H.E.x10; B2: c-Fosx40; B3: c-Mycx40; B4: c-Junx40; B5: p38x20. C1-C5: YDSK'lerde izlenen boyanmalar: C1: H.E.x10; C2: c-Fosx40; C3: c-Mycx40; C4: c-Junx40; C5: p38x20

YDSK: Yüksek dereceli seröz karsinomlar

Tartışma

Seröz karsinomlar over kanserlerinin en sık görülen ve en ölümcül olan formudur. Over karsinomu gelişimindeki moleküler yolları belirlemek yeni tanılacak yaklaşım ve tedavi yaklaşımlarını oluşturabilmek için önemlidir.

DDSK'ler, SBT'lerden aşamalı bir şekilde gelişir ve *KRAS*, *BRAF* ve *ERBB2* onkogenlerinde mutasyonlar ile karakterlidir, bu da MAP kinaz sinyal yolağının aktivasyonu ile sonuçlanır (4-6). *KRAS* mutasyonu SBT'lerde ilk olarak Mok ve ark. (19) tarafından tanımlanmıştır. Chung-Liang Ho. (20) yaptığı çalışmada SBT ve komşu kistadenom komponentinde benzer şekilde *KRAS* ve *BRAF* mutasyonu saptanmıştır. SBT'lerden farklı olarak sitolojik atipik kistadenom epitelinde izlenmemiştir. Bu çalışma sonuçları *KRAS* ve *BRAF*'ın tümör ilerlemesinde henüz morfolojik bulgular ortaya çıkmadan çok erken basamaklarda rol oynadığını düşündürmektedir. Buna göre bazı kistadenomların SBT'lerin prekürsör lezyonu olduğu anlaşılmaktadır. Yapılan çalışmalarda meme kanseri, kondrosarkom ve melanom hücrelerinde p38'in proliferatif rolü tanımlanmıştır. Bu çalışmalar, p38'in, stres cevabı ve hücre siklusunun durmasındaki rolünün aksine proliferatif bir fonksiyonu olduğunu göstermektedir (21-23). P38 MAPK'ların aktivasyonunun primer tümördeki

hücrelerin epitelyal-mezenkimal geçişine (EMT), istila ve göç kabiliyetlerinin kazanılmasına ve göç eden tümör hücrelerinin ekstrasözasyonuna katkıda bulunduğu bildirilen çalışmalar da mevcuttur (24). Çalışmamızda *RAS/RAF/MEK/MAPK* yolağındaki p38'in nükleer ekspresyonunun benign lezyonlarda ve SBT'lerde, YDSK'lerden farklı olarak yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Buradan yola çıkarak SBT gelişiminde *KRAS* ve *BRAF* mutasyonları ile aktive olan MAPK ailesinden p38 MAPK'nin aktive olduğu düşünülebilir. Ayrıca bazı benign seröz kistadenofibromların SBT'lerin prekürsör lezyonu olabileceği düşünüldüğü de desteklenmektedir.

Bu çalışmada nükleer transkripsiyon faktörü olan *c-Fos*'un benign tümörler ve SBT'lerde, YDSK'lere oranla daha yüksek ekspresyonu bulunduğu saptanmıştır. Yapılan bir fare modelinde *c-Fos*'un overyan kanser hücrelerinin adezyon özelliklerini değiştirerek metastazı önlediğini göstermektedir. Aynı zamanda, yüksek *c-Fos* ekspresyonu sergileyen düşük dereceli tümörlerde olumlu prognozun bir nedeni de olabileceği savunulmaktadır (25). Bizim çalışmamızda bu tezi destekleyen bir bulgu olarak overyan YDSK'lerde *c-Fos* aktivasyonu düşük bulunmuştur.

c-Myc amplifikasyonu meme, kolon, akciğer karsinomlarında bildirilmektedir. Bu çalışmada *c-Myc* ekspresyonuna bakıldığında, benign tümörlerde yüksek nükleer ekspresyon saptanmış; SBT'lerde daha az oranda izlenirken, YDSK'lerde nükleer ekspresyon gözlenmemiştir. Silverberg ve Sasano (26) yaptığı bir çalışmada *c-Myc* ekspresyonu immünohistokimyasal olarak incelenmiş, buna göre seröz ve müsinöz kistadenomlarda yüksek nükleer ekspresyon saptanmış, invaziv tümörlerde ise sitoplazmik boyanma elde edilmiş. Borderline tümörlerde ise intermediate paternde bir ekspresyon profili saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer bir bulgu olarak *c-Myc*'in benign lezyonlardan malign lezyonlara doğru nükleer ekspresyonunun azaldığı gözlenmiştir. Jin ve ark. (27) yaptığı bir çalışmada over kanseri tedavisinde kullanılan cisplatin direncinde *c-Myc* ekspresyonunun etkili olduğu söylenmiştir. Bir başka çalışmada da over kanser hücrelerinde *Myc* hedefli bazı potansiyel ilaçların etkinliği bildirilmiştir (28). *c-Myc* bu nedenle hedeflenmiş tedaviler için de potansiyel bir transkripsiyon faktörüdür.

Sonuç

Bu çalışma epitelyal over tümörlerini tip I ve tip II olmak üzere iki ana kategoriye ayıran ve bunların farklı moleküler

yolaktan geliştiğini savunan teoriyi destekleyen sonuçlar vermiştir. Bizim çalışmamızda da SBT'lerde p38 MAPK yolağının aktive olduğu saptanmıştır. Ancak SBT'lerde nükleer ekspresyon artışı saptadığımız p38'in çalışmamıza dahil edemediğimiz düşük dereceli seröz adenokarsinomlardaki ekspresyon durumu bilinmemektedir; ki bu, çalışmanın en kısıtlı kaldığı yönüdür. Düşük dereceli seröz adenokarsinomların da yer aldığı daha geniş olgu serilerini içeren çalışmalar ile bu karsinogenez aşamalarının araştırılması faydalı olacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu makale 2008 yılında yapılmış, asistanlık tezidir. O dönem için yalnızca AÜTF Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı kürsü kurulu kararı ile onay almış ve yapılmıştır. Bunun dışında herhangi bir birimden etik kurul onayı veya kararı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Shihle M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 2004;164:1511-1518.
- Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH eds 4. IARC; Lyon, France: 2014. WHO classification of tumours of female reproductive organs
- Kurman RJ, Shihle M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis; Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol.* 2016;186: 733-747.
- Singer G, Oldt R, Cohen Y, et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Nat Cancer Inst.* 2003;95:484-486.
- Kuo KT, Guan B, Feng Y, et al. Analysis of DNA copy number alterations in ovarian serous tumors identifies new molecular genetic changes in low-grade and high-grade carcinomas. *Cancer Res.* 2009;69:4036-4042.
- Pohl G, Ho CL, Kurman RJ, et al. Inactivation of the mitogen-activated protein kinase pathway as a potential target-based therapy in ovarian serous tumors with KRAS or BRAF mutations. *Cancer Res.* 2005;65:1994-2000.
- Kurman RJ, Vang R, Junge J, et al. Papillary tubal hyperplasia: the putative precursor of ovarian atypical proliferative (borderline) serous tumors, noninvasive implants, and endosalpingiosis. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:1605-1614.
- Jones S, Wang TL, Kurman RJ, et al. Low-grade serous carcinomas of the ovary contain very few point mutations. *J Pathol.* 2012;226:413-420.
- Howitt BE, Hanamornroongruang S, Lin DI, et al. Evidence for a dualistic model of high-grade serous carcinoma: BRCA mutation status, histology, and tubal intraepithelial carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2015;39:287-293.
- Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature* 2015;521:489-494.
- Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol.* 2001;195:451-456.
- Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA.* 2006;296:185-192.
- Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:230-236.
- Platanias LC. Map kinase signaling pathways and hematologic malignancies. *Blood.* 2003;101:4667-4679.
- Cuadrado A, Nebreda AR. Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling. *Biochem J.* 2010;429:403-417.
- Stachowiak MK, Sar M. Stimulation of adrenal medullary cells in vivo and in vitro induces expression of c-FOS protooncogene. *Oncogene.* 1990;5:69-73.
- Franchi A. Immunohistochemical detection of c-FOS and c-JUN expression in cartilaginous tumours of the skeleton. *Virchows Arch.* 1998;432:515-519.
- Cavigelli M, Dolfi F. Induction of c-FOS expression through JNK-mediated TCF/Elk-1 phosphorylation. *EMBO J.* 1995;14:5957-5964.
- Mok SC, Bell DA, Knapp RC, et al. Mutation of K-ras protooncogene in human ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. *Cancer Res.* 1993;53:1489-1492.
- Chung-Liang Ho. Mutations of BRAF and KRAS Precede the Development of Ovarian Serous Borderline Tumors. *Cancer Research.* 2004;64:6915-6918.
- Chen L, Mayer JA, Krisko TI, et al. Inhibition of the p38 kinase suppresses the proliferation of human ER negative breast cancer cells. *Cancer Res.* 2009;69:853-861.
- Halawani D, Mondeh R, Stanton LA et al. p38 MAP kinase signaling is necessary for rat chondrosarcoma cell proliferation. *Oncogene.* 2004;23:3726-3731.
- Recio JA, Merlino G. Hepatocyte growth factor/scatter factor activates proliferation in melanoma cells through p38 MAPK, ATF-2 and cyclin D1. *Oncogene.* 2002;21:1000-1008.
- Hari K, Koul, Mintu Pal, Sweaty Koul. Role of p38 MAP Kinase Signal Transduction in Solid Tumors. *Genes Et Cancer.* 2013;4:342-359.
- Oliveira-Ferrer L, Ro K, Hausteiner V, et al. c-FOS suppresses ovarian cancer progression by changing adhesion. *British Journal of Cancer.* 2014;110:753-763.
- Silverberg SG, Sasano H. Immunolocalization of c-myc oncoprotein in mucinous and serous adenocarcinomas of the ovary; *Hum Pathol.* 1992;23:491-495.
- Jing S, Xin C, Mingo MH Y, et al. miR-137 mediates the functional link between c-Myc and EZH2 that regulates cisplatin resistance in ovarian cancer. *Oncogene.* 2019;38:564-580.
- Nagarajae AB, Josepha P, Kovalenkob O, et al. Evaluating class III anti arrhythmic agents as novel MYC targeting drugs in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2018;151:525-532.