

## EPİTELYAL OVER TÜMÖRLERİ İLE bcl-2, nm 23 ve c-erbB-2 EKSPRESYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ \*

Sermin ÖZKAL, Burçin TUNA, Meral KOYUNCUOĞLU, Selma ŞENGİZ, Emek ÖZEN, Turhan USLU

**Background and Design.-** Ovarian cancer is the most common cause of death among all gynecologic malignancies. Genetic alterations important in ovarian tumorigenesis have been identified recently. Ovarian tumors are the end result of a complex pathway involving multiple oncogenes and tumor suppressor genes. The aim of this study was to investigate the value of nm 23, bcl-2 and c-erbB-2 expressions in epithelial ovarian tumors. We studied 102 patients with benign, borderline and malignant epithelial ovarian tumor. Immunohistochemical analysis was performed on formalin-fixed paraffin-embedded specimens. The expression of nm 23, bcl-2 and c-erbB-2 gene products were investigated immunohistochemically in ovarian carcinomas, borderline and malignant neoplasms.

**Results.-** Significantly more immunoreactivity with bcl-2 protein was present in benign tumors compared to borderline and malignant tumors ( $p<0.05$ ). bcl-2 expression rate of benign tumors was 97% versus 30% for malignant tumors. In addition; the expression of bcl-2 was lower in mucinous tumors compared to the other types. However, the expression of nm 23 and c-erbB-2 were higher in the borderline and the malignant tumors than in the benign tumors. Also more advanced ovarian carcinomas expressed significantly high levels of c-erbB-2 when compared to the other malignant tumors. There was no correlation between metastatic status of ovarian carcinoma and nm 23 expressions.

**Conclusion.-** The results suggest that expression of nm 23 and c-erbB-2 are important in ovarian carcinogenesis and tumor progression. In addition; this study indicates an inhibitory role of bcl-2 in development and progression of ovarian tumors.

Özkal S, Tuna B, Koyuncuoğlu M, Şengiz S, Özen E, Uslu T. The relationship between ovarian surface epithelial tumors and the expression of nm 23, c-erbB-2 and bcl-2 protein. Cerrahpaşa J Med 2002; 33: 79-85.

Over kanseri tüm jinekolojik maligniteler arasında en sık ölüme neden olan tümördür ve 5 yıllık yaşam süresi %30 olarak bildirilmektedir. Over tümörlerinin büyük bir kısmı (%90'dan fazla) yüzeysel epitel hücrelerinden gelişir ve çoğunlukla postmenopozal kadınlarda görülür.<sup>1,2</sup> Epitelyal neoplaziler; benign, borderline ve malign tümörleri içermektedir. Bu tümörlerin; çok sayıda onkogen ve tümör supressör genin neden olduğu değişiklikler sonucu geliştiği düşünülmektedir.<sup>2,3</sup> Bu genetik mekanizmalar hakkında bilgiler oldukça kısıtlıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar; over tümörlerinin gelişiminde ve malign transformasyonunda "p53" gibi tümör supressör genlerin inaktivasyonu ve "K-ras", "c-myc", "c-fms" ve "c-erb-

B2" gibi onkogenlerin aktivasyonu gibi genetik değişiklikleri ortaya çıkarmaktadır.<sup>4</sup>

Bu onkogenlerden biri olan "c-erbB-2"nin artmış ekspresyonunun over karsinomlarında kötü prognozla ve agresif davranışla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. "c-erbB-2" tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran glikoproteinidir.<sup>4,6</sup>

18. kromozomda bulunan "bcl-2" protoonkogeni ise diğer onkogenlerden farklı olarak apoptozu baskılamaktadır.<sup>7</sup> Akciğer, kalın barsak, meme ve nöroblastom gibi malign tümörlerde "bcl-2" ekspresyonunun farklı klinik etkilere neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca "bcl-2"nin premalign lezyonlarda karsinomlardan daha yüksek düzeyde eksprese edildiğini gösteren çalışmalar vardır.<sup>7,8</sup>

\* **Anahtar Kelimeler:** Epitelyal over tümörü, nm 23, bcl-2, c-erbB-2; **Key words:** Epithelial ovarian tumors, nm 23, bcl-2, c-erbB-2; **Alındığı Tarih:** 21 Kasım 2000; Yrd. Doç. Dr. Sermin Özkal, Uzm. Dr. Burçin Tuna, Doç. Dr. Meral Koyuncuoğlu, Araştırma Görevlisi Selma Şengiz, Prof. Dr. Emek Özen: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İnciraltı, İzmir, Prof. Dr. Turhan Uslu: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın-Doğum Anabilim Dalı İnciraltı, İzmir; **Yazışma Adresi (Address):** Yrd. Doç. Dr. Sermin Özkal, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 35340, İnciraltı, İzmir. <http://www.cft.istanbul.edu.tr/dergi/online/2002v33/s2/022a1.pdf>

“nm 23” ise; ilk olarak mürine melanom hücrelerinde metastaz baskılayıcı gen olarak tanımlanmasına rağmen daha sonra yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur.<sup>4,8</sup> “nm 23”ün artmış ekspresyonu; meme kanseri ve melanomda metastatik potansiyelin azalması ile ilişkilidir. Kolon kansinomu, prostat kansinomu ve pankreas tümörlerinde ise “nm 23” ekspresyonu ilerlemiş hastalık ve agresif davranışla ilişkilidir.<sup>9</sup> Over kanserlerinde de “nm 23” ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir.<sup>4,9</sup> Bu çalışmanın amacı; “bcl-2”, “nm 23” ve “c-erbB-2” protein ekspresyonlarının epitelyal over tümörlerinin gelişiminde ve malign transformasyonundaki rolünü araştırmak ve bu tümörlerin moleküler ve genetik özelliklerini ortaya koymaktır.

## YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışmada 1989-2000 yılları arasında DEÜTF Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış, 102 (38 benign, 12 borderline ve 52 malign) over tümörü yer aldı. Olgulara ait Hematoksilen-eosin boyalı preparatlar yeniden gözden geçirildi. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre sınıflama ve “FIGO”ya (International Federation of Gynecology and Obstetrics) göre evreleme yapıldı.<sup>10</sup>

Her olgu için tümörü en iyi örnekleyen dokuya ait; %10'luk formalinde fikse, parafine gömülü bir blok seçildi. Seçilen bloklardan hazırlanan 5 mikron kalınlıkta kesitler “poly-L-lysin” ile kaplı lamalara alınarak immunhistokimyasal boyama için oda ısısında bekletildi. Immunboyama; peroksidaz ile işaretlenmiş, “streptavidin-biotin” (Large volume DAKO LSAB 2 Kit, peroxidase DAKO corp. Carpinteria, USA) yöntemi ile “nm 23” (1/25 dilüsyonda; DAKO Rabbit Anti-Human nm 23 protein A 0096, Denmark), “bcl-2” (1/50 dilüsyonda; DAKO Mouse Anti-Human bcl-2 Oncoprotein M 0887, Denmark) ve “c-erbB-2” (1/50 dilüsyonda; DAKO Rabbit Anti-Human c-erbB-2 Oncoprotein A 0485, Denmark) antikoru kullanılarak yapıldı. Primer antikor uygulanacak deparafinize kesitlere %3'lük hidrojen peroksit damlatılarak endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. Kesitler pH'sı 7.2 olan “PBS” (phosphate-buffered-saline) ile yıkandıktan sonra “PBS” dolu özel kaplara yerleştirilerek, mikrodalgada fırında iki kez 5'er dakika süre ile kaynatıldı. Böylece antijenin açığa çıkması sağlandı. Oda

ısısında soğumaya bırakılan kesitler, daha sonra “nm 23”, “bcl-2” ve “c-erbB-2” primer antikoları ile 30 dakika inkübe edildi. “PBS” de yıkanan kesitlere sırasıyla bağlayıcı biotine sekonder antikor ve “streptavidin peroksidaz” solüsyonu (DAKO, LSAB kit, Copenhagen, Denmark) eklenerek 10 dakika bekletildi ve “PBS” ile yıkandı. Antijen-antikor bağlanmasını göstermek için diaminobenzen eklendi. Zıt boyama için de “Mayer hematoksilen” kullanıldı. İmmunhistokimyasal uygulama sırasında primer antikor için daha önceden denenecek pozitif olduğu gösterilen (nm 23 ve c-erbB-2 için meme kansinomu, bcl-2 için lenf düğümü) doku kesitleri pozitif kontrol olarak kullanıldı.

*İmmunreaktivitenin değerlendirilmesi:* “nm 23”; nükleer ve sitoplazmik boyanma yapmakla birlikte olgularımızda tümör hücrelerinde daha belirgin olarak sitoplazmik boyanma görüldü. X400 büyütmede 5 alanda “nm 23” ile pozitif boyanan tümör hücreleri yüzde oranına göre; - (%0-25 arası sayıda hücrese pozitiflik), + (%26-50 arası sayıda hücrese pozitiflik), ++ (%51-75 arası sayıda hücrese pozitiflik) ve +++ (%76-100 arası sayıda hücrese pozitiflik) olarak derecelendirildi.<sup>11</sup> “bcl-2” ile sitoplazmik boyanma gösteren tümör hücrelerinin yüzde oranına göre; - (boyanma yok), + (%1-25 arası), ++ (%26-50 arası) ve +++ (%50'den fazla) olarak derecelendirildi.<sup>7</sup> Tümör hücrelerinin membranöz “c-erbB-2” ekspresyonu ise; boyanma yok-0, hafif boyanma-1, orta derecede boyanma-2, kuvvetli ve yaygın olarak yoğun boyanma-3 olarak değerlendirildi.<sup>12</sup>

İstatistiksel analiz: İstatistiksel işlemler “SPSS” (Scientific Package for social Sciences) programı ile “IBM” uyumlu bilgisayarda yapıldı. Tüm verilerin tanımlayıcı ya da dağılımsal değerleri alındı. Sonuçlar; “Spearman”, “Ki-Kare” (Chi-Square) ve “One-Way Anova” korelasyon testleri kullanılarak elde edildi. Olasılık katsayısı (p) 0,05'e eşit ya da 0,05'ten küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p< 0,05).

## BULGULAR

Bu çalışmada yaşları 19-80 arasında değişen 102 olgu yer almaktadır. Ortalama yaş 43.8'dir. 102 olgunun 38'i (%37.2) benign, 12'si (%11.7) borderline ve 52'si (%51) malign olarak değerlendirildi. Benign tümörlerin 25'i (%65.7) seröz ve 13'ü (%34.3) müsinöz; borderline tümörlerin 8'i (%66.6) seröz ve 4'ü

(%33.4) müsinöz; malign tümörlerin 27'si (%52) seröz, 10'u (%19.2) müsinöz ve 15'i (%28.8) endometrioid tiptir. Malign tümörlerin 29'u (%55.9) evre III, 15'i (%28.8) evre I, 6'sı (%11.5) evre II ve 2'si (%3.8) evre IV olarak değerlendirildi.

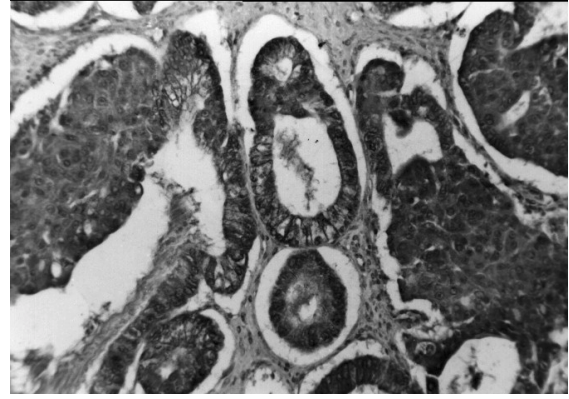
**Tablo 1.** Epitelyal Over Tümörlerinde c-erbB-2 Ekspresyonu. Membranöz c-erbB-2 ekspresyonu; boyanma yok-0, hafif boyanma-1, orta derecede boyanma-2, kuvvetli ve yaygın olarak yoğun boyanma-3.

c-erbB-2 reaktivitesi	Benign (n=38)	Borderline (n=12)	Malign (n=52)
0	19 (%50)	4 (%33,3)	0
1	17 (%44,7)	7 (%58,8)	17 (%13,5)
2	2 (% 5,3)	1 (%8,3)	21 (%40,4)
3	0	0	24 (% 46,2)

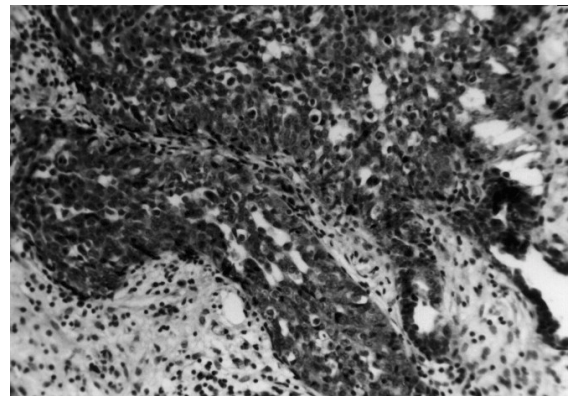
“c-erbB-2”; benign tümörlerin 17'sinde (%44,7) zayıf ve 2'sinde (%5,3) kuvvetli boyanma gösterdi. (Tablo 1) Borderline tümörlerde ise olguların 8'inde (%76,6) ve malign tümörlerde olguların tümünde (%100) “c-erbB-2” ekspresyonu olduğu görüldü (Şekil 1). Ayrıca malign tümörlerde ileri evre ve yüksek derece olgularda “c-erbB-2” ekspresyonunun belirgin olarak farklılık gösterdiği bulundu. Düşük dereceli olguların 8'inde (%61,5) yüksek dereceli olguların ise tümünde (n=15) kuvvetli boyanma görüldü. (p=0.04) Benign tümörlerin 19'unda (%50) “nm 23” ekspresyonu saptanmazken 13'ünde (%34,2) zayıf ve 6'sında (%15,8) kuvvetli ekspresyon gözlemlendi. (Tablo 2) Buna karşılık borderline tümörlerin 11'i (%91,6) ve malign tümörlerin 49'u (%94,2) “nm 23” ekspresyonu gösterdi. (Şekil 2) Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Ki-kare; p<0.05) Bununla birlikte metastazi olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında “nm 23” ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı. Tümör tipi ile “nm 23” ve “c-erbB-2” ekspresyonu arasında korelasyon izlenmedi.

“bcl-2” nin ise benign tümörlerin sadece 2'sinde (%5,3) eksprese edilmediği buna karşılık 12'sinde (%31,6) zayıf ve 4'ünde (%63,6) ise kuvvetli boyanma gösterdiği saptandı. (Tablo 3) Borderline tümörlerin 6'sında (%50) zayıf, 3'ünde (%25) kuvvetli boyanma görüldü. Malign tümörlerin ise sadece 7'sinde

(%13,5) kuvvetli ve 21'inde (%40,4) zayıf boyanma gözlenirken olguların 24'ünde (%46,2) hiç boyanma izlenmedi. Benign, borderline ve malign tümörler arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Ki-kare; p<0.05) Malign tümörler değerlendirildiğinde; ileri evre ve az differansiye karsinom olgularındaki “bcl-2” ekspresyonu, erken evre ve iyi differansiye olgulardan belirgin olarak daha düşük bulundu. (p=0.05) (Şekil 3) Tümör tipi ile “bcl-2” ekspresyonu karşılaştırıldığında; müsinöz tümörlerde “bcl-2” ekspresyonunun diğer tiplere göre daha zayıf olduğu gözlemlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.



**Şekil 1.** Derece 1- Evre II A Endometrioid Adenokarsinomda c-erbB-2 ile Tümör Hücrelerinde Kuvvetli Membranöz ve Sitoplazmik Boyanma (c-erbB-2, X100).



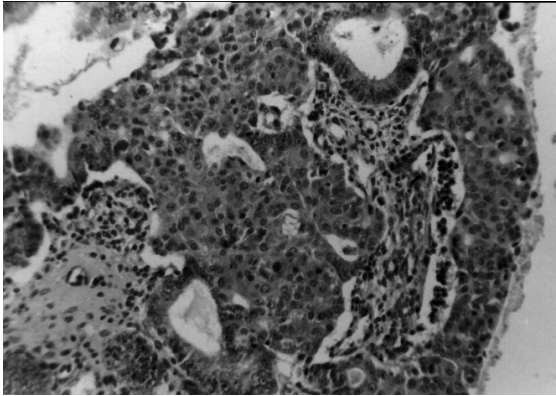
**Şekil 2.** Evre III c Seröz Papiller Karsinom Olgusunda nm 23 ile Tümör Hücrelerinde Kuvvetli Sitoplazmik Boyanma (nm 23, X100).

**Tablo II.** Benign, Borderline ve Malign Olgularda nm 23 Ekspresyonu. X400 büyütmede 5 alanda "nm 23" ile pozitif boyanan tümör hücreleri yüzde oranına göre; - (%0-25 arası sayıda hücrese pozitiflik), + (%26-50 arası sayıda hücrese pozitiflik), ++ (%51-75 arası sayıda hücrese pozitiflik) ve +++ (%76-100 arası sayıda hücrese pozitiflik).

nm 23 reaktivitesi	Benign (n=38)	Borderline (n=12)	Malign (n=52)
(-)	19 (%50)	1 (%8,3)	3 (%5,8)
(+)	13 (%34,2)	8 (%66,6)	10 (%19,2)
(++)	1 (%2,6)	3 (%25)	24 (%46,2)
(+++)	5 (%13,2)	0	15 (%28,8)

**Tablo III.** bcl-2 Ekspresyonunun Olgulara Göre Dağılımı. bcl-2 ile sitoplazmik boyanma gösteren tümör hücrelerinin yüzde oranına göre; - (boyanma yok), + (%1-25 arası), ++ (%26-50 arası) ve +++ (%50'den fazla).

bcl-2 reaktivitesi	Benign (n=38)	Borderline (n=12)	Malign (n=52)
(-)	2 (%5,3)	3 (%25)	24 (%46,2)
(+)	12 (%31,6)	6 (%50)	21 (%40,4)
(++)	20 (%52,6)	3 (%25)	7 (%13,5)
(+++)	4 (%10,5)	0	0



**Şekil 3.** Derece 1 Endometrioid Adeno Karsinomda bcl-2 ile Tümör Hücrelerinde Zayıf Boyanma (bcl-2, X100).

## TARTIŞMA

Benign ve malign over neoplazileri arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Benign veya borderline tümörlerin invaziv kansere dönüşümü olabileceği gibi bunların tamamen farklı antiteleri yansıttığı ve invaziv karsinoma ilerleme göstermediği de düşünülmektedir.<sup>3</sup>

18. kromozomda bulunan "bcl-2" protoonkogeni apoptoz olarak bilinen programlanmış hücre ölümünü baskılamaktadır. İlk olarak 14; 18 kromozomal translokasyon gösteren lenfomalarda neoplastik hücrelerde gösterilmiştir.<sup>7,8</sup> Ayrıca; uzun yaşam süreli T ve B lenfositlerinde, çeşitli glandüler ve kompleks epitelde ve nöronlar gibi yenilenemeyen hücrelerde de ekspresyon görülebilmektedir.<sup>7,13</sup> "bcl-2"nin hücre transformasyonunun erken döneminde önemli olduğu düşünülmektedir ve premalign lezyonlarda karsinomlardan daha yüksek düzeyde eksprese edildiğini gösteren çalışmalar vardır.<sup>7</sup> Nakamura ve ark.'nın<sup>13</sup> çalışmasında; midöe, kolon, endoserviks ve endometriumdaki glandüler dokuların premalign lezyonlarında "bcl-2" ekspresyonunun malign lezyonlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık skuamöz epiteldeki lezyonlarda bu ilişki görülmemiştir. Normal over epitelinde, benign ve borderline over tümörlerinde kuvvetli "bcl-2" ekspresyonu olmasına karşın malign tümörlerde oldukça zayıf ekspresyon olduğu bildirilmektedir.<sup>2</sup> Apoptotik aktivite normal over epitelinde ve benign tümörlerde düşüktür. Ancak borderline ve malign tümörlerde artış göstermektedir. Ben-Hur ve ark.; over tümörlerinin başlangıç döneminde "bcl-2" ekspresyonunun, ileri evre olgularda ise apoptozun ve "p53" ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir.<sup>14</sup> Ayrıca "bcl-2" ekspresyonunun düzenlenmesinde "p53" geninin etkili olduğunu, over ve meme tümörlerinde "bcl-2" ile "p53" ekspresyonu arasında ters korelasyon bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır.<sup>15,16</sup> Over karsinomlarında; yüksek "p53" ekspresyonunun kötü prognozla, buna karşılık "bcl-2" ekspresyonunun ise daha uzun sağkalım süresi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.<sup>17,18</sup> Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak "bcl-2" ekspresyonu benign tümörlerde borderline ve malign tiplere göre daha yüksek olarak saptanmıştır. İleri evre karsinom olgularında ve az differansiye tümörlerde "bcl-2"nin ekspresyonu zayıftır. Ayrıca diğer tiplerle karşılaştırıldığında müsinöz tümörlerde "bcl-2" ekspresyonu oldukça düşük olarak gözlenmiştir. Malign tümörler arasında en belirgin ekspresyon ise endometrioid karsinomlarda görülmüştür. Bu

bulgu Athanassiadou ve ark.'nın çalışmasındaki sonuçlar ile uyumludur.<sup>19</sup>

Metastaz baskılayıcı gen olarak bilinen “nm 23” geni 17 kromozomda bulunmaktadır.<sup>20</sup> “nm 23” geninin; “nm 23-H1” ve “nm 23-H2” olmak üzere birbiri ile homolog olan iki izotipi vardır. Pek çok çalışmada “nm 23” geni ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Over karsinomlarında “nm 23” ekspresyonunun; kolon karsinomu ve nöroblastomdaki gibi ileri hastalık ve malign davranışla ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>21</sup> Ayrıca aynı tümörde “nm 23-H1” ve H2 ekspresyonlarında da farklılık görülebilmektedir.<sup>9</sup> Mandai ve ark.<sup>4</sup> over karsinomlarında metastaz ve tümör progresyonunda “nm 23-H1” ekspresyonunun önemli olduğunu ileri sürmüşlerdir. “nm 23-H1” ekspresyonunun over karsinomlarında, normal over ve benign tümörlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir. Scambia ve ark.'nın<sup>22</sup> çalışmasında ise lenf nodu metastazı olmayan hastalarda “nm 23-H1” in lenf nodu metastazı olanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçların tersine; epitelyal over karsinomlarının metastatik yayılımlarında ve metastatik peritoneal lezyonlarında “nm 23-H1” ekspresyonunun primer tümörden daha yüksek olduğunu, gösteren çalışmalar da vardır. Bu araştırmacılar; nm geninin over karsinomlarında tümör baskılayıcı gen olmadığını ileri sürmektedir.<sup>23</sup> Bazı neoplazilerin ileri evresinde “nm 23” geninde yapısal değişiklikler olmaktadır. “nm 23-H1” de heterozigosite kaybı (loss of heterozygosity-LOH) sık görülmektedir. Metastaz supressör gen olarak bilinen “nm 23-H1” geni 17. kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır. Over karsinomlarında bu lokalizasyonda kayıp sıklıkla görülmektedir ve histolojik derece arttıkça “LOH” sıklığının da arttığı bilinmektedir. Viel ve ark.<sup>24</sup> da lenf nodu tutulumu olmayan over karsinomlarında “nm 23-H1” ekspresyonunun, lenf nodu tutulumu olanlara göre fazla olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte bazı araştırmacılar; epitelyal over karsinomlarında “nm 23” protein ekspresyonunun tümör evresi ve derecesi ile korelasyon göstermediğini ileri sürmektedir.<sup>25</sup>

Bizim çalışmamızda; “nm 23” ekspresyonu, borderline ve malign tümörlerde benign tümörlere göre yüksek olarak izlenmiştir. Ancak tümör evresi ve derecesi ile “nm 23” ekspresyonu arasında korelasyon görülmemiştir. Aynı şekilde lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında “nm 23” ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir. Bununla birlikte kullandığımız antikör H1 ve H2 isotiplerinin her ikisini birlikte içerdiği için spesifik ayırım yapılamamıştır.

İyi tanımlanmış bir protoonkogen olan “c-erbB-2” nin artmış ekspresyonu over ve meme kanserlerinde agresif davranış ve kötü prognozla ilişkili olarak bilinmektedir. “c-erbB-2” ekspresyonu over karsinomlarında, benign tümör ve normal over epiteline göre belirgin olarak yüksektir. Ayrıca; ileri evre karsinom olgularında “c-erbB-2” ekspresyonu artmaktadır.<sup>4,5,26</sup> Tanner ve ark.'nın çalışmasında, tüm evrelerdeki over karsinomları göz önüne alındığında “c-erbB-2”nin prognostik bir parametreye olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, “c-erbB-2” ekspresyonunun sadece evre III ve IV olgularda ortalama sağ kalım süresini kısalttığı ileri sürülmüştür.<sup>27</sup> Aynı zamanda “c-erbB-2” ekspresyonu fazla olan over kanserlerinin kemoterapiye dirençli olduğu ve kötü yanıt verdiği kabul edilmektedir.<sup>26</sup> Matias ve ark.<sup>28</sup> over karsinomlarının benign veya borderline tümörlerin progresyonu ile oluştuğunu ve “c-erbB-2” nin tümör progresyonunda rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Over kanserlerinde; “c-erbB-2” gen ekspresyonu yanısıra, diğer genetik değişiklikler, tümörün biyolojik özellikleri ve kişisel faktörlerin birlikte etki gösterdiği ve prognozu belirlediği düşünülmektedir.<sup>29</sup> Mandai ve ark. “nm 23-H1”, “nm 23-H2” ve “c-erbB-2” düzeylerinin over karsinomlarında benign tümörlerden daha yüksek olduğunu ve “nm 23-H1” ile “c-erbB-2” ekspresyonu arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon bulunduğunu göstermiştir.<sup>4</sup> Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak; “c-erbB-2” ekspresyonu malign tümörlerde ve özellikle ileri evre olgularda yüksek olarak bulunmuştur. Ancak “c-erbB-2” ekspresyonu ile tümör tipi ve “nm 23”

ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.

Sonuç olarak; overin epitelial tümörlerinde progresyon ve klinik gidişin belirlenmesinde evre, yaş, tümör derecesi, histolojik tip ve rezidüel hastalık bulunması gibi önemi kesin olarak bilinen parametrelerin yanısıra genetik değişiklikler ve tümör belirleyicileri önem taşımaktadır.<sup>1,29,30</sup> Ancak bu konudaki çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Çalışmamızda “nm 23” ve “c-erbB-2 ekspresyonu overlerde karsinom gelişimi ve progresyonu ile ilişkili bulunmuştur. bcl-2 ekspresyonu ise malignite gelişimi ile ters korelasyon göstermiştir. Ancak literatürde özellikle “nm 23” ekspresyonu ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bu nedenle bu onkogen ve supressör genlerin; birbirleri ile etkileşimlerinin ve kesin prognostik önemlerinin belirlenebilmesi için takipleri tam olan geniş serilerde ve diğer prognostik parametreler ile karşılaştırmalı olarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZET

**Amaç:** Over kanseri tüm jinekolojik maligniteler arasında en sık ölüme neden olan kanserlerdir. Over tümörleri; çok sayıda onkogen ve tümör supressör genin yer aldığı bir dizi kompleks olayların sonucunda oluşur. Yakın zamanlarda, over tümör gelişiminde rol oynayan çeşitli genetik değişiklikler ortaya konmuştur.

Bu çalışmada; benign, borderline ve malign epitelyal over tümörüne ait, 102 formalin fikse ve parafin gömülü materyalde; immunohistokimyasal olarak “nm 23”, “bcl-2” ve “c-erbB-2” ekspresyonu değerlendirildi.

**Bulgular:** Borderline ve malign tümörlerle karşılaştırıldığında; benign tümörlerdeki “bcl-2” immunreaktivitesinin belirgin olarak yüksek olduğu saptandı. ( $p < 0.05$ ) Benign tümörlerin %97'sinde “bcl-2” ekspresyonu görülürken, bu oran malign tümörlerde %30 olarak bulundu. Ayrıca; müsinöz tümörlerdeki “bcl-2” ekspresyonunun diğer tümör tiplerine göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte “nm 23” ve

“c-erbB-2” ekspresyonu ise; borderline ve malign tümörlerde benign tümörlere göre daha fazla olarak değerlendirildi. Ancak; metastazı olan ve olmayan olgularda “nm 23” ekspresyonu yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi.

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları; “nm 23” ve “c-erbB-2” ekspresyonunun, overlerde karsinom gelişimi ve progresyonla ilişkili olduğunu desteklemektedir. “bcl-2” ekspresyonu ise; malignite gelişimi ile ters korelasyon göstermiştir ve “bcl-2” nin malignite gelişiminde inhibitör rol oynadığı düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Massi D, Susini T, Savino L et al. Epithelial ovarian tumors in the reproductive age group. *Cancer* 1996; 77: 1131-1136.
2. Chan WY, Cheung KK, Schorge JO et al. Bcl-2 and p53 protein expression, apoptosis and p53 mutation in human epithelial ovarian cancers. *Am J Pathol* 2000; 156: 409-417.
3. Marks JR, Davidoff AM, Kerns B et al. Overexpression and mutation of p53 in epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 2979-2984.
4. Mandai M, Konishi İ, Koshiyama M, Mori T, Arai S, Tashiro H, Okamura H, Nomura H, Hiai H, Fukumoto M. Expression of metastasis-related nm23-H1 and nm23-H2 genes in ovarian carcinomas: Correlation with clinicopathology, EGFR, c-erbB-2, and c-erbB-3 genes and sex steroid receptor expression. *Cancer Res* 1994; 54:1825-1830.
5. Harlozinska A, Bar JK, Sobanska E, Goluda M. p53, c-erbB-2 and p21ras expression in tumor effusion cells of patients with histopathologically different ovarian neoplasms. *Anticancer Res* 1997; 17: 3545-3552.
6. Fajac A, Benard J, Lhomme C, Rey A, Duviard P, Rochard F, Bernaudin JF, Riou G. c-erbB2 gene amplification and protein expression in ovarian epithelial tumors: evaluation of their respective prognostic significance by multivariate analysis. *Int J Cancer* 1995; 64: 146-1451.
7. Bosari S, Moneghini L, Graziani D, Lee AKC, Murray JJ, Coggi G, Viale G. bcl-2 oncoprotein in colorectal hyperplastic polyps, adenomas and adenocarcinomas. *Hum Pathol* 1995; 26: 534-550.
8. Lauwers GY, Scott GV, Korpeh MS. Immunohistochemical evaluation of bcl-2 protein expression in gastric adenocarcinomas. *Cancer* 1995; 75: 2209-2213.

9. Fisman JR, Gumerlock PH, Meyers FJ, White RWD. Quantation of nm 23 expression in human prostate tissues. *J urol* 1994; 152: 202-207.
10. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. Ed. Rosai J. 8<sup>th</sup> edition. St. Louis, Mosby, 1996; 1461-1539.
11. Igawa M, Rukstalis DB, Tanabe T, Chodok GW. High levels of nm 23 expressions are related to cell proliferation in human prostate cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 1313-1318.
12. Bigsby R, Aixin L, Bomalaski J, Stehman FB et al. Immunohistochemical study of Her 2/neu, Epidermal Growth factor receptor and steroid receptor expression in normal and malignant endometrium. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 95-100.
13. Nakamura T, Nomura S, Sakai T, Nariya S. Expression of bcl-2 oncoprotein in gastrointestinal and uterine carcinomas and their premalignant lesions. *Hum Pathol* 1997; 28: 309-315.
14. Ben-Hur H, Gurevich P, Huszar M, Ben-Arie A, Berman V, Tendler Y, Tchanishev R, Zinder O, Mor G, Zaltsman Y, Kohen F, Zusman I. Apoptosis and apoptosis-related proteins in the epithelium of human ovarian tumors: immunohistochemical and morphometric studies. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20: 249-253.
15. Henriksen R, Wilander E, Oberg K. Expression and prognostic significance of bcl-2 in ovarian tumors. *Br J Cancer* 1995; 72: 1324-1329.
16. Haldar S, Negrini M, Monne M, Sabbioni S, Croce CM. Down-regulation of bcl-2 by p53 in breast cancer cells. *Cancer Res* 1994; 54: 2095-2097.
17. Herod JO, Eliopoulos AG, Warwick J, Niedobitek G, Young LS, Kerr DJ. The prognostic significance of bcl-2 and p53 expression in ovarian carcinoma. *Cancer Res* 1996; 56: 2178-2184.
18. Diebold J, Baretton G, Felchner M, Meier W, Dopfer K, Schmidt M, Lohrs Ul. Bcl-2 expression, p53 accumulation, and apoptosis in ovarian carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 341-349.
19. Athanassiadou P, Petrakakou E, Sakelariou V, Zerva C, Lioffi A, Michalakis S, Athanassiades P. Expression of p53, bcl-2 and heat shock protein (hsp72) in malignant and benign ovarian tumors. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7: 225-231.
20. Baba H, Urano T, Okada K, Furukawa K, Nakayama E, Tanaka H, Iwasaki K, Shiku K. Two isotypes of murine nm 23/Nucleoside Diphosphate Kinase, nm 23-M1 and nm 23-M2 are involved in metastatic suppression of a murine melanoma line. *Cancer Res* 1995; 55: 1977-1981.
21. Schneider J, Romero H, Ruiz R, Centeno MM, Rodriguez-Escudero FJ. nm 23 expression in advanced and borderline ovarian carcinoma. *Anticancer Res* 1996; 16: 1197-1202.
22. Scambia G, Ferrandina G, Marone M, Panici PB, Giannitelli C, Piantelli M, Leone A, Mancuso S. nm 23 in ovarian cancer: correlation with clinical outcome and other clinicopathologic and biochemical prognostic parameters. *J Clin Oncol* 1996; 14: 334-342.
23. Harlozinska A, Bar JK, Gerber J. nm 23 expression in tissue sections and tumor effusion cells of ovarian neoplasms. *Int J Cancer* 1996; 69: 415-419.
24. Viel A, Dall'Agnesse L, Canzonieri V, Sopracodevole F, Capozzi E, Carbone A, Viserini MC, Boiocchi M. Suppressive Role of the metastasis-related nm 23-H1 gene in human ovarian carcinomas: Association of high messenger RNA expression with lack of lymph node metastasis. *Cancer Res* 1995; 55: 2645-2650.
25. Srivatsa PJ, Cliby WA, Keeney GL, Dodson Mk, Suman VJ, Roche PC, Podratz KC. Elevated nm 23 protein expression is correlated with diminished progression-free survival in patients with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 363-372.
26. Hengstler JG, Lange J, Kett A, Dornhofer N, Meinert R, Arand M, Knapstein PG, Becker R, Oesch F, Tanner B. Contribution of c-erbB-2 and topoisomerase I $\alpha$  to chemoresistance in ovarian cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 3206-3214.
27. Tanner B, Kreutz E, Weikel W, Meinert R, Oesch F, Knapstein PG, Becker R. Prognostic significance of c-erbB-2 mRNA in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 268-277.
28. Matias-Guiu X, Prat J. Molecular pathology of ovarian carcinomas. *Virchows Arch* 1998; 433: 103-111.
29. Katsaros D, Theillet C, Zola P, Louason G, Sanfilippo B, Isaia E, Arisio R, Giardina G, Sismondi P. Concurrent abnormal expression of erbB-2, myc and ras genes is associated with poor outcome of ovarian cancer patients. *Anticancer Res* 1995; 15: 1501-1510.
30. Villa A, Parazzini F, Acerboni S, Guarnerio P, Bolis G. Survival and prognostic factors of early ovarian cancer. *Br J Cancer* 1998; 75: 663-670.