

T1596



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

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**MALİGN EPİTELİYAL OVER TÜMÖRLERİNDE TÜMÖR
İÇİ T LENFOSİT YOĞUNLUĞUNUN PROGRESYONSUZ
SAĞ KALIM VE SAĞ KALIM SÜRESİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

1596/1-1

DR. DOLUNAY YELDA DOĞAN

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Bilal TRAK

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

ANTALYA - 2004

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarımnda bana her konuda değerli katkılarını esirgemeyen başta Ana Bilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Ömür Taşkın olmak üzere ayrıca her zaman yardım ve desteklerini gördüğüm Sayın Hocalarım Prof. Dr. Mine Üner, Prof. Dr. Bilal Trak, Doç. Dr. Gürkan Zorlu, Doç. Dr. Tayup Şimşek, Yrd. Doç. Dr. İnanç Mendilcioğlu, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Şimşek, Öğr. Gör. Sinan Kurşun Öğr. Gör. Dr. Münire Erman Akar ve Patoloji Ana Bilim Dalından Prof. Dr. Şeyda Karaveli, Doç. Dr. Elif Peştereli, Uzm. Dr. Gülgün Erdoğan, Dr. Esin Özel, Uz. Biol. Nuran Keleş ve Uzm. Dr. Nazif Aksoy'a, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalından Dr. Özlem Gündüz'e ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve bana çalışmalarımnda desteklerini esirgemeyen araştırmaya görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmalarımnda her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen eşim Dr. Nedim Doğan ve arkadaşım Dr. Cemil Karakuş'a ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1 - 2
2.GENEL BİLGİLER.....	3 - 43
2.1. Epitelyal Over Kanseri.....	3
2.1.1. Kalıtsal Over Kanseri.....	3
2.1.1.1. BRCA1 ve BRCA2 Mutasyonu.....	4
2.1.1.2. Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanseri Sendromu.....	5
2.1.2. Sporadik Over Kanseri.....	6
2.1.3. Over Kanseri Etiyolojisi.....	7
2.1.3.1. Genetik Faktörler.....	7
2.1.3.2. Hormonal.....	7
2.1.3.3. Çevresel Faktörler.....	8
2.1.4. Epitelyal Over Kanselerinde Patolojik Tipler Ve Özellikleri.....	9
2.1.4.1. Seröz Epitelyal Over Kanseri.....	9
2.1.4.1.1. Borderline Seröz Over Tümörleri.....	9
2.1.4.1.1.1. Mikropapiller Kribriform Patern Gösteren Tümörler.....	10
2.1.4.1.1.2. Mikroinvazyon.....	10
2.1.4.1.1.3. Endosalpingiosus.....	10
2.1.4.1.1.4. Noninvaziv İmplantlar.....	10
2.1.4.1.1.5. İnvaziv İmplantlar.....	10
2.1.4.2. Müsinöz Epitelyal Over Kanseri.....	11
2.1.4.2.1. Borderline Müsinöz Over Tümörleri.....	11
2.1.4.2.2. Psödomiksoma Peritonei.....	11
2.1.4.3. Endometrioid Epitelyal Over Kanseri.....	12
2.1.4.3.1. Borderline Endometrioid Tümörler.....	12
2.1.4.3.2. Senkron Endometrioid Ovaryan Epitelyal Kanseri Ve Endometrial Adenokarsinoma.....	12
2.1.4.4. Şeffaf Hücreli ("Clear Cell", Mesonefroid) Over Tümörleri.....	13
2.1.4.5. Tranzisyonel Hücreli Tümörler.....	13
2.1.4.5.1. Benign Tranzisyonel Hücreli Tümörler.....	13
2.1.4.5.2. Borderline Brenner Tümörleri.....	14
2.1.4.5.3. Malign Brenner Tümörleri.....	14
2.1.4.5.4. Tranzisyonel Hücreli Kanseri.....	14
2.1.4.6. Mikst Tümörler.....	15
2.1.4.7. İndiferansiye Tümörler.....	15
2.1.5. Epitelyal Over Kanselerinde Yayılım.....	15
2.1.6. Tanı.....	16
2.1.6.1. Klinik.....	16
2.1.6.2. Laboratuvar Ve Görüntüleme.....	17
2.1.7. Evreleme.....	18
2.1.8. Tedavi.....	20
2.1.8.1. Cerrahi Tedavi.....	20
2.1.8.2. Kemoterapi.....	21
2.1.8.2.1. Adjuvan Tedavi.....	22
2.1.8.2.2. İkinci Tercih Kemoterapötikler.....	22
2.1.8.3. Hormonal Tedavi.....	22
2.1.9. Second Look Laparotomi (SLL).....	23
2.1.10. Sekonder Sitoreduksiyon.....	23

2.1.11. İnterval Debulking	24
2.1.12. Reküren Over Kanseri	24
2.1.13. Salvage Kemoterapi Protokolleri	25
2.1.14. Korunma	26
2.1.15. Tarama	27
2.1.16. Takip	28
2.1.16.1. BRCA Gen Mutasyonu Taşıyıcılarında Takip	29
2.2. KONAK ve TÜMÖR ARASINDAKİ İMMÜNOLOJİK ETKİLEŞİM	30
2.2.1. HÜCRESEL ve HUMORAL İMMÜNİTE	31
2.2.1.1. Humoral İmmunite	31
2.2.1.2. Hücresel immünite	33
2.2.1.2.1. T LENFOSİTLER	33
2.2.1.2.2. MONOSİTLER-MAKROFAJLAR	35
2.2.1.2.3. SİTOKİNLER	36
2.2.1.2.3.1. İnterlökinler	36
2.2.1.2.3.2. İnterferonlar	36
2.2.2. BAĞIŞIKLIĞIN MEKANİZMALARI	37
2.2.3. TÜMÖR HÜCRELERİNE İMMÜN CEVAP	38
2.2.3.1. Humoral İmmunite	38
2.2.3.2. Hücresel immünite	39
2.2.4. OVER KANSERİ	42
2.2.4.1. Antikor konjüгатları	43
2.2.4.2. Aşılar	43
3.MATERYAL METOD.....	44 - 47
3.1. Değerlendirme	46
3.2. İstatistik	47
4. BULGULAR.....	48 - 55
5. TARTIŞMA.....	56 - 72
SONUÇLAR.....	73 - 74
ÖZET.....	75 - 76
KAYNAKLAR.....	77 - 84

SİMGELER VE KISALTMALAR

V.E.G.F. Vasculer Endothelial Growth Factor

A.D.C.C. Antikor Bağımlı Hücre Aracılı Sitotoksisite

M.H.C. Major Histocompatibilite

N.K. Naturel Killer

S.L.L. Second Look Laparotomi

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>ÇİZELGE</u>	<u>SAYFA</u>
3.1 .Antikorların özellikleri	46
4.1 .Bulgular	48
4.2 .Tümördeki CD3 düzeyinin sağ kalım süresine etkisi	52
4.3 .Tümördeki CD4 düzeyinin sağ kalım süresine etkisi	52
4.4 .Tümördeki CD8 düzeyinin sağ kalım süresine etkisi	53

RESİMLER DİZİNİ

RESİM

SAYFA

Resim 4.1. Over endometrioid adenocarcinom, CD3(+) lenfositler, DAB, X200 50

Resim 4.2. Over müsinöz adenocarcinom VEGF pozitivitesi, DAB, X200 51

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Jinekolojik kanser ölümlerinde ilk sırayı alan over kanseri (1) kadınlarda en sık görülen 5' inci kanserdir ve yine kadınlarda kanser ölümlerinde 4'üncü sırada yer alır(2). Bununla birlikte epitelyal over kanseri kadın genital sistem kanserleri arasında ikinci sıklık sırasına sahiptir(3). Bir kadının hayat boyunca over kanseri geliştirme riski 1/70'dir . Ölen her 100 kadından l'inde sebep over kanseridir. Daha da ötesi over kanseri hastalarının 2/3'ünün tamsı ancak evre III ve IV'de mümkün olabilmektedir. Bu geç tanıdaki en önemli faktör intrabdominal yerleşimi ve anatomik serbestisitesi nedeni ile geç dönemlere kadar hastaların nonspesifik bazı şikayetler dışında asemptomatik olmasıdır(3)

Over kanseri hastalarının yarısından fazlasında cerrahi müdahale ve primer kemoterapi sonrasında hastalık ilerlemesinde yavaşlama görülmektedir, fakat buna rağmen 5 yıllık sağ kalım oranı %25'in altındadır(4). Tümörün durumu, cerrahi müdahale sonrası hastalığın durumu ve kemoterapiye gösterilen cevap over kanserinin klinik sonuçlarını etkiliyor da olsa(5,6), benzer klinik ve patolojik özellikler gösteren hastalardaki progresyonsuz sağ kalım ve sağ kalımda görülen değişken süreler elde edilen sonuçların güvenilirliğini azaltmaktadır(7,8).

Tümörler oluştuğunda bağışıklık sistemi tarafından tespit edilir ve mücadele başlar. Tümörde bir lenfositik infiltrasyon meydana gelir ve bu tümörle ilişkili lenfositler oligoklonal bir genişleme ortaya koyarak tümör antijenlerini tanırlar(9) ve in vitro tümöre özel sitolitik aktivite ortaya koyarlar(10). Bu süreç tüm tümörlerde olduğu gibi over kanseri içinde geçerlidir. Tek bir hücre çözünürlüğünde antijene özel T hücrelerini ölçebilen enzimle ilişkili otomatikleştirilmiş bir immunospot assay (Elispot) kullanılarak, ileri evre over kanseri olan hastaların 50%'sinin periferal kanında tümöre özel T hücreleri tespit

edilmiştir(11). Ek olarak, sistemik yada intraperitoneal interferonlar yardımıyla (12,13) veya T hücrelerinin transfer edilmesi metodu ile (14) ileriye yönelik umut verici klinik sonuçlar elde edilebilmiştir. Buna rağmen antitümör bağışıklığı ve klinik sonuçlar arasında kesin bir ilişki tespit edilememiştir. Bizim çalışmamızda tümör içi T hücresi varlığı ile over kanserinin klinik sonuçları arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığı araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİTELYAL OVER KANSERLERİ

Epitelyal over kanserleri over kanserlerinin en sık görülen şeklidir ve ancak %1'i 20 yaş altındadır. En yüksek görülme sıklığına 75-79 yaş grubunda (54/100,000) ulaşır. Olaya menapoz açısından bakacak olursak postmenopozal hastalarda görülen ovaryan neoplazilerin %30'u malign iken perimenopozal dönemdeki ovaryan neoplazilerde bu oran %7 dir(3). Over kanseri; gelişmiş, endüstriyel ülkelerde daha sık görülürken, ailelerinde over kanseri olanlar en yüksek riskli grubu oluşturur. Over kanserinin en önemli risk faktörü ailede over kanseri olma durumu olup, bu risk eğer birden fazla over kanserli akraba varsa daha da artmaktadır(15).

2.1.1. Kalıtsal Over Kanseri

Otozomal dominant olarak kalıtım gösteren fakat penetransı değişken olan heterojen bir gruptur, günümüzde en az iki alt grup olarak karşımıza çıkmaktadır. Over kanserlerinin yaklaşık %10 kadarı, kansere yatkınlık veren her iki grup genlerde mutasyon taşıyan kadınlarda oluşmaktadır(16).

1. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu

2. Hereditör NonPolipozis Kolorektal Kanseri (Hereditary Nonpolyposis Colorectal cancer, HNPCC) veya diğer adı ile Lynch sendromu

2.1.1.1. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu

Kalıtsal over kanserlerinin çoğu meme/over kanseri yatkınlık geni BRCA1'deki (17q21 bölgesinde) kalıtsal mutasyonlar yüzünden oluşmaktadır. BRCA1 bir tümör baskılayıcı gen olarak gruplandırılmaktadır. Çünkü mutant bir BRCA1 taşıyan kadınlardaki meme ve over kanserlerinde hemen her zaman normal kopyasında mutasyon ve eksilmeler görülmektedir. BRCA1 ve BRCA2 proteininin günümüzde bilinen asıl işlevi DNA onarımıyla ilgili bir protein olmasıdır. Ayrıca transkripsiyonel düzenleme rolleri de vardır. Bu iki gen oldukça büyüktür ve çok sayıda tekrarlayan DNA dizileri de içermektedir. Bu diziler bu genlerin kromozomdaki kararlılığında rol oynamaktadır. Over kanserlerinde bu dizilerde kararsızlık (mikrosatellit instabilitesi) yaygındır. BRCA1'de 2000 yılına kadar yaklaşık 600 farklı mutasyon belirlenmiştir. BRCA1 mutant genini taşıyan kadınların sadece bir bölümünde over kanserlerinin gelişmesine, eksik penetransın neden olabileceği belirtilmektedir. BRCA1, meme ve overden başka prostat ve kolon kanserlerinde etkindir.

İkincil kalıtsal meme/over kanseri yatkınlık geni BRCA2'dir (13q12-13) 2000 yılına dek BRCA2'de 300 kadar farklı mutasyona rastlanmıştır. Mutant BRCA2 geninin; over, kadın ve erkeklerde meme, pankreatik kanserlerin oluşumunda rol oynarken ayrıca akciğer, larinks, prostat ve deride risk artışına neden olabileceği belirtilmektedir. Bu genin mutasyon penetrasyonu erkeklerde daha yüksektir.

BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarının tüm kodlayıcı dizide oluşabilmeleri nedeniyle, mutasyonların belirlenmesinde en güvenilir yöntem tüm genin dizilim analizinin yapılmasıdır. Bu da günümüz koşullarında oldukça pahalı bir teknik sayılır. Mutant BRCA1 ve BRCA2 gen taşıyanların ailelerinde; iki ya da daha fazla birinci ve ikinci derecede meme ve over kanserli akrabaların bulunması, 20-

40 yaşları arasında erken meme kanser başlangıcı ve 30-50 yaş arası over kanser başlangıcı, erkek meme kanserleri (yalnızca BF (Yahudi) kalıtımı gibi yaygın olarak görülebilen bazı Ashkenazi Yahudilerinin %2'den fazlasının BRCA1'de 185delAG ve BRCA2'de 6174delT mutasyonlarından birini taşıdığı tahmin edilmektedir.

Meme/over sendromunda (erken yaşlarda) meme kanseri ile birlikte ailelerde over kanseri de ortaya çıkabilmektedir. Ailesel kanser tanımı, bir ailenin birinci ve ikinci derece akrabalarında meme kanseri bulunmamasına karşın ailede meme kanserinin ortaya çıkma riskinin yükselmesi olarak açıklanabilir. Meme kanserine yatkınlıktan sorumlu BRCA1 ve BRCA2 gibi genlerdeki germ-line mutasyonları sonucu oluşan meme kanserleri ise kalıtsal meme kanseri olarak açıklanır. Kalıtsal meme kanserlerinde kuvvetli bir aile öyküsü vardır. Kansere yatkın ailelerdeki tüm kalıtsal meme kanserlerinin %45 kadarından BRCA1, %35 kadarından BRCA2 genin sorumlu olduğu belirlenmiştir. Kadın BRCA1 taşıyıcılarında over kanser riski artmaktadır.

2.1.1.2. Herediter NonPolizpozis Kolorektal Kanser Sendromu (HNPCC, Lynch 11 sendromu):

Herediter over kanserlerinin %10'undan azını oluşturur. BRCA gen mutasyonlarına göre over kanseri riski daha azdır. Erken yaşlarda görülen kolorektal, endometrial, pankreas, mide adenokanserleri yanında üreter ve renal pelvisin tranzisyonel hücreli kanserlerinde ve over kanserinde bir risk artışı sözkonusudur.

2.1.2. Sporadik Over Kanserleri

Karyotipik ve moleküler düzeyde oldukça fazla genetik hasar içerirler. Örneğin; epitelyal over kanserlerinin %60 kadarında p53 ve %15 kadarında p16 tümör baskılayıcı gen mutasyon ve delesyonları, %20-30'unda c-myc transkripsiyon faktörünün aşırı ekspresyonu, yine aynı sıklıkta HER-2/neu tirozin kinaz (erB2) çoğalması ya da aşırı ekspresyonu (meme kanserinde %30, over kanserinde %20), %10 kadarında AKT2 sitoplazmik serin/treonin kinaz gen çoğalması ve %5 ve farklı araştırmalarda daha yüksek oranlarda K-ras (G-proteini) mutasyonları görülmektedir. Ayrıca EGF, TGF-a, IGF-1, PDGF, MCSF gibi çeşitli büyüme faktörleri ya da bunlara yanıt verecek reseptörlerini oluştururlar. Buna karşın bazı çalışmalarda, TGF-b'nin büyüme inhibisyonuna genellikle dirençli olduğu görülmüştür. p53 tümör baskılayıcı gen değişiklikleri şimdiye değin over kanserlerinde en sık açıklanan genetik olaydır. Mutant p53'ün aşırı ekspresyonu özellikle hastalığın ilerlediği (III/IV) evrelerinde %40-60 sıklıkta, evre I'de ise daha az, %10-20 sıklıkta görülmektedir. Bu da p53'ün over kanseri oluşumunda geç evrede rol oynayabileceğini göstermektedir.

HER-2/neu over, akciğer ve prostat gibi epitelyal tümörlerde aşırı ekspresse edilmektedir. Ancak bu genin ürününe karşı anti-HER-2/neu monoklonal antikorları potansiyel tedavi seçeneği oluşturabilmektedir. RER+ (teplikasyon error) fenotipi mikrosatellit instabilitesiyle ilgili olup over kanserlerinde yüksek oranda rastlanan bir başka genetik düzensizlik örneğidir. Over kanserlerinde somatik mitokondrial DNA mutasyon sıklığı da yüksek bulunmuştur. Bunun over dahil pek çok kanserde genomik kararsızlığa neden olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca jinekolojik kanserlerde yüksek oranda NOS (nitrik oksit sentetaz) ekspresyonunun belirlenmesi, azot monoksit'in (NO) vasküler permeabiliteyi ve kan akışını artırarak kanser gelişimini etkileyebileceğini akla getirmektedir. Prostatin, epitelyal over kanserlerinde aşırı ekspresse olduğu belirlenen ve bir tarama ya da tümör belirteci (marker) olabileceği düşünülen bir başka faktördür(16).

2.1.3. Over kanseri etyolojisi

Over kanseri etyolojisi bilinmemektedir. Etiyolojide rol oynayan faktörler 3 grupta incelenebilir;

1. Genetik faktörler
2. Hormonal faktörler
3. Çevresel faktörler

2.1.3.1. Genetik Faktörler: Yukarıda bahsettiğimiz BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu taşıyıcıları, Lynch 11 sendromu hastaları bu grupta incelenir.

Sadece bir tane birinci derece akrabada over kanseri bulunması durumunda over kanseri riski %2-3 iken ailesinde iki tane birinci derece akrabasında over kanseri olanlarda risk %50'ye çıkmaktadır(17).

2.1.3.2. Hormonal: Reprodüktif hikaye over kanseri gelişiminde önemlidir. Normal ovulasyonu engelleyen her şey over kanseri riskini azaltır. Bu faktörlerden en fazla üzerinde durulan gebelik ve oral kontraseptiflerdir.

Hayatında bir defa gebe kalmış kadınlarda over kanseri riski %30-60 azalır. Oral kontraseptifler ise kullanım süresi uzadıkça %60'lara varan oranlarda over kanseri riskini azaltırlar(17)

2.1.3.3. Çevresel Faktörler: Over kanseri gelişmiş ülke kadınlarında daha sık görülür. Tüp ligasyonu yapılan hastalarda azalmış bir risk mevcuttur. Çevresel toksin, virus gibi bir karsinojenler araştırılmıştır. Bu sebeple over kanserine sebep olabileceği yönünde en fazla üzerinde durulan talk olmasına rağmen, karşıt görüşlerinde bulunması nedeniyle bu konuda bir fikir birliği yoktur. Diyetle yağ tüketimi arttıkça over kanseri riskinde artış bildirilmiştir. Kabakulak virusu over kanseri etyolojisinde en sık olarak suçlanan viral ajandır. Karşıt görüşler nedeniyle kabakulak virusu hakkında da bir açıklık yoktur. Asbest over kanseri gelişiminde etkili olabileceği bildirilmiş diğer bir çevresel faktördür(17).

Over kanserinin genetik, çevre ve endokrinolojik faktörlerin kompleks rol oynadığı multifaktöriyel bir zeminde geliştiği düşünülmektedir. Fathalla'nın devamlı ovulasyon teorisi düzenli ve kesintisiz adetleri olan kadınlarda gebelik ve oral kontraseptifler gibi ovulasyonun engellendiği durumlarda over kanseri riskinin azalması gözlemlenirken yola çıkar. Bu teoriye göre düzenli ovulasyon sonucu over yüzeyi epitelindeki sürekli hasar-onarım düzeni bu epitelin çevresel karsinojenlere, mutasyonlara karşı hassas olmasına neden olur. Fas-Fas ligand sistemindeki defektin apoptotik mekanizmaları bozarak proliferasyona yol açtığı düşünülmüştür(17)

Devamlı ovulasyon teorisine karşı infertil hastalarda over kanseri riskinin yüksek oluşu ve infertilite ilaçlarının over kanseri riskini arttırabileceği gözlemleri sonucunda yüksek gonadotropin seviyeleri ve yüksek androjen seviyeleri teorileri ortaya atılmış(17), ama yine de netlik kazanmamıştır.

Tüp ligasyonu ve histerektomi yapılan hastalarda over kanseri riskinin azalmasının gözlenmesi sonucu pelvik, kontaminasyon teorisi öne sürülmüş ve bu amaçla en çok talk pudrası üzerinde çalışılmıştır(17).

2.1.4. Epitelyal Over Kanserlerinde Patolojik Tipler ve Özellikleri

Epitelyal over kanserleri, over kanserlerinin %90'ını oluşturur. Overlerin yüzeyindeki epitel embriyolojik olarak çöломik epitel kalıntılarından köken alır. Endoservikal kanal, endometrium, ve fallop tüplerini döşeyen epitel de çöломik epitelden gelişir. Wolf kanalı da çöломik epitelden köken alır ve ürogenital sistemin yapısında yer alır. Bu çeşitliliğin klinikte en önemli sonucu; indiferansiye çöломik epitelden köken alan epitelyal over kanserlerinin çok çeşitli histolojik tiplerde görülmesidir(17)

2.1.4.1. Seröz Epitelyal Over Kanserleri

En sık görülen histolojik tiptir. Epitelyal over kanserlerinin %75'ini oluşturur. Tüm over tümörlerinin üçte biri, tüm over kanserlerinin ise %50'sinden fazlası seröz tiptedir. Hastaların %60'ında **bilateral** olması nedeniyle en sık bilateral olan epitelyal over kanseridir. En sık 50-60 yaşlarında görülür. Yüzey epitelinin invajinasyonlarından geliştiği düşünülmektedir. Histopatolojik olarak Psammoma cisimleri %80 sıklıkta görülür. En sık olarak grade I tümörlerde görülen Psammoma cisimleri iyi prognozu gösterir(17)

2.1.4.1.1. Borderline Seröz Over Tümörleri

Tüm ovarian seröz tümörlerin %10'unu oluşturur. Bu tümörlerde yayılım abdominal kaviteye implantlar olarak görülür. En sık ölüm nedeni bu metastazların oluşturduğu **intestinal obstrüksiyon** başta olmak üzere intraabdominal komplikasyonlardır. Abdominal kavite dışında metastaz çok nadirdir(17).

2.1.4.1.1.1. Mikropapiller kribriform patern gösteren tümörler: Özel bir büyüme şeklidir. Bu şekilde büyüme izlenen durumlarda bilateralite ve invaziv peritoneal implantlar sıktır. Daha kötü prognoza sahiptirler(17).

2.1.4.1.1.2. Mikroinvazyon: Tek sıra epitel hücrelerinin azlığı veya tümör stromasında papiller kümelerin görülmesi durumudur. Bu durum kötü prognozu göstermez(17).

Borderline seröz tümörlerin %40'ında peritoneal hastalık bulunur. Bu lezyonlar 3 tiptir;

2.1.4.1.1.3. Endosalpingiosus: En basit tip lezyonlar olup noninvazivdirler. Histolojik yapısı tubal epiteli andıran implantlar nedeniyle böyle adlandırılmıştır(17).

2.1.4.1.1.4. Noninvaziv implantlar: Peritonun alt tabakalarına inmeyen yüzeysel implantlar şeklindedirler(17).

2.1.4.1.1.5. İnvaziv implantlar: Malign görünümlü hücreler stromaya invazyon gösterirler. Kötü prognozu gösterirler(17).

2.1.4.2. Müsinöz Epitelyal Over Kanseri

Over tümörlerinin % 15'ini, over kanserlerinin ise %10'unu müsinöz tümörler oluşturur. Müsinöz kanserlerde bilateralite %8-10'dur. Yavaş ve sinsi büyümeleri nedeni ile tüm abdominal kaviteyi dolduracak şekilde çok büyük boyutlara çıkabilirler. Müsinöz over tümörlerinin %75'i benign, %10'u borderline ve %15'i invaziv tiptedir. Müsin sekresyonu yapan tümör hücreleri benzedikleri hücrelere göre **instestinal tip** ve **endoservikal tip** olarak adlandırılırlar. Bu tip over kanserlerinin tek başına histolojik olarak gastrointestinal müsinöz kanserlerden ayırımı yapılamaz. İntestinal metastazları bulunan lezyonlarda özellikle intestinal mukozanın tutulmamış olması histopatolojik tanı için önemlidir(17).

2.1.4.2.1. Borderline Müsinöz Over Tümörleri: Müsinöz tipteki borderline over tümörlerinin tanısı diğer borderline over tümörlerinden daha zordur. Borderline müsinöz tümörler %8- 10 bilateral olabilirler(17).

2.1.4.2.2. Psödomiksoma Peritonei: Abdominal kaviteye fazla miktarda müsinöz materyel salgılayan neoplastik hücrelerin ve intraabdominal implantların oluşturduğu bir durumdur. Özellikle intestinal tip hücreler ve bilateral over tutulumunda sık görülen bir durumdur. Bu hastalarda benzeri lezyonların apendikte bulunma ihtimali çok yüksek olması nedeni ile intraoperatif olarak müsinöz tip tümör tanısı konulmuş hastalarda apendektomi mutlaka yapılmalıdır. Bu hastalar sıklıkla rekürren obstrüktif intestinal problemler nedeni ile kaybedilirler. Beş yıllık yaşam %50 gibi düşük bir değerdir(17).

2.1.4.3. Endometrioid Epitelyal Over Kanseri

Endometrioid over tümörleri %25 oran ile over kanserlerinde seröz tümörlerden sonra ikinci sıradadır. Hastaların üçte birinde tümör bilateraldir. Histolojik olarak endometrial adenokarsinoma benzer hücrelerden oluşurlar. Hastaların %20'sinde endometrial kanser ile birlikte görülür. Bu birliktelik tanısallık açısından metastatik ve senkron hastalığının ayırımında büyük zorluklar yaratır(17).

2.1.4.3.1. Borderline Endometrioid tümörler: Borderline endometrioid tümörler histolojik olarak endometrial hiperplazi veya poliplere benzer kalabalık glandüler komponentler içerirler. Fibröz elemanlar belirgin ise adenofibrom adını alırlar(17).

2.1.4.3.2. Senkron Endometrioid Ovaryan Epitelyal Kanseri ve Endometrial Adenokarsinoma:

Endometrioid tip adenokanserler kadın üst genital sistemi kanserlerinde multifokal hastalığa iyi bir örnektir. Overlerinde endometrioid adenokarsinom olan hastaların endometriumlarında da benzer lezyonlar görülmesi oldukça sıktır(17).

Bu durumların ayırıcı tanısı çok önemlidir. Ayırıcı tanıda ovarian endometrioid adenokarsinomun endometrial metastazı olabileceği gibi over-endometrium endometrioid kanserinin senkron olarak bulunması da söz konusu olabilir. Senkron over-endometrium endometrioid kanserlerinde 5 yıllık sağkalım

%80'lerde iken overin endometrioid tip kanserinin endometrium metastazı sözkonusu olduğunda 5 yıllık sağkalım %40'lar seviyesinde kalır. Bu nedenle ayırıcı tanı hastanın prognozu açısından da önemlidir. Aradaki bu farkın nedeni tam olarak bilinmese de ovaryan kanserin endometrial kanser ile birlikte bulunması nedeniyle erken semptom vermesi yanında senkron tümörlerin tümör davranışlarının daha benign olduğu düşünülmektedir(17).

2.1.4.4. Şeffaf Hücreli ("Clear cell", Mesonefroid) Over Tümörleri

Tüm over kanserlerinin %10'unu oluşturur. Hastaların %40'ında bilateral over tutulumu vardır. Sıklıkla tek taraflı yerleşim gösterirler. Özellikle metastatik hastalık olanlarda daha sık olmak üzere **hiperkalsemi** ve **hiperpireksiye** neden olabilirler. Tubulokistik, papiller ve solid gibi bazı histolojik alt tipleri vardır. Şeffaf hücreler ve hobnail hücreler denilen hiperkromatik irregüler çekirdekleri olan vakuollü sitoplazmaları olan hücrelerden oluşurlar. Bu tip tümörler anneleri gebeliklerinde DES (Dietilstilbesterol) kullanmış annelerin çocuklarında vajen yerleşimli olarak görülebilirler. **Hiperkalsemi ve endometriozis ile en sık birlikte görülen tümörlerdir(17)**

2.1.4.5. Tranzisyonel Hücreli Tümörler

2.1.4.5.1. Benign tranzisyonel hücreli tümörler (Brenner tümörleri)

Tüm over tümörlerinin %2'sini oluştururlar. En sık müsinöz kistadenomlar ile birlikte tesadüfi bulunan tümörlerdir. Dens fibröz stroma içinde tranzisyonel

hücre adacıklarından (Walthard adacıkları) oluşan, gross olarak da sert solid yapısı olan tümörlerdir. Histolojik olarak tranzisyonel hücreleri andıran hücrelerden orijin alan tümörlerdir. Bunlar histolojik olarak mesanenin tranzisyonel hücrelerine benzerler. Bu özellikleri nedeniyle bu tümörlerin embriyolojik Wolf kanalı orijinli olabileceği düşünülmektedir(17)

2.1.4.5.2. Borderline Brenner Tümörleri (Prolifere olan Brenner tümörleri, intermediate tranzisyonel hücreli tümörler)

Genellikle tek taraflı, multiloküle, kistik tümörlerdir. Stromal invazyon göstermezler. Bu tip tümörlerde komplet cerrahi ile prognoz mükemmeldir(17).

2.1.4.5.3. Malign Brenner Tümörleri

Benign ve malign karakterler taşıyan tranzisyonel hücreli tümörlerdir. Eğer overlerde sınırlı ise prognoz iyidir(17).

2.1.4.5.4. Tranzisyonel Hücreli Kanser

Benign Brenner elemanları olmayan saf tranzisyonel hücreli kanserlerdir. Brenner tümörlerinden daha invaziv ve agresif olmalarına rağmen kemoterapiye verdikleri cevap açısından daha iyidir. Kemoterapiye yanıtı en iyi indifferansiye over tümörüdür(17).

2.1.4.6. Mikst Tümörler

Birden fazla histolojik tipi barındırırlar. Özellikle seröz epitelyal komponentin bulunması prognoz açısından daha kötüdür(17).

2.1.4.7. İndiferansiye Tümörler

Çok az veya hiç diferansiasyon göstermeyen bu tümörler, genelde tanı anında yayılım gösterirler. Over kanserlerinin % 14 kadarı indiferansiyedir(17).

2.1.5. Epitelyal Over Kanserlerinde Yayılım

Epitelyal over kanserleri en sık olarak peritoneal kavite içine eksfoliasyon ile yayılım gösterir. Diğer yayılım yolları lenfatik yayılım ve hematojen yayılım şeklindedir.

Epitelyal over kanserinin en sık yayılım mekanizması Eksfoliatif yani Transçöloomik yayılımdır. Batın içine "dökülen" tümör hücrelerinin periton yüzeylerine implantlar oluşturdukları düşünülmektedir. Bu mekanizmayı destekleyen önemli bir özellik over kanseri peritoneal metastazlarının en sık olarak muhtemel yerçekimi etkisi ile pelvisde bulunmasıdır. Posterior cul de sac, parakolik mesafeler ve özellikle sağ hemidiafram ve karaciğer kapsülüne over kanserinin bu şekilde metastaz yaptığı düşünülmektedir.

Lenfatik yayılım sıklığı nedeni ile over kanserinin doğru olarak evrelemesi için pelvik ve paraaortik lenfatik diseksiyon çok önemlidir.

Hematojen yayılım epitelyal over kanserlerinin en seyrek yayılım şeklidir. Genelde geç dönemde ve uzun süreli çeşitli tedaviler verilerek izlenen hastalarda ortaya çıkar(17).

2.1.6. Tanı

2.1.6.1. Klinik: Over kanseri hastalarının 2/3'ünün tanısı ancak evre III ve IV'de mümkün olabilmektedir(3). Bu geç tanıdaki en önemli faktör geç dönemlere kadar hastaların nonspesifik bazı şikayetler dışında asemptomatik olmasıdır. En sık şikayetler hazımsızlık, karın şişliği, bulantı, erken doyma gibi gastrointestinal sistem şikayetleridir. Hastaların ayrıntılı olarak hikayeleri alındığında bazı nonspesifik şikayetlerin oldukça uzun süredir olduğu öğrenilebilir. Bu erken şikayetlerin en önemli özellikleri bizi over kanserine yönlendirebilecek tarzda spesifik şikayetler olmamasıdır(17).

Bu şikayetler ile gelen hastalara yapılan tetkiklerde ovaryan kökenli olması muhtemel pelvik kitle saptanır. Premenopozal hastalarda kitlelerin %95'i benign karakterde olup çeşitli tetkiklerle tanı konmaya çalışılarak 6-8 cm'den küçük kitleler izlenebilirken, postmenopozal hastalarda ise eksploratif cerrahi uygulanabilir. Pelvis içinde adneksial bir kitle batin muayenesi ile palpe edilebilir olup hasta için gastrointestinal şikayetler başta olmak üzere şikayetlere neden olması yaklaşık 15 santimetrelik bir boyuta ulaştığında olur. Bazen over tümörlerinde asite bağlı olarak tümör büyük boyutlara ulaşmadan da karın şişliği gibi şikayetler meydana gelebilir(17).

Pelvik kitlenin malignite bulguları: Fizik muayenede bilateral olması, solid ve/veya semisolid karakterde olması, rektovajinal muayenede nodularite saptanması, düzensiz konturlarının olması, beraberinde asit bulunması, asitin hemorajik karakterde oluşu, üst abdomeni de içine alan kitle saptanması, pelvis içine fiksasyon göstermesidir(17)

İntraabdominal kitle ve asit bulunan hastalarda tanıda diagnostik parasetez tehlikeli ve gereksiz bir yöntemdir. Çünkü negatif sonuç görülebilmesi halinde yine de laparotomi gerekli olabilir ve iğne yeri metastazı meydana gelebilir. Asit ve pelvik kitle ayırıcı tanısında sıklıkla düşünülmesi gereken klinik durumlar; meme kanseri, gastrointestinal sistem maligniteleri, lenfoma, tüberküloz peritonit olabilir(18).

2.1.6.2. Laboratuvar ve Görüntüleme: Serum CA-125 seviyeleri herhangi bir sebepten dolayı saptanan over kitlelerinde tanıyı desteklemek amacıyla istenebilir. Özellikle postmenopozal hastalarda anlamlı olsa da, erken evre epitelyal over kanserlerinde ve müsinöz histolojiye sahip kanserlerde negatif veya düşük olarak saptanabilir. Asemptomatik pelvik kitle saptanan postmenopozal hastalarda CA-125'in 65 U/mL üzerinde saptanması over kanseri tanısını %97 sensitivite ve %78 spesifisite ile koydurur(17).

Ultrasonografi ovaryan kitle tanısında en sık kullanılan yöntemdir. Doppler ve transvaginal ultrasonografinin klinisyenler için önemi belirgindir. Genellikle cerrahi öncesi ek başka bir tetkik istemeye gerek yoktur. Eğer gaytada gizli kan saptanırsa ise baryumlu kolon grafisi veya kolonoskopi yapılabilir. Karaciğer

metastazlarından şüphelenilen hastalarda ultrasonografi tercih edilen tanı yöntemi olmalıdır(17).

Hereditör over kanseri riski olan hastaların teşhisi için en önemli unsur ayrıntılı bir anamnezdır. Birinci derece yakın akrabalarda over kanseri bulunması, ailede meme kanseri olan akrabalar bulunması gibi noktalara dikkat edilmelidir. Eğer ailede bu kanserler 50 yaşından önce görülüyorsa ise risk daha da artmaktadır. Diğer önemli nokta bu gen mutasyonlarının kalıtımının otozomal dominant olması nedeniyle hastanın mutasyonu anne ve baba tarafından alma olasılığının eşitliğidir. Anamnezde baba tarafının sorgulanmaması çok sık yapılan bir hatadır. Ailesinde meme veya over kanseri bulunan hastaların BRCA mutasyonu taşıma riski yüksektir. Bu hastalar BRCA mutasyonu taşıyorlarsa riskleri normal popülasyondan farklı değildir(17).

2.1.7. Evreleme

Over kanseri evrelemesinde kullanılan evreleme sistemleri FIGO (International Federation of Obstetrics and Gynecology) evrelemesi ve AJCC'nin (American Joint Committee on Cancer) TNM evrelemesidir. Klinikte en sık kullanılan FIGO evreleme sistemidir. Her ikisi de cerrahi evreleme sistemleridir. Over kanseri hastalarından %70'i ileri evreleme teşhis edilir(3).

Evre I Over Kanseri:Over(ler)de sınırlı tümördür;

Evre IA; Tek taraflı over tutulumu vardır. Yüzeyde tümör olmayıp kapsül intakttır. Asit yoktur.

Evre IB; Her iki overde tutulum söz konusudur. Yüzeyde tümör olmayıp kapsül intakttır. Asit yoktur.

Evre IC; Tümör evre IA veya IB gibi olup aşağıdaki durum(lar) söz konusudur.

- Over(ler)in yüzeyinde tümör vardır. Kapsül ruptüre olmuştur.
- Asit vardır.

Evre II Over Kanseri: Pelvik yayılımı olan over tümörleridir. Tümör bir veya her iki overdedir.

Evre IIA; Uterus ve/veya tüplere metastaz ve/veya invazyon söz konusudur.

Evre IIB; Uterus ve tüpler dışındaki pelvik yapılara invazyon söz konusudur.

Evre IIC; Evre IIA veya IIB özelliklere sahip tümörde aşağıdaki özellik(ler) söz konusu ise;

- Kapsül ruptüre olmuştur
- Over(ler)in yüzeylerinde tümör vardır.
- Asit içeriğinde veya peritoneal yıkama sitolojisinde malign hücreler saptanmıştır

Evre III Over Kanseri: Pelvis dışında implantları olan ve/veya retro-peritoneal ve/veya inguinal lenf nodu pozitifliği olan hastalardır.

Evre IIIA; Tümör gross olarak gerçek pelvis içinde, lenf nodu negatif fakat mikroskopik olarak gösterilmiş ekstrapelvik yayılım vardır.

Evre IIB; Lenf nodu negatif, ekstrapelvik abdominal bölgede hiçbiri 2 cm'yi geçmeyen biyopsi ile doğrulanmış implantlar bulunan hastalardır.

Evre IIC; 2 cm üzeri abdominal implantlar ve/veya lenf nodu pozitif olan hastalardır.

Evre IV Over Kanseri:Parankimal karaciğer metastazı olan veya sitoloji ile doğrulanmış pozitif plevral effüzyonu olan hastalar evre IV olarak kabul edilirler(17).

2.1.8. Tedavi

2.1.8.1. Cerrahi tedavi

Over kanseri primer tedavisi cerrahidir. Over kanserinde uygulanan cerrahinin amaçları;

1. Tanıyı doğrulamak: Over kanserinin nihai tanısı eksploratif laparotomi gerektirir.
2. Tümör yaygınlığının saptanması: Over kanserinin tedavi kararında ve hastanın prognozunun belirlenmesinde doğru evreleme gereklidir.
3. Tedavi: Over kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Cerrahide temel prensip geride en az miktarda tümör kalacak şekilde tüm tümör odaklarının çıkarılması (sitoredüksiyon) esasına dayanır.

Over kanseri primer tedavisi cerrahidir. Cerrahide temel prensip sitoredüksiyondur. Sitoredüktif cerrahi tümör kitlesinin mümkün olduğu kadar

azaltılmasına yönelik bir cerrahi olup amaç optimal debulking'dir. Optimal debulking, cerrahi sonrasında geride 1-2 cm'den daha büyük tümör kalmayacak şekilde yapılan cerrahi olarak özetlenebilir (Günümüzde eğilim 1 cm altını optimal cerrahi sınırı olarak alma şeklindedir). Preoperatif CA-125 seviyeleri optimal sitoredüksiyonu predikte edebilir, preoperatif CA-125 seviyesi 500 U/ml altında olan hastalarda optimal sitoredüksiyon oranı %73 iken, 500 U/ml üzerinde olan hastalarda %22'dir(17).

2.1.8.2. Kemoterapi

Over kanseri kemoterapisinde en sık kullanılan ilaçlar;

Sisplatin: Günümüzde bir kontrendikasyon olmadığı sürece sisplatin halen over kanserinin ilk tercih edilecek kemoterapötik ajandır.

Karboplatin: Renal toksisitesinin daha az olması nedeni ile renal rezervleri düşük olan yaşlı hastalarda tercih edilebilir.

Paklitaksel: Paklitaksel faz II çalışmalarda sisplatine rezistan hastalarda etkili bulunduktan sonra sisplatin ile tam doz olarak kombine edilebildiği saptanmış ve günümüzde sisplatin ile kombine olarak en sık kullanılan kemoterapötik ajan olmuştur.

Topotekan: Platine refrakter over kanseri tedavisinde kullanılabilen ikinci tercih kemoterapötik ilaçlardandır. Sadece intravenöz olarak kullanılır

Gemsitabin: Primidin antimetaboliti olan bu kemoterapötik rezistan over kanseri hastalarında kullanılan ikinci tercih ilaçlardandır

2.1.8.2.1. Adjuvan Tedavi

Epitelyal over kanserlerinde kemoterapi uygulamaları;

1. Kemoterapi protokolleri
2. Radyoterapi protokolleri
 - a. İntraperitoneal
 - b. Tüm abdomen ışınlanması
3. İkinci sıra kemoterapi protokolleri şeklinde uygulanır(17).

2.1.8.2.2. İkinci tercih kemoterapötikler

İkinci tercih ilaçlar hastalık rekürensisi veya progresyonu sonrasında kullanılan ilaçlardır. Bunlara verilen klinik yanıt %15-35 arasında değişmektedir. Tek başlarına aktif olan ikinci tercih ilaçlar; Sisplatin, karboplatin, paklitaksel, docetoksel, topotekan, gemsitabin, etoposid, doksorubisin, navelbin, ifosfamid, 5-florourasil ve heksametilmelamindir(17).

2.1.8.3. Hormonal tedavi

Epitelyal over kanserlerinde estrogen ve androjen reseptörleri sıklıkla bulunmakla birlikte hormonal tedaviye verdikleri yanıt %10-20 ile sınırlıdır ve cevap hemen her zaman parsiyeldir. İleri evre hastalarda progesterin tedavisi ve anti-estrogen (tamoksifen) tedavisi kemoterapi ile kombine olarak kullanılabilir.

Tamoksifen: Tek başına tamoksifen ile kemoterapiye rezistan reküren over kanseri tedavisinde %11 cevap alınır. Bu konuda hiç bir randomize çalışma henüz bulunmamaktadır.

Löprolid asetat: Tedaviye refrakter over kanserinde %17 parsiyel cevap bildirilmiştir.

Progesteron

Aromataz İnhibitörleri

2.1.9. Second Look Laparotomi (SLL)

SLL kemoterapi tamamlandıktan sonra rezidüel aktif hastalık ile ilgili hiçbir klinik ve laboratuvar pozitifliği olmayan, hastalara yapılan laparotomi işlemidir. Bu tanım esas olarak alındığında tüm over kanseri hastalarının yarısı bu işleme uygun bulunur. İşlem olarak batın eksplorasyonu evreleme cerrahisi ile aynı prensiplere dayanır ve batın içinden multipl biyopsiler alınır. En az 20-30 biyopsi alınmalıdır. SLL'nin sağ kalım açısından avantaj sağlamadığı gösterilmiş olmasına rağmen "secondline" tedavi opsiyonları ile sekonder sitoredüksiyon imkanları olan merkezlerde yapılması önerilmektedir(17).

2.1.10. Sekonder Sitoredüksiyon

SLL işlemi esnasında gross tümör bulunan hastaların %30'unda sadece mikroskopik rezidü tümör kalacak şekilde, %30'unda ise optimal sitoreksiyon mümkün olabilmektedir. Bu şekilde sekonder sitoredüksiyon yapılan hastalarda

sağ kalım avantajı olduğu düşünülmele birlikte bu avantajın sebebinin "iyi" doğası nedeniyle kolay sitoredüksiyon yapılan tümörler olabileceği düşünölmektedir(17).

2.1.11. İnterval Debulking

Evre Iİb'den IV'e kadar olan ileri over kanseri hastalarında 1 cm'den büyük tümör kalan hastalarda 3 siklus Cisplatin + Siklofosfamid sonrası yapılan cerrahi sonrası stabil veya ilerleyici hastalağı olanlarda yapılan sitoredüktif cerrahinin (interval debulking) belirgin bir sağkalım avantajı sağladığı randomize prospektif bir çalışma ile gösterilmiştir. Bu yöntem tecrübeli jinekolog onkologların bulunduğı merkezlerde önerilmektedir(17).

2.1.12. Reküren Over Kanseri

Yapılan primer sitoredüktif cerrahi ve ardından uygulanan primer adjuvan kemoterapiye alınan yanıt %60-80 arasında olmasına rağmen hastalarda median rekürens oluşma süresi 18-24 ay gibi kısa bir süredir. Rekürens sonrası hastalarda uygulanacak tedaviler konusunda tam bir fikir birliğı söz konusu değildir. Rekürens meydana gelen hastalar primer adjuvan kemoterapiye verdikleri yanıtı göre iki grupta incelenmektedirler;

1. Suboptimal cevap; Bu hastalar cerrahi sonrası verilen platin tabanlı kemoterapiye rağmen progresyon göstermiş (progresif hastalık) veya stabil seyrederek gerileme olmamış hastalardır.

2. Rekürren hastalık; Adjuvan tedavi sonrası 1 yıl ve üzerinde hastalısız bir süre geçmiş hastalar.

Rekürrens ortaya çıktığı zaman bütün hastaların ortak yönü kötü prognozdur. Bu iki farklı rekürrens grubunda farklı tedaviler ile alınabilecek farklı sonuçları ortaya koyan randomize bir klinik çalışma olamamasına rağmen yapılan yeni çalışmalarda özellikle en son tedavi üzerinden 1 yıl veya üzerinde hastalısız dönem geçmiş hastaların sekonder cerrahi ve/veya kemoterapi rejimlerinden fayda görebileceğini göstermiştir(17).

2.1.13. Salvage Kemoterapi protokolleri

1. İfosfamid

Platin rezistan hastalarda % 13-20 arasında cevap elde edilmektedir.

2. Hexametilmelamin

Oral heksametilmelamin kullanımında % 12-14 arasında cevap bildirilmiştir.

3. Tamoxifen

Özellikle sitoplazmik estrojen reseptörü pozitif olan hastalarda %20 cevap bildirilmiştir.

4. 5-FU + Lökovorin

5. Etoposid

Oral düşük doz kullanılarak hem kullanım kolaylığı açısından hem de toksisitesinin azlığı nedeniyle klinik sık kullanılan bir tedavidir. %6-20 arasında cevap bildirilmiştir.

6 Gemcitabin

Sitozin arabinozid benzeri primidin analogudur. 1,8,15 ve 28 günlük sikluslarla kullanımı tariflenmiştir. Platin rezistan hastalarda %13-16 arasında cevaplar bildirilmiştir.

7 Topotekan

Platine rezistan hastalarda kullanımında %20 civarında objektif sonuçlar alınan bir topoizomeraz inhibitörüdür.

2.1.14. Korunma

Profilaktik ooferektomi dahil olmak üzere over kanserinden mutlak bir korunma yolu yoktur. Overleri alınmış hastalarda peritoneal yüzeyleyir karsinomu gelişebileceği unutulmamalıdır. Ooferektomi premenopozal hastalarda rutin kanserden koruma amaçlı olarak rutin olarak yapılmamalı, hasta ile birlikte karar verilerek bireyselleştirilmelidir.

Oral kontraseptifler'in kullanım süresi ile doğru orantılı olarak over kanserini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir 5 yıl ve üzerinde oral kontraseptif kullanımı ile over kanseri riskinde %50 azalma beklenir. Bu etki nedeniyle özellikle ailesinde over kanseri olan olgular ile herediter over kanseri sendromları saptanmış ailelerde bu ilaçların preventif kullanımı gündemdedir(17).

2.1.15. Tarama

En geçerli tarama yöntemleri pelvik muayene, ultrasonografi ve serum CA-125 seviyeleri ve bunların çeşitli kombinasyonlarıdır.

CA 125 monoklonal antikorlara karşı üretilen bir yüzey antijeni olup glikoprotein yapıdadır. CA-125 epitelyal over kanserlerinde kullanılan bir tümör belirteçidir. Tüm epitelyal over kanserlerinin %80'inde yüksek olarak saptanır. Bununla birlikte erken evre over kanserlerinde hastaların ancak %45'inde pozitif olabileceği unutulmamalıdır. Serum CA-125 değeri genelde tek başına değil sıklıkla ultrasonografi ve/veya pelvik muayene ile birlikte kullanılır. CA-125'in en sık kullanılan üst sınırı 35 U/mL olup bu seviyede spesifitesi %97.6 olarak bildirilmiştir.

CA 125'in tarama amacı kullanılmasında diğer bir problem kullanılması gereken üst sınırın yaşlara göre değişebilmesidir. Normal popülasyonda CA-125 yüksekliği %1-5 oranında görülür. Bu nedenle eğer tek başına tarama testi olarak kullanılırsa çok sayıda hastada gereksiz girişim söz konusu olabilir. Bu durumun bir diğer nedeni serum CA-125'ini yükselten bir çok benign hadiselerin bulunmasıdır.

Yine de preoperatif olarak veya ovaryan kökenli olması muhtemel kitlelerde kullanıldıklarında bu test klinik olarak işe yararmaktadır. Diğer bir önemli kullanımı ise preoperatif olarak yüksek bulunmuş ve cerrahi tedavisi yapılmış hastalarda normalin 2 katına yükselmesi ile radyolojik ve klinik olarak

saptanabilir duruma gelmesinden çok önce rekürrensi %98 spesifisiteyle belirleyebilmesidir(17).

2.1.16. Takip

Epitelyal over kanseri hastalarında tedavi sonrası sık klinik izlemin sağ kalım ve hayat kalitesi üzerine etkisi yoktur

- Hastanın tedaviye verdiği cevabı belirlemek,
- Uygulanan tedavi modalitelerinin (cerrahi, kemoterapi vs) yan etkilerinin erken tanı ve tedavisi,
- Persistan ve reküren hastalığın erken tanısı,
- Hastalık, tedavi ve tedavi sonuçları için veri toplamak için takip yapılır

Hastanın her kontrolünde yapılacak laboratuvar işlemleri için tam bir fikir birliği olmamasına rağmen standart olarak genel bir fizik muayene, pelvik muayene önerilmektedir. Rutin yıllık pap smear ise opsiyoneldir. Tümör belirteçleri ise uygulanan protokoller veya araştırma protokollerine dahil edilebilir.

Over kanseri takibinde CA-125 özellikle tedavi öncesi serum CA-125 serum seviyesi yüksek olanlarda faydalıdır. Negatif CA125 seviyesi rezidüel hastalık olmadığını göstermez. Preoperatif olarak yüksek olan hastalarda normalin 2 katına

çıkması durumunda rekürensi radyolojik ve klinik olarak saptanamamasına rağmen %98 spesifisite ile gösterir(17)

2.1.16.1. BRCA gen mutasyonu taşıyıcılarında takip

Her tip kadar BRCA mutasyonu taşıyıcılarında en sık görülen kanser olan meme kanserinin aksine over kanseri riski tanısı kolay değildir. Bu hastalarda takipte kullanılabilecek yöntemler;

2.1.16.1.1. Yakın takip; Özellikle CA-125 ve USG ile takip düşük sensitiviteye sahip olsa da çocuk sahibi olan ve yeniden doğurmak istemeyen 35 yaş altındaki hastaların takibinde en sık kullanılan yöntemdir.

2.1.16.1.2. Kemoproflaksi; BRCA mutasyonu taşıyıcılarında da normal popülasyonda olduğu gibi oral kontraseptif kullanımı ile birlikte over kanseri riskinde bir azalma olur. Fakat bu hastalarda az da olsa artmış meme kanseri riskini beraberinde getirdiği için bu yöntemin kullanımı konusunda henüz bir fikir birliği yoktur. Hereditör meme over kanseri sendromu hastalarında artmış meme kanseri riskini azaltmak için selektif estrogen reseptör modulatorlerinin (SERM), artmış over kanseri riski içinse oral kontraseptiflerin kullanımı araştırılmaktadır.

2.1.16.1.3. Cerrahi; BRCA mutasyonu taşıyıcılarında çok yüksek olan over kanseri riski nedeni ile profilaktik ooferektomi özellikle doğurmuş ve artık çocuk istemeyen 35 yaş üzerindeki kadınlarda önerilebilmektedir. BRCA mutasyonu taşıyıcılarında over kanseri gelişimi en sık olarak 45 yaşından sonra görülür. Bu hastaların bilateral overlerinin çıkarılmasının ardından dahi peritoneal yüzeylerinin kanseri açısından yüksek risk taşımaları nedeni ile profilaktik ooferektomi

uygulamasý önemli tartiřma konularından biridir. Bu nedenle hastaların ooferektomi sonrasında da yakın takibi önemlidir(17).

2.2. KONAK ve TÜMÖR ARASINDAKİ İMMÜNOLOJİK ETKİLEŞİM

Kanser tek hücreden kaynaklanan ve mutasyona uğrayan hücrenin çeşitli değişimleri takiben tümör kitlesi oluşturduğu klonal bir hastalıktır. Hücre birçok genetik değişime uğrar ve genetik olarak sabit değildir. Bu genetik yapı ile immun cevaptan kurtulur. İmmun cevabın oluşabilmesi için immun sistem öncelikle antijenleri tanımalıdır. İki türlü tümör antijeni tanımlanmaktadır. Bunlar tümöre spesifik transplantasyon antijenleri ve tümörle ilişkili transplantasyon antijenleridir. İnsanlarda görülen tümörlerde istisnalar dışında tümör spesifik antijen gösterilememiş, daha çok tümörle ilişkili antijen bulunmuştur. Tümör spesifik antijenlerin bulunması tümör immunolojisi için ümit verici olacaktır. Tümörle ilişkili antijenler, günümüzde tanı ve takip için kullanılmaktadır. Tümörle ilişkili antijenlerin çok sayıda olabileceği, olgudan olguya değişebileceği hatta aynı olgunun hücreleri ve metastaz bölgesindeki tümör hücrelerinde farklı olabileceği bildirilmektedir(19).

CA-125 overin epitelyal tümörlerinin takibinde en sık kullanılan ve ilk tespit edilen tümör belirleyici antijendir ve CA125 murine monoklonal G1 immunglobulinleri OC125 ile tanımlanmıştır. Plevra, perikard, periton, fallop tüpleri, endometrium ve endoserviks gibi tüm çölemik epitel kökenli dokularda ilişkilidir. Trakeobronşial epitelde ve bezlerde, amnion, amniotik sıvı, süt, servikal mukus ve seminal sıvıda da saptanmıştır. Embriyo ve normal over dokusunda bulunmaz. Non müsinöz epitelyal over tümörlerinin %80'inde bulunur ve, endometrium, fallop tüpleri, endoserviks, pankreas, kolon, meme ve akciğer kökenli karsinomlarda da saptanabilmektedir(19).

CA19-9 over kanseri hastalarının serumlarında %25 oranında bulunan bir monoklonal bir antikordur(19).

Onkofetal antijenler fetal ve malign dokularda bulunur. Tümör ilişkili antijenlerden daha sık ortaya çıkarlar. Normalde fetüste bulunan ve doğumdan sonra baskılanan bu antijenler, malign transformasyon sonrası yeniden ortaya çıkar. İmmunoterapi açısından sorun onkofetal antijenlerin az da olsa normal erişkin dokularında bulunmasıdır. Jinekolojik malignitelerle ilgili en iyi bilinen onko-fetal antijenler alfa-fetoprotein ve karsinoembriyojenik antijendir; hastalığa spesifik olmayıp daha çok tümör belirteci olarak kullanılırlar. AFP varlığı endodermal sinus tümörünü düşündürürken, bu hastalığın takibinde yükselmesi tümörün rekürrensini gösterir(19).

2.2.1. HÜCRESEL ve HUMORAL İMMUNİTE

Lenfositler immun yanıtın primer düzenleyicisidirler. Önceden karşılaştığı antijenlere karşı immunolojik belleği olan tek hücre tipidir. Fenotipik ve fonksiyonel karakteristiklerine göre lenfositler T hücresi ve B hücresi olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. T ve B lenfositleri içeren tüm kan hücreleri, kemik iliğindeki plüripotent kök hücrelerinden gelişirler. T lenfositler timus etkisi ile farklılaşırlar. Memelilerde bu farklılaşmanın kemik iliğinde gerçekleştiği düşünülmektedir(19)

2.2.1.1. Humoral İmmunite

Antikorlar aracılığı ile sağlanan immunitedir. İnsanda antikor sentezleyebilen tek hücre B lenfositleridir. B lenfositler hemotopoetik kök hücre kökenlidir. B hücreleri kemik iliğinde yapılırlar. İmmatür B hücreleri ilk trimestrin sonuna doğru matür B hücrelerine dönüşmeye başlar. Gebelik ilerledikçe kök hücreleri karaciğerden kemik iliğine kayar. Dalak, lenf nodları, tonsiller, apendiks ve peyer plaklarında yerleşmiş olan B hücreleri antikorları salgılar.

Antijen vücuda girip B hücreleri ile karşılaştığında antijene anahtar- kilit gibi uyumlu antikor veya immunoglobulin olarak adlandırılan madde salgılanır. Plasma hücreleri B hücre farklılaşmasının son basamağıdır ve büyük miktarlarda immunoglobulin sentezleme kapasitesine sahiptir(19).

B hücreleri tarafından sentezlenebilen beş sınıf immunoglobülin mevcuttur. Temel immunoglobulin yapısı hafif ve ağır polipeptid zincirlerini içerir. Ağır zincirler (mü, gama, alfa, delta, epsilon) her immunoglobulin sınıfının kendisine özgüdür; ancak hafif zincirler (kappa ve lambda) tüm tiplerde bulunabilir. Ancak tek bir immunoglobulinde kappa veya lambda hafif zincirinden sadece birisi bulunur. Immunoglobulinler ağır zincirindeki "sabit" bölgelerdeki farklılıklara bağlı olarak alt gruplara (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2) ayrılırlar(19).

B hücresi olgunlaştıkça ağır ve hafif zincirlerdeki değişken ve sabit immunoglobulin bölgelerini kodlayan genler tekrar düzenlenir ve her bir B hücresi spesifik bir immunoglobulini üretebilecek hale gelir. Böylece 100.000'den fazla spesifik antikorun sentezlenebileceği tahmin edilmektedir. Yardımcı T hücrelerinin de katkısıyla antijenik uyarıya karşı yapılan ilk antikor IgMdir. IgG daha sonra meydana gelir. Tümör antijenleri antikorlar aracılığı ile tespit edilebilir(19)

Humoral cevabın varlığı konakta tümör direncini göstermez. Antikorlar kompleman sistemi aktivasyonu ile tümör hücresinde lizis meydana getirir. Solid tümörlerde hücre ölümü bu yolla gerçekleşmez. Tümöral antijen yeterli humoral immun yanıtı oluşturduğunda antijen antikor kompleksi oluşur ve buna komplemanların aktivasyonu da eklenir ve fagositoz kolaylaşır. Tümör hücresine yapışan antikorlar hücre bağlanma özelliklerini ve damar duvarı adezyonlarını azaltarak özellikle kan kökenli metastazı etkileyebilir. Kompleman sisteminin antikor bağımlı ya da bağımsız yolla aktivasyonu ile kompleman fiksasyonuna neden olması, fagositoz kapasitesini ve hücrel sitotoksititeyi artırır. Kompleman aktivasyonu inflamatuvar cevabıda artırarak antitümöral immun yanıtın oluşmasına yardımcı olur. Komplemanlar konak hücredeki çoğu antijenleri

bulunduran tümör hücreleri ile kendi hücreleri arasında iyi ayırım yapamaz. Tümör hücreleri kompleman sistemini inhübe eden maddeler salgılar ve bu nedenle tümör hücresi immun sistemden kaçır. Bu durum İmmunoterapi açısından önemlidir(19).

İmmünyetersizlik olan sendromlarda malignite riski artmaktadır. Gebelik, yaşlanma, yaygın travma, radyasyon, ilaç, ciddi sistemik hastalık gibi bazı durumlarda immünite baskılanır. Bu baskılanmadan daha çok hücresele immünite etkilenir. B hücrelerinin tümör immünitesindeki yeri tam açıklanamamıştır. Humoral bağışıklık tümöre resistans sağlar (19)

2.2.1.2. Hücresele immünite

2.2.1.2.1. T lenfositler

Yabancı hücreleri tanır ve immun reaksiyonları regüle ederler. Dolaşımdaki total lenfositlerin %80-90'ını oluştururlar T hücreleri diğer T hücrelerinin, makrofajların, B hücrelerin, nötrofillerin, eozinofillerin ve bazofillerinde aktivitelerini düzenlerler(19).

Lenfositler timusda " hücre membranlarını ayırt edici özgül fonksiyonlar " kazanırlar. Bu hücre yüzey belirleyicilerine göre de çeşitli gruplara ayrılırlar. T hücreleri karakteristik hücre yüzeyi fenotipi sergilerler ve hücresele immüniteyi organize ederler. Hücre yüzey antijenlerini tanıyan geniş sayıdaki monoklonal antikolar farklı fonksiyonel aktiviteleri olan T hücre alt gruplarının tanımlanmasını sağlamıştır. Yabancı antijenleri tanımak için gerekli T hücre reseptörleri, CD3 hücre yüzey determinantı ile ilişkili bir moleküldür (T_H). T hücrelerinin spesifik antijenle karşılaştığında poliferasyon gösterme, çözünebilen mediatör salınımı, B hücrelerinin, makrofajların ve T hücrelerinin düzenlenmesi gibi görevleri mevcuttur(19).

T lenfositleri timusdan ayrıldıktan sonra dolaşımında bulunurlar. Ayrıca dalak ve lenf nodları gibi lenfoid dokulara yerleşirler. T lenfositler yabancı hücelere karşı ya direk olarak ya da salgıladıkları faktörler ile immün cevabı sağlarlar. T lenfositler B hücrelerinde olduğu gibi antijenle karşılaşınca çoğalır ve hafıza hücrelerine dönüşür. T hücrelerin en önemli fonksiyonları **sitokin** denen nonimmunkompetan maddeleri salgılamak ve antijen içeren hücreyi öldürmektir. T hücreleri timusda, yardımcı/indükleyici hücreler (CD4) ve sitotoksik/baskılayıcı hücreler (CD8) olarak iki fenotipik alt gruba ayrılabilir. Bunlar timusta olgunlaşma sırasında kazanılırlar. CD4 alt grubu, B hücrelerinde immunglobulin sentezinin başlatılmasına yardım eden ve makrofajlarla diğer T hücreleri arasındaki etkileşimi sağlayan T hücreleri içerirler. CD8 molekülü sitotoksik T hücrelerinde bulunur ve antijen taşıyan hedef hücelere bağlanarak onları öldürebilirler. Sitotoksik T hücreleri perforin, serinesteraz, interferon, TNF alfa, granzyme B, sitokin salgılayarak, antijen taşıyan hücreyi öldürür. Sitotoksik T hücreleri, antikorlarla saptanan antijenleri yok eder. T lenfositleri öncelikle hücre yüzeyindeki MHC I ve II antijenleri gibi hücresel antijenleri tanırlar ve aktive olurlar. Aktive lenfositler çok sayıda sitokin salgılar. Tümör hücreleri MHC-I antijenlerini genellikle bulundurmalarına rağmen MHC-II antijenlerini nadiren taşırlar. MHC-I üzerindeki antijenleri tanıyan sitotoksik T hücreleri tümör immünolojisinde önemli yer tutarlar. CD8 molekülü baskılayıcı T hücrelerinde bulunur ve diğer T hücreleri ve B hücrelerinin aktivitelerini baskılar. Salgıladıkları faktörlerle immün cevabı azaltırlar(19).

Yardımcı T hücreleri (CD4) popülasyonun %30'unu oluşturur ve immün cevabın düzenlenmesinde çok önemli rollere sahiptir. Salgıladıkları farklı çözünebilen maddelere göre iki fonksiyonel alt gruba ayrılırlar. TH1 yardımcı/indükleyici T hücre alt grubu İnterlökin-2 (IL-2) ve gama-interferon (IF) salgılar ve gecikmiş tipteki hipersensitivite reaksiyonuna aracılık eder. TH2 yardımcı/indükleyici T hücre alt grubu İnterlökin-4 (IL-4) ve İnterlökin-5 (IL-5) üreterek immunglobulin sentezlenmesini kolaylaştırır(19).

2.2.1.2.2. Monositler-makrofajlar

Monolükleer hücrelerin monosit-makrofaj serileri immun yanıtın düzenlenmesinde rol oynarlar. Kan monositleri ve doku makrofajları MHC-II antijenlerini kompleman reseptörlerini ve Fc reseptörlerini üretirler. Makrofajlar fagositoz, pinositoz, reseptör-aracılı endositoz ile antijenleri alırlar. Uygun antijen-spesifik T hücreleri antijen reseptörleri aracılığıyla MHC-II ve antijen kompleksini tanıma kapasitesine sahiptir. İlgisiz antijenlerin MHC antijenleri yardımıyla uygun şekilde tanınması MHC sınırlaması olarak adlandırılır. Yardımcı/İndükleyici T hücreleri antijenleri MHC-II aracılığı ile tanırlar. Sitotoksik T hücreleri ise antijeni tanımak ve bu antijeni taşıyan hücreleri öldürmek için MHC-I'e ihtiyaç duyarlar. Antijen sunma fonksiyonuna ek olarak makrofajlar mikroorganizmaları öldürme ve fagositoz yeteneğine sahiptirler. Makrofajlar mediyatörlerle ve enfeksiyöz ajanlar ve bunların ürünleriyle karşılaştıktan sonra farklılaşırlar. Pek çok ajan antijenik etki ile lenfositlerden lenfokin salgılanmasına neden olur. Lenfokinler "migrasyonu inhibe eden faktörler" ile makrofajların göçünü engeller. Ayrıca makrofaj aktive edici faktörler ile makrofajlar morfolojik olarak değişir ve tümörsidal aktivitede önemli olan sitolitik proteazların salgılayarak, öldürme kapasitelerinde artış meydana gelir(19).

Dentritik hücreler proteinleri yakalar, enzimleri sindirmek ve oluşan peptitleri MHC antijenlerine bağlı olarak hücre yüzeyine sunmak üzere adapte olmuşlardır. Bu MHC-peptit kompleksi oluşumu T hücre aktivasyonu için şarttır. Dentritik hücreler T aktivasyonu için gerekli CD80 ve CD86 gibi kostimülatör molekülleri yüksek seviyelerde ekspresse ederler. Tümör içine dentritik hücre invazyonu antitümör sitokilerin salgılanmasını uyarır ve prognoz daha iyidir(19).

Dentritik hücreler derinin peridermal tabakasında, solunum sisteminde, gastrointestinal sistemde ve çeşitli solid organların interstisiyel tabakasında bulunur ve istila eden yabancı maddeleri yakalayıp immun hücrelere sunarlar. Dentritik hücreler periferel kandan sitokinler yardımıyla izole edilirler(19).

2.2.1.2.3. Sitokinler

Nonenzimatik olarak hücrel fonksiyonu regüle eden lenforetiküler hücreler tarafından üretilen büyük bir grup peptidi tanımlanmaktadır ve immun yanıt sırasında hücrel iletişimden sorumludurlar(19).

2.2.1.2.3.1. İnterlökinler

T hücresi antijen reseptörü, makrofaj yüzeyindeki MHC-II antijen kompleksi ile etkileşime girdiğinde makrofajlar interlökin-1 (IL-1) üretirler. Makrofajlar tarafından salınan IL-1 molekülü T lenfositlerinin yüzeyinde interlökin-2 (IL-2) reseptörlerinin üretimini sağlar. Bu olaylar T hücreleri tarafından üretilen bir büyüme faktörü olan interlökin-2 (IL-2) sentezine yol açarak, IL-2 reseptörü taşıyan T hücrelerinde proliferasyona neden olur, sonuç olarak yanıt veren T hücreleri klonal şekilde artarlar. Bugüne kadar en az 13 farklı interlökin tanımlanmıştır. Aktive T hücreleri tarafından salgılanan İnterlökin-3(IL-3) hemopoetik köklerin differansiyasyonunu uyarır(19).

2.2.1.2.3.2. İnterferonlar

Alfa, beta ve gama olarak 3 gruba ayrılır. Molekül ağırlıkları ve biyolojik aktiviteleri birbirlerinden farklıdır. Viral enfeksiyonlara karşı üretilir ve sağlıklı hücreleri enfeksiyondan korurlar. İnterferonlar hücre yüzeyindeki MHC -II antijenlerinin üretimini artırırlar. Bu viral antijenlerin tanınmasını kolaylaştırdığından antiviral immun cevabı artırır. Makrofajların fagositoz ve T lenfositlerin sitotoksik etkisini artırırlar. Ayrıca interferonlar NK hücrelerinin sitotoksik etkisini artırarak tümör proliferasyonunu inhibe ederler(19).

Makrofajlardan üretilen Tümör nekrozis faktör -beta (Lenfotoksin) ve Tümör nekrozis faktör-alfa tümör hücreleri için sitotoksik ve sitostatiktir(19).

2.2.2. Başışıklığın Mekanizmaları

Hücresele başışıklıkta vücuda giren antijen lenf nodları ve dalakta makrofajlarca yakalanır. T hücrelerinin sorumlu olduğu bu tip yanıtta, santral makrofaj ve dentritik hücrelerin etrafındaki lenfositler immün cevabı hızlandırır. İmmün yanıt oluşturan antijenlerin çoğu protein yapıdadırlar ve yanıt T hücre bağımlıdır. Antijenlerden polisakkarit yapıda olanlar T hücreleri olmaksızın da antikor yapımını uyarabilir. T hücreleri serbest antijen ile aktive olmazken B hücreleri aktive olur. T hücre aktivasyonu için antijenin makrofajlar yada B hücreleri tarafından sunulması gereklidir. Bu sunucu hücreler antijenin polipeptit yapısını belirleyerek sunarlar. Bu polipeptitler parçalara ayrılır ve bir kısmı MHC-polipeptit kompleksleri haline gelir ve buradan T hücrelerine taşınırlar. T hücre belleği oluşur, T hücreleri aktive olur, olgun T hücrelerinin aktivasyonu sadece spesifik T hücreleri ile polipeptit antijenin etkileşimi ile oluşur. Polipeptit antijenler 10-20 a.a. uzunluğunda küçük peptitler oluşturur. Bu küçük peptitler hücre içinde MHC molekülleri ile ilişkilendirildikten sonra oluşan kompleks hücre yüzeyine taşınır ve burada T hücre reseptörü tarafından tanınabilir hale getirilir. Her T hücresi kendine özel klonal dağılım gösteren antijen reseptörleri taşır. B hücrelerinde olduğu gibi milyonlarca farklı T hücresi mevcuttur. Antijen tanıyan T hücresi kombinasyonu ile birlikte sinyal taşıyıcı CD3, T hücre reseptörünü oluşturur. T hücre reseptörü(Ti-CD3) ile antijen class II kompleksinin birleşmesi hala T hücresini aktive etmek için yeterli değildir. Ti-CD3 ile peptit MHC class II etkileşimi, CD4 T hücrelerinde bulunan bir başka molekül olan CD4 tarafından güçlendirilir. CD4'ün fonksiyonu, MHC class II molekülünün bir parçasına bağlanmaktır. CD4 T hücrelerinin aktivasyonuna yol açan olaylar ,spesifik antijeni tanıyan Ti-CD3 reseptörleri ile aksesuar hücre üzerindeki classII moleküllerinin birleşmesi ile başlar. Bunu CD4 classII birleşmesi, adezyon molekülleri ile hücresele etkileşme ve stabilizasyon takip eder. Böylece T hücre aktivasyonu başlamış olur. T hücrelerinin antijeni bağlama biçimi T hücreleri ile serbest antijenin bağlanmasına uygun değildir. Serbest antijen ile bağlanma antikora özgüdür. T hücrelerinin aktivasyonu lenfokinler gibi faktörlerin salınımına neden olur. Her lenfokine ait değişik hücre tiplerinde ekspresse olan

hücre yüzey reseptörü bulunur. Lenfokinler sitokinler grubundadır. Diğer hücreler üzerine çeşitli etkileri vardır. Monositlerce üretilen sitokinlere monokin, lökositlerin ürettiği ve diğer lökositleri etkileyen maddeye interlökin denir. T hücre aktivasyonu ile bilinen 85 çeşit sitokin yapılıdır. Sitokinler sadece T hücrelerinin çoğalmasında değil değişik hücre tiplerinin çoğalmasında ve aktivasyonunu sağlarlar(19).

2.2.3. Tümör Hücrelerine İmmün Cevap

2.2.3.1. Humoral İmmünite

B hücreleri tarafından oluşturulan antikorlar ile oluşmaktadır. Antikorlar özellikle antijenleri tanıyarak ve nötralize eder, serum veya plazma enjeksiyonuyla insanlara transfer edilebilir. Serumdaki kompleman proteinleri de ayrıca bakteri ve diğer antijenlerin yok edilmesinde rol oynarlar. Kompleman sistemi sürekli düşük-seviye aktivasyonu ile potansiyel istilacılar için dolaşımda devriye gezer. Kompleman sisteminin aktivasyonu hedef hücrelerde direkt lizise neden olabilir. Bu hem klasik yolla, hem alternatif yolla olabilir. Tümör hücrelerindeki kompleman sistemi direncini açıklayan mekanizmalar daha yeni yeni anlaşılmaktadır. Direnç mekanizmalarıyla ilgili bilgi bazı membran antikorlu solid tümörlerin immunoterapisi için önemlidir. IgG alt sınıfları, kompleman sisteminin ve antikor bağımlı hücreler sitotoksitesinin (ADCC) aktivatörleridir ve dolayısıyla tümör immunoterapisinde önemlidir. Ek olarak, kompleman sistemi güçlü bir enflamatuar cevaba neden olarak diğer bağışıklık mekanizmalarını da harekete geçirebilir. Bununla birlikte, bu güçlü mekanizmalara rağmen tümör hücreleri genellikle elimine edilmekten kaçmaktadırlar. Kompleman sisteminin yabancı hücreleri, organizma hücrelerinden ayırmadaki yetersizliği nedeniyle, hücre yüzeyindeki kompleman aktivasyonunu düzenleyen membran-sınırlayıcı kompleman sistemi düzenleyici proteinler diye bilinen(mCRPs) bir veya birkaç grup molekül açığa çıkmaktadır (örneğin insanlarda:CD35, CD46, CD55 ve CD59). CD35 haricinde bu düzenleyiciler genellikle solid tümörlerde açığa çıkar. Bununla birlikte çözünebilir kompleman inhibitörleri tümörlere karşı kompleman

saldırıyı engelleyebilirler. Bu inhibitörlerin veya düzenleyicilerin engellenmesi immunoterapinin gelişmesinde önemli bir adım olabilir(20).

2.2.3.2. Hücresel immünite

1. Polimorf nüveli lökositlerle nekrozis oluşturarak tümör yıkımı ile
2. İnterferon-gama ve TNF-alfa faktörlerin anjiogenezisi inhibe etmesi ile
3. Lökositlerin inflamasyonunu arttıran sitokinler, antitümör antikörlerinin yapımını arttırması ile tümörü yok eder(20).

Naturel Killer (NK) hücre aracılı onkolizis mekanizması; etkileyicinin hedefi tanınması ve ona bağlanması, ölüm sinyalleri göndermesi, hedef hücrelerin parçalanması ve ölmesini kapsar. Bazı tümörler IFN üreterek özellikle NK hücrelerini stimüle ederler ve bu, NK hücresinin tümörosidal aktivitesini harekete geçirir(19).

NK hücreleri hem normal hemde T hücresi yetersiz konaklarda savunmanın ilk hattını oluşturmak için oldukça niteliklidir. Bunlar T hücresi bazlı ölümden kaçan hedefleri yakalar, çünkü T hücresi için gerekli MHC molekülüne ihtiyaç duymazlar. Zayıf NK hücre aktiviteli hastalar, enfeksiyon ve artmış kanser metastazına daha az direnç gösterirler. NK'ye ek olarak özelleştirilemeyen diğer bir kategorideki CD3+ CD 56+ NK/T hücreleri hem dolaşımda hemde dokuda bulunur ve tümörü elimine etme özelliğine sahiptir. Kanserli olgularda bu hücrelerin dolaşımdaki lenfositlere göre genişlemiş olduğu izlenmiştir. NK/T hücreleri tümör infiltratif hücrelerin küçük bir komponentidir. IL-2 varlığında kolaylıkla lenfokinle aktive olmuş killer hücrelere (LAK) dönüşürler. Bu hücreler geniş ve çok sayıda granülü olan hücrelerdir. Hem NK hemde NK/T hücreleri IL-8 reseptörlerine sahiptir. Bu nedenle sitokinlerle aktive olurlar. Bu hücrelerin spontan apoptozisi ile ilgili çalışmalar sürmektedir(20).

Makrofajlar hem ADCC hem de tümör hücrelerinin nonspesifik öldürülmesine aracılık ederler. Makrofaj aracılı sitotoksitenin en etkili olduğu

durum hücreden hücreye kontakt sağlandığındadır, fakat makrofaj kültürlerinde sitotoksositeye neden olan pek çok çözülebilir faktör bulunmuştur. Tümör hücrelerine karşı aktive olmuş sitotoksitesi nitrit iyon sentezine bağlıdır ve inhibisyonu hatalı sitotoksik potansiyele neden olabilir. Sitosidal etki temel olarak mitokondrial respirasyonu inhibe etme yeteneği sayesinde nitrik oksit (NO) tarafından oluşturulur, ayrıca bu mekanizma DNA replikasyonunu engeller ve hedef hücrelerde bulunan demir sülfür ihtiva eden enzimleri denatüre eder. Makrofajlar tarafından gizlenen diğer antitümör ürünleri TNF, hidrojen peroksit (H₂O₂) ve FasL (CD95L) yi kapsar, bunların her birisi makrofaj sitotoksitesi için eşit derecede önemlidir(20).

Son zamanlarda Tümör-İlişkili-Makrofajlar(TAM) dikkati çekmiştir. Bunların tümörlü dokudaki oranları %0-80 arasında değişir, ortalama% 20-30'dur. Tümörden derive edilen lokal ve sistemik etkiler (örneğin,MHC sınıf Ia belirtiler ve mikroçevresel etkiler, O₂ gerilimi gibi), tümörlerdeki makrofajların doğası ve sayısını kararlaştırmada kritik olabilir. Bunlar tümörden tümöre,tümör makrofaj ilişkisinin neden bu kadar değişken olduğunun sebebi olabilir. Makrofajlar ayrıca ortaya çıkan T hücresi cevabını yönlendirebilen sitokinlerinde bir kaynağıdır. İnsan tümörlerinde TAM'lar sık bulunur. Antijen sunan hücreler olarak enfeksiyon kontrolünde önemli bir rolleri vardır. Fakat tümörlerden salgılanan faktörlerle yeniden programlanıp, spesifik sitokinler, prostaglandinler reaktif oksijen metabolitleri salgılayarak lenfositlerin fonksiyonlarını inhibe ederler. Bazı tümörlerde TAM'ların artmış olmasının tümörün invazyonunu ve rekürrensini arttırdığı bildirilmiştir. TAM'lar bir çok faktör ve immunosupresif etki ile tümör büyümesine katkıda bulunabilir, fakat son zamanlarda en çok üzerinde çalışılan faktör bir hidrojen peroksidaz olan NADPH-bağımlı reaktif oksijen metabolitleridir ve tümör infiltrasyonu yapan hücreleri inhibe etme özelliği vardır. T hücre proliferasyonu ve NK hücrelerin antitümör sitotoksite etkisi makrofaj kaynaklı reaktif oksijen metabolitleri ile azalır(20).

Dendritik hücrelere insan tümörlerinde çok sık rastlanır. Dendritik hücreler tümör ile ilgili antijenleri yakalar, işler ve oluşan peptitleri MHC antijenlerine

bağlı olarak hücre yüzeyinde T- bellek hücrelerine sunarlar. Bu tümör spesifik etkileyici T hücrelerinin oluşumunda çok önemli bir rol oynar. Tümörle ilişkili dendritik hücreler tümör hücrelerinin salgıladığı faktörlere kolayca maruz kalır ve apoptoza uğraması nedeni ile matürasyonu bozulur. Dendritik hücreler antijen sunucu hücreler olarak görev yaparlar. Tümörde dendritik hücrelerin varlığı, iyi bir prognostik faktördür ve dendritik hücre ile tümör arasındaki etkileşim antitümör sitokinlerin salınmasıyla sonuçlanır(20).

Tümör spesifik antijenin bir immun cevap uyandırma kapasitesi, tümör ve konak arasındaki ilişkiden etkilenmektedir. Klasik immun cevapta çözülebilir antijen alınır ve özelleşmiş antijen sunucu hücreler tarafından işlenir ve MHC sınıf II moleküllerinin arasında CD4+ Th hücrelerine gösterilir. Aktive olmuş CD4+ T hücreleri, antijen-spesifik CD8+ T hücrelerinin sitokin salgılamasına yardım sağlar. Bu CD8+ T hücreleri ayrıca, MHC sınıf I molekülleri bağlamında endojen olarak sentez edilmiş antijenik peptid bulunduran hedef hücreler tarafından da direkt olarak aktive edilir. Bu sistem eğer antijen çözülebilir bir moleküle veya ölen veya azalan bir tümör hücresi tarafından salgılanmışsa etkin olarak çalışır. Tümör büyümesi oluştuğunda, tümörün bazı parçaları nekrotik hale gelebilir ve çözülebilir tümör antijenleri salınırlar. Bununla birlikte tümör, bu zamana kadar, herhangi bir immun yanıtın etkisiz kalabileceği eşik boyutuna ulaşabilir. Böylece, etkili bir antitümör immun cevap için, tümör antijenlerinin konağın etkileyici hücrelerine tümör gelişiminin yeteri kadar erken bir döneminde geçmesi gereklidir. Günümüzde T hücrelerinin tümör antijenlerine karşı spesifik immun cevabı yönettiği genel olarak kabul edilmektedir(19).

Tümör hücrelerinin üstündeki MHC antijenlerinin kansere karşı T hücresi immun defansını kolaylaştırdığı görülmüştür. Gerçektende, bazı melanomalar ve lenfomalar, hedefin NK hücresi aracılığıyla öldürülmesine direnç gösteren, artmış büyüme ve metatastazla bağdaştırılan MHC sınıf I antijenlerini daha yüksek oranda taşırlar(21).

B hücreleri tümörlerle ilişkili antijenlere karşı antikor salgılayarak primer savunmaya katkıda bulunur, fakat tümör sahasında çok nadiren plazma veya B hücrelerine rastlanır. İnsan tümörlerinde antitümör aktivitenin esas kaynağı periferik kandır. Kanseri olgularda lokal tümöre infiltre olan lenfositlerde olduğu gibi periferik kandaki lökositlerde de haberleşme problemleri, fonksiyonel bozulma, apoptozis görülmüştür(22,23). Bu fonksiyonel bozulmanın tümöre infiltre olan lenfositlerde daha belirgin olması nedeniyle, tümörün kendi büyümesini salgıladığı faktörlerle belirlediği söylenebilir. Apoptozis oranı T hücrelerinde yükselmiş olsada hasta kemoterapi, radyoterapi ile tedavi edilmediyse lenfopeni çok nadiren gözlenir. Kaybedilen T hücreler; Timusda yapımın hızlanması ve T-bellek hücrelerinin artışı ile yerine konmaktadır. Normal olgularla kıyaslandığında Timusdan çıkışın azaldığı ve periferik çoğalmanın arttığı, T hücre turnover'nın arttığı ve bu nedenle T hücre fonksiyonunun azalmış olabileceği de ileri sürülmektedir(24). CD8+ hücrelerinin apoptozisle kaybı antitümör aktivitenin kaybına ve tümörün ilerlemesine neden olur. Sitotoksik T hücrelerinin apoptozisi ile ilgili çalışmalar sürmektedir.

2.2.4. Over Kanseri

Tümör hücrelerinin yüzeyinde, normal hücrelerinkinden farklı antijenler ve reseptörler bulunur. Bu hedeflere yönelmiş monoklonal antikorlar potansiyel diagnostik ve terapötik modaliteler olmasını sağlar. Over kanserinde immunoterapi yaklaşımları arasında rejyonel ve sistemik sitokin tedavileri, profilaktik ve terapötik aşular, "adoptive-benimseyici" immunoterapi seçenekleri yer alır(17).

Over kanserinde hedeflenebilecek antijenler arasında, mutasyona uğramış tümör supresör genler: p53 ve BRCA1; aşırı ekspresse olmuş tümör antijenleri: CA-125, TAG-72, MUC-1, MFR, PEM, folat bağlayıcı protein ve Lewis-Y; aşırı ekspresse olmuş büyüme faktörü reseptörleri: erbB2, epidermal büyüme faktörü reseptörü ve VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) yer alır. Bu antijenlere bağlanan monoklonal antikorlar tümör hücrelerine karşı bir konakçı immun yanıtı

oluşturur. HER2/neu ya da c-crbB2 hedefleyen bir monoklonal antikorun verilmesinin, meme kanserinde klinik etkinliği gösterilmiştir ve crbB-2'yi aşırı ekspresse eden over kanserinde araştırılmaktadır (16,17,18,19,20,25).

2.2.4.1. Antikor konjüгатları

Anti-tümör etkinliği arttırabilmek için, antikorlar radyonüklidlere, toksinlere, toksik ilaçlara ya da başka antikora konjuge edilebilir(25).

Yttrium-90, iodine-131, rhenium-186, lutetium-177 over kanseri radyoimmunoterapisinde kullanılan immun konjüгат izotoplarına örnektir(25).

2.2.4.2. Aşılar

Over kanseri tedavisinde yapılan aşilar konusunda önemli çalışmalar vardır. Over kanserlerinden özellikle epitelyal over kanserlerine karşı geliştirilmeye çalışılan bu aşiların hem tedavide hem de önlem amacı ile kullanımı planlanmaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ocak 1998 ile Nisan 2002 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda malign epiteliyal over tümörü teşhisi alan ve daha önce herhangi bir tedavi almamış 63 hastanın tümör dokusu parafin blokları yine aynı fakülte Patoloji Anabilim Dalı arşivinden seçilerek yapıldı. Bu hastaların klinik bilgileri fakülte arşivindeki dosyalarından elde edildi. 57 hastaya platinyum+paklitaksel verilmiştir. 6 hastaya platinyum+siklofosfamid verilmiş, 19 hastaya ikinci tercih kemoterapötikler de uygulanmıştır. Optimal cerrahi müdahale alanı 1 cm veya daha az rezidüel tümör kalmasıyla belirlenmiştir.

Hastaların rutin takiplerinde Ca125 seviye takipleri, abdomino-pelvik CT, USG ve normal fizik ve jinekolojik muayene yer almıştır. Kısmi cevabın tanınabilmesi için tümör çapında %50'lik bir azalma şart tutulmuş ve %50 den daha düşük orandaki azalma veya artma klinik cevabın olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Progresyonsuz sağ kalım süresi kemoterapinin bitmesi ile ilk hastalık rekürrensi arasındaki süre olarak belirlenmiştir. İlk rekürrensten kasıt tümörde CT taramasında %50 den fazla artış ve Ca125 seviyesinde artış gözlemlenmesidir. Sağ kalım süresi ise ilk teşhis ile ölüm arasındaki veya hasta yaşıyor ise ilk teşhisten bu güne kadar geçen süre olarak belirlenmiştir.

İmmunohistokimyasal olarak boyanacak doku seri kesitlerinin lam üzerinden dökülmesini engellemek için Poly-Lysine ile kaplanan lamlara 4-5µm kalınlığında kesitler alındı ve 56°C'de etüvde 1 gece bekletildi. Ksilol ve alkol serilerinden geçirilerek deparafinize edilen kesitler distile suya alınarak hidrate edildi. Bundan sonra "Antigen Retrieval" ile 20 dakika mikrodalga fırında kaynatıldı ve soğutuldu.

Streptoavidin-Biotin peroksidaz yöntemi ile immünohistokimyasal boyama sırasıyla aşağıdaki basamaklardan geçilerek gerçekleştirildi:

1-Endojen peroksidaz enzim blokasyonu için %3'lük H₂O₂ solüsyonu ile kesitler 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra preparatlar tamponlanmış fosfat solüsyonunda yıkanarak 5 dakika bekletildi.

2-Nonspesifik boyanmayı önlemek için kesitler 10 dakika Blocking solüsyonunda bekletildi. Kesitlerin üzerindeki Blocking solüsyonu yıkama yapılmadan uzaklaştırıldı.

3-Primer antikor ile üzerleri kaplanan doku kesitleri 60 dakika inkübe edildi. Kesitler tamponlanmış fosfat solüsyonunda 5 dakika bekletildi. Kullanılan primer antikorlar Tablo 1'de verilmiştir.

4-Primer antikor ile enzim taşıyan antikor arası bağlayıcı görev yapan Linking Reagent (Neomarkers USA) ile doku kesitleri 20 dakika inkübe edildi.

5- Labelling Reagent (Neomarkers USA) streptoavidin ile konjüge edilmiş "horseradish peroksidaz" ile dokular 20 dakika inkübe edildi.

6-Kesitler tamponlanmış fosfat solüsyonunda 5 dakika bekletildi.

7-Chromogenic substrate (DAB) (Neomarkers USA) ile 5 dakika inkübe edildi.

8-Preparatlara H&E ile zıt boyama yapıldı ve lamelle kapatıldı.

Çizelge 3 1: Antikorların Özellikleri

	Klon No	Kaynak	Kod No	Dilüsyon	Antigen Retrieval	Pozitif kontrol
CD4	4B12	Neomarkers	MS-1528 R ₇	Predilüe	Kaynatma 1mM EDTA, pH=8, 20 dk	Tonsil
CD3	SP7	Neomarkers	MS-9107 R ₇	Predilüe	Kaynatma 10mM Citrate Buffer, pH=6, 20 dk	Tonsil
CD8	C8/144B	Neomarkers	MS-457 R ₇	Predilüe	Kaynatma 10mM Citrate Buffer, pH=6, 20 dk	Tonsil
VEGF	VG1	Neomarkers	MS-1467 R ₇	Predilüe	Kaynatma 1mM EDTA, pH=8, 20 dk	Angiosarkom

Tüm inkübasyon basamakları oda sıcaklığında ve nemli ortamda uygulandı. Renklendirici olarak Diaminobenzidine (DAB) kullanıldı, oluşan kahverengi renk reaksiyonu pozitif olarak kabul edilip ışık mikroskopunda değerlendirildi

3.1. Değerlendirme

CD3, CD4 ve CD8 ile pozitif boyanan tümör içi lenfositler küçük büyütmede (x40) en yoğun boyanma izlenen alanlarda 15 alan belirlendi Daha sonra bu alanlardaki lenfositler en büyük büyütmede (x400) sayılarak bunların ortalaması alındı (0 : 0, +1 : ≤ 5, +2 : 6-19, +3 : >20).

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), tümör hücrelerinde semikantitatif olarak sitoplazmik boyanma şiddetine göre değerlendirildi (0:negatif, +1:zayıf, +2:orta, +3:kuvvetli şiddette).

3.2. İstatistik

Sonuçlar değerlendirilirken nominal değerlerin karşılaştırılmasında yerine göre ki kare (Chi-Square) ve Fisher'in ki kare testi kullanıldı. Sağkalım için Kaplan-Meier testi uygulandı. $p \leq 0.05$ olan sonuçlar anlamlı; $p > 0.05$ olan sonuçlar anlamsız olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızdaki hastaların yaşları ortalama 54,6 idi Operasyon öncesi Ca125 düzeyleri ortalama 738,93 olarak bulunmuştur Bu hastaların Progresyonsuz sağ kalım süreleri minimum 0, maksimum 45 ay, ortalama 9,19 ay idi Sağ kalım süreleri ise maksimum 70 ay, minimum 7 ay ve ortalama 32,6 ay olarak saptanmıştır. (Tablo 2)

Çizelge 4.1. Bulgular

	Yaş	Progresyonsuz sağ kalım süresi	Sağ kalım süresi	Preop CA125 düzeyi
Hasta sayısı	63	63	63	63
Ortalama	54,6	9,19 ay	32,6 ay	738,9
Minimum	30	0 ay	7 ay	72
Maksimum	76	45 ay	70 ay	6145

Tümördeki ;

CD3 düzeyi → 31 hastada (%49.2) ≤ 5,
27 hastada (%42.9) 6-19,
5 hastada (%7.9) >20

CD8 düzeyi → 13 hastada (%20.6) = 0,
42 hastada (%66.7) ≤ 5,
7 hastada (%11.1) 6-19,
1 hastada (%1.6) >20

CD4 düzeyi → 44 hastada (%69.8) = 0,
19 hastada (%30.2) ≤ 5

VEGF düzeyi → 17 hastada (%27) = 0,
4 hastada (%6.3) = +1,
24 hastada (%38.1) = +2,
18 hastada (%28.6) = +3 olarak tespit edildi.

Tümörün grade'ine göre CD4 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p = 0.889).

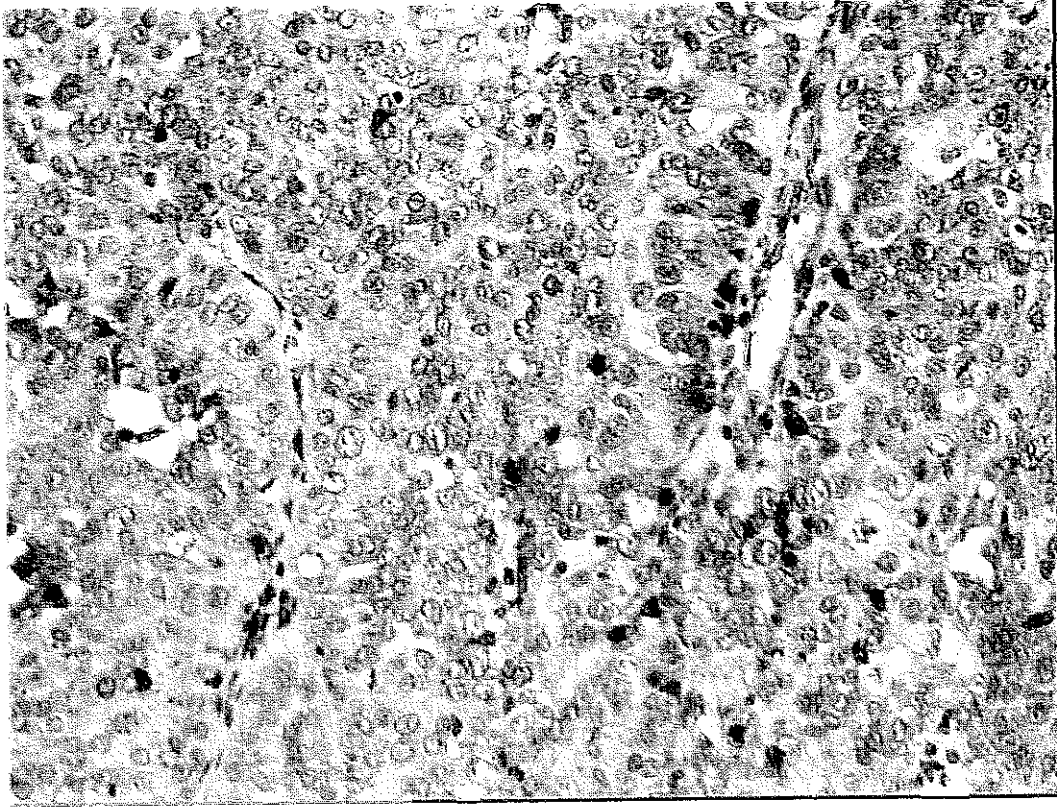
Hastalığın evresine göre tümördeki CD4 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p = 0.993).

Tümördeki CD4 düzeylerinin tümörün histolojik tipine göre anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır (p = 0.769).

Hastalığın evresine göre tümördeki CD3 düzeylerinde fark olup olmadığına bakıldı. Evre I olan 6 hastanın 4'ünde CD3 düzeyleri ≤ 5 idi (%66.7), Evre II olan 6 hastanın 4'ünde CD3 düzeyi ≤ 5 idi (%66.7), Evre III olan 48 hastanın 21'inde CD3 düzeyi ≤ 5 (%43.8) olarak bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p = 0.493).

Tümörün grade'ine göre CD3 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p = 0.754).

Tümördeki CD3 düzeyinin tümörün histolojik tipine göre değişip değişmediği araştırıldı ve CD3 düzeyinin histolojik tipe göre fark gösterdiğini ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptandı (p = 0.032). Tümördeki CD3 düzeyi ile histolojik tip arasındaki farkın Endometrioid tip tümörlerden kaynaklandığı bulundu (p < 0.05). (Endometrioid tip tümörlerde CD3 düzeyi 6-19 arasında bulunmuştur).



Resim 4.1. Over endometrioid adenocarsinom, CD3(+) lenfositler, DAB, X200

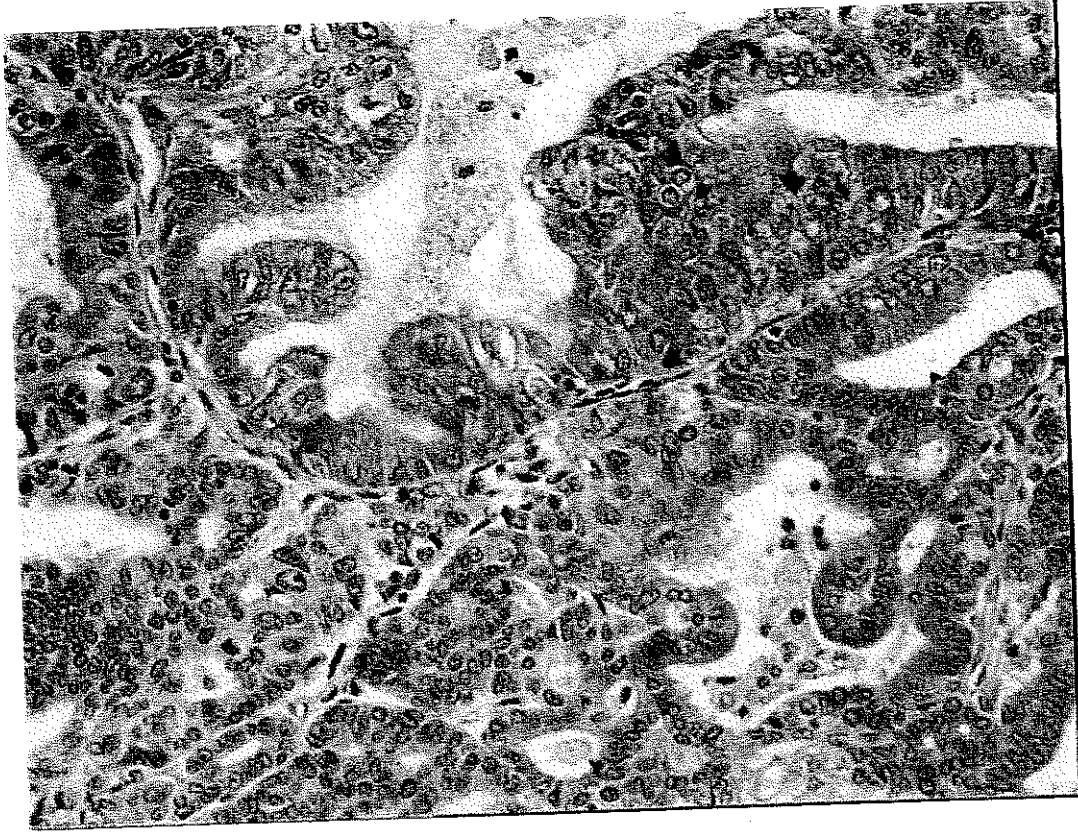
Tümörün grade'ine göre CD8 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p = 0.486$)

Hastalığın evresine göre tümördeki CD8 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p = 0.355$)

Tümörün histolojik tipine göre CD8 dağılımında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p = 0.421$).

Hastalık evresi ile tümördeki VEGF düzeyi arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p = 0.937$).

Histolojik tipe göre VEGF düzeyi dağılımı arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p = 0.108$).



Resim 4 2 Over müsinöz adenocarsinom VEGF pozitivitesi, DAB, X200

Tümör dokularındaki CD3, CD4, CD8 ve VEGF düzeylerinin hastaların sağ kalım süresini etkileyip etkilemediğini araştırmak için Kaplan-Meier yöntemi kullanarak sağkalım analizi yapıldı. Hasta sayımız fazla olmadığı için bu yöntem kullanıldı.

Tümördeki CD3 düzeyinin sağ kalım süresi üzerine olan etkilerine bakıldığında CD3 düzeyi ≤ 5 olanların ortalama sağ kalım süresi 38,06 ay olarak bulunmuştur. CD3 düzeyi ; 6-19 olanların ortalama sağ kalım süresi 63,25 ay olarak bulunmuştur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.076$)(Tablo3).

Tümördeki CD4 düzeyi 0 olan 44 hastanın ortalama yaşam süresi 41,38 aydır. CD4 düzeyi ≤ 5 olan 19 hastanın ortalama sağ kalım süresi 54,18 aydır ve bu iki grup için ortalama sağ kalım süreleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.667$)(Tablo4).

Tümördeki CD8 düzeyi 0 olan 13 hastanın ortalama sağ kalım süresi 47,47 aydır. CD8 düzeyi ≤ 5 olan 42 hastanın ortalama sağ kalım süresi 57,69 ay, CD8 düzeyi 6-19 arası olan 8 hastanın ortalama sağ kalım süresi 45,48 ay bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.6923$)(Tablo.5).

Tümördeki VEGF düzeyi negatif olan 17 hastanın ortalama sağ kalım süresi 37,86 aydır. +1 olan 4 hastanın ortalama sağ kalım süresi 21,67 ay, +2 olan 24 vakanın ortalama sağ kalım süresi 52,38 ay ve +3 olan 18 hastanın ortalama sağ kalım süresi 50,37 ay olarak bulunmuş, bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.247$).

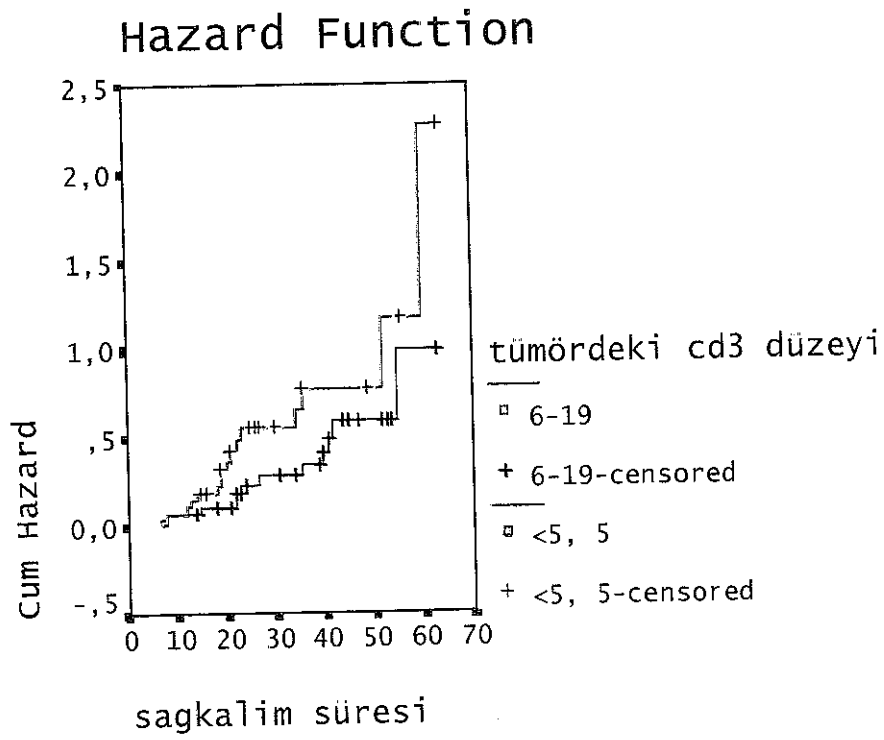
Çalışmamızdaki hastaların progresyonsuz sağ kalım süresi ortalama 9,19 ay iken minimum 0, maksimum 45 ay olarak izlenmiştir.

Progresyonsuz sağ kalım süresi ile tümördeki CD3 düzeyi arasında fark olup olmadığına baktığımızda 15 aydan kısa PSS'e sahip hastalarda tümördeki CD3 düzeyinin daha yüksek oranda 5 ve 5'in altında olduğu görüldü, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p=0,104$).

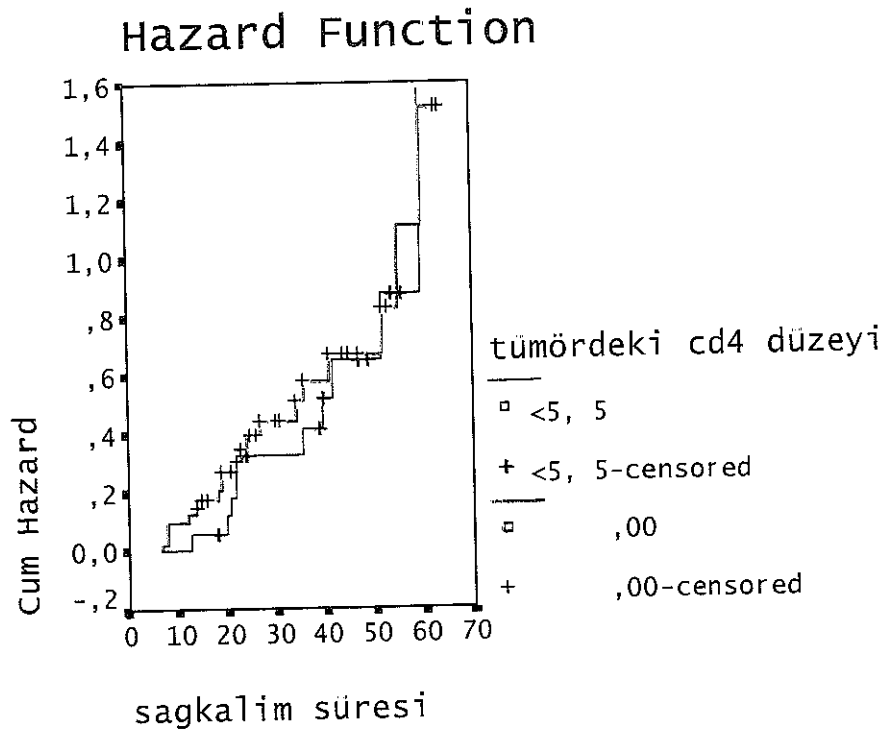
Progresyonsuz sağ kalım süresi ile tümördeki CD4 düzeyi arasındaki farka bakıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p=0,909$).

Progresyonsuz sağ kalım süresi ile tümördeki CD8 ve VEGF düzeyleri arasında fark olup olmadığı hasta dağılımının bu gruplarda az olması nedeniyle değerlendirilememiştir.

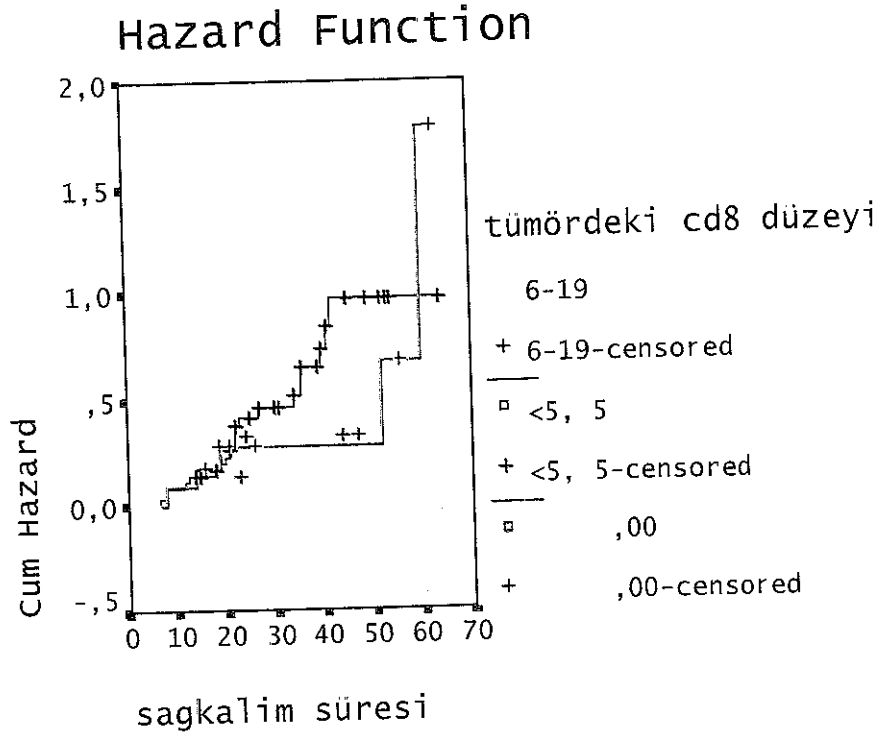
Çizelge 4 2:Tümördeki CD3 düzeyinin sağ kalım süresine etkisi



Çizelge 4 3:Tümördeki CD4 düzeyinin sağ kalım süresine etkisi



Çizelge 4.4: Tümördeki CD8 düzeyinin sağkalım süresine etkisi



Hastalık evresinin sağ kalıma etkisine bakıldığında fark anlamlı bulunmuştur. Evre I ve II bir grup, evre III ve IV ikinci grup olarak düşünülüp istatistiksel analizler yapıldığında; Evre I ve II deki hastaların ortalama sağ kalım süreleri 55,82 ay, evre III ve IV deki hastaların ortalama sağ kalım süreleri 42,93 ay olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,00175$).

Hastalık evresinin progresyonsuz sağ kalıma etkisine bakıldığında fark anlamlı bulunmuştur. Evre I ve II bir grup, evre III ve IV ikinci grup olarak düşünülüp istatistiksel analizler yapıldığında; Evre I ve II deki hastaların ortalama progresyonsuz sağ kalım süreleri 38,5 ay, evre III ve IV deki hastaların ortalama progresyonsuz sağ kalım süreleri 17,07 ay olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,009$).

Tümör grade'inin sağ kalıma etkisine bakıldığında; grade I ve II bir grup, grade III ve IV ikinci grup olarak düşünülüp istatistiksel analizler yapıldığında; grade I ve II deki hastaların ortalama sağ kalım süreleri 56,08 ay, grade III ve IV dekilerin ortalama sağ kalım süreleri 36,27 ay olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,2245$)

Tümör grade'inin progresyonsuz sağ kalıma etkisine bakıldığında; grade I ve II bir grup, grade III ve IV ikinci grup olarak düşünülüp istatistiksel analizler yapıldığında; grade I ve II deki hastaların ortalama progresyonsuz sağ kalım süreleri 26,05 ay , grade III ve IV dekilerin ortalama progresyonsuz sağ kalım süreleri 15,23 ay olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,2080$).

Optimal sitoredüksiyon yapılan hastaların ortalama sağ kalım süresi 50,36 ay, suboptimal sitoredüksiyon yapılan hastaların ortalama sağ kalım süresi 41,27 ay bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,0085$).

Optimal sitoredüksiyon yapılan hastaların ortalama progresyonsuz sağ kalım süresi 37,67 ay, suboptimal sitoredüksiyon yapılan hastaların ortalama progresyonsuz sağ kalım süresi 11,28 ay bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$).

5. TARTIŞMA

Over kanseri jinekolojik kanser ölümlerinde ilk sırayı alır(1) Kadınlarda en sık görülen 5'inci kanserdir, yine kadınlarda kanser ölümlerinde ise 4'üncü sırada yer alır(2). En sık kadın genital sistem kanserlerinde ikinci sıradadır(3). Epitelyal over kanserlerinin %1'i 20 yaş altındadır. Over kanserleri kadınlarda görülen kanserlerin %4'ünü, kadın genital kanserlerinin ise %25'ini oluşturur. Bir kadının hayat boyunca over kanseri geliştirme riski 1/70'dir. Ölen her 100 kadından l'inde sebep over kanseridir. Epitelyal over kanserleri aynı zamanda en sık görülen over malignitesidir(3). Over kanseri hastalarının yarısından fazlasında cerrahi müdahale ve primer kemoterapi sonrasında hastalık ilerlemesinde yavaşlama görülmektedir, fakat buna rağmen 5 yıllık sağ kalım oranı halen %25'in altındadır(4). Olgularımız Ekim 1998 ile Nisan 2002 tarihleri arasında malign epitelyal over tümörü teşhisi alan hastalardan seçildiği için bizim çalışmamızda 5 yıllık sağ kalım oranı verilememektedir.

Tümörün durumu, cerrahi müdahale sonrası hastalığın durumu ve kemoterapiye gösterilen cevap over kanserinin klinik sonuçlarını etkiliyor da olsa(5,6), benzer klinik ve patolojik özellikler gösteren hastalardaki progresyonsuz sağ kalım ve sağ kalımda görülen değişken süreler yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçların güvenilirliğini azaltmaktadır(7,8). Epitelyal over kanserinde en önemli prognostik faktörlerden biri tanı anında hastalığın evresidir(26). Bizim çalışmamızdaki 63 hastanın 48'i tanı konulduğu anda evre III over kanseri hastaları idi. Evre'nin sağ kalıma etkisine baktığımızda; Evre I ve II hastalığı olan olguların, evre III ve IV hastalığı olan olgulara göre daha uzun yaşadığı ve hastalıklarının daha uzun zaman sonra nüks ettiği görüldü.

Tümör grade'i arttıkça beş yıllık sağ kalımda azalma görülür(27). Çalışmamızda tümör grade'lerine bakıldığında 63 hastadan 40'ının grade II tümörü mevcuttu. Yine tümör grade'inin prognoza etkisine baktığımızda anlamlı sonuçlar tespit edilemedi. Clear cell ve küçük hücreli tipler dışında histolojik tip genel olarak epitelyal over kanserleri için çok önemli bir prognostik gösterge değildir, bu tiplerde prognoz diğer histolojik tiplere göre daha kötüdür(26). Bizim çalışmamızdaki over tümörlerinin salt iki tanesini clear cell oluşturduğu ve küçük hücreli tipe hiç rastlanmadığı için histolojik tiplerin prognoza etkisine yönelik yorumda bulunmamız olanaksızdır. Belki de prognozdeki belirleyici faktör olasılıkla gen çalışmalarıdır. Tümörlerde yapılan DNA ploidy çalışmaları ve p53 geni çalışmalarına göre anöploid (28) tümörlerde ve p53 overekspresyonu(29) olan tümörlerde prognoz daha kötüdür.

Optimal sitoredüksiyon; epitelyal over kanseri prognozunda önemli unsurlardandır. Primer sitoredüktif cerrahide optimal sitoredüksiyon yapılabilen olgularda (1-2 cm residüel tümör(30,31)) prognozun daha iyi olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da optimal sitoredüksiyon yapılan hastaların, suboptimal cerrahi uygulanan hastalardan daha uzun yaşadıkları ve hastalık rekürrensini daha geç ortaya çıktığı saptandı

Profilaktik ooferektomi dahil olmak üzere over kanserinden mutlak bir korunma yolu yoktur. BRCA 1,2 mutasyonu taşıyıcıları, Lynch II sendromu hastaları gibi hastalarda ise riskler tartışıldıktan sonra fertilitelerini tamamlamış ise overlerin profilaktik olarak alınması son yıllarda gündemdedir. Bunlarda profilaktik ooferektomiden sonra dahi peritoneal yüzeylerin kanseri gelişme riski yüksek olduğu için hasta takibi devam etmelidir(17).

Çalışmamıza alınan olguların arşiv taramalarında oral kontraseptif kullanımına ilişkin verilere rastlanılmamakla birlikte; oral kontraseptiflerin kullanım süresi ile doğru orantılı olarak over kanserini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. 5 yıl ve üzerinde oral kontraseptif kullanımı ile over kanseri riskinde %50 azalma beklenir. Bu etki nedeniyle özellikle ailesinde over kanseri olan olgular ile herediter over kanseri sendromları saptanmış ailelerde bu ilaçların preventif kullanımı gündemdedir. Fakat özellikle herediter hastalarda meme kanseri riskinin de artacağı göz önünde tutulmalı, bu hastalarda over kanseri önlemek için kullanılacak oral kontraseptiflerin meme kanseri riski üzerindeki etkisinin bilinmediği ve bu konuda bilimsel bir veri olmadığı unutulmamalıdır. Herediter meme-over kanseri sendromu hastalarında bu nedenle over kanseri önlenmesi için oral kontraseptifler önerilirken meme kanserinin önlenmesi için selektif estrogen reseptör modülatörünün de bu tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Fakat bu tedavilerin ne zaman başlayacağı, hangi dozda ve ne kadar süre ile kullanılacağı gibi bir çok önemli nokta günümüzdeki bilgiler ile bir soru işaretidir(17).

Parasetamol kullanımının yapılan araştırmalarda over kanseri riskini azaltabileceği bulunmuş olsa da bu konuda rutin olarak kullanımı için veriler yetersizdir. Meme kanserini önlemek için deneme çalışmaları sırasında over kanseri etkisi olabileceği saptanan fenretidin ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Fenretidin bir A vitamini analogu olup yapıca 4-hidroksi retinoik asittir(17). Aslında bu konuya yönelik çalışmalar izole kalmakta ve yeterli kullanım verileri oluşturamamaktadır.

Over kanseri bağışıklık sistemi tarafından tespit edilir edilmez mücadele başlar. Tümörde bir lenfositik infiltrasyon meydana gelir(9). Tümöre infiltrasyon yapan T hücrelerinden CD3+ TCR+ hücreleri son zamanlarda en çok dikkati çeken ve tümör hücrelerine en çok mononükleer infiltrasyon yapan hücrelerdir(32) ve bu tümörle ilişkili lenfositler oligoklonal bir genişleme ortaya koyarak tümör

antijenlerini tanırlar(9). Tek bir hücre çözünürlüğünde antijene özel T hücrelerini ölçebilen enzimle ilişkili otomatikleştirilmiş bir immünoassay (Elispot) kullanılarak, ilerlemiş seviyede yumurtalık kanseri olan hastaların 50%'sinin periferik kanında tümöre özel T hücreleri tespit edilmiştir(11). Daha da ötesi sistemik yada intraperitoneal interferonlar yardımıyla(12,13) veya T hücrelerinin transfer edilmesi metodu ile ileriye yönelik umut verici klinik sonuçlar elde edilebilmiştir. Buna rağmen antitümör bağışıklığı ve klinik sonuçlar arasında kesin bir ilişki tespit edilememiştir(14)

Bizim çalışmamızın retrospektif olması; tümör dokusu parafin bloklarının taraması şeklinde yönlendiği nedeniyle periferik kan T hücrelerine ilişkin yorum yapmamız olanaksızdır. Buna karşın ,tümör dokusunda T hücrelerinin varlığı bu konuda ileriye yönelik çalışmaları destekler niteliktedir.

T lenfositler immunoglobulin yapımı, regülasyonu, gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu ve erken dönem viral enfekte hücre lizis reaksiyonlarında gereklidir. Lenfositler hücre yüzeylerindeki antijenlere göre sıralanırlar ki CD=Cluster Determinant adı verilen bu belirleyiciler en azından 86 tip T lenfosit olduğunu bize gösterir. Fakat bunların fonksiyonları henüz tam olarak anlaşılammıştır. Sitotoksik CD8(+)T hücreleri virus yada bakteri ile enfekte olan hücrelere ve malign transformasyona uğramış hücrelere immün cevapta görevlidir. Hücreler MHC tip I moleküller üzerindeki peptitler sayesinde yabancı olarak tanındıkları için T hücreleri bağlanır ve bu olay CD8 yüzey molekülünün bağlanması ile desteklenir. Bu bağlanma T hücre aktivasyon sinyallerini uyarır. Antijene özgü direk öldürme gerçekleşebilir. CD8 T hücre yanıtının tespiti kansere karşı immün yanıt belirlenmesinde kullanılabilir(19)

Baskılayıcı CD8(+) T lenfositler aşırı immün cevabı engeller ve otoimmün cevapları denetler. Otoimmün hastalıkların etiyolojisinde baskılayıcı T hücrelerinin fonksiyon bozukluğu olabileceği akılda tutulmalıdır. Kanser tedavisinde baskılayıcı hücrelerinin fonksiyonları kemoterapi, ameliyat ile ortadan kaldırılırsa sadece immunoglobulin salgısı değil, aynı zamanda lenfokin yapımı da

artar ve kansere karşı daha güçlü immun yanıt elde edilebilir, buna yönelik çalışmalar sürmektedir. Dentritik hücreler proteinleri yakalar, enzimleri sindirmek ve oluşan peptitleri MHC antijenlerine bağlı olarak hücre yüzeyine sunmak için adapte olmuşlardır. Bu MHC-peptit kompleksi oluşumu T hücre aktivasyonu için şarttır. Dentritik hücreler T aktivasyonu için gerekli CD80 ve CD86 gibi kostimülatör molekülleri yüksek seviyelerde ekspresse ederler. Tümör içinde dentritik hücre invazyonu antitümör sitokilerin salgılanmasını uyarır ve prognoz daha iyidir. Dentritik hücreler derinin peridermal tabakasında, solunum ve gastrointestinal sistemde ve çeşitli solid organların interstisyel tabakasında bulunur ve istila eden yabancı maddeleri yakalayıp immun hücrelere sunarlar. Dentritik hücreler periferel kandan sitokinler yardımıyla izole edilirler(19).

Aslında olgu sayımızın kısıtlılığı, izlemde olan olguların verileri, immun yanıt varlığına ilişkin kesin yorumlara ulaşmamızı engellemektedir.

Tümör hücreleri T hücrelerinin, makrofajların, natürel killer (NK) hücrelerinin veya lenfokinin aktivite ettiği öldürücü (LAK) hücreleri gibi hücre-aracılı sitotoksite ile ve kompleman veya Fc reseptörü-taşıyan efektör hücrelerin varlığında antikor aracılı sitotoksite ile tahrip edilebilirler. Antikor aracılı mekanizmalarla tümör hücresinin öldürülmesi kompleman-bağımlı sitotoksite ve antikor-aracılı sellüler sitotoksisite (ADCC)'yi içermektedir(210). T lenfositlerinin transferi murin tümör modellerinde tümör spesifik immunité'yi ortaya çıkarabilir. Yardımcı/indükleyici ve sitotoksik/baskılayıcı lenfositler bazı tümör sistemlerinde immunitenin transferi için gereklidir ama bazı diğer tümörlerde yardımcı/indükleyici T hücreleri yeterlidir(33). Over kanseri ile ilişkili mononükleer hücreler primer olarak T lenfositlerdir ve hem yardımcı/indükleyici, hem de sitotoksik/baskılayıcı T lenfosit alt grupları mevcuttur(34). NK hücreleri daha önce spesifik tümör-ilişkili antijene karşı sensitizasyon gerektirmeyen non-MHC-sınırlı doğrudan temas ile tümör hücrelerini tahrip ederler(35). LAK hücreleri, normal hücreler dışındaki, taze ve kültürlerde üretilmiş tümör hücrelerine sitotoksik etkide bulunurlar. LAK hücreleri fonksiyonel ve fenotipik özelliklerine göre NK hücrelerinden veya sitotoksik T hücrelerinden farklıdır(36).

Tüm bu tartışmalar tümör dokusuna yönelik immun yanıtı destekler niteliktedir. Çalışmamızda T hücrelerinin varlığının saptanmasını da genel tartışma kapsamında değerlendirecek olursak; belki de tümör tedavisinde immunoterapiye yönelik çalışmaların yoğunlaşmasını gerekli kılacaktır.

Tümör hücrelerine immun yanıt hayvan deneyleri ile de gösterilmiştir. Matthews et al (37) IgG2a antikorlarının fare adenokarsinomasına karşı koruyucu bir etkisinin olduğunu kanıtlamıştır. Aynı şekilde Seto et al.(38) membran antikorlarını bir C3H/erkek meme tümörüne karşı kullanmış, IgM antikor etkili değilken IgG2a antikorunun tümör büyümesini baskıladığını bulmuştur. Bununla birlikte, çeşitli tümörlere karşı bütün pasif immunizasyon protokolleri çok başarılı değildir. Buna kıyasla, antikorların kanserli hücelere karşı toksik taşıyıcılar olarak kullanılması daha umut vericidir(20).

Hüresel immunité tümörü; polimorf nüveli lökositlerle nekrozis oluşturarak, İnterferon-gama ve TNF-alfa faktörlerin anjiogenezisi inhibe etmesi, lökositlerin inflamasyonunu arttıran sitokinler, antitümör antikorlarının yapımını arttırması ile yok eder. Kanser hastalarında % 70 oranda hızla çoğalma ve lizis olmak üzere T hücresi aktivitesi dönemsel pozitif reaksiyonlar göstermiştir. Hayvan modelleri açıkça göstermiştir ki; MHC sınıf I'in tümör tarafından ekspresyonu, T hücresi reseptörü kompleksinden bir T hücresi yanıtı almak için gereklidir ve insan neoplazmalarındaki in vitro çalışmalar da aynı durumu ortaya koymaktadır. Tümör spesifik CD8+ T hücrelerini belirlemek için kullanılan tetramerik peptid-MHC sınıf I çözeltisi, kanserli hastalardaki insan CD8+ T hücrelerinin cevabını hızlı ve kesin bir şekilde analiz etmeyi sağlamaktadır(20). Çalışmamızın taze tümör dokusu materyallerinde yapılmamış olması konuya yönelik veri saptamamızı olası kılmamaktadır.

Tümör-spesifik MHC-kısıtlanmış T lenfositler neoplastik hücreleri lizis edebilen fakat normal otolog hücreleri etkilemeyen sitotoksik lenfositlerdir. Bu tür T lenfositler, genellikle CD3+, CD8+ hücreleri, tümör hücrelerinin yüzeyindeki

MHC sınıf I molekülleri ile ilişkide bulunan antijenlerle birlikte CD3/TCR kompleksleri boyunca birbirleriyle etkileşimde bulunurlar. Bunun yanında, dinlenen T hücrelerinin TCR-bağlantılı aktivasyonunu sağlamak için kostimulatör sinyaller geliştiren, intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve onun lenfosit, lökosit fonksiyon-bağlantılı antijeni (LFA-1) gibi, adezyon molekülleri T hücreleri ve tümör hedefleri arasındaki etkileşimin modülasyonunda hayati bir rol oynamaktadırlar. Bu sitotoksik etkileyiciler tümörün yokedilmesine perforinlerin (gözenekli-formda proteinler), serine esteraz ve interferon ve/veya tümör nekrozis faktörlerin salınmasıyla aracılık ederler. Dolayısıyla T hücresi cevabı kanser gelişimi ve ilerlemesinin klinik kontrolüyle oldukça ilgilidir. Sadece interlökin 2 (IL-2) ile kombine edilmiş tümör-spesifik T hücrelerinin, kanserli hayvanlara nakledilmesiyle yapılan ve tümörün eradikasyonu ile sonuçlanan çalışmalar mevcuttur (20).

CD4+T yardımcı hücreleri, hücresele immun cevabın düzenlenmesinde kritik bir rol oynarlar. Makrofaj ve dendritik hücreler gibi antijenli hücreler tümör hücrelerini ve tümör hücresi ürünlerini yutarlar. Tümör hücresi antijenleri, diğer yardımcı T hücrelerine, yardımcı T hücrelerinin üstünde bulunan TCR ile etkileşime giren MHC sınıf II molekülleri vasıtasıyla tanıtılırlar. Yardımcı T(Th) hücreleri sitokinler salgılayarak cevap verirler ve bu daha sonra diğer immun hücreleri harekete geçirir. Th hücreleri sitokin profillerine göre çeşitlere ayrılırlar. Th1 hücreleri IFN(interferon) ve IL-2 üretimi ile karakterize edilirler, oysa Th2 hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-10 üretirler. Th hücrelerinin Th3 veya diğer bir deyişle T düzenleyici 1 (Tr1) tipi hücreler gibi ilave tiplere ayrılması, IL-10 ve dönüştürücü büyüme faktörü B (TGF-B) gibi diğer inhibitör sitotoksinlerin üretimiyle olur. Geniş bir spektrumda sitotoksin üreten Th hücreleri Th0 hücreleri olarak bilinir. Th hücrelerinin bu bütün alt grupları immun cevabın başlatılmasında ve düzenlenmesinde önemli rol oynayabilirler. Araştırmaların Th-hücresi cevapları üzerinde değilde T lenfosit cevapları üzerinde yapılmasının amacı tümörlerin çoğunun MHC sınıf I taşıması fakat MHC sınıf II den yoksun olmasıdır. Bununla birlikte, tümörlere karşı etkin ve uzun süren bir immunité için tümör-spesifik Th hücrelerinin aktivasyonunun hayati olduğu kanıtlanmıştır.

Gerçektende CD4+ T hücreleri fetal sıgır akciğer eritrolösemisinin eliminasyonundaki yaşamsal önemi gösterilmiştir. Dahası, Moloney murine lösemi virüsünden elde edilen bir Th peptid ile aşılama lenfomaya karşı ile savaşta korumayı azalttığı saptanmıştır. Bu, spesifik bir tümörde CD4+ T hücrelerinin immun cevabı yönetmede faydalı mı yoksa zararlı mı olacaklarının tümörün antijenik ve genetik faktörlerine bağlı olduğunu göstermiştir(20). Bizim çalışmamızda tümör içi CD4+ T hücre yoğunluğunun sağ kalıma, progresyonsuz sağ kalıma, dolayısıyla prognoza katkısı gözlenememiştir. Bu bulgu Zhang et al 'ın(39) çalışması ile uyumludur.

Dendritik hücelere insan tümörlerinde çok sık rastlanır. Dendritik hücreler tümör ile ilgili antijenleri yakalar, işler ve oluşan peptitleri MHC antijenlerine bağlı olarak hücre yüzeyinde T- bellek hücrelerine sunarlar. Bu tümör spesifik etkileyici T hücrelerinin oluşumunda çok önemli bir rol oynar. Tümörle ilişkili dendritik hücreler tümör hücrelerinin salgıladığı faktörlere kolayca maruz kalır ve apoptoziye uğraması nedeni ile matürasyonu bozulur. Dendritik hücreler antijen sunucu hücreler olarak görev yaparlar. Tümörde dendritik hücrelerin varlığı, iyi bir prognostik faktördür ve dendritik hücre ile tümör arasındaki etkileşim antitümör sitokinlerin salınmasıyla sonuçlanır(20). Aslında over tümörü dışındaki olgu gruplarında da benzer sonuçlara ulaşılması dikkat çekicidir. Evre III skuamöz hücre karsinomlu hastalarda, tümörlü dokulardaki Langerhans hücreleri infiltre edildiğinde, radyoterapi sonrası önemli bir sağkalım oranı gözlenmiştir, bu büyük olasılıkla T hücresi aracılı antitümör aktivite nedeniyledir(20).

Murphy et al (40)'a göre primer lezyonlarla kıyaslanırsa metastatik tümör alanlarında azalmış dendritik hücre infiltrasyonuna rastlanmıştır. Bir tümördeki metastatik hücre inhibisyonu, dendritik hücrelerin tümöre girmesine ve bunlar tarafından NO ve diğer inhibitör sitokinlerin salınmasına bağlı olabilir. Buna karşın, dendritik hücrelerin bir tümöre girişindeki başarısızlık tümörün, NO üretimini inhibe edebilecek sitokin üretme yeteneğinden olabilir(41). Shurin et al.(42) tümörlerden salgılanan faktörlerden, gangliositler ve dendritik hücrelerin çoğalması ve fonksiyonunun etkilendiğini in vitro olarak göstermiştir.

Gangliosidin mediatörü antidentropoietik olarak bilinen "vascular endothelial growth factor"(VEGF) olduğu bildirilmiştir(43).

Son zamanlarda gösterilmiştir ki antijen-eğilimli dendritik hücreler direkt olarak T hücrelerini hassaslaştırabilirler ve koruma amaçlı ve terapötik immun yanıtları da içeren antijen-spesifik immun yanıtların gelişimini stimüle edebilirler. Dendritik hücre olgunlaşması ve aktivasyonu, bu hücrelerdeki CD40 ve antijen tarafından uyarılmış CD40L ler arasındaki etkileşim ile sağlanır. Aktive dendritik hücrelerin kanserdeki terapötik potansiyellerini kanıtlayacak ileri çalışmalar şu an gelişim aşamasındadır(20).

İmmün sistem tümörlere karşı reaksiyon veriyorsa neden tümör gelişiyor? Sorusuna en uygun yanıt; immün sistem tümörle ilişkili antijeni konak antijeni olarak algılar ve enfeksiyonlara karşı algıladığı tehlike sinyali'ni alamayınca zayıf cevap oluşturduğudur(44). Ortaya çıkan immün cevabın kalitesi ve niteliği, tümörde görülen antijenlerin doğasıyla ilgilidir. Örneğin, karbonhidrat antijenler oldukça güçlü humoral immün cevaplar açığa çıkarırken, protein antijenler hücreSEL immün cevabı oluştururlar(45). İnterferon-gama'nın lokal konsantrasyonu tümör antijeninin immunojenikliğini belirlemede bir etkiye sahiptir. Baştaki karsinojenik olay ayrıca tümörün immunojenik profilini de etkilemektedir; örneğin, ultraviyole-radyasyonu nedeniyle oluşan tümörler yüksek immunojenik olarak görülmektedir(46). Aslında mutasyonla oluşan konak hücre antijeni olarak algılanmayan tümörle ilişkili antijenlere karşı şiddetli immün yanıt oluşur(47). Bu türlü antijenlerin bilinmesi çok faydalı olabilecek iken, bilinen antijenlerin pek çoğu zayıf immunojeniktir. Bazı görüşler tümörlerin; immunoinhibitor maddeler üreterek yada ortama çok fazla antijen salgılayarak immunsupresif etki ile immün sistemden kurtularak çoğaldığını ileri sürmüştür(48). İmmünize olmuş hayvanlarda diğer tümörlerin gelişimi antijenitenin spesifikliğini göstermektedir.

Tümör antijenine spesifik cevabın ve tümöre karşı oluşan geç reaksiyonun yetersiz olması, aynı şekilde non spesifik sitotoksik cevabın bozulması sistemik

cevabın yetersizliğini de göstermiştir. Sonuç olarak kanserli olgularda hem lokal hemde sistemik immun cevap yetersiz olduğu için tümör büyümekte ve metastaz yapmaktadır. Tümöre infiltrasyon yapan T hücrelerinden son zamanlarda en çok dikkati çeken CD3+ TCR+ hücreleridir ki bunlar tümöre en çok mononükleer infiltrasyon yapan hücrelerdir(32). Bu hücreler tümörden tümöre değişik derecelerde olsa da tümör-spesifik sitotoksik T hücrelerine benzerdirler. Bazı vakalarda tümör hücrelerini öldürdüğü gösterilmiştir. İlerlemiş kanser olgularında tümöre infiltre olan T lenfosit fonksiyonları tümörün supresyon etkisiyle erken evrelerdeki kanser olgularına göre belirgin azalmıştır. Son zamanlarda TCR nin fosforilasyonunu etkileyerek T hücre aktivasyonunu bozan faktörler üzerinde çalışılmış, fosforilasyonun bozulduğu olguların 5 yıllık yaşam süresinin düştüğü bildirilmiştir(49).

Olgu serimiz göz önüne alındığında tümör içi CD3+ T lenfosit yoğunluğu yüksek düzeyde olan olgularda, istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte sağ kalım süresinin yüksekliği dikkati çekmektedir. Burada p değerinin 0,05'e yakın oluşu bizi umutlandırmakta; fakat olgu sayımızın kısıtlılığı kesin yorumlara varmamızı engellemektedir.

Tümör sınırlarının genişlemesi kanser hastalarında immun cevapta azalmaya ilişkilidir. Belirli histolojik tümör tiplerinde selektif olarak T hücreleri, B hücreleri, monosit ya da granülosit bozuklukları söz konusudur. Yaygın karsinomlarda T hücre ve monosit fonksiyonu bozulur; lösemiler granülosit defektleriyle birlikte bulunmuştur. Tedavi edilmemiş over kanserinde B hücre fonksiyonu bozulur(50). Erken evre over kanserinde T hücre fonksiyonu in vitro lenfosit proliferasyonu ile değerlendirildiğinde sıklıkla normal bulunmuştur. İleri evre over serviks ve endometrial kanserli hastaların çoğunda kontakt allerjenlere karşı oluşan gecikmiş deri yanıtı bozulmuştur. İlerlemiş evrelerde reaktivite azalır ve anerji kötü prognozla ilişkilidir(51).

Over kanserli hastaların perifer kanında asit sıvısında ve solid tümörlerinde, normal periferik kandan elde edilen mononükleer hücrelere göre azalmış NK

aktivitesi saptanmıştır. Taze over tümör hücreleri rölatif olarak NK-resistans olsalar bile interferon ile işleme konmuş efektör lenfositlerin otolog ve allojenik tümör hücrelerine karşı düşük düzeylerde sitotoksik aktivitesi mevcuttur(52). Over kanserli hastalarda perifer kandaki ADCC(antikor aracılı sellüler sitotoksisite) aktivitesi normal periferik kandaki ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Over kanserli hastaların çoğunun asit sıvısında ADCC efektör hücrelerine rastlanır ancak kullanılan hedef hücreye bağlı olarak solid over tümörlerinden elde edilen makrofajlar ADCC aktivitesine sahip olmayabilir(53)

Over kanserli hastalardan elde edilen kan monositleri ve asit sıvısındaki makrofajlarda, benign jinekolojik hastalığı olan hastalardaki normal kan monositleri ve peritoneal makrofajlardakine benzer sitotoksik aktivite mevcuttur(54). Bazı over tümör hücreleri makrofaj-aracılı sitotoksiteye duyarlı değildir. Makrofaj-kökenli faktörler in vitro over tümörü hücrelerinin büyümesini uyarabilir(55). Over kanser hücre dizileri ve over tümörleri kısa süreli kültürleri makrofajlar için kemotaktik aktivite gösteren bir protein üretirler(56). Tümörlerde bulunan makrofajların sayısı çok değişkendir ve hem tümör-kökenli hem de konak-kökenli faktörlerin etkileşimine bağlıdır. Jinekolojik kanserler lenforetiküler hücrelerle infiltre edilebilir(34), ancak lenfositik infiltrasyonun tümör büyümesini engelleyen tümöre spesifik immun cevap olduğunu gösteren açık bir delil yoktur. Alternatif olarak tümör-ilişkili lenforetiküler hücreler tümör büyümesini artıran bir ortam oluşturabilirler. T hücreleri over, serviks, endometrial karsinomları en sık infiltre eden mononükleer hücrelerdir. Yardımcı/indükleyici ve sitotoksik/supressor hücrelerin alt grupları bu tümörlerde bulunabilirler(34,57).

İlk yapılan çalışmalarda, over veya serviks kanserli hastalarda lenfositlerin in vitro allojenik over veya serviks kanser hücre dizilerine sitotoksik veya sitostatik olduğu gösterilmiştir. Over kanserli hastaların periferik kan veya tümör kaynaklı lenfositleri otolog tümör hücreleri için çok az toksisiteye sahiptir. Periferik kan ve lenf nodunda düşük oranda spesifik T hücreleri olduğundan antijen spesifik T hücre sitotoksitesini tespit etmek güçtür. IL-2'nin bulunması T

hücre klonlarının klonal çoğalmasını sağlamakta, böylece az miktardaki T hücrelerinin ortalama %30'u otolog tümör hücreleri için sitotoksiktir(58). Crowther et al'in(59) çalışmasında remisyonadaki over kanserli hastalardan elde edilen lenfositler over tümör ekstreleriyle veya fetal overle karşılaştırılınca proliferere olduğu gösterilmiştir.

Anti-tümör etkinliği arttırabilmek için, antikorlar radyonüklidlere, toksinlere, toksik ilaçlara ya da başka antikorlara konjuge edilebilir. Yttrium-90, iodine-131, rhenium-186, lutetium-177 over kanseri radyoimmunoterapisinde kullanılan immun konjüгат izotoplarına örnektir(25) Alvarez et al(60) intraperitoneal lutetium-177-CC49 ile 27 reküren over kanserli olguda çalışma yapmıştır. >1cm hastalığı olan hastaların biri dışında hepsinde hastalık ilerlemiştir(61). Lutetium-177-CC49 radyoimmunoterapisi ile birlikte subkütan interferon ve intraperitoneal paklitaksel kullandığı bir ön faz I çalışmada >1cm hastalığı olan yedi hastanın üçünde kısmi yanıt gözlemiştir. Juweid et al.(25) faz I çalışmada I-131 ile konjuge edilmiş intravenöz MN-14 anti-karsinoembryonik antijen monoklonal antikorunu kullanmıştır. 14 hastadan, <2cm yaygın peritoneal implantları olan bir hastada bilgisayarlı tomografi ve serum CA-125 ile tam klinik remisyon gözlenmiştir. Borchardt et al(62), prelinik çalışmasında insan monoklonal immünglobulin M ile konjuge edilmiş intraperitoneal indium-111 ve yttrium-90 ile yüksek oranda tümör tutulumu saptamıştır. İnterlökin-2, interlökin-12, interferon ve TNF-alfa tümör tedavisinde kullanılan sitokinlerdir. İkinci-bakış cerrahisi sonrası 2 cm'den az rezidü hastalığı bulunan 20 persistan over kanseri hastasına 16 hafta boyunca intraperitoneal interlökin-2 verilmiştir(63). Bernsen et al(64), intraperitoneal sisplatin ve interlökin-2'nin over tümörünü eradike etmede etkinliğini fare modelinde göstermiştir.

Over kanseri tedavisinde yapılan aşilar konusunda önemli çalışmalar vardır. Over kanserlerinden özellikle epitelyal over kanserlerine karşı geliştirilmeye çalışılan bu aşiların hem tedavide hem de önlem amacı ile kullanımı planlanmaktadır. Bu tür bir tedavinin toksisitesinin düşük olacağı

düşünülmektedir. Bu aşılar temel prensip olarak antijen epitoplalarının spesifik T hücrelerinin tümör hücrelerinin antijen epitoplarına karşı uyarılmasıdır (Adaptif immunité)(65). Aynı zamanda rekombinant olarak hazırlanan IL-12, IL-2, IFN-gamma ve BCG aşısı gibi adjuvanlar ile reaksiyonda artış sağlanabilmektedir. HER2/neu ise her ne kadar prognostik bir gösterge olarak önemini kaybetmiş gibi görünse de over ve meme kanserinde aşı yapımında kullanımı gelecek vaatmektedir(66). Foy et al (67), Chen et al (68), Disis et al (69) ve Machiels et al (70) tarafından yapılan çalışmalarda insan adenokarsinomlarının %30'unda overekspresyonu görülen bir transmembran protein olan HER2/neu karşı üretilen antikolar vasıtası ile uygulanan pasif immunizasyon ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Freedman et al (71), özellikle peritoneal yayılımın esas yol olduğu ve prognostik olarak da önem taşıdığı over kanserinde peritoneal karsinomatozis ve peritoneal yayılımın önlenmesi için de aşı çalışmalarında başarılı sonuçlar bildirilmiştir (intraperitoneal immunoterapi)

Yapılan tüm bu çalışmalar ve bulgularımız epiteliyal over kanserinin sağaltımında immun sistemin rolü ve immunoterapiyi destekler niteliktedir.

Woo et al (72), Kooi et al (73) çalışmalarında tümörlerin bağışıklık sisteminin gözetiminden kaçabilmek için çeşitli mekanizmalara sahip olduklarını fakat buna rağmen bazı hastalar için bağışıklık mekanizmalarının over kanserine karşı mücadele ettiğini göstermişlerdir. Schlienger et al.'in(11) çalışmalarında yakın zamanda, over kanserli hastaların 50%'sinin dolaşımında tümöre-özel T hücrelerinin var olduğu gösterilmiştir. Yine over kanserli hastaların yaklaşık 50%'sinde tümörü infitre eden T hücrelerinden tümöre-özel T hücresi oluşturulabildiğine yönelik kanıtlar da vardır(74). Bütün bunlar beraber değerlendirildiğinde tümör içi T hücrelerinin antitümör cevap mekanizması için bir işaretleyici olduğu ve ileri evre over kanseri olan hastaların yaklaşık yarısında buldukları söylenebilir(39).

Zhang et al (39) çalışmalarında tümör içi T lenfositlerinin tümörde olup olmaması durumunun ileri evre over kanserinde klinik sonuçları etkilediğini

göstermişlerdir. Cerrahi müdahale ve kemoterapiye tam yada kısmi yanıtı yada hiç yanıt vermemiş toplam 174 hastadan oluşan çalışma kohortlarında tümör içi T hücrelerinin olma durumu progresyonsuz sağ kalım süresinde ortalama süre açısından 3,9 kat daha fazla bulunurken toplam sağ kalımda bu ortalama süre T hücreleri bulunan tümörlerde 2,8 kat daha fazla gerçekleşmiştir. Bunun ötesinde tedaviye tam cevap gözlenen hastalarda tümörlerinde T hücreleri bulunanların ilerlemeden bağımsız hayatta kalım süreleri yaklaşık olarak 10 kat daha uzun olarak bulunmuşlardır. Over kanseri için optimal cerrahi müdahale ve olumlu klinik sonuçların arasındaki ilişki bundan önce yapılmış olan sayısız retrospektif çalışmada gösterilmiştir(5,6). Dahası optimal müdahale ile tümör içi T hücrelerinin varlığı arasında tedaviye tam cevap veren hastalar için anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu durum da tümör içi T hücrelerinin varlığının optimal tümör cerrahisi olasılığını artırıcı bir etkisinin olduğunu bildirilmiştir. Ek olarak T hücreleri bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuş ve hem T hücrelerinin hem de kalan hastalık seviyesinin klinik sonuçlara katkıda bulunduğu gösterilmiştir(39).

Zhang et al.'in(39) çalışmasındaki hastalardan sadece tümörlerinde T hücreleri bulunanlar 63 ayın üzerinde bir hayatta kalma göstermişler. Optimal cerrahi müdahale geçiren, tedaviye tam cevap veren ve tümörlerinde T hücreleri bulunan 43 hasta için beş yıllık hayatta kalım oranı %73,9 olarak tespit edilmiştir. 5 yılın üzerinde hastalığı tekrarlamayan hastalar 10 yıl içinde de hastalığı tekrarlanmama ihtimaline sahiptirler(8). Over kanserinin, tümör ve hasta arasındaki ilişkinin klinik sonuçlar ile korele olduğu tümör tipine sahip kanserlerden biri olduğu bildirilmiştir(44). Bu tür kanser tipleri Halpern et al.'e(75) göre dikey büyüme fazındaki melanoma, Marrogi et al.'e(76) göre meme, Vesalamen et al.'e(77) göre prostat, Nakano et al.'e (78) göre renal hücre, Schumacher et al.'e (79) göre ezofageal ve Naito et al.'e(80) göre kolorektal kanserlerdir. Over kanserinde iyi seviyedeki klinik sonuçların güçlü bir biçimde tümör içi T hücreleri varlığı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir(44). Bu tür bir yargı Schumacher et al.'in(79) ezofageal ve Naito et al.'in(80) kolorektal tümörlerdeki bu yöndeki bulgularıyla desteklenmiştir.

Çalışmamızda tümör içi T hücrelerinin olması yada olmaması durumunun over kanserinde klinik sonuçları etkilemediği görüldü. Tümör içi CD3 T lenfosit düzeyi 5 ve 5'in altında olan 31 hastanın ortalama sağ kalım süresi 38,06 ay olarak bulunurken, tümör içi CD3 T lenfosit sayısı 6-19 arasında olanların ortalama sağ kalım süresi 63,25 ay olarak bulunmuştur (p = 0.076). Aradaki fark p değeri 0,05'e çok yakın olsada istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

Çalışmamızdaki tümör içi CD4 T lenfosit düzeyi de klinik sonuçları etkilememiştir. Tümördeki CD4 düzeyi 0 olan 44 hastanın ortalama yaşam süresi 41,38 aydır. CD4 düzeyi 5 ve 5'in altında olan 19 hastanın ortalama yaşam süresi 54,18 aydır ve bu iki grup için ortalama yaşam süreleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

CD8 T lenfositlerinin tümördeki yoğunluğu Nakano et al.'e göre(78) renal hücreli karsinomada, Schumacher et al.'e(79) göre özefageal karsinomada, Naito et al.'e(80) göre kolorektal karsinomada, iyi prognoz göstergesidir.

Bizim çalışmamızda tümördeki CD8 düzeyi 0 olan 13 hastanın ortalama yaşam süresi 47,47 aydır. CD8 düzeyi 5 ve 5'in altında olan 42 hastanın ortalama yaşam süresi 57,69 ay, CD8 düzeyi 6-19 arası olan 8 hastanın ortalama yaşam süresi 45,48 ay bulunmuştur. Tümördeki CD8 düzeyinde klinik sonuçlara katkısı saptanamamıştır. Bunun yanında çalışmamızda tümör içi T lenfosit düzeyinin evrelere göre dağılımında bir fark olup olmadığına baktığımızda anlamlı bir dağılım farkı bulunamamıştır. Yine grade göre T lenfosit dağılımında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Shen et al.(81) ve Chen et al (82) çalışmalarında VEGF'in ekspresyonundaki artışın erken tekrarlama ve kısa hayatta kalım ile ilişkili olduğu bildirmişlerdir. Zhang et al.(39) kan damarlarındaki sızıntıyı temsil eden vasküler endotelial büyüme faktörünün(83), artan ekspresyonunu tümör içi T hücrelerinin yokluğu ile ilişkilendirmişler, dolayısıyla vasküler endotelial büyüme faktörünün, over

kanserinin seyrini hem anjiyogenezi artırarak hem de T hücrelerinin sayısını azaltarak etkileyebileceğini söylemişlerdir. Gadducci et al(84) ilerlemiş over karsinomlu hastaların peritoneal metastatik tümörlerinin, primer tümörleriyle kıyaslandığında daha yoğun VEGF içerdiklerini saptamışlardır. Qi(85) çalışmasında VEGF'nin over kanserinin gelişimi, invazyonu ve metastazları ile ilgili bulmuştur. Yine Yokoyama et al.(86) VEGF tiplerinden VEGF-C, VEGF-D ve VEGFR-3'ün artmış ekspresyonunun over karsinomunda lenf nodu, peritoneal ve pelvis dışı metastazlar ile dikkat çekici bir biçimde ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Tüm bu bulguların ışığında VEGF; over karsinomunda metastaz, invazyon, hastalık yaygınlığı dolayısıyla kötü prognoz göstergesidir.

Çalışmamızda tümördeki VEGF düzeyi negatif olan 17 hastanın ortalama yaşam süresi 37,86 ay, +1 olan 4 hastanın ortalama yaşam süresi 21,67 ay, +2 olan 24 vakanın ortalama yaşam süresi 52,38 ay ve +3 olan 18 hastanın ortalama yaşam süresi 50,37 ay olarak bulunmuş, bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tümör içi CD3 T lenfosit düzeyinin tümörün histolojik tipine göre değişip değişmediğini araştırdığımızda CD3 T lenfosit düzeyinin histolojik tipe göre fark gösterdiğini ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p = 0.032$). Tümördeki CD3 düzeyi ile histolojik tip arasındaki farkın Endometrioid tip tümörlerden kaynaklandığı ve Endometrioid tip tümörlerde tümör içi CD3 T lenfositlerin 6-19 arası düzeyde olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). CD4 ve CD8 T lenfositlerle tümörün histolojik tipleri arasında anlamlı dağılım farkları bulunamamıştır.

Çalışmamızdaki hastaların progresyonsuz sağ kalım süresi ortalama 9,19 ay iken minimum 0, maksimum 45 ay olarak izlenmiştir. Progresyonsuz sağ kalım süresi ile tümördeki CD3 düzeyi arasında fark olup olmadığına bakıldığında 15 aydan kısa progresyonsuz sağ kalım süresine sahip hastalarda tümördeki CD3 düzeyinin daha yüksek oranda 5 ve 5'in altında olduğu görüldü, fakat istatistiksel

olarak anlamlı bulunamadı. Progresyonsuz sağkalım süresi ile tümördeki CD4 düzeyi arasındaki farka bakıldığında da anlamlı bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda progresyonsuz sağ kalım süresi ile tümördeki CD8 ve VEGF düzeyleri arasında fark olup olmadığı hasta dağılımının bu gruplarda sayıca az olması nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

Çalışmamızdaki tüm bu bulguların doğrultusunda tümör içi T lenfosit yoğunluğunun over kanserinde iyi düzeyde klinik sonuçlarla birlikte olduğu söylenememektedir. Over kanserinde tümör içi T lenfosit yoğunluğunun klinik sonuçları etkilediği gösterilememiştir. Bu sonuçlar ile T hücrelerinin prognostik faktör olarak belirlenmesi mümkün görülmemiştir. VEGF düzeyleri ile sağ kalım, progresyonsuz sağ kalım ve tümör içi T lenfosit arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Çalışmamıza göre hastalığın erken evrede tanınmasının ve optimal sitoredüktif cerrahi uygulanmasının prognoza iyi yönde katkıda bulunduğu saptanmıştır.

Over kanseri olan hastalarda tümör içi T hücrelerinin varlığı, progresyonsuz sağ kalımı ve sağ kalımı olumlu yönde etkileyen ve antitümör mekanizmalarının varlığı yolunda moleküler bir kanıt sunan bir çalışma(39) mevcut olsa da, sonuçlarımız benzer verileri destekler nitelikte değildir. Tümör içi T hücre düzeylerinin prognostik faktör olarak belirlenmesi, tedavi protokollerinde belirleyici rol oynaması için progresyonsuz sağ kalıma, sağ kalıma ve klinik sonuçlara etkilerini araştırarak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda tümör içi T hücrelerinin olması yada olmaması durumunun over kanserinde klinik sonuçları etkilemediği görüldü. Tümör içi CD3, CD4 ve CD8 T lenfositin sağ kalıma herhangi bir katkısı saptanamadı.

Progresyonsuz sağ kalım süresi ile tümördeki CD3 düzeyi arasında ilişki olup olmadığına baktığımızda anlamlı bir fark bulunamadı. Progresyonsuz sağ kalım süresi ile tümördeki CD4 düzeyi arasındaki farka bakıldığında da anlamlı bulunamamıştır.

Progresyonsuz sağkalım süresi ile tümördeki CD8 ve VEGF düzeyleri arasında fark olup olmadığı hasta dağılımının bu gruplarda az olması nedeniyle değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda tümör içi T lenfosit düzeyinin evrelere göre dağılımında bir fark olup olmadığına baktığımızda anlamlı bir dağılım farkı bulamadık. Yine grade göre T lenfosit dağılımında anlamlı bir fark yoktu.

Tümör içi CD3 T lenfosit düzeyinin tümörün histolojik tipine göre değişip değişmediğini araştırdığımızda CD3 T lenfosit düzeyinin Endometrioid tip tümörlerde daha yüksek düzeyde bulduk. CD4 ve CD8 T lenfositleri ile tümörün histolojik tipleri arasında anlamlı dağılım farkları bulunamamıştır.

Tümördeki VEGF yoğunluğu düzeyinin sağ kalımla ilişkisi bulunamamıştır. Yine VEGF yoğunluğu düzeyinin tümörün histolojik tipi ve evresine göre fark göstermediği saptanmıştır.

Hastalık evresinin sağ kalıma etkisine bakıldığında fark anlamlı bulunmuştur. Evre'nin ilerlemesinin prognoza kötü yönde etki ettiği söylenebilir.

Hastalık evresinin progresyonsuz sağ kalıma etkisine bakıldığında fark anlamlı bulunmuştur. Erken evrede progresyon daha uzun sürelerde gözlenmiştir.

Tümör grade'inin sağ kalıma ve progresyonsuz sağ kalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir .

Optimal sitoredüksiyon yapılan hastaların sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım süresi, suboptimal sitoredüksiyon yapılanlara göre daha uzun tespit edilmiştir.

Bu sonuçları özetlersek; tümör içi T lenfosit yoğunluğunun over kanserinde iyi düzeyde klinik sonuçlarla birlikte olduğu söylenememektedir. Bu çalışmaya göre over kanserinde tümör içi T lenfosit yoğunluğu klinik sonuçları etkilememektedir. Sonuçlarımıza göre T hücrelerinin prognostik faktör olarak belirlenmesi olası görünmemektedir VEGF düzeyleri ile sağ kalım, progresyonsuz sağ kalım ve tümör içi T lenfosit arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Tanı anında hastalık evresinin ve hastaya uygulanan cerrahinin klinik sonuçları etkilediği görülmüştür. Ancak yinede over kanseri olgu sayısı çoğaltılarak yapılacak güçlü prospektif çalışmalarda tümör içi T hücre düzeylerinin, prognostik faktör olarak belirlenmesi, tedavi protokollerinde belirleyici rol oynaması için; progresyonsuz sağ kalıma, sağ kalıma ve klinik sonuçlara etkilerini araştırmaya halen ihtiyaç vardır.

ÖZET

Bu çalışmada; over kanserlerinde tedavi ve yönetimi etkileyebilecek bir faktör olarak düşünülen tümör içi T lenfosit düzeyinin, hastaların progresyonsuz sağ kalımı ve sağ kalımına etkilerinin araştırılması hedeflendi.

Bu amaçla kliniğimizde over kanseri teşhisi konmuş 63 hastanın tümör dokusu parafin bloklarına immunohistokimyasal olarak boyanarak bakıldı ve aynı hastaların klinik bilgileri fakülte arşivindeki dosyalarından elde edildi. Tümörlerdeki T lenfosit düzeyleri ve VEGF yoğunluğu ile sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım ilişkisi incelendi. Araştırmamızda istatistiksel olarak ki-kare, Fisher'in ki-kare ve Kaplan-Maier yöntemlerini kullanıldı.

Çalışmamızda tümör içi T hücrelerinin olması yada olmaması durumunun over kanserinde klinik sonuçları etkilemediği görüldü. Tümör içi CD3 T lenfositin, CD4 T lenfositin ve CD8 T lenfositin sağ kalıma herhangi bir katkısı gözlenmedi.

Progresyonsuz sağkalım süresi ile tümördeki CD8 ve VEGF düzeyleri arasında fark olup olmadığı hasta dağılımının bu gruplarda az olması nedeniyle değerlendirilememiştir.

Tümördeki VEGF yoğunluğu düzeyinin sağ kalımla ilişkisi bulunamamıştır. Yine VEGF yoğunluğu düzeyinin tümörün histolojik tipi ve evresine göre fark göstermediği saptanmıştır.

Hastalık evresinin sağ kalıma ve progresyonsuz sağ kalıma etkisine bakıldığında fark anlamlı bulunmuştur.

Tümör grade'inin sağ kalıma ve progresyonsuz sağ kalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir .

Optimal sitoredüksiyon yapılan hastaların sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım süresi, suboptimal sitoredüksiyon yapılanlara göre daha uzun tespit edilmiştir

Özet olarak; Tümör içi T lenfosit yoğunluğunun over kanserinde iyi düzeyde klinik sonuçlarla birlikte olduğu söylenememekte ve çalışmamıza göre over kanserinde tümör içi T lenfosit yoğunluğu klinik sonuçları etkilememektedir. Çalışmamızda T hücreleri prognostik faktör olarak belirlenmemektedir. VEGF düzeyleri ile sağ kalım, progresyonsuz sağ kalım ve tümör içi T lenfosit arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Bu çalışmada hastalık evresi ve optimal sitoredüksiyonun prognoza etkisi gözlemlendi. Ancak yinede over kanseri olgu sayısı çoğaltılarak prospektif yapılacak güçlü çalışmalarla tümör içi T hücre düzeylerinin prognostik faktör olarak belirlenmesi, tedavi protokollerinde belirleyici rol oynaması için progresyonsuz sağ kalıma, sağ kalıma ve klinik sonuçlara etkilerini araştırmaya halen ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S and Wingo PA. Cancer statistics, 2000 CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2000;50: 7-33.
2. Cannistra SA. Cancer of the ovary New England Journal of Medicine 1993; 329: 1550-9.
3. Runnebaum IB and Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2001; 127: 73-9.
4. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, CA Cancer J Clin 2002;52(1):23-47. Erratum in: CA Cancer J Clin 2002;52(2):119. CA Cancer J Clin 2002;52(3):181-2.
5. Ozols RF. Management of advanced ovarian cancer consensus summary. Semin Oncol. 2000;27:Suppl7:47-57.
6. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. Semin Surg Oncol. 2000;19:3-10.
7. Markman M, Bookman MA. Second-line treatment of ovarian cancer. Oncologist. 2000;5:26-35.
8. Rubin SC, Randall TC, Armstrong KA, Chi DS, Hoskins All. Ten-year follow-up of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings. Obstet Gynecol. 1999;93:21-4.
9. Negus RP, Stamp GW, Hadley L, Balkwill FR. Quantitative assessment of the leukocyte infiltrate in ovarian cancer and its relationship to the expression of C-C chemokines. Am J Pathol. 1997;150:1723-34.
10. Santin AD, Bellone S, Ravaggi A, Pecorelli S, Cannon ML Parham GP. induction of ovarian tumor-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes by acid-eluted peptidepulsed autologous dendritic cells. Obstet Gynecol. 2000;96:422-30.
11. Schlienger K, Chu CS, Woo EY, Rivers PM, Toll AJ, Hudson B et al. TRANCE matured dendritic cells generate MHC class-I restricted T cells specific for autologous tumor in late-stage ovarian cancer patients. Clin Cancer Res 2003;9(4):1517-27.
12. Freedman RS, Kudelka AP, Kavanagh JJ, Verschraegen C, Edwards CL, Nash M et al. Clinical and biological effects of intraperitoneal injections of recombinant interferon-gamma and recombinant interleukin 2 with or without

tumor-infiltrating lymphocytes in patients with ovarian or peritoneal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000;6: 2268-78.

13 Berek JS, Markman M, Stonebraker B, Lentz SS, Adelson MD, DeGeest K et al. Intraperitoneal interferon-alpha in residual ovarian carcinoma: a phase II gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 1999;75:10-4.

14 Fujita K, Ikarashi H, Takakuwa K, Kodama S, Tokunaga A, Takahashi T, et al. Prolonged disease-free period in patients with advanced epithelial ovarian cancer after adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes. *Clin Cancer Res*. 1995;1:501-7.

15 Koch M, Gaedke H, and Jenkins H. Family history of ovarian cancer patients: a case-control study *International Journal of Epidemiology* 1989; 18: 782-5.

16. Ekmekçi A, Kanserin Genetik Temeli. In: Güner H(ed) *Jinekolojik Onkoloji. Çağdaş Medikal Kitabevi, Ankara, 2002, pp. 717-732.*

17. Ayhan A, Başaran M. Epitelyal Over Kanseri. In: Güner H(ed), *Jinekolojik Onkoloji Çağdaş Medikal Kitabevi, Ankara. 2002, pp.199-232*

18. Başaran M. Epitelyal Over Kanseri. In: Ayhan A(Çev Ed), *Klinik Jinekolojik Onkoloji. Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara 2003, pp: 289-342.*

19. Ayhan Ayşe. Tümör İmmunolojisi Konakçı Savunma Mekanizmaları ve Biyolojik Tedavi. In: Ayhan A(ed), *Klinik Jinekolojik Onkoloji. Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara. 2003, pp.521-558*

20. Roshni M, Sarvjeet S and Ashok K. Antitumour immune responses. *Exp.Rev.Mol Med*. 2003, 5,28: 1-19 January, Cambridge University Pres

21. Kawakami Y, Eliyahu S, Delgado CH, Robbins PF, Sakaguchi K, Appella E et al. Identification of a human melanoma antigen recognized by tumor-infiltrating lymphocytes associated with in vivo tumor rejection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91,1994;6458-6462.

22. Decreased zeta chain expression and apoptosis in CD3+ peripheral blood T lymphocytes of patients with melanoma. *Clin Cancer Res*. 2001; pp.947-57.

23. Finke JH, Rayman P, George R, Tannenbaum CS, Kolenko V, Uzzo R et al. Tumor-induced sensitivity to apoptosis in T cells from patients with renal cell carcinoma: role of nuclear factor kappa B suppression. *Clin Cancer Res*. 2001; pp.940-6.

24. Kuss I, Godfrey TE, Donnenberg AD, Whiteside TL. Low levels of T-cell receptor excision circles (TREC) and paucity of naive T cells in the circulation of patients with cancer suggest a rapid lymphocyte turnover within a memory compartment. *Proc AACR* 2002;43:278-82.
25. Juweid M, Swayne LC, Sharkey RM, Dunn R, Rubin AD, Herskovic T et al. Prospects of radioimmunotherapy in epithelial ovarian cancer: results with Iodine-131-labeled murine and humanized MN-14 anticarcinoembryonic antigen monoclonal antibodies. *Gynecol Oncol* 1997;3:259-71.
26. Holschneider CH and Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors *Seminars in Surgical Oncology* 2000; 19: 3-10.
27. Silverberg SG. Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma *Current Topics in Pathology* 1989; 78: 85-109.
28. Vergote IB, Kaern J, Abeler VM, Pettersen EO, De Vos, LN and Trope CG. Analysis of prognostic factors in stage I epithelial ovarian carcinoma: importance of degree of differentiation and deoxyribonucleic acid ploidy in predicting relapse *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993; 169: 40-52.
29. Marks IR, Davidoff AM, Kerns BJ, Humphrey PA, Pence JC, Dodge RK et al. A Overexpression and mutation of p53 in epithelial ovarian cancer *Cancer Research* 1991; 51: 2979-84.
30. Eisenkop SM, Friedman RL and Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study *Gynecologic Oncology* 1998;69:103-8.
31. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady ME, Homesley HD, Creasman WT, Berman M et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994;170: 974-9; discussion 979-80.
32. Mihm M, Clemente C, Cascinelli N. Tumor infiltrating lymphocytes in lymph node melanoma metastases - a histopathologic prognostic indicator and an expression of local immune response. *Lab Invest* 1996;74:43-7
33. Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy of cancer: accomplishments and prospects. *Cancer Treat Rep.* 1984;68:233-55.
34. Kabawat SE, Bast RC, Jr, Welch WR. Expression of major histocompatibility antigens and nature of inflammatory cellular infiltrate in ovarian neoplasms *Int J Cancer.* 1983;32:547-54

35. Adams DO, Hamilton TA. The cell biology of macrophage activation. *Annu Rev Immunol* 1984;2:283-4.
36. Rosenberg SA : Immunotherapy of cancer by systemic administration of lymphoid cells plus interleukin-2. *J Biol Response Mod* 1984;3:501-507.
37. Matthews TJ, Collins JJ, Roloson GJ, Thiel HJ, Bolognesi DP. Immunologic control of the ascites form of murine adenocarcinoma 755. IV. Characterization of the protective antibody in hyperimmune serum. *J Immunol* 1981;126:2332-6.
38. Seto M, Takahashi T, Nakamura S, Matsudaira Y, Nishizuka Y. In vivo antitumor effects of monoclonal antibodies with different immunoglobulin classes. *Cancer Res.* 1983;43:4768-73.
39. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G et al. Intratumoral T cells, recurrence and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2003;16:348:203-13.
40. Murphy GF, Radu A, Kaminer M, Berg D. Autologous melanoma vaccine induces inflammatory responses in melanoma metastases: relevance to immunologic regression and immunotherapy. *J Invest Dermatol* 1993;100:pp.335-41.
41. Becker Y. Success and failure of dendritic cell (DC) anticancer activity may be modulated by nitric oxide synthetase (NOS) gene expression: a hypothesis. Review. *In Vivo.* 1993;7:285-8.
42. Shurin GV, Shurin MR, Bykovskaja S, Shogun J, Lotze MT, Barksdale EM. Neuroblastoma-derived gangliosides inhibit dendritic cell generation and function. *Cancer Res* 2001;61:363-9.
43. Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR, Cunningham HT, Meny GM, Nadaf S et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat Med* 1996;2:1096-103.
44. Matzinger P. An innate sense of danger. *Sem Immunol* 1998;10:399-415.
45. Apostolopoulos V, Sandrin MS and McKenzie LE. Carbohydrate /peptide mimics: effect on MUC1 cancer immunotherapy. *J Mol Med* 1999;77:427-436.
46. Kripke ML. Antigenicity of murine skin tumors induced by ultraviolet light. *J Natl Cancer Inst.* 1974;53:1333-6.
47. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris C. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991;253:49-53.

48. Whiteside TL, Rabinowich H. The role of Fas/FasL in immunosuppression induced by human tumors. *Cancer Immunol Immunother* 1998;46:175-84.
49. Reichert TE, Day E, Wagner EM, Whiteside TL. Absent or low expression of the α chain in T cells at the tumor site correlates with poor survival in patients with oral carcinoma. *Cancer Res.* 1998;58:5344-7.
50. Mandell GL, Fisher RI, Bostick F, Young RC. Ovarian cancer: a solid tumor with evidence of normal cellular immune function but abnormal B cell function. *Am J Med.* 1979;66:621-4.
51. Khoo SK, Mackay E, Dounter B. Dinitrochlorobenzene reactivity of women with cancer of the ovary, cervix and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 1979;17;58-9.
52. Mantovani A, Allavena P, Sessa C, Bolis G, Mangioni C. Natural killer activity of lymphoid cells isolated from human ascitic ovarian tumors. *Int J Cancer.* 1980;15;25:573-82.
53. Haskill S, Koren H, Becker S, Fowler W, Walton L. Mononuclear-cell infiltration in ovarian cancer. III. Suppressor-cell and ADCC activity of macrophages from ascitic and solid ovarian tumours. *Br J Cancer* 1982;45:747-53.
54. Mantovani A, Sessa C, Peri G, Allavena P, Introna M, Polentarutti N et al. Intraperitoneal administration of *Corynebacterium parvum* in patients with ascitic ovarian tumors resistant to chemotherapy: effects on cytotoxicity of tumor-associated macrophages and NK cells. *Int J Cancer* 1981;27:437-46.
55. Salmon SE, Hamburger AW. Immunoproliferation and cancer: a common macrophage derived- promotor substance. *Lancet.* 1978;1:1289-90.
56. Wang JM, Cianciolo GJ, Snyderman R, Mantovani A. Coexistence of a chemotactic factor and a retroviral P15E-related chemotaxis inhibitor in human tumor cell culture supernatants. *J Immunol.* 1986;15;137:2726-32.
57. Auffray C, Strominger JL. Molecular genetics of the human major histocompatibility complex. *Adv Hum Genet* 1986;15:197-247.
58. Ferrini S, Biassoni R, Moretta A, Bruzzone M, Nicolini A, Moretta L. Clonal analysis of T lymphocytes isolated from ovarian carcinoma ascitic fluid. Phenotypic and functional characterization of T-cell clones capable of lysing autologous carcinoma cells. *Int J Cancer.* 1985;15;36:337-43.

59. Crowther ME, Poulton TA, Hudson CN. The relationship between cellular responses of parous women and ovarian cancer patients to humor extracts. *J Obstet Gynaecol* 1981;1:263-76.
60. Alvarez RD, Partridge EE, Khazaeli MB, Plott G, Austin M, Kilgore L, et al. Intraperitoneal radioimmunotherapy of ovarian cancer with ¹⁷⁷Lu-CC49: a phase I/II study. *Gynecol Oncol*. 1997;65:94-101.
61. Alvarez RD, Meredith RF, Partridge EE. Enhancement of intraperitoneal ¹⁷⁷Lu-CC49 radioimmunotherapy with adjuvant interferon and taxol. *Gynecol Oncol*. 1998;68:108
62. Borchardt PE, Quadri SM, Freedman RS, Vriesendorp HM. Indium-111 and yttrium-90-labeled human monoclonal immunoglobulin M targeting of human ovarian cancer in mice. *J Nucl Med*. 1998;39:476-484
63. Edwards RP, Gooding W, Colonello K. Outpatient infusion of intraperitoneal interleukin-2 (ip IL-2) is safe and active for persistent ovarian cancer after taxol and platinum. *Gynecol Oncol*. 1998;68:111-20
64. Bernsen MR, Van Der Velden AW, Everse LA, Dullens HF, Den Otter W, Heintz AP. Interleukin-2: hope in cases of cisplatin-resistant tumours. *Cancer Immunol Immunother* 1998;46:41-47
65. Ioannides CG, Platsoucas CD, Patenia R, Kim YP, Bowen JM, Morris M, et al. T-cell functions in ovarian cancer patients treated with viral oncolysates: 1. Increased helper activity to immunoglobulins production. *Anticancer Research* 1990; 10: 645-53.
66. Ioannides CG, Freedman RS and Platsoucas CD. OKT4 monoclonal anti body-induced activation of an autoreactive T-cell clone. *Cellular Immunology*. 1989; 123: 244-52
67. Foy TM, Bannink J, Sutherland RA, McNeill PD, Moulton GG, Smith J, et al. Vaccination with Her-2/neu DNA or protein subunits protects against growth of a Her2/neu-expressing murine tumor. *Vaccine*. 2001; 19: 2598-606.
68. Chen SA, Tsai MH, Wu ET, Hsiang A, Chen YL, Lei HY, et al. Induction of antitumor immunity with combination of HER2/neu DNA vaccine and interleukin 2 gene-modified U111101 vaccine. *Clinical Cancer Research*. 2000; 6: 4381-8.
69. Disis ML, Knutson KL, Schifflin K, Rinn K, and McNeel DG. Pre-existent immunity to the HER2/neu oncogenic protein in patients with HER-2/neu overexpressing breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2000; 62: 245-52.

70. Machiels JP, Reilly RT, Emens LA, Ercolini AM, Lei RY, Weintraub D, et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, and paclitaxel enhance the antitumor immune response of granulocyte/macrophage-colony stimulating factor-secreting whole-cell vaccines in HER-2/neu tolerized mice *Cancer Research* 2001;61:3689-97.

71. Freedman RS, Lenzi R, Kudelka AP, Lawrence DD, Rosenblum M and Platsoucas CD. Intraperitoneal immunotherapy of peritoneal carcinomatosis. *Cytokines Cell Mol. Ther* 1998;4:121-40

72. Woo EY, Chu CS, Goletz TJ, Schlienger K, Yeh H, Coukos G et al. Regulatory CD4(+)CD25(+) T cells in tumors from patients with early-stage non-small cell lung cancer and late-stage ovarian cancer. *Cancer Res* 2001;61:4766-72.

73. Kooi S, Zhang HZ, Patenia R, Edwards CL, Platsoucas CD, Freedman RS. HLA class I expression on human ovarian carcinoma cells correlates with T-cell infiltration in vivo and T-cell expansion in vitro in low concentrations of recombinant interleukin-2. *Cell Immunol* 1996;174:116-28

74. Freedman RS, Platsoucas CD. Immuno-therapy for peritoneal ovarian carcinoma metastasis using ex vivo expanded tumor infiltrating lymphocytes. *Cancer Treat Res* 1996;82:115-46.

75. Halpern AC, Schuchter LM. Prognostic models in melanoma. *Semin Oncol* 1997;24:82-87

76. Marrogi AJ, Munshi A, Merogi AJ, Ohadike Y, El-Habashi A, Marrogi OL, Freeman SM. Study of tumor infiltrating lymphocytes and transforming growth factor-beta as prognostic factors in breast carcinoma. *Int J Cancer* 1997;74:492-501.

77. Vesalainen S, Lipponen P, Talja M, Syrjänen K. Histological grade, perineural infiltration, tumor-infiltrating lymphocytes and apoptosis as determinants of long-term prognosis in prostatic adenocarcinoma. *For J Cancer* 1994;30:1797-803.

78. Nakano O, Sato M, Naito Y, Suzuki K, Orikasa S, Aizawa M et al. Proliferative activity of intratumoral CD8(+) T-lymphocytes as a prognostic factor in human renal cell carcinoma: clinicopathologic demonstration of antitumor immunity. *Cancer Res* 2001;61:5132-6.

79. Schumacher K, Haensch W, Roetzard C, Schlag PM. Prognostic significance of activated CD8(+) T cell infiltrations within esophageal carcinomas. *Cancer Res* 2001;61:3932-6.

80. Naito Y, Saito K, Shiiba K, Ohuchi A, Saigenji K, Nagura H et al. CD8+ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998;15:58:3491-4.
81. Shen GH, Ghazizadeh M, Kawanami O, Shimizu H, Jin E, Araki T et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in human ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 2000; 83:196-203.
82. Chen CA, Cheng WF, Lee CN, Chen TM, Kung CC, Hsieh FJ et al. Serum vascular endothelial growth factor in epithelial ovarian neoplasms: correlation with patient survival. *Gynecol Oncol* 1999; 74:235-40.
83. Ruoslahti E. Specialization of the tumour vasculature. *Nat Rev Cancer.* Massachusetts Medical Society. 2002;2:83-90.
84. Gadducci A, Viacava P, Cosio S, Cecchetti D, Fanelli G, Fanucchi A et al. Vascular endothelial growth factor expression in primary tumors and peritoneal metastases from patients with advanced ovarian carcinoma. *Anticancer Res.* 2003;23:3001-8.
85. Qi SY. Expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density in ovarian tumor. *Ai Zheng*, 2003;22:320-3.
86. Yokoyama Y, Charnock-Jones DS, Licience D, Yanaihara A, Hastings JM, Holland CM et al. Vascular endothelial growth factor-D is an independent prognostic factor in epithelial ovarian carcinoma. *Br J Cancer.* 2003;27:88:237-44.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ