

Berrak Hücreli Over Kanserlerinin Retrospektif Analizi; Tek Merkez Çalışması

Retrospective Analysis of Clear Cell Ovarian Cancers; A Single-center Study

Engin Eren Kavak¹, Mustafa Gürbüz², Güngör Utkan¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ağrı, Türkiye

Öz

Amaç: Over kanserlerinin büyük kısmı epitelyal kökenlidir. Epitelyal over kanserlerinin özel bir alt grubu olan ve nadir görülen berrak hücreli tip over kanserlerinin özellikleri, klinik yaklaşım ve sağkalımlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı'nda 01.01.2010-31.12.2020 tarihleri arasında histopatolojik olarak berrak hücreli tip epitelyal over kanseri tanısı alan takipli hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaşları, tanı anındaki evreleri, cerrahi sonrası histopatolojik tanıları, aldıkları kemoterapi rejimleri, genel sağkalım (GSK) ve progresyonsuz sağkalım (PSK) süreleri incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 11 hastanın ortalama yaşı 53 (22-70) yıl olarak saptandı. Hastaların 4'ü cerrahi evrelemeye göre evre I'de tanı alırken diğer 7 hasta evre 3c olarak saptandı. Hastaların tanı anında ortalama CA 125 düzeyi 86 IU/mL (10-3122) iken, 3 hasta normal CA 125 düzeylerine sahipti. Üç hastada eşlik eden endometriozis saptandı. Sadece bir hasta neoadjuvan kemoterapi alırken, tüm hastalara debulking cerrahi uygulandı. Hastaların hepsi adjuvan kemoterapi aldılar. Hastaların takip süreleri sonunda PSK ve GSK incelendiğinde; ortalama PSK adjuvan tedavi sonrası uzak metastaz ile nüks olan 7 hasta için 9 ay ortalama GSK 37 ay olarak saptandı.

Sonuç: Erken evre berrak hücreli tip epitelyal over kanserleri diğer erken evre epitelyal over kanserleriyle benzer sağkalıma sahip olmalarına rağmen, ileri evrelerde daha kötü sağkalım görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Over Kanseri, Berrak Hücre, Kemoterapi

Abstract

Objectives: Most ovarian cancers are of epithelial origin. The purpose of this study was to evaluate clinical characteristics, clinical approach and survival of the rare clear cell type epithelial ovarian cancers, which are a special subgroup of epithelial ovarian cancers

Materials and Methods: The records of the patients who were followed up with a histopathological diagnosis of clear cell type epithelial ovarian cancer between 01.01.2010 and 31.12.2020 in the Department of Medical Oncology at Ankara University Faculty of Medicine were reviewed retrospectively. The patients' ages, stages at the time of diagnosis, histopathological diagnosis after surgery, chemotherapy regimens, overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were assessed.

Results: The median age of 11 patients included in the study was 53 (22-70) years. While 4 of the patients were diagnosed at stage I according to surgical staging, the other 7 patients were found to be stage 3c. At the time of diagnosis, the median CA125 level of the patients was 86 IU/mL (10-3122), while 3 patients had normal CA125 levels. Three patients had concomitant endometriosis. While only one patient received neoadjuvant chemotherapy, all patients underwent debulking surgery. All patients received adjuvant chemotherapy after surgery. When the progression-free survival and overall survival of the patients at the end of the follow-up period were examined, the median progression-free survival (mPFS) was 9 months for 7 patients who relapsed with distant metastases after adjuvant therapy. The median overall survival (mOS) was 37 months.

Conclusion: Although early-stage clear cell epithelial ovarian cancers have similar survival to other early-stage epithelial cancers, worse survival is observed in advanced stages.

Key Words: Ovarian Cancer, Cell Clear, Chemotherapy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Engin Eren Kavak

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

Tel.: +90 506 269 50 65 E-posta: engineren2000@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3247-5361

Geliş Tarihi/Received: 24.08.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 01.12.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Over kanseri, tüm dünyada kadınlarda görülen en sık yedinci kanser olmasına rağmen kansere bağlı ölümlerde beşinci sırada yer almaktadır (1). GLOBOCAN verilerine göre 2020'de dünya çapında yaklaşık 314.000 kadına over kanseri tanısı konulurken, 207.000'den fazla kadın bu hastalıktan yaşamını yitirmiştir. Ülkemizde ise aynı yıl 4059 yeni olgu ve 2730 ölüm oranı bildirilmiştir (2). Jinekolojik kanserler arasında serviks ve uterin kanserlerden sonra üçüncü sıklıkta görülmekte olan over kanseri, jinekolojik kansere bağlı ölümlerin ise en sık nedenidir (1).

Over kanserlerinin büyük çoğunluğu (%95) epitelyal kökenlidir (alt tipler; yüksek dereceli seröz, düşük dereceli seröz, endometrioid, berrak hücreli ve müsinöz); geri kalanı diğer overyan hücre tiplerinden kaynaklanır (3). Overin berrak hücreli karsinomları (BHOK) tüm over malignitelerinin Kuzey Amerika'da %5-10'unu ve batı ülkelerinde %12'sini oluşturmaktadır, ancak Doğu Asya'da %25-30'luk bir prevalansa sahiptir (4,5).

1939 yılında ilk kez Schiller tarafından immatür glomerüler bir patern içeren "hobnail" ve berrak hücrelerin oluşturduğu overe ait neoplazm olarak tanımlanmış ve mesonefroma terimini kullanılmıştır (6). Bu tümör mesonefrik tubulden kaynaklanırlar ve renal tümörlere çok benzemektedir. Daha sonradan Schiller'in orijinal açıklamalarının iki ayrı popülasyonu tarif ettiği belirtilmiştir. Bunların ilki genç kadınlarda görülen germ hücreli tümörler, diğeri ise daha agresif epitelyal orjinli BHOK'dir. Son derece kötü sağkalımı olan BHOK daha çok genç yaşlarda ve Asya kökenli kadınlarda gözükmektedir. BHOK tanısı konulan hastaların %75'i evre 1 olarak saptanmaktadır (7).

Erken menarş, geç menopoz, düşük oral kontraseptif kullanımı ve düşük gebelik oranı gibi BHOK gelişmesi ile ilişkili birçok risk faktörü tanımlanmıştır (8). Ayrıca, endometriozisli kadınlarda olmayan kadınlara kıyasla BHOK gelişme riski 3 kat arttığından, endometriozis BHOK'nin kanser öncesi lezyonu olarak kabul edilmektedir (9). BHOK'li hastalar daha genç yaşta ve daha erken evrede teşhis edilme eğilimindedir ve genellikle hafif ila orta derecede serum CA125 yükselmesi ile birlikte tromboembolik komplikasyonlara sahip oldukları bulunmuştur. Yüksek dereceli seröz karsinomunun tanı ve takibinde kullanılan bir tümör belirteci olan CA125, BHOK için zayıf bir belirteçtir. Bu nedenle, BHOK için spesifik serolojik biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda da epitelyal over kanserinin nadir görülen bir alt tipi olan berrak hücreli over kanserlerinin hasta özellikleri, klinik yönetimi ve sağkalımları incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji bölümünde 01.01.2010-31.12.2020 tarihleri arasında ICD C56

tanı kodu ile over karsinom tanısı alan 802 hasta verisi tarandı. Histopatolojik olarak BHOK tanısı konmuş ve tam kayıtlarına ulaşılmış, 18 yaş ve üzeri 11 hasta retrospektif incelemeye alınmıştır. Hastaların yaşları, tanı anındaki evreleri, cerrahi sonrası histopatolojik tanıları, aldıkları kemoterapi rejimleri ve sağkalımları hasta kayıtlarından değerlendirilmiştir.

Tüm hastaların ayrıntılı fizik muayene, rutin kan parametreleri ve tümör belirteçleri tetkik edildi. Hastaların tümüne total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, total omentektomi, pelvik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Patolojik tümör evresi, American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8. baskıya göre tanımlandı. Tüm hastalara histopatolojik inceleme sonrasında 6 kür kemoterapi (paklitaksel ve platin kombinasyonu) uygulandı. Altı kür kemoterapi sonrasında gerekli görülen hastalara aynı kombinasyonun devamı ya da farklı bir kemoterapi protokolü uygulandı. Klinik takiplerinden sağkalım verilerine ulaşılmıştır.

Progresyonsuz sağkalım (PSK), adjuvan tedavi sonrası nükse kadar geçen süre, genel sağkalım (GSK) ise tanı anından ölüme kadarki süre olarak tanımlandı. Verilerin analizi SPSS for Windows 25 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (minimum-maksimum), nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier testi ile yapıldı. $P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Makalemizin etik kurul onayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak alınmıştır (karar no: İ07-402-22, tarih: 01.08.2022).

Bulgular

Tam verilerine ulaşılan 11 hastanın ortanca tanı yaşı 53 (22-70) idi. Hastaların tanı anında ortanca CA125 düzeyi 86 IU/mL (10-3122) iken, 3 hasta normal CA-125 düzeyine sahipti. Üç hastada eşlik eden endometriozis vardı. Sadece bir hasta neoadjuvan kemoterapi alırken tüm hastalara debulking cerrahi uygulandı. Hastaların hepsi adjuvan kemoterapi aldılar. Hastaların 4'ü cerrahi evrelemeye göre evre 1 iken diğer 7 hasta evre 3c idi. İki hasta low grade, 9 hasta ise high grade BHOK idi. Hastalara cerrahi işlem sonrasında en az 6 kür platin+ paklitaksel kemoterapisi verildi. Hastaların takip süreleri sonunda PSK ve GSK incelendiğinde; ortanca PSK 9 ay (Şekil 1) idi. Ortanca GSK 37 ay (Şekil 2) olarak saptandı. On bir hastanın yaş, tanı anında evresi, gradı, CA-125 düzeyleri, uygulanan cerrahi işlem, adjuvan tedavi ve sağkalım süreleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tartışma

BHOK, seröz over kanseri ile karşılaştırıldığında, büyük çoğunluğu erken dönemde büyük pelvik kitle ve evre 1-2

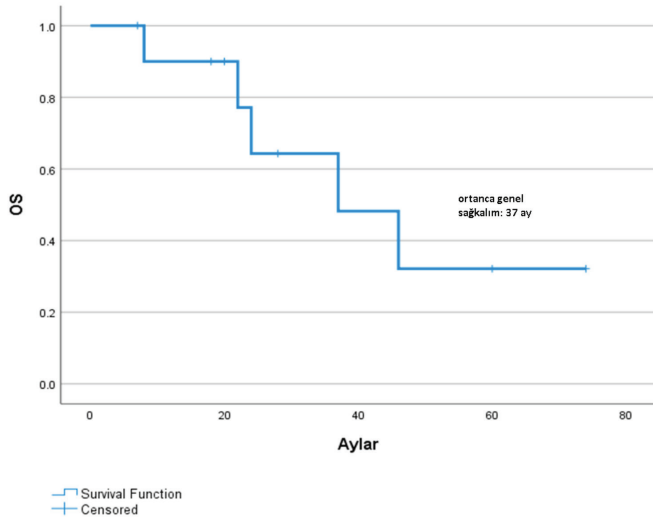
olarak tanı almaktadır. Nadiren bilateral olarak görülürler. Non-seröz tip epitelyal over kanserlerinde görülebilen hiperkalsemi, vasküler trombotik olaylar, lenf düğümü metastazları BHOK'de de görülebilir (10-12). Epitelyal over kanserlerinin yaklaşık %5-12'sini oluşturan BHOK bizim çalışmamızda tüm over kanserlerinin %2,21'i idi. Bizim çalışmamızda BHOK hasta oranının daha az olması erken evre hastaların kadın hastalıkları ve doğum bölümünde takip edilmesiyle ilişkili olabilir.

Diğer epitelyal over kanserleri gibi nulliparite BHOK'de de risk faktörüdür. Tubal ligasyon ile sigara ise yayınlarda koruyucu faktör olarak geçmektedir. Ailede meme kanseri ya da over kanseri öyküsü risk faktörü gibi gözükmemektedir (13). Farklı çalışmalarda %25-28 arasında değişen oranlarda endometriomalarla BHOK arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (14). Fakat yine de bu ilişkiler tahminden öteye gidememekte çünkü tümörün ayrı bir yapıdan

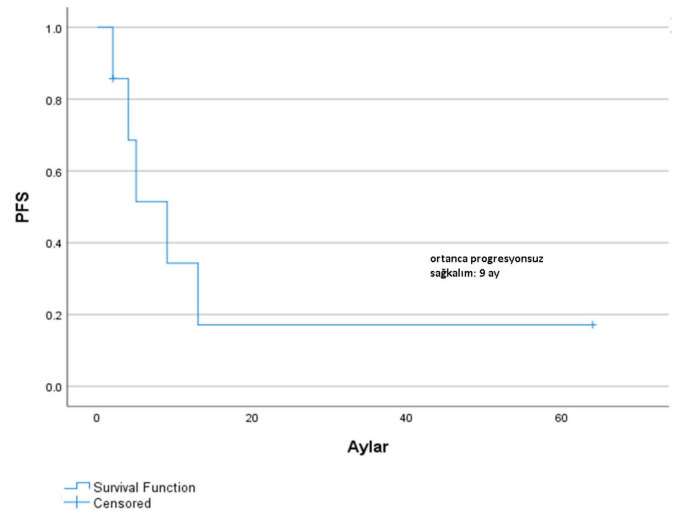
gelişebileceği ve bunun rastlantısal olabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde 3 (%27,3) hastada endometriozis öyküsü vardı.

BHOK için kötü prognostik faktörler genç yaş (60 yaşın altı), ileri evre ve vasküler invazyon bulunması olarak sayılabilirken, papiller ve tubulokistik morfolojik patern bağımsız olarak daha iyi bir prognoz sergilemektedir. Histolojik derece ile prognoz arasındaki ilişki ile ilgili kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır (15).

Günümüzde, BHOK için spesifik bir biyobelirteç yoktur, BHOK'li hastalar genellikle hafif bir serum CA 125 yüksekliği ile başvurur (11). Bizim çalışmamızda hastaların %27,27'sinde normal CA 125 düzeyi, %54,54'ünde CA 125 düzeyi <100 U/mL idi. Bu nedenle, BHOK'nin erken teşhisini iyileştirmek için yeni tanısal belirteçlerin belirlenmesine ihtiyaç vardır (16,17).



Şekil 1: Genel sağkalım grafiği



Şekil 2: Progresyonsuz sağkalım grafiği

Tablo 1: Hasta özellikleri ve sağkalım süreleri

Hasta no	Yaş	Evre	Grade	Sitoredüksiyon	Ca-125 (IU/mL)	Endometriozis	Adjuvan tedavi	Kaç basamak KT* aldı	Son durum	Sağkalım süresi (ay)
1	53	3c	High	Yapıldı	170.3	Var	Aldı	2	Eksitus	48
2	48	1	Low	Yapıldı	376.7	Yok	Aldı	1	Yaşıyor	24
3	55	1	Low	Yapıldı	3122.3	Yok	Aldı	1	Yaşıyor	24
4	22	3c	High	Yapıldı	17	Yok	Aldı	2	Yaşıyor	24
5	47	1	High	Yapıldı	12.7	Var	Aldı	1	Yaşıyor	12
6	55	3c	High	Yapıldı	257	Yok	Aldı	3	Eksitus	24
7	47	1	High	Yapıldı	50	Yok	Aldı	1	Yaşıyor	72
8	70	3c	High	Yapıldı	86	Yok	Aldı	2	Eksitus	24
9	59	3c	High	Yapıldı	39	Var	Aldı	1	Eksitus	6
10	50	3c	High	Yapıldı	10	Yok	Aldı	2	Yaşıyor	72
11	58	3c	High	Yapıldı	246	Yok	Aldı	3	Eksitus	36

*KT: Kemoterapi

BHOK ile ilgili bildirilen en büyük seri Chan ve ark. (18) tarafından yapılan Amerika'nın 12 ayrı eyaletinde gerçekleştirilen 13 yıllık, 1411 hastanın dahil edildiği çalışmadır. Bu çalışmada BHOK ile diğer epitelyal over tümörlerini karşılaştırılmış, buna göre tüm serinin yaş ortalaması 65 iken BHOK için bu değer 55 yaşın altı olarak saptanmış ve Asyalı'larda diğer ırklara göre daha fazla riskli bulunmuştur. Diğer kanserlere göre ilk tanı anı daha sık evre 1 ile uyumluken (%67), seröz karsinomlarda bu oran %19 olarak saptanmıştır. Retroperitoneal lenf nodu pozitifliği seröz tümörler için %13 iken BHOK'de %7,3 olarak bulunmuştur. Evrelerine göre düzenlenmiş 5 yıllık sağkalım oranı BHOK'de daha kötü saptanmıştır. Multivariate analizler sonucunda yaş, evre, derece, histoloji ve cerrahi tedavi sağkalımda bağımsız prediktörler olarak bulunmuştur. Ayrıca BHOK'de 50 yaşın altında ve Asyalı olmanın seröz karsinomlarla karşılaştırıldığında daha kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir (18).

Retrospektif birçok çalışma incelendiğinde genel fikir birliği, ileri evre BHOK'ler göreceli seröz ve diğer epitelyal over kanserlerine kıyasla platin tabanlı kemoterapilere dirençli olmaları ve kötü prognoza sahip olmalarıdır. Bu konuyla ilgili Takano ve ark. (15) tarafından büyük seriyi içeren çalışmada; 254 kişiden oluşan hasta grubunda evre 1A tümörler seröz tiplerle karşılaştırıldığında benzer prognoza sahip olarak bulunurken, evre 3-4 olanlar daha kötü prognoza sahip bulunmuştur. Mizuno ve ark. (19) ileri evre BHOK'lerin aynı evredeki diğer epitelyal over kanserlerine göre daha kötü prognoza sahip olduklarını doğrulamışlardır. Ek olarak Takano ve ark. (15) farklı platin içerikli kemoterapotikler arasında sonuç olarak herhangi bir fark saptamamış ve ortalama başarı oranını %32 olarak bildirmiştir. Bu yüzden şimdiki tedavi yöntemlerinde yenilik ortaya konabilmesi için tümörün patobiyolojik özellikleriyle ilgili araştırmalara gereksinim vardır. Bizim çalışmamızda da prognozun kötü olduğu gösterilmiştir. Yaş olarak 45-60 yaş arası popülasyona denk gelmekte ve genellikle erken evrelerde büyük boyutlara ulaşabildiğinden tanı koyulabilmektedir. Bizim çalışmamızda ortanca PFS 9 ay iken, OS 37 aydır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı retrospektif tasarımıdır. Ayrıca çalışmamızda hasta sayısı azdı ve bazı hasta verilerine ulaşamadık.

Sonuç

Erken evre BHOK, diğer erken evre epitelyal kanserlerle benzer prognoza sahip olmalarına rağmen, ileri evrelerde daha kötü prognoza sahiptirler. Diğer overyan tümörlerle karşılaştırıldığında daha kemoresistandır. Tümörün gelişimi

ve kemoresistansın nedeni halen tam olarak bilinmemektedir. Yüksek rezolüsyonlu mikroarray sistemlerdeki gelişmelerle BHOK patobiyolojisi hakkında daha fazla bilgi edinilebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Makalemizin etik kurul onayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak alınmıştır (karar no: İ07-402-22, tarih: 01.08.2022).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmada.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.E.K., M.G., G.U., Dizayn: E.E.K., M.G., G.U., Veri Toplama veya İşleme: E.E.K., M.G., G.U., Analiz veya Yorumlama: E.E.K., M.G., G.U., Literatür Arama: E.E.K., M.G., G.U., Yazan: E.E.K., M.G., G.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:7-33.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-249.
3. Lacey JV, Sherman ME. Ovarian neoplasia. In: Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract, 2nd ed, Robboy SL, Mutter GL, Prat J, et al. (Eds), Churchill Livingstone Elsevier, Oxford 2009. p.601.
4. Oliver KE, Brady WE, Birrer M, et al. An evaluation of progression free survival and overall survival of ovarian cancer patients with clear cell carcinoma versus serous carcinoma treated with platinum therapy: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group experience. *Gynecol Oncol.* 2017;147:243-249.
5. Kim SI, Lim MC, Lim J, et al. Incidence of epithelial ovarian cancer according to histologic subtypes in Korea, 1999 to 2012. *J Gynecol Oncol.* 2016;27:e5.
6. Schiller W. Mesonephroöa ovarii. *Am J Cancer.* 1939;1:35.
7. Behbakht K, Randall TC, Benjamin I, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1998;70:255-258.
8. Yamamoto A, Johnstone EB, Bloom MS, et al. A higher prevalence of endometriosis among Asian women does not contribute to poorer IVF outcomes. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34:765-774.
9. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.* 2012;13:385-394.
10. Machida H, Matsuo K, Yamagami W, et al. Trends and characteristics of epithelial ovarian cancer in Japan between 2002 and 2015: A JSGO-JSGO joint study. *Gynecol Oncol.* 2019;153:589-596.
11. Liu H, Xu Y, Ji J, Dong R, et al. Prognosis of ovarian clear cell cancer compared with other epithelial cancer types: A population-based analysis. *Oncol Lett.* 2020;19:1947-1957.
12. Takeshima N, Hirai Y, Umayahara K, et al. Lymph node metastasis in ovarian cancer: difference between serous and non-serous primary tumors. *Gynecol Oncol.* 2005;99:427-431.

13. Kurian AW, Balise RR, McGuire V, et al. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors? *Gynecol Oncol.* 2005;96:520-530.
14. Crozier MA, Copeland LJ, Silva EG, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a study of 59 cases. *Gynecol Oncol.* 1989;35:199-203.
15. Takano M, Kikuchi Y, Yaegashi N, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective multicentre experience of 254 patients with complete surgical staging. *Br J Cancer.* 2006;94:1369-1374.
16. Jenison EL, Montag AG, Griffiths CT, et al. Clear cell adenocarcinoma of the ovary: a clinical analysis and comparison with serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1989;32:65-71.
17. Kennedy AW, Biscotti CV, Hart WR, et al. Ovarian clear cell adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 1989;32:342-349.
18. Chan JK, Teoh D, Hu JM, et al. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecol Oncol.* 2008;109:370-376.
19. Mizuno M, Kikkawa F, Shibata K, et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in clear cell adenocarcinoma of the ovary. *J Surg Oncol.* 2006;94:138-143.