

BERRAK HÜCRELİ TIP EPİTELYAL OVER KANSERLERİNİN İNCELENMESİCosan TEREK¹, Yılmaz DİKMEN¹, Volkan TURAN¹, Aydın ÖZSARAN¹, Osman ZEKİOĞLU², Necmettin ÖZDEMİR²¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir**ÖZET**

Amaç: Berrak hücreli tip epitelyal over kanserlerinin özellikleri, klinik yaklaşım ve sağkalımlarının incelenmesi
Gereç ve yöntemler: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında Ocak 1994 ile Eylül 2007 tarihleri arasında histopatolojik olarak berrak hücreli tip epitelyal over kanseri tanısı konmuş 63 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşları, tam anındaki evreleri, cerrahi işlem sonrası histopatolojik tanıları ve sağkalım süreleri incelendi. Eksiksiz verilere toplam 18 hastada ulaşılabilmektedir.

Bulgular: Otuz iki hastada saf berrak hücreli karsinom (12'si çift taraflı), 12 hastada berrak hücreli ve endometrioid, 2 hastada berrak hücreli ve musinöz, 11 hastada berrak hücreli ve seröz (2 hastada çift taraflı) bulundu. Altı hastada ise hem seröz hem berrak hem de endometrioid tip bileşen birlikte bulundu. Eksiksiz olarak verilerine ulaşılabilen 18 hastanın yaş ortalaması 55,5 yıl olarak saptandı. Hastaların 10'u cerrahi evrelemeye göre evre I' de tanı alırken diğer 8 hasta evre 3 olarak saptandı. Hastaların hepsi cerrahi işlem sonrasında kemoterapi aldılar. Hastalar 5 yıl içinde evrelerine göre incelendiğinde Evre 1 için %60'ı cerrahi işlem sonrasında sağ iken, evre 3 için bu oran %12,5 olarak bulundu.

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

Anahtar kelimeler: berrak hücre over kanseri, kemoterapi

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Cilt: 9, Sayı: 3, Sayfa: 129- 32

SUMMARY**THE REVIEW OF CLEAR CELL TYPE OF EPITHELIAL OVARIAN CANCERS**

Objective: To review the characteristics, clinical management and survival of clear cell type of epithelial ovarian cancers

Material and methods: Between January 1994 and September 2007, 63 patients diagnosed with clear cell type epithelial ovarian cancer in department of obstetrics and gynecology Ege University Faculty of Medicine was included in the study. The age of the patients, surgical stage at the time of diagnosis, histopathological diagnosis after and the survival of the patients were reviewed. Complete data was present for 18 cases.

Results: Thirty-two patients had pure clear cell carcinoma (12 of them bilateral), clear cell and endometrioid in 12 cases, clear cell and mucinous in 2 cases, clear cell and serous in 11 cases (2 of them bilateral). In 6 patients clear cell, serous and endometrioid types existed together. The mean age of the 18 patients with complete data was 55.5 years. Ten patients were at stage 1 after surgical staging while 8 patients stage 3. All the patients received chemotherapy after the surgery. When the patients were evaluated by the stage, 60% of stage 1 patients and 12.5% of stage 3 patients were alive at the end of 5 years.

Conclusion: Early stage clear cell type epithelial ovarian cancers have the same survival like other epithelial ovarian cancer types, worse survival rates are seen in advanced stages.

Key words: chemotherapy, clear cell, ovarian cancer

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Vol: 9, Issue: 3, Pages: 129- 32

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Volkan Turan. 6023 sok. no: 2, daire: 14, Karşıyaka, İzmir

Tel.: (0505) 911 37 36

e-posta: volkanturan@yahoo.com

Alındığı tarih: 21.12.2010, revizyon sonrası alınma: 19.07.2011, kabul tarihi: 11.08.2011, online yayım tarihi: 28.08.2011

GİRİŞ

Over kanseri, kadınlarda görülen en sık beşinci kanserdir. Jinekolojik kanserler arasında ikinci sıklıkta görülmekte olup, jinekolojik kanser ölümlerinin en sık nedenidir. Olguların %80'inden fazlası 40 yaşın üzerindedir. 2002 yılında dünya genelinde tahmin edilen over kanserli yeni olgu sayısı 125.000, ölümlü olgu sayısı ise 204.000 idi; bu sayılar over kanserini kadınlarda en yaygın altıncı kanser ve kanserden ölümlerin en yaygın yedinci nedeni durumuna getirmiştir⁽¹⁾.

Over tümörleri çoğunlukla perimenapozal ve postmenapozal dönemlerdeki kadınlarda görülür ve ortalama yaş 50'dir. Epitelyal, seks kord stromal ve germ hücreli olmak üzere sınıflandırılabilirler. Bu tümörlerin yaklaşık %20'si malign olup bunun da büyük çoğunluğunu epitelyal tümörler oluşturmaktadır.

Overin berrak hücreli karsinomları (BHOK) tüm over malignensilerin %5'den azını oluştururken, tüm epitelyal over kanserlerinin %3 ile %12'sini oluşturmaktadır⁽²⁾. İlk kez 1939 yılında Schiller tarafından immatür glomerüller bir patern içeren 'hobnail' ve berrak hücrelerin oluşturduğu overe ait neoplazm olarak tanımlanmış ve mesonefroma terimini kullanmıştır⁽³⁾. Tümör mesonefrik tubulden kaynaklanana ve renal tümörlere çok benzemektedir. Daha sonradan Schiller'in orijinal açıklamaların iki ayrı popülasyonu tarif ettiği belirtilmiştir. Bunların ilki genç kadınlarda görülen yüksek maligniteli germ hücreli tümörler, diğeri ise daha az agresif epitelyal orjinli ve 1973'de Dünya Sağlık Organizasyonu tarafından tanımlanan overin berrak hücreli karsinomudur. Son derece kötü sağkalımı olan BHOK daha çok genç yaşlarda ve Asya kökenli kadınlarda gözükmektedir. Berrak hücreli over kanseri tanısı konulan hastaların %75'i evre I olarak saptanmaktadır⁽⁴⁾.

Bu çalışmada kliniğimizde berrak hücreli over kanserlerinin hasta özellikleri, klinik yönetim ve sağkalımlarını incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde Ocak 1994 ve Eylül 2007 tarihleri arasında histopatolojik olarak berrak hücreli tip epitelyal over kanseri tanısı konmuş 63 hasta incelemeye alınmıştır. Hastaların yaşları, tanı anındaki evreleri, cerrahi sonrası histopatolojik tanıları ve

sağkalımları kayıtlarından değerlendirilmiştir. Tam bilgilere toplam 18 hastada ulaşılabilmektedir.

Tüm hastalar jinekolojik muayene ve ultrasonografik inceleme sonrası kliniğe yatırıldı. Rutin kan parametreleri ve tümör belirteçleri tetkik edildi. Hastaların hepsine laparotomi uygulandı. Laparotomi umblikus 1 cm altından median kesi ile gerçekleştirildi. Batına giriş sonrası preoperatif yıkama alındı. Operasyon esnasında tüm hastaların over tümörleri frozen incelemeye yollandı. Hastalara abdominal total histerektomi, bilateral salpingooferektomi, total omentektomi, pelvik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Hastalara histopatolojik inceleme sonrasında 6 kür kemoterapi (paklitaksel ve platin kombinasyonu) uygulandı. Altı kür kemoterapi sonrasında gerekli görülen hastalara aynı kombinasyonun devamı ya da kemoterapi şemasında değişiklik yapılmıştır. Klinik takiplerinden sağkalım verilerine ulaşılmıştır.

BULGULAR

Otuz iki hastada saf berrak hücreli karsinom (12'si çift taraflı), 12 hastada berrak hücreli ve endometrioid, 2 hastada berrak hücreli ve musinöz, 11 hastada berrak hücreli ve seröz (2 hastada çift taraflı) bulundu. Altı hastada ise hem seröz hem berrak hem de endometrioid tip bileşen birlikte bulundu.

Eksiksiz olarak verilerine ulaşılan 18 hastanın yaş ortalaması 55,5 yıl olarak saptandı. Hastaların 10'u cerrahi evrelemeye göre evre I olarak tanı alırken diğer 8 hasta evre 3 olarak tanı almıştır. Hastaların %18'de çift taraflı saf berrak hücreli tümör mevcuttur. Tablo I'deki 18 numaralı hastada epitelyal over tümörlerinin üç bileşeni aynı anda bulunmaktadır. Hastanın takiplerinde uzak organ metastazı saptandı ve cerrahi işlemden 3 yıl sonra hasta kaybedildi. Hastaların hepsi cerrahi işlem sonrasında en az 6 kür kemoterapi almışlardır. Taksol-platin kombinasyonu ile tedaviye başlanarak yanıtı göre ek kür ya da kemoterapötik ilaç değişikliği yapılmıştır. Hastalar 5 yıl içinde evrelerine göre incelendiğinde Evre I için %60'ı cerrahi işlem sonrasında sağ bulunmuştur; evre 3 için bu oran %12,5 olarak bulunmuştur. Verilerine eksiksiz ulaşılan 18 hastanın yaşı, tanı anında evresi, histopatolojik olarak tümörün tipi, bilateralite, cerrahi işlem süresi ile eksitus zamanı arasındaki sağkalım süreleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Berrak hücreli over kanseri saptanan hastaların klinik özellikleri.

Hasta Numarası	Yaş	Evre	Histopatolojik tanı	Bilateralite	Sağkalım süresi (yıl)
1	31	1	Berrak	Yok	11
2	30	1	Berrak ve seröz	Yok	6
3	61	1	Berrak	Yok	9
4	59	1	Berrak ve seröz	Yok	10
5	65	3	Berrak	Var	1
6	71	1	Berrak ve seröz	Yok	2
7	65	3	Berrak	Var	2
8	72	1	Berrak	Var	3
9	57	3	Berrak ve seröz	Yok	1
10	54	1	Berrak	Yok	6
11	43	1	Berrak ve seröz	Yok	4
12	51	3	Berrak	Yok	3
13	57	1	Berrak	Yok	5
14	71	3	Berrak ve seröz	Yok	2
15	57	3	Berrak	Yok	6
16	41	3	Berrak ve endometrioid	Yok	4
17	66	1	Berrak ve endometrioid	Yok	4
18	48	3	Berrak, seröz, endometrioid	Yok	3

TARTIŞMA

Berrak hücreli over kanserleri (BHOK), seröz tiplerle karşılaştırıldığında, büyük çoğunluğu erken dönemde büyük pelvik kitle ile birlikte Evre 1-2'de tanı konulmaktadır. Ender olarak çift taraflı görülürler. Non seröz tip epitelyal over kanserlerinde görülebilen hiperkalsemi, vasküler trombotik olaylar, yüksek sıklıkta görülebilen lenf düğümü metastazları berrak hücreli over adenokarsinomlarında da görülebilir⁽⁵⁾.

Diğer epitelyal over kanserleri gibi nulliparite BHOK'da da risk faktörüdür. Tubal ligasyon ile sigara ise yayınlarda koruyucu faktör olarak geçmektedir. Ailede meme kanseri ya da over kanseri öyküsü risk faktörü gibi gözükmemektedir⁽⁶⁾. Değişik çalışmalarda endometriomalarla BHOK arasında %25-%28 olguda ilişki gösterilmiştir⁽⁷⁻⁹⁾. Fakat yine de bu ilişkiler tahminden öteye gidememekte çünkü tümörün ayrı bir yapıdan gelişebileceği ve bunun rastlantısal olabileceği bildirilmiştir. Diğer bir görüş de yapılan tubal ligasyonun koruyucu faktör olmasındaki ana neden retrograd menstruasyon yoluyla gelişebilecek endometriozisi önleyip endometriomalarla birlikte gelişebilecek BHOK insidansını azalttığıdır. Literatürde endometriomalardan gelişen malign değişim için risk faktörleri olarak ileri yaş,

multikistik görünüm, endometrioma içerisine doğru gelişmiş papiller yapı ve endometrioma büyüklüğünün 9 cm ve üzerinde olması belirtilmektedir⁽¹⁰⁾.

İmmunohistokimyasal çalışmalar sonucunda epitelyal subtipleriyle karşılaştırıldığında Bcl2 ilişkili protein bax, p21 ve siklin E'de pozitif boyanma, p53, siklin A, ve HER2'de zayıf boyanma izlenmektedir. Kato ve arkadaşları⁽¹¹⁾ 30 berrak hücreli tümörle 40 endometriotik kisti immunohistokimyasal olarak nükleusta hepatosit nükleer faktör 1 (HNF-1beta) ekspresyonuyla araştırmışlardır. Berrak hücreli over kanserlerinde HNF-1beta upregülasyonu ve aşırı ekspresyonu gösterilmiştir. Bu da tümör hücrelerinde apoptozisten kaçışına neden olmaktadır. Ayrıca bu çalışmada neoplastik değişiklikleri olmayan endometriotik kistlerin %40'da inflamatuvar atipi saptanan alanlarda HNF-1beta ekspresyonuna rastlanmıştır. Epitelyal over kanserlerinin subtipleri nadiren HNF-1beta ekspresyonu göstermektedir.

Histopatolojik olarak BHOK solid tubuler ya da glandüler paternde büyüyen geniş küboidal, hobnail ya da yassı epitelyal hücreleri içeren berrak sitoplazmalı hücrelerden oluşmaktadır. Ayrıca berrak sitoplazmadan çok eozinofilik bir yapıya sahip tümör hücrelerinin oluşturduğu oksifilik bir varyantı vardır.

Berrak hücreli over kanserleri için kötü prognostik faktörler genç yaş (60 yaşın altı), ilerlemiş evre ve vasküler invazyon bulunması olarak sayılabilirken, papiller ve tubulukistik morfolojik patern bağımsız olarak daha iyi bir prognoz sergilemektedir. Histolojik derece ile prognoz arasındaki ilişki ile ilgili kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır.

Berrak hücreli over kanserlerinin büyük çoğunluğu derecelendirme ölçütlerine göre (pleomorfizm, mitotik aktivite gibi) yüksek dereceli lezyonlar olmasına karşın bu lezyonların prognostik değeri gösterilememiştir.

Berrak hücreli over kanserleri ultrasonografik incelemede sıklıkla solid yapıda olmakla beraber, multikistik veya kistik kitle veya lümene uzanan papiller yapılar içeren görünümde de olabilir. Bilgisayarlı tomografi ise omental tutulumu saptamada etkilidir ve eğer asit mevcutsa 5 mm'nin üzerindeki peritoneal implantların yarısından fazlasını saptayabilir.

Berrak hücreli over kanserleriyle ilgili bildirilen en büyük seri Chan ve ark.⁽¹²⁾ bildirdiği Amerika'nın 12 ayrı eyaletinde gerçekleştirilen 13 yıllık, 1411 hastalık seridir. Chan ve ark. bu çalışmada berrak hücreli over kanserleriyle diğer epitelyal over

tümörlerini karşılaştırmış, buna göre tüm serinin yaş ortalaması 65 iken BHOK için bu değer 55 yaşın altı olarak saptanmış ve Asyalılarda diğer ırklara göre daha fazla riskli bulunmuştur. Diğer kanserlere göre ilk tanı anı daha sık evre 1 ile uyumluyken (%67), seröz karsinomlarda bu oran %19 olarak saptanmıştır. Retroperitoneal lenf nodu pozitifliği seröz tümörler için %13 iken BHOK' da %7,3 olarak bulunmuştur. Evrelerine göre düzenlenmiş hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı BHOK'da daha kötü saptanmıştır. Buna göre; sağkalım oranları evre 1 için %85, %86; evre 2 için %60, %66 evre 3 için %31,%35 evre 4 için %17, %22 olarak belirtilmiştir. Multivariate analizler sonucunda yaş, evre, derece, histoloji ve cerrahi tedavi hastalığa bağlı sağkalımda bağımsız prediktörler olarak bulunmuştur. Ayrıca BHOK'da 50 yaşın altında ve Asyalı olmanın seröz karsinomlarla karşılaştırıldığında daha kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir.

Birçok geriye dönük çalışma sonucunda genel fikir birliği, ilerlemiş evre BHOK'lar göreceli olarak seröz ve diğer epitelyal over kanserlerine oranla platintabanlı kemoterapilere dirençli olmaları ve kötü prognoza sahip olmalarıdır. Bu konuyla ilgili en büyük seriyi içeren çalışma Takano ve ark.⁽¹³⁾ tarafından yapılmıştır. Buna göre 254 hastayı içeren çalışmada evre 1A tümörler seröz tiplerle karşılaştırıldığında benzer prognoza sahip olarak bulunurken, evre 3-4 olanlar daha kötü prognoza sahip bulunmuştur. Mizuna ve ark.⁽¹⁴⁾ ileri evre BHOK' ların aynı evredeki diğer epitelyal over kanserlerine göre daha kötü prognoza sahip olduklarını doğrulamışlardır. Ek olarak Takano ve ark. değişik platin içerikli kemoterapötikler 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 olduğunu gösterilmiştir. Yaş olarak 45-60 yaş arası popülasyona denk gelmekte ve genellikle erken evrelerde büyük boyutlara ulaşabildiğinden tanı koyulabilmektedir.

Sonuç olarak; erken evre BHOK, diğer erken evre epitelyal kanserlerle benzer prognoza sahip olmalarına rağmen, ileri evrelerde daha kötü prognoza sahiptirler. Diğer ovaryan tümörlerle karşılaştırıldığında daha kemoresistandır. Tümörün gelişimi ve kemoresistansın nedeni halen tam olarak bilinmemektedir. Yüksek rezolüsyonlu mikroarray sistemlerdeki gelişmelerle BHOK patobiyoloji hakkında daha fazla bilgi edinilebilir.

KAYNAKLAR

1. La Vecchia C Epidemiology of ovarian cancer: a summary review. (Over kanseri epidemiyolojisi: özet bir değerlendirme.) Eur J Cancer Prev 2001; 10: 125- 9.
2. Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. Cancer 2000; 88: 2584- 9.
3. Schiller W. Mesonephroma ovarii. Am J Cancer 1939; 35: 1.
4. Behbakht K, Randall TC, Benjamin I, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary. Gynecol Oncol 1998; 70: 255- 8.
5. 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- 31.
6. Kurian AW, Balise RR, McGuire V, et al. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors? Gynecol Oncol 2005; 96: 520- 30.
7. 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.
8. Kennedy AW, Biscotti CV, Hart WR, et al. Ovarian clear cell adenocarcinoma. Gynecol Oncol 1989; 32: 342- 9.
9. 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.
10. Kobayashi H, Sumimoto K, Kitanaka T, Yamada Y, Sado T, Sakata M, et al. Ovarian endometrioma-Risk factors of ovarian cancer development. Eur J Obstet Gynecol Rep Biol 2008; 138: 187- 93.
11. Kato N, Sasou S, Motoyama T. Expression of hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) in clear cell tumors and endometriosis of the ovary. Mod Pathol 2006; 19: 83- 9.
12. Chan JK, Teoh D, Hu JM, Shin JY, Osann K, Kapp DS. 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(3): 370- 6.
13. 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- 74.
14. 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- 43.