

GÖRÜLME YAŞINA GÖRE OVER KANSERİNİN HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Arzu Doruk,¹ Dr. Ekrem Tok,¹ Dr.Tuba Karabacak,² Dr. Devrim Ertunç,¹
Dr. Hüseyin Durukan,¹ Dr. Meral Aban,¹ Dr. Saffet Dilek¹

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, genç ve yaşlı hastalarda epitelyal over tümörlerinin histopatolojik özelliklerin farklılıklarının karşılaştırılması idi.

Materyal ve Metot: Çalışmaya dahil edilen 72 hasta, 45 yaş sınırına göre iki gruba ayrıldı. Genç ve yaşlı hastalardaki histopatolojik bulgular karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların %41,7'si 45 yaş altındaydı. Endometrioid histotipe genç hastalarda daha fazla rastlanma eğilimindeydi ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Omental tutulum daha çok yaşlı hastalarda, lenf nodu metastazı daha çok genç hastalarda gözlemlendi ($p<0.05$). Hastalığın evresi, grade ve bilateral tutulum açısından gruplar karşılaştırılabilir düzeydeydi.

Sonuç: Şimdiki literatürde genç hastalarda prognozun daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu durum kısmen bu hasta grubunun düşük grade'li, erken evre hastalığa sahip olması gerçeğiyle açıklanabilir. Ancak genç yaşın bağımsız bir prognostik faktörün olması, tümör biyolojisiindeki farklılık da dahil olmak üzere diğer faktörlerin araştırılmasını gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Epitelyal over kanseri, yaş, histopatoloji

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the differences in histopathologic characters of epithelial ovarian tumors between young and old patients.

Materials and Methods: 72 patients who were included in this study were divided into two groups according to age limit of 45 years. The histopathologic findings were compared between young and old patients.

Results: 41.7% of patients were below 45 years of age. Endometrioid histotype was tended to seen in young patients, but the differences was not statistically significant. Omental involvement was more encountered in old and lymph node metastasis in young patients ($p<0.05$). Stage of the disease, grade and bilateral involvement were comparable between the groups.

Conclusion: Young patients have been shown to have better prognosis in current literature. This condition is explained partly by the fact that this patient group has low grade, early stage disease. However, as young age is an independent prognostic factor, other factors including differences in tumor biology should be investigated.

Key Words: Epithelial ovarian cancer, age, histopathology.

Giriş

Over kanseri, batılı ülkelerde kansere bağlı ölümlerde beşinci sıradadır. Tüm evrelere göre ortalama 5 yıllık yaşam süresi %40'dır ancak ileri evre hastalıkta bu oran %23'lere kadar düşmektedir (1). Genelde postmenopozal dönemin bir hastalığı olsa da vakaların %20'si üreme çağında gözükmektedir (2). Genç kadınlarda insidansı düşüktür; 25-29 yaşları arasında 4/100.000 iken, 40-44 yaşları arasında 12.5/100.000'e

kadar yükselir. Yaşla birlikte epitelyal over kanseri insidansı, 70-74 yaşları arasında 55/100.000 olacak şekilde artar (2).

Yaş dikkate alındığında, 70 yaş üzerindeki over kanseri hastalarının yaşam süresi, 70 yaş altındakilere göre oldukça düşüktür ve bu durum evre, rezidüel hastalık ve performans durumundan bağımsızdır (4). Birçok çalışmada yaşın tek başına sağkalımı belirleyen önemli bir etmen olduğu ortaya konmuş olsa da (2,4,5), yaşın önemli bir prognostik faktör olmadığı

Geliş tarihi: 09/06/2008

Kabul tarihi: 06/08/2008

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı MERSİN

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı MERSİN

İletişim: Dr. Ekrem Tok

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı MERSİN

E-posta: tokekrem@hotmail.com

ğını, genç hastalarda iyi prognoz, erken evre ve düşük grade'e bağlı olduğunu iddia eden çalışmalar da vardır (6,7). Yaşam süresi arasındaki bu farkın ayrıca yaşlı hastalarda daha az agresif cerrahi ve kemoterapi uygulanmasından kaynaklanabileceği de ileri sürülmüştür (8,9).

Biz de bu çalışmamızda, kendi serimizde histopatolojik özelliklerin yaşa göre değişip değişmediğini incelemeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOT

Çalışmaya, 2004-2008 yılları arasında over kanseri tanısı alıp merkezimizde primer cerrahi ve adjuvan kemoterapi uygulanan 72 hasta dahil edildi. Hastalar, üreme fonksiyonlarının nerdeyse tamamının azaldığını kabul ettiğimiz 45 yaş sınırına göre iki gruba ayrıldı. Bütün hastalara peritoneal sitoloji, total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi, bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu, total omentektomi, appendektomi ve gerektiğinde optimal sitoredüksiyon (< 1 cm), splenektomi ve bağırsak rezeksiyonu uygulandı. Evreleme ve sitolojik derecelendirme FIGO ve WHO'nun önerilerine göre yapıldı. Primer cerrahiden sonra bütün hastalara platin-telmelli kemoterapi uygulandı.

Bütün preparatlar, standardizasyonun sağlanması amacıyla bir patolog tarafından tekrar gözden geçirildi. Histolojik klasifikasyon, Dünya Sağlık Örgütü'nün over neoplazilerinin histolojik tiplendirmesine göre yapıldı (10). Histolojik derecelendirme iyi (grade I), orta (grade II) ve az (grade III) diferansiye olarak yapıldı. Evrelendirme, FIGO kriterlerine göre belirlendi (11).

Bütün istatistiksel analizler SPSS 15.0 for Windows programı ile yapıldı. Her iki yaş grubunda oranları hesaplarken ki-kare testi, ortalamaları hesaplarken student's t test veya Mann-Whitney U testi uygulandı. 0.05 altında p değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

72 hastanın %41,7'si 45 yaş altında, 42 hasta ise 45 yaş üzerindedir. Genç hastaların yaş ortalaması 34, yaşlı hastaların ise 61 idi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, endometrioid tümörler daha çok genç hastalarda (%23,3 vs. %9,5), diğer olarak sınıflandırılan tümörler ise (berrak hücreli, indiferansiye kanser, fibrosarkom) yaşlı hastalarda görülme eğilimindedir (%13,3

vs. %26,2). Benzer şekilde, grade ve bilateral tutulum açısından da istatistiksel bir fark yoktu (Tablo 1).

45 yaş altındaki hastaların %56,7'si, yaşlı hastaların ise %73,8'i ileri evre kansere sahipti ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 1). Omentum tutulumuna, yaşlı hastalarda daha fazla rastlanmaktaydı (%73,8 vs. %43,3; p = 0,009). İlginç olarak, genç hastalarda lenf nodu metastazı oranının yaşlı hastalardan daha fazla olduğu gözlemlendi (%36,7 vs. %16,7; p = 0.053).

SONUÇ

Diğer çalışmalardan farklı olarak ve dikkati çeken bir nokta 45 yaş altındaki hasta sayısının çokluğu idi. Opere edip izlemimize aldığımız hastaların %41,7'si 45 yaş altındaydı. Bölgede çiftçiliğin yaygın olması ve kullanılan zirai ilaçların, over kanseri patogeneğinde rol oynaması bir neden olabilir ancak bunun için demografik bir araştırma yapılması gerekir. Ayrıca, Mersin iline olan yoğun göç ve gelinen şehirlerden hastaların merkezimize başvurması veya yaşlı hastaların, eski alışkanlıklarından kaynaklanan büyük şehirlerde tedavi almak istemeleri de rol oynayabilir.

Histolojik olarak tümör tipleri, yaşa göre bir farklılık göstermemekteydi. Genel literatüre uygun olarak seröz papiller kistadenokarsinom, her iki yaş grubunda da en sık rastlanan tümör olarak belirlendi. İstatistiksel olarak fark saptanmasa da, genç hastalarda endometrioid tip adenokanser, yaşlı hastalarda ise indiferansiye kanser, clear cell, fibrosarkom gibi histolojik tiplerin dahil olduğu diğer tiplere daha fazla rastlanmaktaydı. Bu konuda yapılmış diğer iki çalışmada da seröz tip adenokarsinom en sık gözlenen histolojik tip olarak karşımıza çıkmaktadır (12,13). Pectasides ve ark. (13) endometrioid tip adenokanserlerin istatistiksel anlamlı olmasa da daha çok genç hastalarda gözlemlendiğini belirtmişlerdir (%13 vs. %6). Klinik pratikte 55 yaş altındaki hastalara uygulanan tedavi durumunu araştıran bir çalışmada ise ilginç olarak endometrioid tümörlere, seröz papiller tipten daha sık rastlandığı bildirilmiştir (14).

Çalışmamızda, beklendiği üzere omentum tutulumunun daha çok yaşlı hastalarda gözlemlendiğini belirledik (%43,3 vs. %73,8). Bu durum, çalışma grubumuzda neden yaşlı hastalarda daha çok ileri evre hastalığa rastlandığını açıklayabilir. Yaşlı hastaların %73,8'i ileri evre over kanserine sahipken, bu oran genç hastalarda %56,7 düzeyinde kaldı, ancak aradaki

Tablo 1—Genç ve Yaşlı Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması

	<45 yaş	> 45 yaş	P değeri
n (% tüm hastalar)	30 (%41,7)	42 (%58,3)	
Yaş			
Ortalama	34	61	
Aralık	19 – 44	46 – 78	
Histoloji			
Seröz	14 (%46,7)	17 (%40,5)	
Müsinöz	5 (%16,7)	10 (%23,8)	
Endometrioid	7 (%23,3)	4 (%9,5)	
Diğer	4 (%13,3)	11 (%26,2)	0,561
Evre			
I – II	13 (%43,3)	11 (%26,2)	
III – IV	17 (%56,7)	31 (%73,8)	0,128
Grade			
I – 2	16 (%53,3)	19 (%45,2)	
3	14 (%47,7)	23 (%54,8)	0,384
Bilateralite	19 (%63,3)	29 (%69,1)	0,861
Omentum tutulumu	13 (%43,3)	31 (%73,8)	0,009
Lenf nodu metastazı	11 (%36,7)	7 (%16,7)	0,053

fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aslında genç invazif over kanserli hastaların daha çok erken evrede saptandığı düşünülürse, bu yaş grubunda ileri evre hastalığa rastlanma olasılığının düşük olduğu söylenebilir (15). Literatürde bu konuda yapılmış en geniş araştırmada, Chan ve ark; (12) 30 yaş altı, 30-60 yaş arası ve 60 yaş üstü hastalarda ileri evre over karsinomu sıklığını sırasıyla %34,8, %59,8 ve %77,5 olarak belirlemiştir (p<0.05). Bir başka çalışmada da genç hastalarda erken evre over karsinomuna (%30), yaşlı hastalardan anlamlı olarak daha fazla (%12) rastlandığı bildirilmiştir (13). Bu iki çalışmada ortak olan diğer bir sonuç ise genç hastalarda daha çok düşük grade'li, yaşlı hastalarda yüksek grade'li tümörlere rastlanmasıdır. Bizim çalışmamızda ise yaşlara göre grade açısından bir fark bulamadık, bu durum hasta sayısının azlığından kaynaklanabilir. Literatürle uyumsuz olan diğer bir sonuç ise genç hastalarda lenf nodu metastazı oranının daha yüksek olmasıydı. Bu durum muhtemelen genç hastalarda daha yaygın lenf nodu diseksiyonu yapılmasına, dolayısıyla lenf nodu metastazına daha fazla rastlanmasına bağlı olabilir.

Hastalarımızın önemli bir kısmının daha yeni tanı almaları ve tedavilerinin uygulanmaları nedeniyle tam anlamıyla bir rekürrens ve survi analizi yapamadık ancak bu konuda literatürde oldukça geniş çalış-

malar bulunmaktadır. Birçok çalışmada genç hastalarda sonuçların daha iyi olduğu gösterilse de (5,8,15-17); bazı araştırmacılar, evre ve grade göz önüne alındığında, yaşın prognostik faktör olarak anlamını kaybettiğini bulmuşlardır (6,7). İlk çalışmalarda, genç hastalarda over kanseri yaşam oranlarının, genel popülasyonda %40 iken, tüm evrelerde %75 olduğu bildirilmiştir. (17) Ancak bu çalışmaların en önemli sorunu, borderline ve germ hücreli over tümörlerinin de analize dahil edilmesidir. Thigpen ve ark (5), evre III ve IV epitelyal over kanseri ile ilgili en geniş seride yaşın bağımsız bir prognostik faktör olduğu sonucuna varmışlardır. Pignon ve ark, (18) yaşlı hastalarda prognozun önemli ölçüde bozulduğunu ve ölüm riskinin genç hastalardan yaklaşık 3 kat fazla olduğunu bildirmişler ve bunu, yaşlı hastaların daha agresif hastalığa (kötü diferansiasyon), daha ileri evreye ve bu hastalarda suboptimal tedavi uygulanmasına bağlamışlardır.

Yaşın bağımsız bir prognostik faktör olması, yazarları bunun nedenini araştırmaya yöneltmiştir. Genç kadınlarda daha çok grade 1 tümörlere rastlanması, hastalığın erken evrede saptanabilmesini ve daha başarılı sonuçların alınmasını sağladığı iddia edilmiştir. Ayrıca genç hastaların daha yoğun kemoterapötik rejimleri tolere edebildiği raporlanmıştır (5, 19). Gerçekten de genç hastalarda, cerrahi ve kemoterapi tedavilerini birlikte alma oranı, yaşlı hastalardan da-

ha yüksek bulunmuştur (15) Sıklıkla cerrahlar arasında yaşlı hastaların agresif cerrahiyi kaldıramayacaklarına dair bir izlenim vardır ancak Sharma ve ark (20), yaşlı hastalarda da agresif cerrahinin güvenilir olduğunu ve düşük komplikasyon oranları ile yapıldığını göstermişlerdir (20).

Yaşlı ve genç hastalar arasındaki tümör biyolojisi farklılıkları, genç hastalarda iyi sonuçlar alınmasını açıklayabilir. Çalışmalar, epitelyal over kanserinde p53 tümör baskılayıcı gen mutasyonlarının kötü prognozla birlikte olduğunu ve sıklıklarının hastalığın evresiyle arttığını göstermiştir (21). Schildkraut ve ark (23) p53 mutasyonu ortaya çıkma riskinin, hayat boyu ovulasyon sayısı ile arttığını ve p53-pozitif tümörlerin daha çok orta-yüksek grade'li olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu gözlemler ışığında p53 mutasyonu olan tümörlerin daha çok yaşlı hastalarda rastlandığı ve yaşlı hastalardaki kötü prognozu açıklayabileceği söylenebilir. Diğer bir hipotez de genç hastalarda, daha iyi prognoza sahip olduğu bilinen BRCA1 mutasyonlu tümörlerin daha sık rastlanmasıdır. (23,24) BRCA1 mutasyonlu tümörlerin daha iyi prognoza sahip seröz tip karsinomlardan oluşması da bir açıklama olabilir. Ayrıca bazı çalışmalarda, paclitaksel/platin tedavisine daha iyi cevapla birlikte gittiği iddia edilen yoğun mikrovasküler dansiteli tümörlere genç hastalarda daha çok rastlandığı gösterilmiştir (19).

Sonuç olarak; bizim ve diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlar dikkate alındığında, genç hastalarda epitelyal over kanserinde prognoz daha iyi olduğu ve bunun kısmen bu hastalardaki iyi prognostik histopatolojik özelliklerden kaynaklandığını söyleyebiliriz. Ancak yaşın bağımsız bir prediktif faktör olması, genç hastalardaki tümörlerin biyolojik davranışlarının daha farklı olduğunu düşündürmektedir. İleride bu konuda yapılacak çalışmalar, bunun nedenini ortaya koyacaktır.

KAYNAKLAR

- Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1996;46:5-27.
- Swenerton KD, Hislop TG, Spinelli J, LeRiche JC, Yang N, Boyes DA. Ovarian carcinoma: A multivariate analysis of prognostic factors. *Obstet Gynecol* 1985;65:264-70.
- Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecol Oncol* 2005;97:519-23.
- Gershenson DM, Mitchell MF, Atkinson N, Silva EG, Burke TW, Morris M, Kavanagh JJ, Warner D, Wharton JT. Age contrast in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993;71:638-43.
- Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ, et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* 1993;71 Suppl:606-14.
- Massi D, Susini T, Savino L, Boddi V, Amunni G, Colafranceschi M. Epithelial ovarian tumors in the reproductive age group: Age is not an independent prognostic factor. *Cancer* 1996;77:1131-6.
- Duska LR, Chang YC, Flynn CE, Chen AH, Goodman A, Fuller AF, et al. Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. *Cancer* 1999;85:2623-9.
- Chan JK, Loizzi V, Lin YG, Osann K, Brewster WR, DiSaia PJ. Stages III and IV invasive epithelial ovarian carcinoma in younger versus older women: what prognostic factors are important? *Obstet Gynecol* 2003;102:156-61.
- Ries LA. Ovarian cancer. Survival and treatment differences by age. *Cancer* 1993;71(2 Suppl):524-9.
- Serov SF, Scully RE, Sobin LH. Histological typing of ovarian tumors. In: International histological classification of tumors. Geneva: World Health Organization 1973: 17-8.
- Pettersson F. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer, FIGO 1994. Volume 22. Stockholm, Sweden: 1994:83- 102.
- Chan JK, Urban R, Cheung MK, et al. Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis. *Br J Cancer* 2006;95:1314-20.
- Pectasides D, Fountzilas G, Aravantinos G, et al. Epithelial ovarian carcinoma in younger vs older women: is age an independent prognostic factor? The Hellenic Oncology Cooperative Group experience. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:1003-10.
- Chan JK, Kapp DS, Shin JY, et al. Factors associated with the suboptimal treatment of women less than 55 years of age with early-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:95-9.
- Smedley H, Sikora K. Age as a prognostic factor in epithelial ovarian carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:839-42.
- Plaxe SC, Braly PS, Freddo JL, et al. Profiles of women age 30-39 and age less than 30 with epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1993;81:651-4.
- Rodriguez M, Nguyen HN, Averette HE et al. National survey of ovarian carcinoma XII. Epithelial ovarian malignancies in women less than or equal to 25 years of age. *Cancer* 1994;73:1245-50.
- Petignat P, Fioretta G, Verkooijen HM et al. Poorer survival of elderly patients with ovarian cancer: a population-based study. *Surg Oncol* 2004;13: 181-6.
- Kosary CL (1994) FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Semin Surg Oncol* 10:31-46
- Sharma S, Driscoll D, Odunsi K, et al. Safety and efficacy of cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer in elderly and high-risk surgical patients. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:2077-82.
- Berchuck A, Carney M. Human ovarian cancer of the surface epithelium. *Biochem Pharmacol* 1997; 54:541-4.
- Schildkraut JM, Bastos E, Berchuck A. Relationship between lifetime ovulatory cycles and overexpression of mutant p53 in epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:932-8.
- Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med* 1996;335:1413-6.
- Cass I, Baldwin RL, Varkey T, Moslehi R, Narod SA, Karlan BY. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer* 2003;97:2187-95.