

■ Orijinal Makale

Adjuvant Kemoterapi Almış FIGO 2014 Evre II Yüksek-Grade Seröz Over Kanseri Olan 49 Hastanın Klinikopatolojik Özellikleri

Clinicopathological Characteristics of 49 Patients with FIGO 2014 Stage II High-Grade Serous Ovarian Cancer Who Received Adjuvant Chemotherapy

Okan Oktar , Hande Esra Koca , Candost Hanedan , Caner Köse , Fulya Kayıkçıoğlu , Caner Çakır* 

Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Evre 2 yüksek-grade seröz over kanseri tanısı alan ve cerrahi sonrasında adjuvant kemoterapi alan hastaların klinikopatolojik özellikleri ve nüks paternlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 1993-2021 yılları arasında tedavi görmüş, yüksek-grade seröz over kanseri nedeniyle total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi + pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu +/- omentektomi yapılan, adjuvan kemoterapi alan, FIGO 2014 evreleme sistemine göre evre 2 olan, 49 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Hastaların evre dağılımı değerlendirildiğinde, evre IIA olan 27 hasta (%55,1), IIB olan 22 hasta (%44,9) idi. 49 hastanın 16'sında (%28,6) rekürrens gelişti. Rekürrens gelişen hastalarda nüks gelişen bölgelere bakıldığında sadece pelvik 3 (%6,1), sadece abdomen 12 (%24,5) iken abdominal + pelvik nüks 1 (%2) hastada gelişti. Nüks gelişen 7 hastaya kemoterapi verilirken, 1 hastaya sekonder sitoredüksiyon uygulandı. 8 hastaya ise sekonder sitoredüksiyona ek olarak kemoterapi verildi.

Sonuç: Kliniğimizde 1170 hasta seröz over kanseri nedeniyle opere edilmiş olup bunların sadece 49 (% 4,18) tanesi yüksek gradeli, FIGO 2014 evreleme sistemine göre evre 2 kanserdir. Çalışmamıza dahil olan hastalarda nüks oranı %28,6' dır. Nüks gelişen 7 hasta evre 2A (%43,75), 9 hasta evre 2B (%56,25) idi. Hastalığın nüksü %75 oranında batında görülmüştür. Evre 2 hastalarda nüks oranı azımsanamayacak derecede yüksektir. Bu nüksler sağkalımı yakından ilgilendirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Seröz overyan kanser; kemoterapi; rekürrens

Abstract

Objective: We aimed to investigate the clinicopathological features and recurrence patterns of patients who were diagnosed with stage 2 high-grade serous ovarian cancer and received adjuvant chemotherapy after surgery.

Material and Methods: 49 patients treated in our clinic between 1993-2021, who underwent total abdominal hysterectomy + bilateral salpingo-oophorectomy + pelvic-paraaortic lymph node dissection +/- omentectomy for high-grade serous ovarian cancer, received adjuvant chemotherapy, who were stage 2 according to the FIGO 2014 staging system was included in the study.

Results: When the stage distribution of the patients was evaluated, stage IIA was detected 27 patients (55.1%), and IIB was detected 22 patients (44.9%). Recurrence developed in 16 (28.6%) of 49 patients (27 patients had stage IIA, 22 patients had IIB) Considering the recurrence areas of the patients with recurrence, only pelvic 3 (6,1%), only the abdomen 12 (24,5%), while abdominal + pelvic recurrence developed in 1 (2%) patient. While chemotherapy was given to 7 patients who developed relapse, secondary cytoreduction was applied to 1 patient. Chemotherapy was given to 8 patients in addition to secondary cytoreduction.

Conclusion: In our clinic, 1170 patients were operated for serous ovarian cancer, and only 49 (4.18%) of them were high grade, stage 2 cancer according to the FIGO 2014 staging system. The recurrence rate in the patients included in our study was 28.6%. 7 patients who developed relapse were stage 2A (43.75%), and 9 patients were stage 2B (56.25%). The recurrence of the disease was seen in the abdomen at a rate of 75%. The recurrence rate in stage 2 patients is considerably high. These recurrences are closely related to survival.

Keywords: Serous ovarian cancer; chemotherapy; recurrence

1. Giriş

Evre II overyan kanser, pelvise sınırlı uzanımı olan hastalık olarak tanımlanmaktadır. Revize FIGO 2014 evreleme sistemine göre Evre IIA=uterus ve/veya falloptüplerine uzanım ve/veya implant, Evre IIB = diğer pelvik intraperitoneal dokulara yayılım olarak sınıflandırılmıştır (1). Bütün histolojik tipler incelendiğinde, over kanserinin evre 2'de görülme oranı %8'dir (2). Histolojik subtipler değerlendirildiğinde, erken evre (FIGO evre I-II) seröz overyan kanserlere % 9 oranında ve diğer subtiplere göre daha az rastlanmaktadır(3). Epitelial over kanserlerinin optimum tedavisi cerrahi evreleme ve kemoterapidir (4). Yüksek-grade seröz over kanserlerinde 5 yıllık sağkalım, erken evrede %80 civarındadır, ileri evrelerde ise kötüdür (5).

Bu çalışmada Evre II yüksek-grade seröz overyan kanser nedeniyle en az total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi + lenf nodu diseksiyonu +/- omentektomi yapılan ve adjuvant tedavi olarak taksan+platin bazlı kemoterapi alan hastaların klinikopatolojik özelliklerinin ve rekürrens paternlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada, jinekolojik onkoloji cerrahisi kliniğinde 1993 ile 2021 yılları arasında opere edilen, final patoloji sonucu yüksek-grade seröz over kanseri olan ve FIGO 2014 evreleme sistemine

göre evre 2 olan 49 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma öncesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurul onayı alınmıştır (Sayı: E-90057706-799, karar no: 05/34). Non-seröz histopatolojiye sahip epitelial over kansere, mikst tip epitelial over kansere, non-epitelial over kansere, senkronize maligniteye, eksik verilere sahip olunması ve operasyon sonrası takip muayenelerinin başka hastanede yapılmış olması çalışma dışı bırakılma kriterleridir. Verilere, hasta dosyalarından, patoloji raporlarından, ve jinekolojik onkoloji cerrahisi kliniği elektronik veri tabanından ulaşılmıştır.

Tüm cerrahi prosedürler jinekolojik onkoloji cerrahlarınca uygulandı. Kliniğimizin standart evreleme cerrahisi abdominal değerlendirme ve peritoneal sitoloji için örnekleme ardından ekstrasfasiyal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, omentektomi ve pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu işlemlerini kapsamaktadır. Pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, sol renal ven ile derin sirkumfleks iliak ven arasındaki bölgede yapıldı. Makroskopik tümör varlığında, rezidü tümör bırakmamak adına, evreleme cerrahisine sitoredüktif cerrahi yöntemler eklendi.

Ameliyat sonunda, maksimal sitoredüksiyon sıfır rezidüel tümör; optimal sitoredüksiyon rezidüel tümör ≤ 1 cm; ve suboptimal sitoredüksiyon rezidüel tümör > 1 cm'den fazla

olarak tanımlandı. Evreleme için 2014 FIGO evreleme sistemi kullanıldı. 2014 öncesi opere olan hastaların evreleri, patolojik verilerin FIGO 2014 evreleme sistemine göre tekrar gözden geçirilmesiyle, yeniden düzenlendi. Tüm patolojik incelemeler jinekolojik onkoloji cerrahisinde deneyime sahip patologlar tarafından yapıldı.

Adjuvan tedaviye jinekolojik onkoloji konseyi tarafından karar verildi. Adjuvan kemoterapi yanıtı Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre değerlendirildi (6). Ölçülebilir lezyonlara sahip hastalarda kemoterapi yanıtı, adjuvan kemoterapinin bitiminden bir ay sonra klinik cevap, biyokimyasal belirteçler (CA-125) ve görüntüleme yöntemleriyle (bilgisayarlı tomografi/manyetik rezonans) değerlendirildi. Tam klinik yanıt, görünür makroskopik tümör olmaması ve kısmi klinik yanıt, makroskopik tümör boyutunda %50'den fazla azalma olarak tanımlandı. Stabil hastalık, makroskopik tümör boyutunda %50'den az azalma veya %25'ten az artış olarak tanımlandı. Progresif hastalık ise makroskopik tümör boyutunda %25'ten fazla artış ve/veya yeni bir tümör odağının saptanması olarak tanımlandı.

Birinci basamak adjuvan kemoterapi devam ederken hastalığın dirençli olması ya da ilerlemesi refrakter hastalık olarak belirtildi. Kısmi klinik yanıt veya stabil hastalığı olan hastalarda aynı adjuvan kemoterapi protokolüne devam edildi. Bu adjuvan kemoterapinin sonunda hastalar yeniden değerlendirildi ve nihayetinde hastalar tam yanıt veren veya refrakter hastalık olarak sınıflandırıldı. Tam yanıt veren hastalarda radyolojik parametrelerde ve/veya CA-125 düzeylerinde artış, rekürren hastalık olarak kabul edildi. Dirençli ve tekrarlayan hastalıklar, hastalık başarısızlığı olarak tanımlandı.

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 21, Inc, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama \pm Standart Sapma (SD) ve parantez içinde en düşük ile en yüksek değer olarak belirtilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) ve kategorik değişkenler için sayı/yüzde olarak ifade edildi. Hayatta kalma sonuçları Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplandı.

Sonuçlar

Hastaların ortalama yaşı 46 idi (20-69). Preoperatif CA-125 ve CA 19-9 değeri sırasıyla ortalama 79(10-19105) ve 10 (4-71) idi. Ortalama takip süresi 55 (5-228) aydı. Rekürrens gelişen hasta sayısı 16 ve ortalama nüks süresi 24,1 aydı. Tamamı cerrahi olarak evrelenen hastaların ortalama çıkarılan pelvik lenf nodu sayısı 43 (10-101) iken, paraaortik lenf nodu sayısı 24,5 (1-59) idi. FIGO 2014 over kanseri cerrahi evreleme sistemine

göre hastaların dağılımına bakıldığında, evre IIA olan 27 hasta (%55,1), II B olan 22 hasta (%44,9) idi. Hastaların 16'sında (%32,7) asit mevcuttu. Ovaryan tümör lateralitesi değerlendirildiğinde, sağda 14 (%28,6) , solda 13 (%26,5) iken bilateral olan tümör sayısı 22 (%44,9) idi. Hastaların hiçbirine neoadjuvant tedavi verilmedi. Adjuvant tedavi alan hastaların tamamına taksan-/ +platin bazlı kemoterapi verildi. 49 hastanın 16'sında (%28,6) rekürrens gelişti. Rekürrens gelişen hastalarda nüks gelişen bölgelere bakıldığında sadece pelvik 3 (%6,1), sadece abdomen 12 (%24,5) iken abdominal+ pelvik nüks 1 (%2) hastada gelişti. Hastaların karakteristik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Nüks gelişen 7 hasta Evre 2A (%43,75), 9 hasta Evre 2B (%56,25) idi. Hastaların nüks tedavisinde 7 hastaya kemoterapi verilirken 1 hastaya sekonder sitoredüksiyon uygulandı. 8 hastaya ise sekonder sitoredüksiyona ek olarak kemoterapi verildi. Nüks gelişen hiçbir hastada, hastalığa bağlı ölüm gerçekleşmedi. Nüks gelişen hastaların özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

3. Tartışma

Ovaryan malignitelerin %95'i epitelyal hücre kaynaklı olmakla birlikte en sık görülen histolojik alt tipi seröz karsinomlardır (7). Histolojik alt tiplerin tedavi stratejileri birbirine benzemektedir. Adjuvan kemoterapi kararı tümör alt tipinden ziyade, evre ve dereceye göre verilir. Ayrıca, tüm epitelyal over kanseri alt tiplerinin farklı klinik ve moleküler özellikleri ile farklı onkolojik sonuçları vardır (8).

Seröz karsinomlar genellikle ileri evrede karşımıza çıkmaktadır. Buna rağmen az bir grup (%7-10) seröz overyans kanserler erken evrede yakalanmaktadır (3). Kliniğimizde 1170 hasta seröz over kanseri nedeniyle opere edilmiş olup bunların sadece 49 (%4,18) tanesi yüksek gradeli evre 2 kanserdir ve literatürle benzerdir.

Epitelyal over kanserlerinde en yaygın kullanılan belirteç olan CA-125 'in erken evre tümörlerdeki güvenilirliği tartışmalıdır. Saatlı ve ark. yaptığı adneksiyal patolojiler ile serum CA-125'in değerlendirildiği çalışmada ortalama CA-125 değerinin malign olgularda, benign olgulara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (9). Yetimalar ve ark. 2001 yılında yaptığı çalışmaya göre, CA 125 değerinin kesim değeri 65 U/ mL olarak kabul edildiğinde, sensitivitesi %100, spesifitesi %76 olarak bulunmuştur (10). Çalışmamızda ortalama CA-125 düzeyi 79 U/ml'dir.

Erken evre hastalıklarda dahi bu histolojik alt grupta rekürrens riski azımsanmayacak kadar yüksektir. Literatüre göre erken evre overyans kanserlerde nüks oranı %10-50 arasında değişmektedir. Bu oran çalışmamızla benzer olup kohortumuzda rekürrens oranı %28,6'dır (11,12). Nüks yerine bakıldığında, hastalığın nüksü yüksek oranda batında görülmektedir. Amate ve ark. 2013

Tablo 1. Hastaların Özellikleri				
Özellikler		Ortanca	Ortalama (Aralık)	
Yaş		47,41	46 (20-69)	
Ca 125 (IU/ml)		673,72	79 (10-19105)	
Ca 19-9 (IU/ml)		23	10 (4-71)	
Takip Süresi (ay)		69,37	55 (5-228)	
Rekürrens süresi (ay)		27,35	24,1 (2-84)	
Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı	Pelvik Lenf Nodu	45	43 (10-101)	
	Para-aortik Lenf Nodu	22,39	24,5 (1-59)	
		n	%	
FIGO 2014 Evre	Evre IIA	27	55,1	
	Evre IIB	22	44,9	
Asit	Var	16	32,7	
	Yok	33	67,3	
Peritoneal Sitoloji	Pozitif	9	18,4	
	Negatif	32	65,3	
	Raporlanmamış	8	17,3	
Ovaryan tümör lateralitesi	Bilateral	22	44,9	
	Unilateral	Sol	13	26,5
		Sağ	14	28,6
Omentektomi	Yapılmamış	-	-	
	Yapılmış	49	100	
Neoadjuvan Kemoterapi	Almamış	-	-	
	Almış	49	100	
Adjuvan terapi	Almamış	-	-	
	Almış	49	100	
	Taksan ¹ + platin ²	49	100	
	Taksan+platin+epirubisin	-	-	
Rekürrens	Negatif	33	67,3	
	Pozitif	16	28,6	
Rekürrens Bölgesi	Sadece Pelvik	3	6,1	
	Sadece Abdominal	12	24,5	
	Pelvik+Abdominal	1	2	

¹ Paclitaksel yada dozetaksel; ² Karboplatin yada sisplatin

yılında yaptığı çalışmaya göre hastalığın nüksünün %75 oranında peritonda geliştiği sonucuna varılmıştır (13). Çalışmamızda hastalığa bağlı nüksler %75 oranında batında, %18,75 oranında pelviste, % 6,25 oranında batın+ pelviste izlenmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları kohortumuzun az sayıda ve retrospektif olmasıdır. Güçlü yanları ise hastaların tersiyer merkezde tedavi ve takiplerinin yapılması ve bilgilerinin veri sisteminde tam olmasıdır.

Hasta No	Evre	Ortalama Takip (Ay)	Rekürrens süresi (Ay)	Rekürrens Yeri (Ay)	Rekürrens Sonrası Tedavi	Hastalığa Bağlı Ölüm
1	IIA	78	74	Batın	KT	Yok
2	IIA	60	44	Batın	KT	Yok
3	IIA	24	7	Batın	KT	Yok
4	IIA	123	70	Pelvis	Cerrahi+KT	Yok
5	IIA	61	19	Batın	Cerrahi+KT	Yok
6	IIA	6	7	Batın	Cerrahi+KT	Yok
7	IIA	16	2	Batın	Cerrahi	Yok
8	IIB	168	48	Batın	Cerrahi+KT	Yok
9	IIB	56	13	Batın	KT	Yok
10	IIB	51	16	Batın	Cerrahi+KT	Yok
11	IIB	120	22	Batın	Cerrahi+KT	Yok
12	IIB	24	22	Batın	KT	Yok
13	IIB	101	50	Pelvis+ Batın	KT	Yok
14	IIB	33	11	Pelvis	Cerrahi+KT	Yok
15	IIB	60	36	Pelvis	Cerrahi+KT	Yok
16	IIB	16	8	Batın	KT	Yok

KT: Kemoterapi

4. Sonuç

Over kanserleri, jinekolojik kanserler arasında en mortal olan grup olmakla birlikte bunlar içerisinde epitelyal over kanserleri en büyük histolojik alt gruptur. Genelde ileri evre tanı olan bu hastalıkta, daha erken evrelerde de nüks oranı yüksektir. Kliniğimizde 1170 hasta seröz over kanseri nedeniyle opere edilmiş olup bunların sadece 49 (% 4,18) tanesi yüksek gradeli, FIGO 2014 evreleme sistemine göre evre 2 kanserdir. Çalışmamıza dahil olan hastalarda nüks oranı %28,6'dır. Evre 2 olan hastalarda nüks oranı azımsanamayacak derecede yüksektir. Hastalığın nüksü %75 oranında batında görülmüştür. Bu nüksler sağkalımı yakından ilgilendirmektedir.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: CÇ ve OO; veri toplama: HEK sonuçların analizi ve yorumlanması: CK ve CH; araştırma metnini hazırlama: CÇ, OO ve FK. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Etik kurul onayı

Bu araştırma için Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no: 05/21.04.2022).

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Author contribution

Study conception and design: CÇ and OO; data collection: HEK; analysis and interpretation of results: CK and CH; draft manuscript preparation: CÇ, OO, and FK. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Ethical approval

The study was approved by the Etlik Zübeyde Hanım Gynecology Training and Research Hospital SUAM Medical Specialization Education Board (Protocol no. 05/21.04.2022).

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Kaynaklar

1. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;124(1):1-5.
2. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. In FIGO annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Obstet Gynecol* 2006;95(1):161-92.
3. Torre LA, Trabert B, De Santis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):284-296.
4. Trimbos JB, Schueler JA, van der Burg M, et al. Watch and wait after careful surgical treatment and staging in well-differentiated early ovarian. *Cancer* 1991; 67: 597-602.
5. Ye S, Yang J, You Y, et al. Comparison of Clinical Characteristic and Prognosis between Ovarian Clear Cell Carcinoma and Serous Carcinoma: A 10-Year Cohort Study of Chinese Patients. *PLoS One* 2015;10(7):e0133498.
6. Organization WH. WHO handbook for reporting results of cancer treatment: World Health Organization; 1979.
7. Robboy S.J, Robboy's pathology of the female reproductive tract. 2009: Elsevier Health Sciences.
8. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet* 2019; 393: 1240–1253.
9. Saatli B, Janbakhisov T, Emekçi Ö, Çağlıyan E, Saygılı U. Peritoneal karsinomatosa bulgusu olmayan çok yüksek serum CA 125 değeri olan adneksiyal kitlelerin klinikopatolojik değerlendirilmesi, *Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Dergisi* 2013;27(1):33-38.
10. Yetimlar H, Köksal A, Uğur H, Zeteroglu U. Benign-malign Differentiation Of Adnexial Tumors With Transvaginal Ultrasonography *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst.* 2001;11(3):174-179.
11. Tropé C, Kaern J. Adjuvant chemotherapy for early-stage ovarian cancer: review of the literature. *J Clin Oncol* 2007;25 (20):2909–2920.
12. Chan J.K, Tian C, Monk BJ, et al. Prognostic factors for high-risk early stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2008;112 (10): 2202–2210.
13. Amate P, Huchon C, Dessapt AL, et al. Ovarian cancer: sites of recurrence. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(9):1590-1596.