

# Nadir görülen over tümörlerinde klinikopatolojik özellikler

## Clinicopathological features in patients with rare ovarian cancers

Ahmet BİLİCİ,<sup>1</sup> Başak Bala ÖVEN USTAALİOĞLU,<sup>1</sup> Mesut ŞEKER,<sup>1</sup> Mahmut GÜMÜŞ,<sup>1</sup> Orhan ÜNAL<sup>2</sup>

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>1</sup>Tıbbi Onkoloji Kliniği, <sup>2</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

### AMAÇ

Bu çalışmada nadir görülen over kanserli (NGOK) hastaların klinikopatolojik özellikleri ile sağkalım üzerine etkili prognostik faktörlerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

2003 ile 2011 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen 48 NGOK'li hasta geriye dönük olarak analiz edildi.

### BULGULAR

Hastaların 12'si (%25) germ hücreli tümörlü (GHT), 25'i (%52.1) seks-kord stromal tümörlü (SKT) ve 11'i (%29.1) diğer NGOK'li idi. Yaş, tümör yerleşimi, başvuru yakınması, cerrahi tipi, tümör çapı ve tümör grade'i yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. GHT'li hastalar daha çok sol overde ya da bilateral olma eğilimindeyken, SKT'li ve diğer NGOK'li hastalar sağ over lokalizasyonlu olma eğilimindeydiler (p=0.02). GHT ve SKT'li hastalara göre diğer NGOK'li hastalarda tam evreleme cerrahisi daha fazla uygulanmıştı (p=0.02). GHT'ler diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha genç yaşta görülmekte (p=0.006) ve daha büyük tümör çaplı (p=0.03) ve iyi diferansiye olma eğilimindeydiler (p=0.01). Gruplar arasında sağkalımlar benzerdi.

### SONUÇ

NGOK'ler farklı biyolojik özellikleri ve farklı klinik gidişleri nedeniyle epitelyal over kanserlerinden farklı değerlendirilmelidir.

**Anahtar sözcükler:** Nadir over kanserleri, genel sağkalım, progressyonsuz sağkalım, klinikopatolojik faktörler.

### OBJECTIVES

In this study, it was aimed to clarify the features of patients with rare ovarian cancers (ROC) and to determine the prognostic factors associated with survival.

### METHODS

A total of 48 patients with ROC, seen between 2003 and 2011, were analyzed retrospectively.

### RESULTS

There were 12 (25%) germ-cell tumors (GCT), 25 (52.1%) sex cord-stromal tumors (SCT) and 11 (29.1%) "other" ROC patients. Significant differences were detected with respect to age, tumor localization, initial symptom(s) at diagnosis, surgery type, tumor size, and tumor grade. GCTs were commonly localized in the left and/or bilateral ovaries, while SCT and the other ROCs were frequently localized in the right ovary (p=0.02). Staging at primary surgery was high in the other ROCs compared with GCTs and SCTs (p=0.02). Patients with GCT were younger in age (p=0.006) and had larger (p=0.03) and well-differentiated (p=0.01) tumors than those with SCTs or the other ROCs. Survivals were similar among groups.

### CONCLUSION

ROCs should be evaluated separately from epithelial ovarian cancers because of their different biological features and different natural history.

**Key words:** Rare ovarian cancers; overall survival; progression-free survival; clinicopathological factors.

Epitelyal olmayan over tümörleri olarak bilinen, germ hücreli over tümörleri (GHT), seks-kord stromal tümörler (SKT), berrak hücreli karsinomlar ve Brenner tümörleri gibi tümörler nadir görülen over kanserleridir.<sup>[1]</sup> Bu tümörler içinde GHT ve SKT'leri yaklaşık olarak tüm over tümörlerinin %15'ini oluşturmakta ve içerdikleri histopatolojik alt tipler nedeniyle de diğer nadir over tümörlerine göre farklılık göstermektedirler.<sup>[2]</sup> Bununla birlikte bu iki tümör grubu farklı biyolojik davranışları ve tedavi yaklaşımlarıyla da küratif potansiyele sahiptirler. Özellikle de GHT'leri evrede teşhis edilseler bile çoğunlukla kürabıl tümörler olarak kabul edilmektedirler.<sup>[3]</sup>

Bu tümörlerin doğal seyri iyi bir şekilde anlaşılammış ve prognostik faktörler tam olarak ortaya konulamamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda SKT grubunda, özellikle granüloza hücreli tümörlü hastalarda, başlangıçtaki hastalık evresi, ayrıca nükleer atipi ve artmış mitoz oranı önemli prognostik faktörler olarak bulunmuştur.<sup>[4,5]</sup>

Bu çalışmada, 2003 ile 2011 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen nadir görülen over kanserli olgularda genel sağkalım (GSK) ve progresyonsuz sağkalım (PSK) üzerine etkili prognostik faktörler araştırıldı ve yeni literatür verileri ile karşılaştırılarak tartışıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniğinde 2003-2011 tarihleri arasında cerrahi uygulanıp takip ve tedavi edilen 48 nadir görülen over kanserli olgu geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastalarda evreleme için International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) evreleme sistemi kullanıldı.<sup>[6]</sup>

Yaş, cinsiyet, ilk başvuru yakınması, cerrahi tipi, tümör lokalizasyonu, histopatoloji, tümör çapı, histolojik grade, klinik evre, cerrahi sınır, preoperatif ve postoperatif tümör markırları, adjuvan kemoterapi durumu, tedaviye cevap ve nüks durumları ile sağkalım verileri hastalardan onay alındıktan sonra, hasta dosyalarından elde edildi. Çalışmaya yalnızca, histolojik olarak doğrulanmış nadir görülen over kanserli, primer cerrahisi yapılmış, klinikopatolojik bulgularına tam olarak ulaşı-

lan ve postoperatif yaşam beklentisi üç aydan fazla olan hastalar dahil edildi. Uygun olan yeterli cerrahi yapılmamış hastalar ile klinik bilgileri eksik olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların 17'sine (%35.4) mevcut evreleri ve klinik durumlarına göre total abdominal histerektomi (TAH), bilateral salpingo-oferektomi (BSO) ve omentektomi, retroperitoneal lenf nodu örnekleme, periton ve batındaki şüpheli bölgelerden biyopsi ile batın sıvısı sitolojisi işlemini içeren tam evreleme cerrahisi uygulanmıştı. Diğer taraftan fertilitatesinin korunmasını isteyen ve klinik olarak uygun bulunan 17 tanesine (%35.4) de unilateral salpingo-oferektomi (USO) içeren fertilitate koruyucu cerrahi yapılmıştı. Geriye kalan 14 (%29.2) hastaya ise tam evreleme cerrahisi yapılamamış, TAH ile BSO ya da USO uygulanabilmişti. Ölçülebilir hastalığı olan hastalarda kemoterapi cevabı bilgisayarlı tomografi ile GHT'lü hastalarda AFP ve  $\beta$ -hCG ve SKT dışındaki diğer nadir görülen over kanserli hastalar CA-125 değerleri ile değerlendirildi. Tam yanıt (TY), tüm ölçülebilir lezyonların kaybolması ve en az 4 hafta süre ile tümör markırlarının normal seyretmesi olarak tanımlandı. Kısmi yanıt (KY), ölçülebilir lezyonlarda en az %30'luk gerileme olması, progresif hastalık (PD) ise ölçülebilir ya da değerlendirilebilir lezyonlarda %25'lik artış veya yeni lezyon ortaya çıkması, veya tümör markırlarında en az 30 gün içinde %25'den fazla artış olması olarak tanımlandı.

## İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler "SPSS 17.0 for Windows" (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. PSK ameliyat tarihinden hastalık progresyonu veya nüksüne kadar olan veya ölüm ya da takipden çıkılan tarihe kadar geçen süre olarak tanımlandı. GSK ise, tanı tarihinden ölüme ya da takipten çıkılan tarihe kadar geçen süre olarak kabul edildi. Histolojik gruplar arasındaki klinikopatolojik faktörlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Gruplarda yaş ve tümör çapı ortalamaları ise, Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. PSK ve GS üzerine etkili prognostik faktörler tek değişkenli analizle log-rank testi kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca, sağkalım üzerine

etkili bağımsız prognostik faktörler, çok değişkenli analizle Cox oransal risk modeli kullanılarak belirlendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 48 hastanın ortanca yaşı 47.5 idi (dağılım 14-73). Hastaların çoğunluğu (32 hasta, %66.6) 50 yaş ya da altındaydı. Hastaların çoğunluğunda (%45.8) tümör sağ overe lokalize iken yalnızca sekiz hastada (%16.7) bilateral idi. Tanı sırasında hastaların yarısı karın ağrısı yakınması ile başvurmuştu. Histopatolojik olarak hastaların 12'si (%25) GHT, 25'i (%52.1) SHT iken, geriye kalan 11 hasta (%22.9) ise, berrak hücreli karsinom (n=7), Brenner tümörü (n=1), değişici epitel hücreli karsinom (n=2) ve karsinoid tümör (n=1) histolojisine sahipti. FIGO evreleme sistemine göre tanı anında olguların %52'si evre IA, %10.4'ü evre IB, %8.4'ü evre IC, %8.4'ü evre II, %18.7'si evre III ve %2.1'i ise evre IV olarak evrelendirildi. Tüm olgularda ortalama tümör çapı  $11.5 \pm 8.4$  cm (dağılım 1-50) idi. Tablo 1'de hastaların klinikopatolojik özellikleri gösterilmiştir.

Hastalar histolojilerine göre üç gruba ayrıldığına yaş, tümör lokalizasyonu, başvuru yakınması, cerrahi tipi, tümör çapı ve tümör grade'yi yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. GHT'li hastalar daha çok sol overde ya da bilateral olma eğilimindeyken, SKT'li ve diğer nadir görülen over tümörlü hastalar sağ over lokalizasyonlu olma eğilimindeydiler ( $p=0.02$ ). GHT ve SKT'li hastalara göre diğer nadir görülen over tümörlü hastalarda tam evreleme cerrahisi anlamlı olarak daha fazla uygulanmıştı ( $p=0.02$ ). Diğer taraftan GHT'li hastalar diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha genç yaşta görülmekte ( $p=0.006$ ) ve daha büyük tümör çaplı ( $p=0.03$ ) ve iyi diferansiye olma eğilimindeydiler ( $p=0.01$ ). Tablo 2'de üç histopatolojik hasta grubu ile klinikopatolojik faktörler arasındaki ilişki özetlenmiştir.

GHT'li 12 hastanın 8'ine (%66.6) BEP (bleomisin, etoposid, sispaltin) kombinasyon kemoterapisi uygulanmıştı. Bu hastalarda ortanca preoperatif AFP ve  $\beta$ -hCG değerleri sırasıyla 26494.1 ng/mL (dağılım 1.58-213358) ve 40.9 U/mL (dağılım

**Tablo 1**

Hastaların klinikopatolojik özellikleri

Özellik	Sayı (%)
Yaş (Yıl)	
Aralık	14-73
Ortanca	47.5
Tümör lokalizasyonu	
Sağ over	22 (45.8)
Sol over	18 (37.5)
Bilateral	8 (16.7)
Başvuru semptomu	
Yakınmasız	2 (4.2)
Karın ağrısı	24 (50)
Kanama	10 (20.8)
Karında şişkinlik	6 (12.5)
Menstrüasyon düzensizliği	1 (2.1)
Kanama ve karın ağrısı	2 (4.2)
Karın ağrısı, şişkinlik	2 (4.2)
Diğer	1 (2.1)
Cerrahi tipi	
Fertilite koruyucu	17 (35.4)
TAH+BSO veya USO	14 (29.2)
Tam evreleme cerrahisi	17 (35.4)
Histopatoloji	
Germ hücreli tümör	
Disgerminom	3 (8.1)
Embriyonel karsinom	1 (2.7)
Yolk-sac tümör	2 (5.4)
İmmatür teratom	4 (10.8)
Gonadoblastom	1 (2.7)
Mikst	1 (2.7)
Seks-kord stromal tümör	
Granüloza hücreli tümör	18 (48.6)
Sertoli-Leydig hücreli tümör	4 (10.8)
Sınıflandırmamayan	3 (8.1)
Diğer	
Berrak hücreli karsinom	7 (14.6)
Brenner tümörü	1 (2.1)
Değişici epitel hücreli karsinom	2 (4.2)
Karsinoid tümör	1 (2.1)
Klinik evre	
I	
IA	25 (52)
IB	5 (10.4)
IC	4 (8.4)
II	4 (8.4)
III	9 (18.7)
IV	1 (2.1)
Tümör çapı (cm)	
Aralık	1-50
Ortalama $\pm$ SD (cm)	$11.5 \pm 8.4$
Tümör diferansiyasyonu	
İyi diferansiye	14 (29.2)
Orta derecede diferansiye	20 (41.7)
Kötü derecede diferansiye	14 (29.2)

**Tablo 2**

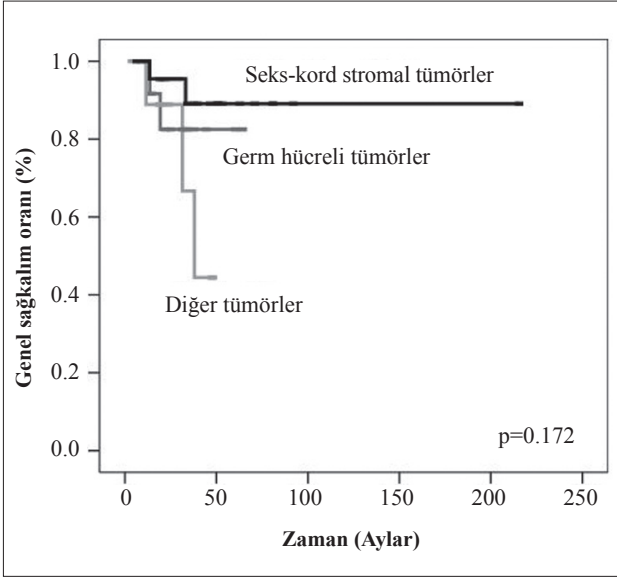
Nadir görülen over tümürlü hastalar arasında klinikopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

Faktör	Germ hücreli tümör n (%)	Seks-kord stromal tümör n (%)	Diğer n (%)	p
n (%)	12 (25)	25 (52.1)	11 (22.9)	
Yaş (yıl)				0.006*
<50	12 (100)	12 (48)	8 (72.7)	
>50	–	13 (52)	3 (27.3)	
Tümör lokalizasyonu				0.02*
Sağ over	1 (8.3)	15 (60)	6 (54.5)	
Sol over	8 (66.7)	8 (32)	2 (18.2)	
Bilateral	3 (25)	2 (8)	3 (27.3)	
Başvuru semptomu				0.03*
Yakınmasız	–	–	2 (18.2)	
Karın ağrısı	7 (58.3)	13 (52)	4 (36.4)	
Kanama	–	7 (28)	3 (27.3)	
Karında şişkinlik	4 (33.4)	1 (4)	1 (9.1)	
Menstrüasyon düzensizliği	–	1 (4)	–	
Kanama ve karın ağrısı	–	2 (8)	–	
Karın ağrısı, şişkinlik	1 (8.3)	–	1 (9.1)	
Diğer	–	1 (4)	–	
Cerrahi tipi				0.02*
Fertilite koruyucu cerrahi	8 (66.7)	8(32)	1 (9.1)	
TAH+BSO veya USO	1 (8.3)	10 (40)	3 (27.3)	
Tam evreleme cerrahisi	3 (25)	7 (28)	7 (63.6)	
Tümör çapı (cm)				0.03*
Ortalama±SD	18.2±11.6	10.6±5.5	10.7±7.6	
Tümör diferansiyasyonu				0.01*
İyi-orta diferansiye	11 (91.7)	18 (72)	4 (36.4)	
Kötü derecede diferansiye	1 (8.3)	7 (28)	7 (63.6)	
Klinik evre				0.12
I	6 (50)	20 (80)	8 (72.7)	
II	3 (25)	1 (4)	–	
III	2 (16.7)	4 (16)	3 (27.3)	
IV	1 (8.3)	–	–	
Nüks				0.73
Yok	9 (75)	19 (76)	7 (63.6)	
Var	3 (25)	6 (24)	4 (36.4)	

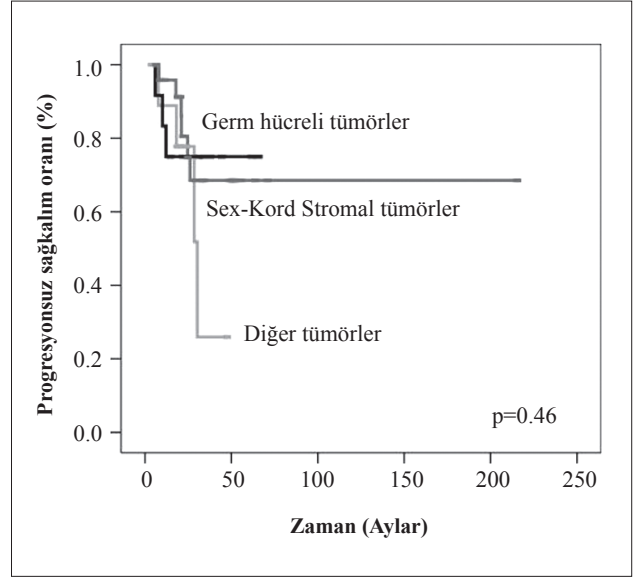
\*SD: Standart sapma; TAH: Total abdominal histerektomi; BSO: Bilateral salpingooferektomi; USO: Unilateral salpingooferektomi.

0.1-231) iken postoperatif AFP ve  $\beta$ -hCG sırasıyla 118 ng/mL (dağılım 0.6-1000) ve 3.71 (dağılım 0.1-25) olarak bulundu. Bu hastalardan yalnız 3 tanesinde progresyon gelişmişti. Bu hastalara nüks tedavisi olarak VIP (etoposid, ifosfamid, sisplatin) uygulanmıştı. Bu üç hastadan ikisi hastalık progresyonuna bağlı kaybedilirken diğer hastalar halen hastalısız olarak takip edilmekteydi. SKT'li 25

hastadan 10 tanesine adjuvan kemoterapi uygulanmıştı. Sekiz hasta paklitaksel, karboplatin, bir hasta BEP ve bir hasta da dosetaksel, karboplatin kombinasyon kemoterapisi ile tedavi edilmişti. Yalnız bir SKT'li hastada preoperatif CA-125 yüksekti ve postoperatif dönemde normalleşmişti. Altı SKT'li hastada nüks saptanırken bu hastalara platin duyarlılığına göre paklitaksel ya da dosetaksel ile kar-



Şekil 1. Histopatolojik alt gruplara göre hastalarda genel sağkalım eğrisi.



Şekil 2. Nadir görülen over kanserli hasta grubunda histopatolojilere göre progresyonsuz sağkalım eğrisi.

boplatin kombinasyonu ya da BEP tedavisi uygulanmıştı. Diğer nadir görülen over tümürlü 11 hastada preoperatif ve postoperatif ortalama CA-125 değerleri sırasıyla 258.3 U/mL (dağılım 6.3-841) ve 21.2 U/mL (dağılım 4.8-66.4) olarak saptandı. Bu hastalardan karsinoid tümürlü hasta hariç hepsi adjuvan tedavi olarak paklitaksel ve karboplatin kombinasyon kemoterapisi ile tedavi edilmişti. Bu grupta yalnız berrak hücreli histolojiye sahip 4 hastada relaps gelişmişti. Nüks tedavisi olarak bir hastaya paklitaksel, karboplatin, bir hastaya gemsitabin, sisplatin, bir hastaya lipozomal doksorubisin, karboplatin kombinasyon kemoterapileri verilirken diğer hasta tek ajan olarak lipozomal doksorubisin ile tedavi edilmişti. Nüks gelişimi yönünden üç histolojik alt grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.73$ , Tablo 2).

Ortanca 32.3 aylık takip süresinde (dağılım; 5.5-92), tüm hastalarda 3 yıllık PSK oranı %64 iken, 3 yıllık GSK oranı %83.2 olarak bulundu. Diğer taraftan, histolojik gruplar arasında gerek GSK gerekse PSK benzerdi (3 yıllık GSK, sırasıyla, %82.5, %89.1 ve %66.7,  $p=0.17$ ; PSK, sırasıyla, %75, %68.5 ve %51.9,  $p=0.43$ , sırasıyla Şekil 1 ve 2). Tek değişkenli analizde GSK üzerine etkili prognostik faktörler olarak tümör lokalizasyonu sınırda anlamlı ( $p=0.05$ ), FIGO klinik

evre ( $p=0.002$ ) ve nüks gelişimi ( $p<0.001$ ) anlamlı prognostik faktörler olarak saptanırken, tümör lokalizasyonu ( $p=0.005$ ) ve klinik evre ( $p<0.001$ ), PSK üzerine etkili prognostik göstergeler olarak bulundu. Tablo 3'de GSK ve PSK için tek değişkenli analiz sonuçları özetlenmiştir. GSK üzerine bağımsız prognostik faktörleri belirlemek için çok değişkenli analiz yapıldığında, yalnızca nüks varlığı (HR:16.1,  $p=0.03$ ), PSK için ise, FIGO klinik evre (HR:3.59,  $p=0.001$ ) bağımsız prognostik faktörler olarak saptandı (Tablo 4).

## TARTIŞMA

Epitelyal olmayan over tümörleri nadir görülen over kanserleri olarak kabul edilmekte ve bu grupta GHT'leri, SKT'leri, berrak hücreli karsinomlar ve Brenner tümörleri gibi histopatolojik tipler yer almaktadır.<sup>[1]</sup> Bu grupta sık görülen GHT'ler tüm over tümörlerinin yaklaşık olarak %5'ini ve SKT'lerle %15'ini oluşturmaktadır.<sup>[2,7]</sup> Bu tümörler değişik histopatolojik alt tipleri ile epitelyal over tümörlerine göre farklı biyolojik davranış göstermekte, bunun yanında farklı tedavi stratejileri ile küratif potansiyel taşımaktadırlar.<sup>[2,3,7]</sup> GHT'lerde erken evrelerde kür oranı kombinasyon kemoterapileri ile %100'lere ulaşmakta, hatta ileri evre hastalıkta dahi uygun cerrahi sonrası

**Tablo 3**

Genel sağkalım (GSK) ve progresyonsuz sağkalım (PSK) için tek değişkenli analiz sonuçları

Faktör	3 yıllık GSK oranı (%)	p	3 yıllık PSK oranı (%)	p
Yaş (yıl)		0.63		0.31
<50	83.6		73	
>50	82.5		57.3	
Histopatolojik tip		0.17		0.46
Germ hücreli	82.5		75	
Seks-kord stromal	89.1		68.5	
Diğer	NA		NA	
Tümör lokalizasyonu		0.05		0.005
Sağ over	81.7		57.6	
Sol over	100		88.9	
Bilateral	57.1		NA	
Cerrahi tipi		0.87		0.80
Fertilite koruyucu cerrahi	83.3		68.1	
TAH+BSO veya USO	83.3		65.3	
Tam evreleme cerrahisi	82.1		68.9	
Tümör çapı		0.46		0.47
<15 cm	87.9		70.9	
>15 cm	72.4		61.2	
Tümör diferansiasyonu		0.65		0.35
İyi diferansiye	83.9		70.7	
Orta derecede diferansiye	94.4		56.2	
Kötü derecede diferansiye	68.8		50.8	
FIGO klinik evre		0.002		<0.001
I	90.9		78.1	
II	NA		NA	
III	63.5		13.9	
IV	NA		NA	
Adjuvan tedavi		0.36		0.14
Yok	84.2		65.2	
Var	86.8		72.5	
Nüks		<0.001		
Yok	93.8			
Var	61.5			

\*NA: Uygun değil.

kemoterapi ile %70'lerde kür oranı bildirilmektedir.<sup>[8]</sup> SKT'ler ise GHT'lere göre daha az kemosen-sitif tümörler olup daha yavaş büyüme potansiyeline sahiptir. SKT'leri en sık tip granüloza hücreli tümörler olup geç nüks ve rölatif olarak uzun sağkalımla ilişkili tümörlerdir.<sup>[9,10]</sup> Bununla birlikte bu tümörlerin doğal seyri iyi bir şekilde anlaşılammış ve sağkalımlar üzerine etkili prognostik faktörler tam olarak ortaya konulamamıştır.

Çalışmamızda, her iki overe veya sağ overe yerleşik ve klinik evresi ileri nadir görülen over kanserli hastalarda hem GSK hem de PSK daha kötü olarak bulundu. Ayrıca nüks gelişmeyen hastalarda GSK, nüks gelişen hastalara göre anlamlı derecede daha iyiydi. Çok değişkenli analizde ise, GSK için, nüks varlığı bağımsız prognostik faktör olarak bulunurken, klinik evre PSK için bağımsız prognostik gösterge olarak saptandı. Histopatolo-

**Tablo 4**

Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım için çok değişkenli analiz sonuçları

Faktör	X <sup>2</sup>	p	HR	95% CI
<b>GSK</b>				
Tümör lokalizasyonu	0.67	0.83	1.10	0.4-2.9
FIGO klinik evre	1.23	0.26	2.28	0.5-9.7
Histopatolojik tip	1.36	0.24	2.25	0.5-8.8
Nüks varlığı	4.68	0.03	16.1	1.3-52.5
<b>PSK</b>				
Tümör lokalizasyonu	1.30	0.25	0.61	0.2-1.4
Histopatolojik tip	0.51	0.47	0.44	0.04-4.0
FIGO klinik evre	11.9	0.001	3.59	1.7-7.3

\*HR: Ölüm ve nüksü belirlemede relatif risk; CI: Güvenlik aralığı; GSK: Genel sağkalım, PSK: Progresyonsuz sağkalım.

jik tiplere göre (GHT vs. SKT vs. diğerleri) gerek GSK gerekse PSK benzerdi. Yakın zamanda Ray-Coquard ve ark.nın<sup>[11]</sup> yaptıkları çalışmada, yazarlar bizim bulgumuzla benzer şekilde histolojik alt gruplar arasında GSK ve PSK yönünden fark bulamamışlardı. Diğer taraftan çalışmada PSK için tek değişkenli analizde yaş (>60 yaş), tumor çapı ve FIGO klinik evresi prognostik faktörler olarak saptanmıştı. Bizim bulgularımız FIGO klinik evrenin tek değişkenli analizde PSK için anlamlı bulunması nedeniyle literatürle benzer, ancak yaş ve tumor çapı gerek tek gerekse çok değişkenli analizde sağkalımlar üzerine etkili faktörler olarak saptanmadı. Bu durum, hasta sayımızın göreceli olarak az olması ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda hastalarımızın %35.4'üne tam evreleme cerrahisi yapılabildiği. Literatürde ise bu oran %25 olarak bildirilmiştir.<sup>[11]</sup> Histopatolojik alt gruplar değerlendirildiğinde ise, GHT ve SKT'li hastalara göre, diğer nadir görülen over kanserli hasta grubunda radikal cerrahi prosedürler istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla yapılmıştı. Bunun nedeni bu gruptaki hastaların değişici epitel hücreli, berrak hücreli gibi daha agresif histolojiler içermesi yanında GHT'li ve SKT'li hastaların daha genç olup fertilitte koruyucu cerrahinin bu grupta daha fazla yapılması ile ilişkili olabilir. Diğer taraftan cerrahi tipi açısından gruplar arasında GSK ve PSK benzerdi. Cicin ve ark.<sup>[12]</sup> yaptıkları çalışmalarında 70 malign germ hücreli over

kanserli hastayı analiz etmişler ve yalnızca 11 hastada (%15.7) tam evreleme cerrahisi uygulandığını bildirmişlerdir. Buradan bizim çalışmamızla bağlantılı olarak GHT ve SKT'li hasta grubunda daha çok fertilitte koruyucu cerrahinin uygulandığı sonucuna varılabilir.

Literatürde nadir over tümörleri ile ilgili çalışmalar oldukça az ve sıklıkla az sayıda hasta içeren çalışmalar şeklindedir. Bunun nedeni sınırlı ve farklı verilerin olması, ayrıca farklı histolojik alt tipler ve tedavi stratejileri içermesi şeklinde özetlenebilir.<sup>[11]</sup> Buradan sonuçla, bu gruptaki hastalara standart onkolojik önerilerde bulunabilmekte zorlaşmaktadır.<sup>[13]</sup> Ayrıca, bu tümörlerin doğal seyri iyi bir şekilde anlaşılammış ve hastaların sağkalımları üzerine etkili prognostik faktörler tam olarak ortaya konulamamıştır. Daha fazla görülmeleri nedeniyle, daha çok SKT'leri ve bu grupta da daha fazla rastlanan granüloza hücreli tümörler çalışılmıştır.<sup>[4,5,14,15]</sup>

Ayhan ve ark.<sup>[4]</sup> tarafından yapılan çalışmada, 80 granüloza hücreli tümürlü hasta analiz edilmiştir. Hastalarda en sık başvuru yakınması anormal uterin kanama saptanırken, tek değişkenli analizde, ileri evre, ileri yaş, cerrahi sonrası rezidü tümör varlığı ve adjuvan tedavi ihtiyacı olması hastalıkla ilişkili mortalite için önemli prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, yalnızca başlangıçtaki klinik evre çok değişkenli analizde

bağımsız prognostik gösterge olarak saptanmıştır.<sup>[4]</sup> Başka bir çalışmada ise, tek değişkenli analizde hiçbir faktör anlamlı prognostik faktör olarak bulunmazken, çok değişkenli analizde, nükleer atipi, FIGO klinik evresi, artmış mitoz oranı, ameliyat öncesi ya da ameliyat sırasında tümör rüptürü olması granüloza hücreli tümörlerde sağkalım üzerine etkili bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmıştı.<sup>[5]</sup> Büyük bir çalışmada ise, erken FIGO klinik evresi ve <50 yaş olması prognostik faktörler olarak bulunmuştur.<sup>[16]</sup> Bizim çalışmamızda ise, histolojik alt gruplar hasta sayısının azlığı nedeniyle ayrı ayrı analiz edilmedi. Ancak, çalışmamızda, tek değişkenli analizde tümör lokalizasyonu, FIGO klinik evresi GSK ve PSK için, ayrıca nüks varlığı GSK için bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu.

Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak, üç ayrı nadir görülen over kanserli hasta grubunda klinikopatolojik faktörler karşılaştırılmıştır. Burada, GHT'li hastaların daha çok sol overde ya da bilateral olma eğiliminde, SKT'li ve diğer nadir görülen over tümörlü hastaların sağ over lokalizasyonlu olma eğiliminde oldukları saptandı. Ayrıca, GHT'li hastaların diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha genç yaşta oldukları ve daha büyük tümör çaplı ve iyi diferansiye olma eğiliminde oldukları da bulundu. Başvuru yakınması yönünden bakıldığında, GHT ve SKT'li hastaların daha çok karın ağrısı ve anormal vajinal kanama ile diğer nadir over tümörlü bireylerin sırasıyla karın ağrısı, karında şişkinlik ve anormal vajinal kanama yakınmalarıyla tanı konulduğu belirlendi. Ayhan ve ark.<sup>[4]</sup> da analizlerinde en sık başvuru yakınması olarak anormal vajinal kanamayı bulmuşlardı. Ayrıca literatürde bilateral olma oranı %3.8-8.5 olarak bildirilmiştir.<sup>[4,12]</sup> Bizim çalışmamızda ise bu oran literatürden farklı olarak tüm grupta %16.7, GHT'lerde %25 ve SKT'lerde %8 olarak bulunmuştur. Bu farklılığın nedeni bizim popülasyonumuzun daha farklı histopatolojik alt tipler içermesi nedeniyle olabilir.

Bu çalışmamızın en önemli sınırlayıcı özellikleri olarak, geriye dönük bir çalışma olması, göreceli olarak küçük ve heterojen hasta grubu içermesi sıralanabilir. Bu sınırlayıcı faktörler sonuç-

larımızı etkilemiş olabilir. Ancak, çok fazla çalışmanın olmadığı nadir görülen over kanserli hasta grubu için, günlük onkoloji pratiğinde farklı tedavi yaklaşımlarının yer aldığı, hem GHT ve SKT'li hastalar ile daha nadir görülen farklı histolojilerden olguları içermesi ve klinikopatolojik faktörlerin gerek GSK gerekse PSK için ayrı ayrı tek ve çok değişkenli analizlerde değerlendirilmesi nedeniyle literatüre katkı sağlayacağı inancındayız.

Sonuç olarak, bulgularımız, cerrahi uygulanmış nadir görülen over kanserli hastalarda, nüks varlığının GSK üzerine etkili bağımsız prognostik faktör olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan, çalışmamızda PSK için ise, FIGO klinik evresinin bağımsız prognostik gösterge olduğu bulunmuştur. Bulgularımız, ileride yapılacak prospektif, büyük olgu sayısı içeren, çok merkezli ve moleküler analizleri de içeren çalışmalarla doğrulanmaya ihtiyaç göstermektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Koulouris CR, Penson RT. Ovarian stromal and germ cell tumors. *Semin Oncol* 2009;36(2):126-36.
2. Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):519-23.
3. Young RH. Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Mod Pathol* 2005;18 Suppl 2:S81-98.
4. Ayhan A, Salman MC, Velipasaoglu M, Sakinci M, Yuce K. Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective analysis of 80 cases. *J Gynecol Oncol* 2009;20(3):158-63.
5. Li W, Wu X, Fang C, Yao J, Guo Y, Zhang S. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Saudi Med J* 2009;30(2):247-52.
6. Changes in definitions of clinical staging for carcinoma of the cervix and ovary: International Federation of Gynecology and Obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(1):263-4.
7. Tewari K, Cappuccini F, Disaia PJ, Berman ML, Manetta A, Kohler MF. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2000;95(1):128-33.
8. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25(20):2938-43.
9. Malmström H, Högberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994;52(1):50-5.



10. Segal R, DePetrillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1995;56(3):338-44.
11. Ray-Coquard I, Weber B, Lotz JP, Tournigand C, Provencal J, Mayeur D, et al. Management of rare ovarian cancers: the experience of the French website "Observatory for rare malignant tumours of the ovaries" by the GINECO group: interim analysis of the first 100 patients. *Gynecol Oncol* 2010;119(1):53-9.
12. Cicin I, Eralp Y, Saip P, Ayan I, Kebudi R, Iyibozkurt C, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: a single-institution experience. *Am J Clin Oncol* 2009;32(2):191-6.
13. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25(20):2944-51.
14. Jamieson S, Fuller PJ. Management of granulosa cell tumour of the ovary. *Curr Opin Oncol* 2008;20(5):560-4.
15. Fotopoulou C, Savvatis K, Braicu EI, Brink-Spalink V, Darb-Esfahani S, Lichtenegger W, et al. Adult granulosa cell tumors of the ovary: tumor dissemination pattern at primary and recurrent situation, surgical outcome. *Gynecol Oncol* 2010;119(2):285-90.
16. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, Kapp DS, Husain A, Teng NN, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary-an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol* 2007;104(2):396-400.