

BORDERLINE OVER TÜMÖRLERİ: TANI, TEDAVİ, TAKİP

BORDERLINE OVARIAN TUMORS: DIAGNOSIS, TREATMENT & FOLLOW-UP

Muzaffer Sancı¹, Kemal Güngördük¹, Varol Gülseren¹,
İsa Aykut Özdemir¹, Ali Ayhan²

ÖZET

Düşük malignite potansiyelli over tümörü olarak bilinen, Borderline over tümörü (BOT), tüm over malignitelerinin %10 - 20'si kadardır. BOT'un en sık görülen histolojik tipleri sırasıyla seröz ve müsinöz tiplerdir, daha nadir olarak endometrioid, şeffaf hücreli, transisyonel ve miks tipleri vardır. Hastalar sıklıkla daha genç yaşlarda tanı alırlar, bu yüzden hastalığın klinik yönetiminde, fertilitate koruyucu ve postoperatif morbiditeyi azaltıcı yöntemler kullanılmalıdır. BOT'un ameliyat öncesi tanınması mümkün değildir, sıklıkla cerrahi esnasında frozen section veya operasyon sonrası over dokusunun histolojik incelenmesi ile tanı alır. Bu makale, okuyucuya BOT ile ilgili son yayımlanan bilgileri sunmayı hedeflemiştir.

Anahtar Kelimeler: Borderline over tümörü, cerrahi tedavi

ABSTRACT

Borderline ovarian tumor (BOT), also known as tumors of low malignant potential, represent 10-20% of all ovarian malignancies. Histologically, the majority of BOTs are serous or mucinous; however, they may also have clear cell, endometrioid, Brenner (transitional cell) or mixed histology. As they frequently affect younger patients the clinical management is complicated by considerations such as preserving fertility and reducing postoperative morbidity. Due to the absence of specific preoperative criteria, diagnosis is often made during surgery or after the anatomopathologic examination. This review will attempt to inform readers about the recent data concerning these topics.

Key Words: Borderline ovarian tumor, surgical treatment

Geliş Tarihi: 18/03/2015

Kabul Tarihi: 01/05/2015

¹T.C.S.B. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekoloji Onkoloji Cerrahisi, İzmir, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Jinekoloji Onkoloji Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

İletişim: Dr. Kemal Güngördük

S.B. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji Onkoloji Cerrahisi Kliniği, İzmir/Türkiye

Tel: 0505 492 17 66

E-posta: maidenkemal@yahoo.com

Giriş

Borderline over tümörü (BOT) ilk olarak 1929'da yarı malign over tümörü olarak tanımlandı (1). BOT, 1970'lerin başından beri, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve uluslararası jinekoloji ve obstetri federasyonu (FIGO) tarafından, morfolojik kriterlere göre (özellikle stromal invazyonun yokluğu ile) overin epitelyal tümörlerinin bağımsız bir grubu olarak sınıflandırıldı. BOT orta derecede nükleer atipi, hafif artmış mitotik aktivite ile karakterizedir, fakat stromal invazyon veya hızlı infiltratif büyüme sergilemezler (2). BOT, %11 oranında rekürrens ve %2-4'de invaziv hastalık gelişme riskine rağmen, mükemmel sağkalım oranına sahiptir (3).

Epidemiyoloji

BOT, tüm epitelyal over tümörlerinin yaklaşık %10 ile %20 sini kapsar. Beyaz ırkda daha sık görülür. BOT'ların yıllık insidansı 100,000'de 1,8 ile 4,8 arasındadır (2). SEER (epidemiyoloji ve sonuç denetimi) verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde kadınlarda yıllık insidansı 100 000 de 2,5 dir (4). BOT'lu hastalar tanı konulduğu anda genel olarak over kanserli hastalardan 10 yaş daha gençtir (5). Türk jinekolojik onkoloji grubu tarafından yapılan 539 vakalık çalışmada, BOT'ların ortalama tanı konma yaşı 40 olarak bulunmuştur (6). Benzer olarak, Gungor ve arkadaşlarının 2015 yılında yayımladıkları çalışmalarında tanı koyma yaşını ortalama 40 olarak bulmuşlardır (7). Over kanserlerinin insidansında bir miktar azalma olmasına rağmen, BOT'ların insidansında dünya genelinde son

10 yılda artış gözlemlenmiştir (8). BOT, yaşamın her döneminde görülebilir, fakat sıklıkla reproduktif dönem ve premenopozal dönemde görülür. Güvenal ve ark. çalışmalarında, BOT tanısı olan hastaların %71'nin premenopozal dönemde olduklarını yayımlamışlardır (6). BOT'ların over kanserlerinden farkı Tablo 2'de özetlenmiştir.

Etyoloji

Primer infertil ve nullipar kadınlarda BOT riski daha fazladır. İnfertilite ilaçlarının kullanımı da BOT riskinde artış ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (9). Oral kontraseptif kullanımı, gebelik ve emzirme koruyucu etkenlerdendir (10). Bazı çalışmalar, hormonal kontraseptifin over kanserlerine zıt olarak BOT'a karşı koruyucu etkisinin olmadığını göstermektedir (2,11,12). Salfenjektomi de eklenen histerektomi ameliyatlarından sonra BOT görülme sıklığı azalmaktadır. Günlük yüksek düzeyde kafein tüketimi (>828mg kafein) over kanseri ve BOT görülme sıklığını azalttığı görülmüştür (13). Günlük alınan her 100 mg kafein, BOT görülme sıklığını %7 azalttığı gösterilmiştir (13). Endometriyozis ve PCOS (polikistik over sendromu) varlığında BOT görülme riski artar (11)

Histoloji ve Patoloji

BOT'lar histolojik olarak seröz, müsinöz, endometrioid, şeffaf hücreli, transisyonel hücreli ve miks hücreli olabilirler. En sık seröz tip (%53,3), ikinci sırada müsinöz tip (%42,5) görülür. Ülkemizde de yapılan çalış-

Tablo 1 • Seröz Borderline Over Tümörü Sınıflandırılması ve Sınıflandırmanın Evrimi

1973 DSÖ Sınıflaması	Borderline	Kanser			
1980'lerde	Stage I Borderline		Non-invaziv implant	İnvaziv implant	Kanser
İmplant tanım					
1996'da mikropapiller paternin tanımı	Stage I Borderline	Non-invaziv implant	Mikropapiller patern	İnvaziv implant	Kanser
			Borderline over tümörü		Kanser

Tablo 2 • Borderline Over Tümörleri İle Epitelyal Over Tümörlerinin Klinik Farkları

Daha genç yaşta görülür
Primer infertilite veya nulliparite, görülme sıklığını artırır
Daha erken evrede tanı alır (yaklaşık %75i evre 1)
Sağkalım süresi daha uzundur (5 yıllık sağkalım evre I'de %95, evre II-III'de %65-87)
Geç rekürrens gösterirler
Kemoterapiye iyi yanıt vermezler
BRCA mutasyonu daha nadirdir
Asit görülmesi nadirdir
Lenf nodu tutulumu az görülür, prognozu etkilemez
Histopatolojik dağılımı

Tablo 3 • Borderline Over Tümöründe, FIGO Evreleme Sistemi

FIGO Evre	
I	Tümör overde sınırlı
II	Pelvis içerisinde peritoneal implantlar
III	Pelvis dışı peritoneal implantlar ve/veya lenf nodu metastazı
IV	Karaciğer parankim metastazı veya periton kavitesi dışında metastaz

malarda en sık görülen, histopatolojik tipler sırasıyla seröz BOT (sBOT) ve müsinöz BOT'dur (mBOT) (6,7).

BOT için, belirgin stromal invazyonun eksikliği esas tanı koyucu kriterdir. BOT'da görülen histopatolojik özellikler Tablo 3 de belirtilmiştir. Borderline sitoloji ile aynı özelliklerde maksimum 5 mm genişlikte veya 10 mm² yi aşmayan derecede mikroinvazyona sahip hücrelerde görülebilir (2,11,12,14). Bu kriterlerin bazıları patoloji doktorunun bireysel kararına bağlıdır. Song ve ark. tarafından 364 sayıda BOT'un analiz edildiği bir çalışmada mikroinvazyon oranı %11,5 olarak bulunmuştur, bu oran 65 yaş altında ki hastalarda %10,1 iken, 65 yaş üstünde %23,7'dir (15). Mikroinvazyon gösteren BOT'lu hastalarda invaziv rekürrens riski artmıştır (2). Gungor ve ark. tarafından 183 BOT tanılı hastanın değerlendirildiği çalışmada, mikroinvazyon oranının %4,3 olduğu gösterilmiştir (7). Mikroinvazyon oranı sBOT'lu hastalarda %6 oranında görülürken, müsinöz tipte %1,6 olarak bulunmuştur (7). Aynı çalışmada mikroinvazyon gösteren hastaların birinde (%12,5) rekürrens gelişmiştir (7).

BOT'da over dışı tutulumun en sık görülen şekli, peritonda bulunan implantlardır. Bilateral BOT'u olan hastaların yaklaşık olarak yarısında over dışı tutulumun görülür. Peritoneal implantlar invaziv yada noninvaziv olarak sınıflandırılır (11). Peritoneal tutulum olarak sunulan over dışı dağılım sıklıkla sBOT'da (%25) görülür, ve tüm sBOT'lularda invaziv implant oranı %3,6'dır. Buna karşın en sık ikinci BOT histopatolojik tipi olan mBOT'da over dışı dağılım %4 oranında görülür (16). mBOT varlığında bağırsaklar dikkatli incelenmelidir, gastrointestinal sisteme yayılım daha siktir, bu tümör varlığında apendektomi yapılması önerilir (2,11,12). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, noninvaziv implant bulunma insidansı %4,9 iken, hiçbir hastada invaziv

implant saptanmamıştır. Non invaziv implantlar mikropapiller sBOT tanılı hastaların %66,6'sında, sBOT'da %3,9'unda, mBOT'da %3,3'ünde tespit edilmiştir (7).

Prognostik faktörler

BOT, genelde mükemmel sağkalım oranlarına sahiptir. Bununla birlikte, BOT'un %11'inin tekrarladığı ve rekürrens gelişen hastaların %20-30'unda malign transformasyon gelişebileceği gösterilmiştir (3). BOT tanısı alan kadınların çoğu reproduktif yaşlardadır, arzu edenlere fertilitate koruyucu tedavi sunulabilir. Hastalığın FIGO evresi (Tablo 4'de gösterilmiştir), invaziv over kanserlerindeki gibi rekürrens ve sağkalımı etkileyen en güçlü prognostik belirteçtir (11).

Over kanserlerine (%25'i FIGO Evre I) zıt olarak, BOT'lu hastalar genel olarak erken evrede tanı alırlar (%75'i FIGO Evre I) (3). Onbeş çalışmayı içeren (toplam 948 hasta) bir derlemede, BOT'lu hastaların tanı anında %69,6'sı evre I, %10,3'ü evre II, %19,2'si evre III, %0,6'sı evre IV olduğu görülmüştür (17). Evre I BOT'lu hastalar için 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %95-97'dir, fakat 10 yıllık sağkalım oranı geç rekürrens nedeniyle %70-95 arasındadır. Evre II-III hastalarda, 5 yıllık sağkalım oranı %65-87'dir (10). İleri evre sBOT'lu hastalar için 10 yıllık sağkalım oranı %89,9, ileri evre mBOT'lu hastalar için 5 yıllık sağkalım oranı %85,5'dir (11). Türk jinekolojik onkoloji grubu tarafından yapılan çalışmada, BOT'lu hastaların %73,5'i evre IA, %8,3'ü evre IB, %10'u evre IC, %2,5'i evre II, %5,5'i evre III, %0,3'ü evre IV olarak tanı aldığı yayımlanmıştır (6). Benzer olarak Gungor ve ark. tarafından 2015 yılında yayımlanan çalışmada BOT'lu hastaların %80,3'ü evre IA, %9,2'si evre IB, %1,6'sı evre IC, %2,1'i evre II, %6,5'i evre III olarak tanı almıştır (7).

BOT'da uzun dönem sağkalımı etkileyen üç bağımsız faktör: FIGO evresi, histolojik tip ve yaşıdır (18,19,20). Norveç'te yapılan bir çalışmada mBOT tanılı hastaların 1-3-5-10 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %98 -%97 -%97- %95 iken, sBOT tanılı hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %96 -%93 -%90 -%90'dır (21). Beş yıllık sağkalım, yaşı 44 ve daha küçük olan hastalarda %99 iken, 75-89 yaş arası hastalarda bu oran %85'dir. Peritoneal implantlar, özellikle de invaziv implantlar prognostik olarak değerlidir (18). İleri evre (Evre III-IV) BOT'lu hastalarda yapılan araştırmada, invaziv implantı bulunanlarda 5 yıllık sağkalım oranı %33

Tablo 4 • Seröz Borderline Over Tümörlerinin Sınıflandırılması

BOT			Karsinom		
APST	Noninvaziv İmplant*	İnvaziv implant*	MPSK	DDSK	YDSK

(APST=atipik proliferatif seröz tümör, BOT= borderline over tümörü, MPSK=mikropapiller seröz karsinom, DDSK=düşük dereceli seröz karsinom, YDSK=yüksek dereceli seröz karsinom; *=mikropapiller form içermeyen tümör)

iken, non-invaziv implantı olan hastalarda bu oranın %98 olduğu yayımlanmıştır (2). Bazı uzmanlar mikropapiller histoloji ve mikroinvazyon varlığını rekürrens hastalık için risk faktörü olarak kabul eder (2). Evre I sBOT tanısı olan hastalarda yapılan çalışmada, radikal cerrahi işlem yapılan mikroinvazyon ve mikropapiller patern rekürrens için risk faktörü olarak gösterilmemiştir (22). Bu çalışmada, rekürrens için risk faktörlerinin genç yaş, tümörün bilateral olması ve kistektomi ameliyatı yapılması olduğu gösterilmiştir (22). Erken evre BOT'da rekürrens ihtimali yalnızca %2 oranında iken, ileri evre (FIGO evre II-III) BOT'da bu oran %20'dir (2). Aneuploid DNA (deoksiribonükleik asid) içeriğine sahip BOT tanılı hastalar kötü prognoza sahiptir. Lenf nodu tutulumunun, bağımsız risk faktörü olarak etki etmediği görülmüştür (23).

Bazı yazarlar tarafından adjuvan terapinin BOT'lu hastaların prognozunu daha kötü etkilediği düşünülmektedir (11). Bu da adjuvan terapinin toksisitesi ve tedavi komplikasyonlarına bağlanmaktadır (11).

Konservatif cerrahi (uterus ve overin en az bir parçası kalan hastalar) ile tedavi olanlar %15 oranında relaps riskine sahipken, radikal cerrahide (histerektomi, bilateral salpingoofektomi, multiple peritoneal biopsi, omentektomi, peritoneal yıkama sitolojisi ve makroskobik tümörlerin alınması) bu oran %5 civarındadır (18). Vera Loizzi ve ark. tarafından yapılan çalışmada 55 hastanın %10,9'unda relaps meydana gelmiştir. Hastaların %66'sına konservatif, %33'üne radikal cerrahi yapılmıştır. Tedavi sonrası bu hastalarda tekrar nüks izlenmemiştir (24).

Gungor ve ark. tarafından yapılan çalışmada, BOT tanısı ile opere olan hastaların %2,7'sinde rekürrens gelişmiştir. Bu hastaların %20'sine radikal cerrahi, %40'ına unilateral salpingoofektomi, %40'ına kistektomi operasyonu uygulanmıştır (7). Kistektomi uygulanan hastalarda rekürrens oranı %12 ile %58 arasında iken, oofektomi yapılan hastalarda bu oran %0 ile %20 arasındadır (11,25). Yüksek nüks oranına rağmen kistektominin sağkalıma negatif etkisi görülmemiştir, çünkü kalan over dokusunda invaziv formda rekürrens oluşma ihtimali oldukça düşüktür (erken evreler için <%1) (11,25).

Tanı

BOT, jinekolojik muayene ve transvajinal ultrasonografide overin spesifik olmayan anormallikleriyle kendini gösterir, hastaların yaklaşık olarak 1/3'ü asemptomatikdir (26). Ultrasondda görülen over kitlelerinin yaklaşık olarak %5'i BOT'dur. Taejong Song ve ark. çalışmasında, 65 yaş altında BOT tanısı alan hastalarda tümör boyutu 16,5 cm iken 65 yaş üstü hastalarda tümör boyutu 11,4 cm olarak bulunmuştur (15). BOT tanısı esas olarak

over dokusunun histopatolojik incelenmesi ile konur (27). Cerrahi tedavi öncesi benign, borderline ve malign adneksiyal kitlelerin ayrımı için, 2014 yılında, ADNEX (overdeki farklı neoplazilerin belirlenmesi) modeli yayınlanmıştır. Bu modelde 10 tane faktör mevcuttur. Altı tanesi ultrasonografi belirteçidir: kitlenin en geniş kenarının boyutu (milimetre), kitlenin solid kısmının oranı (solid içeriğin en geniş kenarının boyutunun, kitlenin en geniş kenarının boyutuna oranı), kitle içerisinde 10'dan fazla kistik lokulasyon varlığı (evet, hayır), papiller yapıların sayısı (0,1,2,3,>3), akustik gölgeleme varlığı (evet, hayır), batında asit varlığı (evet, hayır). Dört tanesi klinik belirteçtir: yaş, serum CA125 (karsinoembriyjenik antijen 125) değeri (u/ml), ailede over kanseri hikayesi (evet, hayır), tedavi edildiği hastane tipi (onkoloji merkezi, diğer hastaneler) (28). Bu indekslere göre benign- borderline ayrımı için eğri altında kalan değer 0,85, erken evre over tümörü ile borderline ayrımı için ise bu değer 0,75 olarak bulunmuştur (28).

Pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi, BOT'un kistik yapısı nedeniyle yanlış negatif tanı koyma riskine sahiptir. Tümör markerları yol gösterici olmasına rağmen düşük duyarlılık ve özgüllüktedirler. Over karsinomlarının tanı ve takibi için kullanılan, serumda CA125 değerinin BOT'da kullanılması halen tartışmalıdır (29). Bunun sebebi olarak serum CA125 değerinin BOT'lu hastalarda yaklaşık olarak %53,8 oranında normal değer (CA125<35U/ml) aralığında olmasıdır (18). Malignite risk indeks değerlendirilen çalışmada, BOT'lu hastalarda serum CA125'in tanısal değerinin spesifitesinin düşük olduğu bildirilmiştir (28).

Seröz BOT (sBOT)

BOT'un en sık görülen histopatolojik tipidir. sBOT'un iki alt grubu vardır, tipik sBOT (%90) ve mikropapiller patern gösteren sBOT (%10). sBOT'da vakalarının yaklaşık 1/3'ü bilateraldir (19). sBOT'lu hastaların %35'inde peritoneal yayılım görülür. Bu nedenle cerrahi operasyon sırasında fazla sayıda peritoneal biyopsi (en az 2 farklı bölgeden) almak gerekir. İmplantların 3/4'ü non invaziv, 1/4'ü invaziv patern gösterir (30). İnvaziv implantı olmayan sBOT tanılı hastalarda, 10 yıllık sağkalım oranı %95, invaziv implantı olanlarda ise bu oran %60-70'dir (3). sBOT tanısını alan hastalarda progresif hastalık gelişme ihtimali, invaziv implantı olanlarda %30, non invaziv implantı olanlarda %2'dir (23). Autoimplant over yüzeyinde veya papillalar arasında görülen implantlar olarak tanımlanmıştır. Autoimplantı bulunan hastaların yaklaşık olarak %90'nına non invaziv implantlar eşlik eder. Autoimplantı bulunan hastalar genelde tanı aldıklarında ileri evrededir, ama autoimplant varlığının bağımsız negatif prognostik etkisi gösterilememiştir (22).

Tablo 5 • BOT Prekürserleri, Gen Mutasyonları ve Makroskopik Özellikleri

Histolojik tipi	Alt grupları	Prekürser	Mutasyonları	Makroskopik Özellikleri
Seröz	Tipik(%90)	Kistadenom	KRAS veya BRAF gen	*%30 bilateral *%35 implant
	Mikropapiller (%10)	Kistadenom	KRAS veya BRAF gen	*%75 bilateral *%50 implant *boyut 8 cm
Müsinöz	İntestinal(%85)	Kistadenom	KRAS (kod 12,13)	*%90 Unilateral multilokuler-solid *boyut20 cm
	Endoservikal (%15)	Endometrioma	KRAS (kod 12,13)	Daha küçük,daha nadir, Unilokuler solid lezyon
Endometrioid		Endometrioma veya endometrioid adenofibrom	β -katenin gen	Kistik-solid *boyut 8-10 cm hemorajik veya kahverengi kist içi sıvı
Berrak hücreli		Endometrioma veya berrak hücreli adenofibrom	B-katenin gen	*boyut 15 cm lobule dış yüzey
Brenner (transizyonel)		Benign brenner tümörü		Kist lümeni iç yüzeyinde polipoid görünüm Unilateral *boyut 18 cm

(* = yaklaşık olarak anlamında kullanılmıştır)

sBOT hastalarının % 6-18'inde mikropapiller patern görülmüştür. Mikropapiller patern tanısı, histolojik olarak boyu genişliğinin 5 katından fazla ve 5 mm'den uzun kribriform yapıların görülmesi ile konur. Histopatolojik olarak yüksek dereceli nükleer atipi göstermezler (2). Mikropapiller seröz karsinomun invaziv formu, düşük dereceli seröz karsinom tanımı yerine kullanılabilir. Tablo 5'de bu ilişki gösterilmiştir. Histopatolojik olarak mikropapiller paterni veya mikroinvazyonu bulunan sBOT'larda invaziv implant bulunma ihtimali daha yüksektir. Mikropapiller paterne sahip olan sBOT'da on yıllık sağkalım oranı yaklaşık olarak %60'dır, ve tipik sBOT'dan daha ileri evrede tanı alırlar (2).

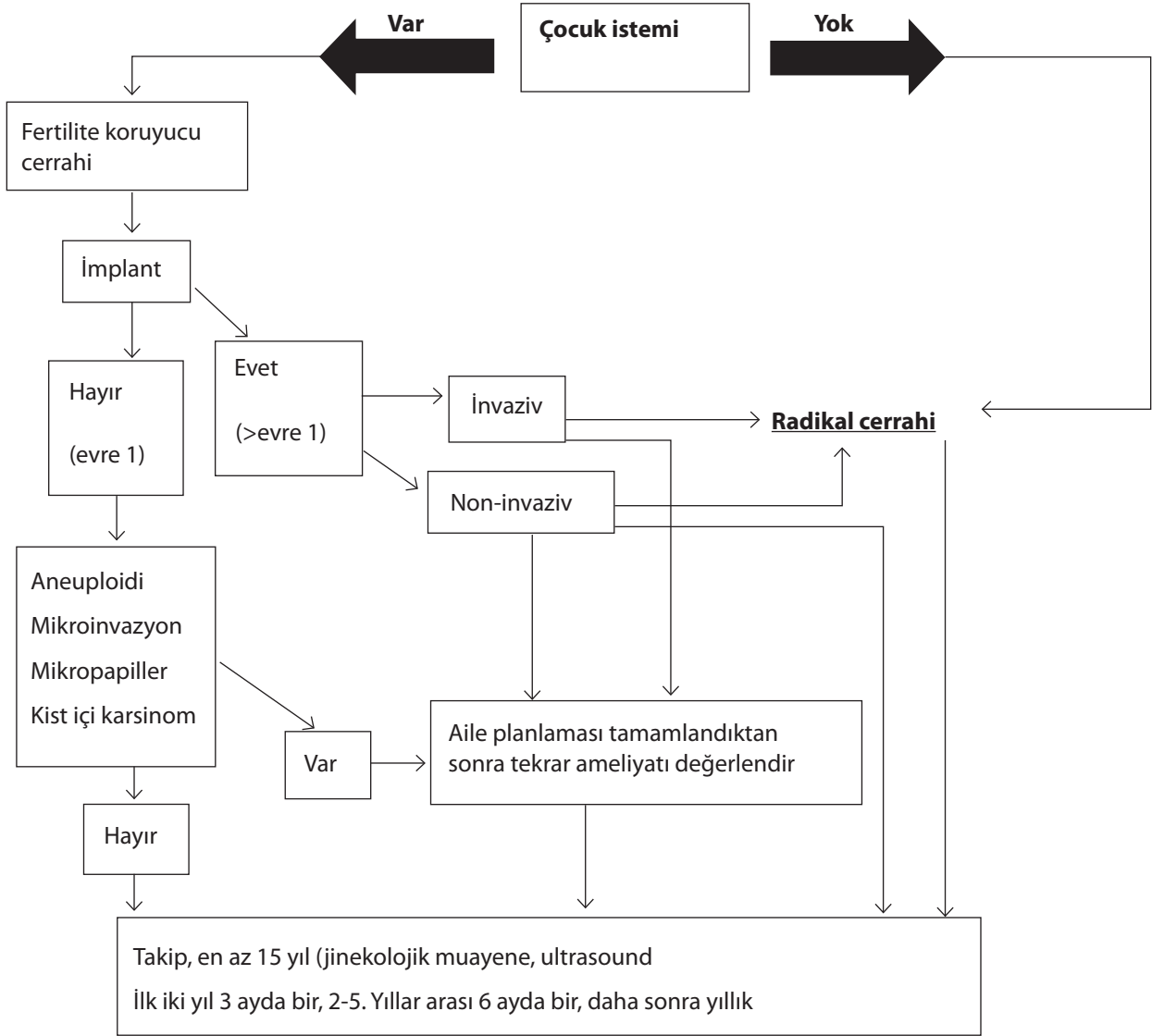
Müsinöz BOT (mBOT)

mBOT'un tam olarak nereden kaynaklandığı halen net olarak anlaşılamamıştır. mBOT'un, over yüzey epiteli, germ hücreleri, medüller hiler alandaki müsinöz glandlardan veya medüller hiler alandaki transizyonel hücrelerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. mBOT'un %85'i intestinal ve %15'i endoservikal(Mullerian, serömüsinöz) olarak sınıflandırılır(19). mBOT yaklaşık olarak %5 oranında dermoid kist duvarından gelişebilir (2). Endoservikal tip mBOT %30 oranında endometriozis ile birlikte olabilir. Endoservikal tip mBOT hücre-

leri yapısal olarak sBOT'a benzer. İntestinal tip mBOT genellikle büyük boyutlardadır ve unilateraldir. Endoservikal tip mBOT bilateral olabilir ve miks BOT ile bağlantılıdır. mBOT tanılı hastalarda, over dışı yayılım nadirdir (%10-15) ama over dışı yayılım olduğunda çoğu zaman pseudomiksoma peritonei olarak görülür (2). Pseudomiksoma peritonei varlığında 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık olarak %20-50 iken, pseudomiksoma peritonei olmadığında sağkalım oranı yaklaşık olarak %100'e yakındır (2). İleri evre müsinöz intestinal BOT tanısını alan hastalarda bağırsaklar ve apendiks dikkatli şekilde incelenmelidir (2). Müsinöz invaziv BOT hastalarının, ilk rekürrens yerinin ekstra abdominal organlar olma ihtimali yüksektir (plevra, akciğer, kemik). Tablo 6'de histolojik tiplerine göre BOT'un makroskopik özellikleri, geliştikleri prekürser lezyonlar ve mutasyonları özetlenmiştir.

Semptomlar

BOT, genellikle asemptomatik olarak görülür ve rutin pelvik muayenede saptanırlar. İnvaziv over kanserleriyle karşılaştırıldığında daha az semptom verir, bununla birlikte BOT tanısı alan kadınların en sık bulgusu %75 abdominal ağrı veya rahatsızlık, bağırsak hareketlerinde düzensizlik, uzun süreli bitkinlik ve kilo kaybıdır.

Tablo 6 • Borderline Over Tümör Tedavisi ve Yönetiminde Önerileri

Tedavi

Cerrahiden önce BOT tanısı konamaz. İntraoperatif frozen incelemesinde BOT tanısı koymak zor ve patoloğun tecrübesine bağlıdır. Ülkemizde BOT tanısı konulan hastalarda frozen section analizi ile yapılan çalışmalarda doğruluk oranları %62,7 ile %85 arasında bildirilmiştir (6,7,31,32,33,34). Ureyen ve ark. çalışmasında frozen section doğruluk oranı sBOT'da %92 iken, mBOT'da %62 olarak bildirilmiştir (31). BOT tanısı alan kadınların en az %50'sine, sağkalıma bariz etkisinin olmadığı halde tamamlayıcı restaging yapılır (11).

BOT için yapılması gereken standart cerrahi işlem invaziv over kanseri ile benzerdir. Komplet cerrahi evreleme; histerektomi, bilateral salpingooferektomi, multiple peritoneal biopsi, omentektomi, peritoneal yı-

kama sitolojisi ve makroskopik tümörlerin alınmasıdır. Bununla birlikte histerektominin rolü net olmamasına rağmen, endometrioid BOT'da simultane endometrial lezyon izlenme ihtimali nedeniyle önerilir (14).

1. BOT tedavisinde Lenfadenektominin Yeri Nedir ?

Gungor ve ark. tarafından yapılan çalışmada lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların, %6,2'sinde lenf nodunda metastaz görülmüştür (7). İleri evre BOT (FIGO evre III veya IV) olan hastaların yaklaşık %25'inde lenf nodu tutulumu görülmüştür (35). FIGO BOT'da standart cerrahinin bir parçası olarak lenfadenektomi yapılmasını önerir. İleri evre BOT'da lenf nodu diseksiyonunun rekürrens veya sağkalım oranına etki etmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (2,12). Ek olarak bazı çalış-

malarda lenf nodu metastazı olması durumunda dahi sağkalıma etki etmediği gösterilmiştir (2,12,36). Bu nedenle bazı jinekolog onkologlar standart prosedürde lenf nodu örneklemesinin gerek olmadığını savunmaktadır (18).

2. Restaging Evreleme Prosedürü Gereklidir ?

Restaging cerrahi kararı hastalara bireyselleştirilmelidir, tümör alt tipine, invaziv implant varlığına, mikroinvazyon varlığına, potansiyel rezidü hastalığa ve restaging cerrahinin sağkalıma katkı sağlayacağına dair kanıta göre yapılmalıdır (19,37). mBOT tanısı alan kadınların, hastalıklarının over dışına yayılımı olduğunda komplet cerrahi evreleme ve apendektomi yapılmalıdır. Abdominal yayılımı olan, mBOT tanılı hastaların yaklaşık %50'si apendikse yayılım gösterir (12). sBOT tanısı olan hastaların yapılan restaging cerrahide lenf nodu tutulumu yaklaşık %20 oranındadır (12). İlk cerrahi işlem sırasında; batin içi eksplorasyonu yapıldıysa, cerrahi sırasında tümörün dökülmesi olmadıysa, tümör kist duvarı içindeyse, mikropapiller patern yoksa, kistin dış yüzeyinde vejetasyonlar yoksa, tümör ile çıkarılan doku arasında sağlıklı doku varsa, yeniden evreleme operasyonu önerilmez (19,37).

3. Laparoskopinin BOT Tedavisinde Yeri Nedir ?

BOT, nedeniyle yapılan cerrahide laparoskopinin rolü, kistin rüptüre olma riski, periton içerisine hücre dökülmesi, trokar insizyonuna metastazı ve rekürrensi nedeniyle önemlidir. Laparoskopi yönteminin tercih edilme nedeni; laparoskopi tekniklerinin gelişimi, endo-bag kullanımı, cerrahi esnasında saçılma riskinin azalması, port alan metastazının azalması ile hastaların fertilitte beklentilerinin artmasından dolayı konservatif tedavi istemeleri, daha kısa postoperatif bakım gereksinimi, daha az adezyon, daha iyi kozmetik sonuçtur (12). Kist rüptürü ve inkomplet cerrahi laparoskopi işleminde laparotomi prosedürüne göre daha siktir (%33,9-%12,4), fakat sağkalım oranları etkilenmez (12). Laparoskopik cerrahide rekürrens ihtimalinin daha yüksek olduğu hastaya anlatılmalıdır (20). Literatürde BOT tanısıyla laparoskopik cerrahi işlem uygulanan ve işlem sonrası trokar giriş yeri metastazı olan 8 vaka vardır, bu vakalarda ölüm bildirilmemiştir (2).

Rezidü Hastalık

BOT'da rezidü hastalık en önemli prognostik faktörlerden biridir (16,80). Cerrahi işlem sırasında implantların tamamının çıkartılmasının, potansiyel olarak tedavi edici etkisi olduğu gösterilmiştir (16). sBOT tanısı konan 168 hastanın (FIGO evre 2-3) bulunduğu, Kane ve ark. tarafından yapılan çalışmada, rezidü tümörü olmayanlarda 5 yıllık hastalısız sağkalım %75, 2 cm veya daha küçük rezidü hastalığı olanlarda bu

oran %76, 2 cm'den büyük rezidü hastalığı olanlarda %56'dır (P<0,02) (69). İleri evre over kanserlerindeki gibi periton tutulumu olan hastalarda peritonektomi önerilmektedir (16).

Postoperatif Tedavi

Adjuvan terapinin, BOT'da rolü net değildir. İnvaziv implantların varlığı ve ileri evre hastalık varlığında dahi adjuvan tedavinin faydası kanıtlanamamıştır (10). Ayrıca sitotoksik etkisi ve adjuvan tedavinin komplikasyonlarına bağlı olarak artmış mortalite bildirilmiştir (11). Geleneksel sitotoksik ajanlara zayıf cevap oranı, BOT'ların yavaş proliferasyon hızı ile açıklanır (11). Randomize olmayan kontrollü klinik çalışmalarda ileri evre, rezidü tümör bulunan hastalarda kemoterapinin etkinliği değerlendirilmiştir. Rezidü tümörü bulunan sBOT tanılı hastalarda cisplatin tedavisine yüksek cevap oranına rağmen uzun dönem sağkalıma etki saptanmamıştır (10). sBOT tanısı olan hastaların %90'dan fazlasında östrojen reseptörü pozitifdir (11), fakat hormonal tedavi deneyimleri yalnızca olgu sunumları ile sınırlıdır (11). Sitotoksik medroksiprogesteron asetat tedavisi araştırılma aşamasındadır (11).

Konservatif cerrahi

BOT tanısını aldıklarında kadınların ortalama yaşı 40'tır, bu hastaların yaklaşık üçte biri 40 yaşından daha gençtir. BOT tanısı olan hastaların büyük bölümü reproduktif çağda olduğu için, bu hastalarda fertilitte koruyucu konservatif cerrahi önem arz eder. Konservatif cerrahi, uterus ve bir overin en az bir parçası korunan cerrahi işlem olarak tanımlanmıştır (19). Bilateral overlerde masif tümör varlığında, embriyo transferi için en azından uterus korunmalıdır (19).

Konservatif cerrahi ile fertilitte ve hormonal fonksiyonun devamı sağlanmasına rağmen, rekürrens ihtimali yüksektir. Neyseki rekürrens varlığında tekrar cerrahi ile kür sağlanabildiğinden, sağkalım oranları etkilenmez (38,39). Türk jinekolojik onkoloji grubu tarafından yapılan 539 vakalık bir çalışmada hastaların %55,1'i komplet, %44,9'u konservatif ameliyat yapılmıştır. Konservatif cerrahi yapılan 72 (%68,6) olguya kistektomi, 166 (%29,8) olguya unilateral salpingooferektomi uygulanmıştır. Hastaların %5,4'ünde rekürrens gelişmiştir (Konservatif cerrahi yapılan hastaların %8,3'ünde, komplet cerrahi yapılan hastaların %3'ünde rekürrens gelişmiştir). Çalışmada BOT nedeniyle toplam altı hasta ex olmuştur (6). ROBOT(The Retrospective Multicenter Outcome Survey in Borderline Tumors) tarafından yapılan çalışmalarda unilateral salpingooferektomi yapılan hastalar, bilateral salpingooferektomi yapılanlar ile karşılaştırıldığında rekürrens riskinin %71 oranında arttığı (HR, 1.713; % 95 GA:

1.108-2.649; P = 0.0155), yalnızca kistektomi yapılan hastalarda riskin daha fazla oranda arttığı gösterilmiştir (HR, 5.662; %95 GA: 3.154 10.17; P=0.0001) (16).

Kistektomi uygulanan BOT'lu hastalarda daha fazla rekürrens görülür (>%31) (18). Almanya'da yapılan çok merkezli araştırmalarda ve meta-analizlerde kistektomi ameliyatı olan BOT tanılı hastaların rekürrens riskinin arttığı ispatlanmıştır (16,40). Buna karşın, son zamanlarda yapılan faz 3 çalışmalarda, bilateral kistektomi operasyonu yapılanlarda rekürrens oranlarında artış olmadan, fertilitite oranının tek taraflı ooferektomi ile karşı taraf overde kistektomi ameliyatı yapılanlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (41). Bu çalışmada yazarlar fertilitite sonuçlarını artırmak amacıyla maksimum sağlıklı over dokusu bırakılması gerektiğini savunmuşlardır (41). Lim-Tan SK ve ark. tarafından yapılan çalışmada kistektominin başarısızlığının muhtemel nedeni olarak, hastalığın multifokal olması gösterilmiştir (42). Kistektomi yapılan ve negatif rezeksiyon marjini sağlanan hastalarda, rekürrens izlenmemiştir (42). Evre I hastalığı bulunan kadınlarda, unilateral salpingo-ooferektomi veya kistektomi ameliyatı güvenli bulunmuştur. Bu nedenle, kistektomi bilateral tümörü olan olgularda veya tek overi olan olgularda uygulanabilir (11,18). İleri evre hastalarda bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra konservatif cerrahi yapılabilir. Bu hastalar yakın takibe alınmalıdır, fakat mBOT tanısı olan hastalara kistektomi ameliyatını uygulamak, invaziv karsinom şeklinde tekrarlama ihtimalinin yüksek olması nedeniyle güvenli bulunmamıştır (43).

Eş zamanlı diğer overdeki lezyonu ortaya çıkarmak için makroskobik olarak normal görünen overden wedge biyopsi alınması önerilmez. Çünkü alınan bu biyopsilerin tanı oranının düşük olduğu ve over çevresinde oluşturduğu adezyonlara sebep olarak mekanik nedenli infertiliteye yol açabilir (10). Sadece karşı overde görülen makroskobik şüpheli lezyon varlığında biyopsi yapılmalıdır (10).

Konservatif cerrahi uygulanan BOT hastaları, erken dönemde saptanan rekürrens varlığında gebelik istemide mevcutsa tekrar konservatif cerrahi ile küratif tedavi elde edilmesi mümkündür (19,20). Fakat invaziv implantların varlığında, tekrarlayan rekürrensi bulunanlarda, komplet cerrahi önerilir (19,20). BOT tedavisi ve oluşan rekürrenslerin yönetimi ile ilgili Claes Göran Trope ve ark. tarafından yapılan öneriler Tablo 7'da sunulmuştur (12).

Konservatif Yaklaşımdan Sonra Fertilitite

BOT tanısını alan hastaların yaklaşık %10-35'inde infertilite öyküsü vardır (12). BOT tanısı olan 1483 hastanın, 656'sının (%44) konservatif tedavi edildiği bir

metaanalizde, 196 kadın gebe kalmıştır, 111 (%7,4) tanesinde unilateral salpingo-ooferektomiden sonra relaps gelişmiştir, yalnızca 1 hasta kaybedilmiştir (44). Konservatif cerrahi sonrası sağkalım oranlarında kötüleşme olmadan hastaların %50'sinde spontan konsepsiyon raporlanmıştır (25). Özalp ve ark.'nın 28 hastadan oluşan serilerinde ortalama 42±28 ay takip periyodu boyunca, %7,1 hastada rekürrens meydana gelmiştir. Tedavi sonrası hastaların %17,9'unda gebelik elde edilmiştir (45). BOT tanısı olan hastalara yapılan cerrahi işlem sonrası adezyon ve rezeksiyon görülebilir. BU nedenle over dokusunda azalma meydana gelerek fertilitite oranlarında azalma görülebilir. Cerrahiden sonra fertilitesi azalan hastalar için, yumurta toplama ve dondurma işlemi düşünülebilir.

BOT cerrahisinden sonra gebelik elde edebilmek için ovulasyon indüksiyonu gerekebilir (12). Uzan ve ark. tarafından yapılan çalışmada gebelik oranı %27'dir. Gebe kalan hastalardan %21'i ovulasyon indüksiyonu kullanılmıştır (22). Ovulasyon ilaçlarının BOT oluşma riskini artırıp artırmadığına dair halen tartışmalar vardır (12). Bazı çalışmalarda over stimülasyonu ve yüksek doz östrojen maruziyetinin rekürrens riskini artırmadığı görülmüştür (12).

Takip

BOT'lu hastalar uzun süre takip edilmelidir, çünkü BOT'da rekürrensler geç dönemde (yaklaşık 10-15 yılda) meydana gelir. Rekürrens riski yüksek olan hastalar (Tablo 8'de özetlenmiştir), yakın takip edilmelidir. BOT'lu hastalar tedaviden sonra ilk 2 yıl boyunca 3 ayda bir, sonraki üç yılda 6 ayda bir, 5 yıldan sonrada yıllık kontrollere çağırılmalıdır. Takiplerinde pelvik muayene, transvajinal ultrasonografi ve CA125 ölçümü yapılmalıdır (10,20). Rekürrens riski yüksek olan konservatif tedavi uygulanan hastalara aile planlamasını tamamladıktan sonra, tamamlayıcı cerrahi işlem yapılması opsiyoneldir, rekürrens gelişene kadar takip olma seçeneği de hastaya sunulabilir (11,12). Rekürrens riski düşük olan hastalarda ise tekrar cerrahiye gerek yoktur (11,12). Hastaların çoğu gebelik tamamlandıktan sonra radikal cerrahiye seçerler.

Gelecek Çalışmalar

BOT'un klinik yönetimi için, preoperatif ve intraoperatif tanı koymada ilerlemeler sağlanmalı, konservatif tedavi ile ilgili riskler tam olarak anlaşılmalıdır. BOT epidemiyolojisini ilgilendiren, predispozan ve herediter faktörler tanımlanmalı, ölüm, rekürrens ve invaziv implantlar için risk faktörleri tanımlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Taylor HC Jr. Malignant and semi-malignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet*. 1929;48:204-230.
- Morice P, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol* 2012; 13(3):e103–e115.
- Sherman ME, Mink PJ, Curtis R et al. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma: A population-based analysis. *Cancer* 2004;100:1045–1052.
- Mink P, Sherman ME, Devesa S. Incidence patterns of invasive and borderline ovarian tumors among white women and black women in the United States: results from the SEER program, 1978–1997. *Cancer* 2002; 95: 2380–89.
- Morice P. Borderline tumours of the ovary and fertility. *Eur J Cancer* 2006;42:149–158.
- Guvenal T, Dursun P, Hasdemir P et al. Effect of surgical staging on 539 patients with borderline ovarian tumors: A Turkish Gynecologic Oncology Group study *Gynecologic Oncology* 2013;131:546–550
- Gungor T, Cetinkaya N, Yalcin H et al. Retrospective evaluation of borderline ovarian tumors: single center experience of 183 cases *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291:123–130.
- Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95:S161–S192.
- Van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod* 2011;26:3456–3465.
- Tropé C, Davidson B, Paulsen T et al. Diagnosis and treatment of borderline ovarian neoplasms 'the state of the art'. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009; 30: 471–482.
- Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Borderline Ovarian Tumors. *The Oncologist* 2012;17:1515–1533.
- Tropé CG, Kaern J et al. Borderline ovarian tumours. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 26 2012; 325–336
- Camilla F, Gosvig, Susanne K, Kjaer, Jan Blaak, Æ R et al. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of epithelial ovarian cancer and borderline ovarian tumors: Results from a Danish case-control study. *Acta Oncologica*, 2015; Early Online: 1–8.
- Harter P, Gershenson D, Lhomme C et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Ovarian Tumors of Low Malignant Potential (Borderline Ovarian Tumors). *International Journal of Gynecological Cancer & Volume*. 2014; 24, Number S3, November.
- Song T, Lee YY, Choi CH, Kim TJ et al. Borderline ovarian tumor in women aged ≥ 65 years: impact on recurrence and survival. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 184 2015; 38–42
- du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, et al. Borderline tumours of the ovary: a cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer*. 2013; 49:1905-1914.
- Tinelli R, Tinelli A, Tinelli FG et al. Conservative surgery for borderline ovarian tumors: A review. *Gynecol Oncol* 2006;100:185–191.
- du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O et al. Borderline tumors of the ovary: A systematic review. *Geburtsh Frauenheilk* 2009;69:807–833.
- Trillsch F, Mahner S, Ruetzel J et al. Clinical management of borderline ovarian tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10:1115–1124.
- Cadron I, Leunen K, Van Gorp T et al. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2928–2937.
- Björge T, Engeland A, Hansen S et al. Prognosis of patients with ovarian cancer and borderline tumours diagnosed in Norway between 1954 and 1993. *Int J Cancer* 1998; 75: 663–670.
- C. Uzan, E. Muller, A. Kane et al. Prognostic factors for recurrence after conservative treatment in a series of 119 patients with stage I serous borderline tumors of the ovary *Annals of Oncology* 25: 166–171 Published online 2013; 28 November.
- Oedegaard E. Ovarian carcinomas and borderline ovarian tumors - molecular markers and operative treatment. Dissertation, Faculty of Medicine, University of Oslo, 2008.
- Loizzi V, Selvaggi L, Leone L et al. Borderline epithelial tumors of the ovary: Experience of 55 patients. *Oncology Letters* 2015; 9: 912-914.
- Morice P. Borderline tumours of the ovary and fertility. *Eur J Cancer* 2006;42:149–158.
- Coumbos A, Sehouli J, Chekerov R, et al. Clinical management of borderline tumours of the ovary: results of a multicentre survey of 323 clinics in Germany. *Br J Cancer*. 2009;100:1731-1738.
- Baker P, Oliva E. A practical approach to intraoperative consultation in gynecological pathology. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27:353-365.
- Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L et al. International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) group Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study *BMJ* 2014;349:g5920.
- Van Gorp T, Veldman J, Van Calster B et al. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *Eur J Cancer* 2012;48:1649–1656.
- Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M et al. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23: 41–44.
- Turan T, Cirik DA et al. Frozen section in borderline ovarian tumors: is it reliable? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Oct;181:115-8.

32. Basaran D, Salman MC, Calis P et al. Diagnostic accuracy of intraoperative consultation (frozen section) in borderline ovarian tumours and factors associated with misdiagnosis. *J Obstet Gynaecol.* 2014; Jul;34(5):429-34.
33. Ayhan A, Guvendag Guven ES et al. Recurrence and prognostic factors in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2005; 98: 439- 45.
34. Terek MC, Akman L, Dikmen Y et al. Borderline Over Tümörlerin Değerlendirilmesi: Tek Merkez 5 Yıllık Retrospektif Analiz. *Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol),* 2013; Vol: 10, Issue: 2, Pages: 103- 9.
35. Lesieur B, Kane A, Duvillard P, et al. Prognostic value of lymph node involvement in ovarian serous borderline tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 438.e1-7.
36. Kanat-Pektas M, Ozat M, Gungor T et al. Complete lymph node dissection: is it essential for the treatment of borderline epithelial ovarian tumors? *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 879-84.
37. Zapardiel I, Rosenberg P, Peiretti M et al. The role of restaging borderline ovarian tumors: single institution experience and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 274-277.
38. Kane A, Uzan C, Rey A, et al. Prognostic factors in patients with ovarian serous low malignant potential (borderline) tumors with peritoneal implants. *Oncologist* 2009; 14: 591-600.
39. Uzan C, Kane A, Rey A, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol* 2010; 21: 55-60.
40. Daraï E, Fauvet R, Uzan C et al. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 151-166.
41. Palomba S, Falbo A, Del Negro S et al. Ultra-conservative fertility-sparing strategy for bilateral borderline ovarian tumours: an 11-year follow-up. *Hum Reprod* 2010; 25: 1966-1972.
42. Lim-Tan SK, Cajigas HE & Scully RE. Ovarian cystectomy for serous borderline tumors: a follow-up study of 35 cases. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 775-781.
43. Koskas M, Uzan C, Gouy S et al. Prognostic factors of a large retrospective series of mucinous borderline tumors of the ovary (excluding peritoneal pseudomyxoma). *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 40-48.
44. Maltaris T, Boehm D, Dittrich R et al. Reproduction beyond cancer: a message of hope for young women. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1109-1121.
45. Ozalp SS, Yalcin OT, Telli E, et al. Borderline ovarian tumors: outcomes of fertility sparing surgery. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014; 35(2):154-6.