

BORDERLINE OVER TÜMÖRLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Dr. Halis Özdemir¹, Dr. Ronald Macuks², Dr. E. Didem Özdemir³, Dr. Polat Dursun¹,
Dr. Özden Altundağ⁴, Dr. Ali Ayhan¹

ÖZET

Düşük malign potansiyelli over tümörleri, destrüktif stromal invazyon yapmayan veya sadece mikroinvazyon ile karakterize olan ve benign adenom ve over karsinomu arasında bir prognoza sahip over tümörleridir. Yaş dağılımı over kanserine göre daha genç popülasyonda olmakta ve bundan dolayı konservatif tedavinin önemi daha çok olmaktadır. Over kanserine gidişteki moleküler yolakların daha iyi anlaşılması ile birlikte borderline over tümörleri günümüzde daha iyi anlaşılmakta ve yeni tanusal testler, tıropatik ve koruyucu stratejiler gelişmektedir. Bu derlemede borderline over tümörlerin epidemiyolojisi, moleküler patogenezi, patolojisi ve klinik tedavi yaklaşımları sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Borderline, over, düşük malign potansiyel.

ABSTRACT

Ovarian tumors of low malignant potential (LMP) are intermediate between benign adenoma and ovarian carcinoma, and are characterized by the absence of destructive stromal invasion, or microinvasion. The age distribution of diagnosis of LMP is younger than that of ovarian carcinoma and LMP is usually diagnosed at an early stage. Therefore, patients with LMP need to make decisions regarding the risks associated with treatments that conserve fertility. Delineation of the molecular pathways involved in the evolution of ovarian cancer would have profound impact on our understanding of its pathogenesis, thereby providing a rational basis for the development of new diagnostic tests, therapeutic and preventive strategies. This review will outline the most recent information regarding the epidemiology, molecular pathogenesis, pathology, and clinical management of these tumors

Key Words: Borderline, ovary, low malignant potential.

Geliş tarihi: 22/11/2010

Kabul tarihi: 29/11/2010

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ANKARA

²Riga Stradins University LATVIA

³Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ANKARA

⁴Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı ANKARA

İletişim: Dr. Halis Özdemir

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ANKARA

Tel: 0312 232 44 00

E-posta: drhalisozdemir@gmail.com

Borderline over tümörleri, düşük malign potansiyelli over tümörleri (DMP) veya atipik proliferatif over tümörleri olarak bilinir. İlk olarak 1929 yılında Taylor tarafından "overin semimalignant tümör" olarak tanımlanmıştır (49). Ancak 1971 yılında FIGO sınıflandırmasında yer alabildi ve 1973 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından over tümörleri içinde tanımlanmıştır (50-51). Borderline over tümörleri prognoz açısından çok iyi over tümörlerdir. Tüm epitelyal over tümörlerin %10-15'ini oluşturmaktadır. En sık görülme yaşı 38-40'dır. İlk tanı anında genelde erken evrededir (52). Erken evrede 10 yıllık yaşam yaklaşık %83-91'dir (53-55). Histolojik alt tipleri: seröz, müsinöz, endometrioid, şeffaf hücreli, transizyonel hücreli (Brenner) borderline tümördür. Batı ülkelerinde en sık seröz histolojik alt tipi gözleniyorken, Japonya gibi Doğu Asya ülkelerinde en sık müsinöz histolojik alt tipi izlenmektedir (73).

EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Malign over tümörlerine göre daha genç bayanlarda görülür. En sık görülme yaşı 38-40'dır. Görülen yaş grubunda fertlitesini tamamlamamış bayan popülasyonu sıklığı daha yüksek izlendiği için cerrahisi önem arz etmektedir (56). Toplam epitelyal over tümörlerin %10-15'ini oluşturmaktadır. Çoğu çalışmada borderline ve invaziv kanserlerin epidemiyolojik özellikleri birlikte gruplandırılmıştır. Riman ve arkadaşlarının yaptığı bir epidemiyolojik çalışmaya 193 borderline hastası ve 3899 kontrol hastası dahil edilmiştir. Doğum yapmış bayanlarda risk hiç doğum yapmamış bayanlara göre daha düşük gözlenirken, laktasyonun koruyucu olduğunu göstermişlerdir. Ancak oral kontraseptif kullanımının invaziv over kanserlerindeki gibi koruyucu olduğu saptanamamıştır (67). Fakat Madugno ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise oral kontrasepsiyon kullanımının faydalı olduğu rapor edilmiştir (68).

TANI VE EVRELEME

Hastalar tanı anında genellikle asemptomatiklerdir. Tanıya genellikle pelvik bir kitlenin insidental olarak saptanması ile varılır. Preoperatif dönemde pelvik kitlenin malign veya benign olacağını kestirmek ise oldukça zordur. Ancak semptomu olan hastalar invaziv over kanserlerine göre daha uzun bir

semptom süresine sahiptirler. Borderline veya malign kitle ayırımında görüntülemenin ise yeri kısıtlıdır (56). Rekürrens ve primer tanıda ¹⁸F-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografinin kullanımı ile bilgiler zayıftır. Tümörün glukoz alımı düşük olduğu için rekürrens taramasında kullanılması önerilmez. Ancak malign ve borderline tümör ayırımında malign tümörlerde SUV değeri yüksek olacağı faydalı olabilir (77).

Eva Kolwijck ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CA125 değerinde pozitif sonuç (>35 U/ml) %53 oranında izlenirken ileri evre borderline tümörlerde CA125 yüksekliği %83, erken evrelerde %43 olarak rapor edilmiştir. Seröz ile müsinöz tip arasında ise CA125 yüksekliği seröz borderline tümörlerde daha duyarlı bulunmuştur (%67 vs %39) (69). Evreleme cerrahi olarak yapılmaktadır ve diğer over tümörleri ile aynıdır (Tablo 1).

HİSTOPATOLOJİ

Patolojik özellikler tümörün prognozu açısından değerli olmaktadır. Tanı anında hastalığın evresi, cerrahi sonrası rezidüel tümörün ve invaziv peritoneal implantların kalmış olması kötü prognostik faktörlerdir (57-63). Mikropapiller yapıların bulunması, anöploidi ve histolojik tip, sitolojik atipi derecesi ve mitotik indeks, endosalpingiosis bulunması ve p53 overekspresyonu kötü prognostik faktörlerdir (57-66). Seröz borderline over tümörleri mikropapiller ve mikropapiller olmayan borderline over tümörleri olarak sınıflandırılır. Mikropapiller seröz borderline over tümörleri invaziv implantlarla beraberliği daha çoktur ve kötü prognostik faktörlerdir. Slomovitz ve arkadaşlarının yaptığı ve 57 hastanın değerlendirildiği çalışmada seröz borderline tümörü (+/- fokal mikropapiller yapı) ile mikropapiller seröz borderline tümörü olan hastalar karşılaştırıldığında bilateralite %27'ye %71 rekürrens tüm evrelerde %2.3'e, %23.1 olarak tespit edilmiştir. Mikropapiller seröz tümörleri kendi içinde düşük evreli ve yüksek evreli diye ayrıldığında 44 aylık takipte rekürrensin yüksek evrede %50 (6 hastanın 3 ünde) oranında izlendiği ancak düşük evreli grupta hiç rekürrens izlenmediği saptanmıştır. Aynı çalışmada yine mikropapiller olmayan seröz borderline olan tümörlerde implantını olup olmamasına göre bakıldığında implantı olan grupta bilateralitenin

Tablo I—Over Kanserlerinde FIGO Evrelemesi

FIGO Evreleme	Tanımlama
Evre I	Tümör tek overde veya her iki overde sınırlı
IA	Tek over de sınırlı tümör tutulumu, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, peritoneal sitolojide malign hücre yok
IB	Her iki over de sınırlı tümör tutulumu, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, peritoneal sitolojide malign hücre yok
IC	Tek veya her iki over de sınırlı tümör ve bunlardan herhangi biri ile beraber; kapsül rüptüre , over yüzeyinde tümör var, peritoneal sitolojide malign hücre var
Evre II	Tek veya her iki over de tümör tutulumu, pelvik yayılım mevcut
IIA	Uterus ve/veya tüplerde tutulum ve/veya implant, peritoneal sitolojide malign hücre yok
IIB	Diğer pelvik dokularda tutulum ve/veya implant, peritoneal sitolojide malign hücre yok
IIC	IIA veya IIB tümör yayılımı, peritoneal sitolojide malign hücre var
Evre III	Pelvis dışı mikroskobik olarak doğrulanmış peritoneal metastaz ile giden ve tek veya her iki over de tümör tutulumu
IIIA	Pelvis dışında mikroskobik peritoneal metastaz (makroskopik tutulum yok)
IIIB	En büyük çapı 2 cm veya daha az olan makroskopik peritoneal metastaz
IIIC	En büyük çapı 2 cm'den daha fazla olan makroskopik peritoneal metastaz ve/veya rejyonel lenf nodu metastazı
Evre IV	Uzak metastaz (peritoneal metastazlar hariç)

*Karaciğer kapsül metastazı evre III, karaciğer parankim metastazı evre IV, plevral effüzyonda evre IV demek için mutlaka sitoloji pozitif olmalıdır.

(%17 vs. %33) ve rekürrens (%0 vs %8.3) daha yüksek olduğu izlenmiştir (70). Literatürdeki diğer benzer yayınlarla birlikte borderline over tümörlerinde histolojik tanı olarak mikropapiller olması, implantların bulunması (özellikle invaziv), tümörün evresi ve hastalığın bilateral olması nüks ihtimalini artıran kötü prognostik kriterlerdir.

Medeiros ve arkadaşlarının yaptığı bir literatür taramasında frozen'ın over tümörlerindeki doğruluk oranlarına bakılmıştır. Bening over kistlerinde frozen'ın doğruluk oranı %95, malign tümörlerindedeki %98, borderline tümörlerde ise bening tümörlerle kıyaslandığında %79, malign tümörlerle kıyaslandığında %51 olarak bulunmuştur. Yani borderline ile bening over tümörlerin ayrımı daha rahat yapılabilmekteyken, malign borderline ayrımı daha güçlükte yapılabilmektedir ve doğruluk oranı daha düşüktür (71).

Wong ve arkadaşlarının yaptığı 247 hastalık bir seride hastaların 197'sine frozen çalışılmıştır. Final patolojisi müsinöz borderline gelen hastaların frozen sonuçlarında %22 si bening, %3'ü malign, %9'unda emin olunamamışken, %66'sında ise sonuç borderline olarak rapor edilmiştir. Borderline olarak rapor edilmiş olanlarda ise %60 müsinöz borderline olarak bildirilmiştir. Nihai patoloji sonucu seröz borderline olarak rapor edilen hastalarda ise frozen sonucu bening olarak söylenen %5, malign olarak söylenen ise %0, emin olunamayan hasta %5, borderline olarak

söylenen ise %90 olarak bulunmuş. Yine bunlardan %65'i borderline seröz olarak rapor edilmiş (72).

MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ VE TÜMÖRÜN DAVRANIŞI

Günümüzde moleküler analizin daha yaygın olması ile beraber bazı tümörlerin neden daha agresif gittiği bazılarının ise neden daha selim gittiği anlaşıl-maya başlanmıştır. Seröz borderline over tümörleri ile heterozigosite kaybı ile giden müsinöz over tümörlerinin over kanserlerinde prekürsör olduğu düşünülmektedir (73). Ancak over kanserlerinin çok heterojen oluşu ve sınıflandırmanın histolojik hücre tiplerine göre olması nedeniyle tek bir progresyon modeli sunulmamaktadır. Ancak over kanserlerini iki tipe ayırmak ve bunlardan üzerinden modeller oluşturmak faydalı olacaktır. Tip I over kanserleri yavaş gelişen ve tanı anında genelde overde sınırlı tümörlerdir ve bunların prekürsörü borderline tümörlerdir. Bunların içinde low grade mikropapiller seröz karsinom, müsinöz karsinom, endometrioid ve clear cell karsinomdur. En sık saptanan mutasyonlar ise KRAS, BRAF, PTEN ve B-catenindir (73,74). Tip II over kanserleri ise hızlı çoğalan ve oldukça agresif tümörlerdir. Yüksek ihtimalle de novo tümörlerdir. İyi tanımlanmış bir prekürsör lezyonu hala bulunmamaktadır. Bunların içinde yüksek dereceli seröz kanserler, ma-

lign mikst mesodermal tümör ve diferansiye olmayan tümörlerdir. Bu tümörler ise yüksek oranda genetik instabilite içermektedir ve P53 mutasyonu gözlenir (73-75).

Borderline over tümörlerin davranışı genellikle iyidir. National Cancer Institute veri tabanından alınan borderline tümörü olan 2818 hastalık bir sağkalm çalışmasında 5 ve 10 yıllık sağkalm oranları aşağıdaki gibi verilmiştir.

Evre I de %99 ve %97

Evre II de %98 ve %90

Evre III de %96 ve %88

Evre IV de %77 ve %69

Ancak evrelemesine ve histolojik tiplendirme dikkate alındığında bu hastalarda nüks nedeniyle tekrar cerrahi gerekebilmektedir.

TEDAVİ

Borderline over tümörleri davranışı ve bulunduğu yaş grubu nedeniyle cerrahi tipi için bir takım zorluklar içermektedir. Ancak bu tür tümörlerin nüks hızlarının düşük olması ve yaşam sürelerinin uzun olması sebebiyle daha az agresif cerrahi mantıklı gelmektedir. Bu hastalar genellikle malign over tümörleri şüphesi ile cerrahi alındıkları için ve frozen'ın doğruluk oranı malign ve borderline ayrımının düşük olduğunu kabul edersek ise cerrah için bazen gerçekten içinden çıkılmaz bir hal almaktadır.

FIGO'ya göre primer tedavi cerrahi evreleme ve sitoredüksiyondur. Evre I ve hala çocuk istemi olan hastalarda konservatif cerrahi yapılabilir. Karşı overde tutulum olmadığını dışladıktan sonra unilateral ooforektomi yapılabilir. Ancak tek overi bulunan veya bilateral kisti olan ve çocuk isteği olan hastalarda parsiyal ooforektomi de tercih edilebilir. Fakat çocuk istemi olmayan tüm hastalarda total histerektomi ve bilateral salpingooforektomi ideal olan yaklaşımdır. Metastatik hastalıkta maksimum sitoredüksiyon ideal olan yaklaşımdır.

Optimal sitoredüksiyon yapılan hastalar eğer metastatik lezyonları borderline histolojisinde gelirse adjuvan kemoterapisiz takip edilir. Çünkü adjuvan kemoterapinin yararının gösterildiği herhangi prospektif çalışma bulunmamaktadır. Ancak küçük bir yüzde fayda görebilir. Bunlar peritoneal yüzeyde ve omen-

tumda invaziv implantı olan hastalardır. Aynı zamanda hızlı nüks gösteren hastalarda kemoterapiye ihtiyaç duyulabilir. Ayrıca muhtemelen bazı hastalarda invaziv kanser atlanmaktadır. Yavaş nüks geliştiren hastalarda, özellikle uzun hastaliksız sağkalm süresi olan hastalarda, sitoredüksiyon tekrarlanmalıdır ve eğer bu yeni spesimde histolojik olarak invaziv kanser bulguları saptanırsa kemoterapi verilir. Takipte her ne kadar malign epitelyal over tümör olduğuna dair kanıt olmasa bile gene takip aralıkları kısa tutulmalıdır. Eğer karşı over bırakıldıysa an az yılda bir transvajinal yolla over değerlendirilmelidir. Bu tedavi kanıt düzeyi evre C olarak önerilmektedir (1-4).

Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute)'ne göre ileri evre tümörlerde ve mikroskopik veya büyük rezidüel hastalığı olanlarda kemoterapi veya radyoterapi endikasyonu yoktur. Postoperatif kemoterapi veya radyoterapinin yararlı olabileceğine dair kanıtlar zayıftır (5,6-9). Rezidüel tümörü kalmayan 364 hastalık bir çalışmada adjuvan kemoterapinin hastaliksız yaşama veya sağkalmaya faydasının olmadığı gözlenmiştir (2). Kemoterapi almamış ve rezidüel tümörü kalmamış hastalarda sağkalm tedavi edilmiş gruba eşit veya daha iyi bulunmuştur. Günümüzde postoperatif tedavi alan ve almayan grupları karşılaştıran kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

EVRELEME

Bununla birlikte uygun evreleme hala önerilmektedir. Peritoneal yıkama, infrakolik omentektomi, bütün makroskopik şüpheli lezyonların çıkarılması ve peritoneal yüzeylerden örnekleme yapılmalıdır (10). Appendektomi ise müsinöz tümörlerde önerilmektedir (11). Koskas ve arkadaşlarının geniş retrospektif çalışmasında peritoneal pseudomiksoma hastaları dışında komplet evreleme cerrahinin invaziv kanser riskinde bir azalmaya neden olmadığı ve alınan appendektomi spesmenlerinin hiç birinde (23 hasta) hastalık saptanmaması nedeniyle yeterli evrelemenin içinde appendektominin olmasının gerekli olmadığını belirtmişlerdir (76). Çok sayıda yazar prognostik faktör açısından evrelemenin önemli olduğunu raporlamıştır (2,12-14). Evre 1 gibi gözükten tümörlerin yaklaşık %18-20'si nihai patolojide daha yüksek evrede çıkmıştır (13,15). Görünen aşikâr bir lezyon var ise mutlaka karşı overden kistektomi veya biyopsi yapıl-

malıdır. Bu biyopsinin intraoperatif incelenmesi belki fayda sağlayacaktır. Frozen ile tanı konulmuş borderline over tümörlerin bir kısmında nihai patoloji invaziv karsinom olarak gelmektedir. Lenf nodu örnekleme, evre I-II gibi gözükken tümörlerde tümör ile ilgili şüphe var ise veya frozen imkanı yoksa yapmakta fayda vardır.

Lin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada borderline over tümörlerin büyük çoğunluğu (%78) genel jinekologlar tarafından opere edilmektedir. Bu hastaların %50'sini jinekoonkolog evrelemektedir. Sadece %9 hastada genel jinekolog uygun evrelemeyi yapmakta ve genel cerrah hiçbirinde evrelemeyi yapmamaktadır (16). %41 oranında pelvik dışı yayılımı olan hastalardan alınan biyopsiler sonucunda evresi yükselen yaklaşık %17-47'dir (16,17).

LENFADENEKTOMİ

Borderline over tümörlerinde lenf nodu tutulumu hiç de nadir olan bir durum değildir. 171 hastalık bir çalışmada 34 hastada lenf nodu örnekleme dahil cerrahi evreleme yapılmıştır. Retroperitoneal, pelvik ve paraortik lenf nodu tutulumu sırasıyla %21, %17 ve %18 dir. Ama lenf nodu pozitifliği sağkalımı etkilememektedir (18).

Yapılan çok sayıda çalışma lenf nodu diseksiyonla birlikte yapılan radikal cerrahinin nüks ve sağkalımı değiştirmedigini göstermiştir (19). Hastaların %21-29'unda lenf nodu tutulumu gösterilmiş (20-23). Ancak lenf nodu tutulumu olan ve olmayan hastalarda sağkalım ve nüks oranları arasında farklılık izlenmemiştir. Başka bir çalışmada lenfadenektomi yapılan 100 hastada %40 oranında nüks saptanmıştır. Lenfadenektomi yapılan ve yapılmayan hastalarda nüksüz sağkalım süreleri arasında fark saptanmamıştır (33.3 ay vs 21.5 ay) (p: 0.6). Lenfadenektomi yapılan grupta 2 hastada (%7.4), lenfadenektomi yapılmayan grupta 8 hasta (%15.1) ölmüştür (p: 0.532) (24). Literatürdeki yayınlara göre lenf nodu yapılan ve yapılmayan evre III ve IV tümörlerde nüks hızları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (12,14,20,25). Uzman görüşüne göre lenfadenektomi sadece seröz borderline over tümörlerinde akademik çalışma amaçlı yapılmasıdır (24).

KONSERVATİF CERRAHİ (FERTİLİTE KORUYU CERRAHİ)

Borderline over tümörleri genellikle invaziv over kanserlerinden 10 yıl daha önce ortaya çıkmaktadır (26,27). Bundan dolayı fertiletinin korunması ve endojen hormon üretimi bu hastalarda en büyük sorundur. 113 hastalık bir çalışmada 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları fertilitate koruyucu cerrahi yapılan grupta %100 bulunurken radikal cerrahi yapılan grupta %95.1 ve %90.1 bulunmuştur (p: 0.125). Nüks riski her iki grup karşılaştırıldığında %10.5 vs. %10.0 olarak izlenmiştir (p: 0.723) (28).

Kore'den yapılan 360 hastalık bir çalışmada, hastaların 176'sına radikal cerrahi, 184'üne fertilitate koruyucu cerrahi yapılmıştır. Nüks oranları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (%5.1 vs. %4.9, p: 0.923). 10 yıllık hastaliksız sağkalım oranları %95 ve %92, 10 yıllık sağkalım oranları ise %98 ve %97 olarak saptanmıştır (29). Bu retrospektif çalışmada 184 bayana fertilitate koruyucu cerrahi yapılmıştır. Bunların 128'ine (%69.6) tek taraflı salpingooforektomi, 40 (%21.7) hastaya karşı taraftan kistektomi veya wedge rezeksiyon ile birlikte tek taraflı salpingooforektomi, 12 hastaya (%6.5) tek taraflı kistektomi ve 4 hastaya (%2.2) çift taraflı kistektomi yapılmıştır. Radikal cerrahi yapılan 29 hastaya (%16.5), fertilitate koruyucu cerrahi yapılan 16 (%8.7) hastaya adjuvan kemoterapi uygulanmıştır. 130 hastanın sekizinde rekürrens hastalık, dördünde premature menopoz, birinde premenarş, ikisinde irregüler mens, 115'inde ise regüler mens izlenmiştir. Gebe kalmaya çalışan 31 hastanın 27'sinde başarılı olunmuştur. Bunların üçü platin bazlı kemoterapi almıştır ve bu 3 hastanında term dönemde sağlıklı bebekleri olmuştur. Herhangi bir konjenital anomali izlenmemiştir. Bu hastaların hiç birine çocuk istemi tamamlandıktan sonra radikal cerrahi uygulanmamıştır (29).

Sonuç olarak nüks hızları evre I borderline over tümörlerinde radikal cerrahi sonrası %0-15, fertilitate koruyucu cerrahi sonrası %20-30 oranında izlenmiştir. Evre II ve III borderline over tümörlerinde konservatif cerrahi sonrası nüks yaklaşık %40 oranında, radikal cerrahi sonrası ise bu oran %13 olarak izlenmiştir (3). Borderline over tümörlerinde özellikle seröz tümörlerde tanı konulmasından itibaren 10 yıl sonrası rekürrens gelişebilmekte ve gerçek bir rekürrens mi

veya başka bir primer mi olduğu net olarak anlaşılamamaktadır. Bu sonuçlara bakarak 4 grup hasta nüks ihtimali açısından yüksek riskli olarak sınıflandırılabilir. Bunlar; 1) konservatif cerrahi yapılanlar, 2) yeterli evrenememiş hastalar, 3) mikropapiller seröz borderline over tümörü olanlar, 4) suboptimal debulking yapılan hastalar. Bu hastaların nüks açısından daha yakından izlenmesi gerekmektedir.

LAPAROSKOPİ Mİ? LAPARATOMİ Mİ?

Relaps ve rekürrens üzerine laparotomi veya laparoskopik cerrahinin yapılmış olması önemli bir etki göstermemektedir ($p > 0.1$). Romagnolo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cerrahi esnasında tümörün rüptüre olması ve etrafa yayılması 113 hastanın 22 (%19.5)'sinde gözlenmiştir. Bu insidans laparoskopik yapılan grupta laparotomiye göre daha yüksek bulunmuştur (%6.6 vs. %34.6) ($p < 0.0001$) (31). Maneo ve arkadaşları konservatif cerrahi tedavi uygulanan evre IA-IIIC borderline tümörü olan 62 hastayı laparoskopik ve laparotomi açısından karşılaştırmışlardır. Laparoskopik cerrahi yapılan grupta 11 hastada (%37) persistan hastalık veya çok erken relaps saptamışlar. Laparotomi yapılan grupta herhangi bir hastada persistan hastalık veya erken relaps izlenmemiştir. 7 hastada (%22) primer laparotomi sonrası 33-138 ay sonra overyan nüks saptamışlar. Laparoskopik yapılan grupta 16 hastada (%53), laparotomi yapılan 7 hastada (%22) kist rüptürü izlenmiş. Bu da persistan hastalığın olmasında kist rüptürünün önemini anlatmaktadır. Laparoskopik kistektomi sonrası hastaların %26'sı borderline kist nüks oluyor, bu oran laparotomide ise %11'dir. Laparoskopik esnasında bordeline kist her zaman tamamıyla çıkarılmamasına bağlı olabilir. Erken rekürrens laparoskopik kistektomi sonrası %62 oranında izlenirken bu laparotomi yapılan grupta %14'dür. Univariat analizler sonrasında laparoskopik cerrahi sonrası persistan hastalık riski 5 cm ve üzeri kistlerde yüksek risktir (32,33).

Sonuç olarak borderline over tümörlerinde laparoskopik cerrahi, özellikle kist çapı 5 cm ve üzerinde ise standart tedavinin bir parçası olarak önerilmektedir.

ADNEKSEKTOMİ VEYA KISTEKTOMİ

Poncelet ve arkadaşlarının yaptığı geniş retrospektif bir çalışmada erken evre borderline over tümörü olarak tanı almış bayanlarda değişik cerrahi yaklaşımlar karşılaştırılmıştır. Kistektomi yapılan grupta tek taraflı veya çift taraflı ooforektomi yapılan gruba göre daha çok intraoperatif kist rüptürü ve nüks olduğunu gözlemlenmiştir (34). Diğer çoğu çalışma raporlarına göre kistektomi sonrası nüks hızı %12-58 arasında değişmektedir (35-37). Jinekoloji Onkoloji Grubu (GOG) çalışmalarının sonuçları relapslar göz önünde bulundurularak ve tekrar cerrahi ile relapsın tedavisinin başarı ile yapılacağını gözönünde tutularak kistektominin yeterli bir cerrahi olabileceğini açıklamaktadır (38). Fakat konservatif cerrahide kistektomi sonrası rekürrens oranı %58, ooforektomi sonrası nüks oranı ise %23'tür (39).

ADJUVAN TEDAVİ

Geçmişte bazı erken evre borderline over tümörü olan hastalara adjuvan kemoterapi verilmiştir. Ama artık günümüzde önerilmemektedir. İleri evre borderline tümörlerde komplet debulking cerrahi önerilmekte ve adjuvan kemoterapi önerilmemektedir (29). Adjuvan kemoterapinin borderline over tümörlerindeki rolü hala net olarak anlaşılabilmemiş değildir ve erken evre tümörlerde yararlı olabilir (35). Platin bazlı kemoterapi ile ilgili 13 hastalık bir çalışmada evre IC olan ve adjuvan kemoterapinin verildiği grup ile verilmeyen grup arasında sağkalım oranları arasında fark izlenmemiştir (24). Bazı raporlarda ise ileri evre borderline over tümörlerinde adjuvan kemoterapi ile komplet yanıt alındığı bildirilmiştir (40-42). Çoğu klinisyen eğer invaziv implantlar izlenirse agresif cerrahi debulking ile birlikte kemoterapi verilmesi gerektiğini önermektedir. Lackman ve arkadaşlarının takip ettiği 16 hastalık ileri evre borderline over tümörlerinde, non invaziv implantları olanlara sadece cerrahi tedavi uygulanmış ve kemoterapi verilmemiştir. Hastaların %81'nin yaşadığını bildirilmiştir. 4 hastada (%25) nüks nedeniyle tekrar cerrahiler uygulandığı ve bunların hepsinin yaşamakta olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmadaki hastaların ortalama takip süresi 60.7 aydır (43).

Adjuvan kemoterapi suboptimal debulking cerrahi yapılan veya invaziv implantları olan hastalarda verilebilir. Ancak sağkalıma gösterilebilmiş herhangi bir önemli katkı bulunamamıştır (43). Diğer bir çalışmada 12 hastanın evre III ve IV olduğu 48 hastalık bir seride değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 19 hastada rezidüel tümör bulunmuştur. Bunlar cerrahi sonrası kemoterapi, radyoterapi ve her ikisi de verilen hasta gruplarını oluşturmaktaydı. Bunların 12'sinde second-look laparatomide tümör izlenmemiştir (45). Yüksek riskli (FIGO evreleme ve ekstraoveryan implant) borderline over tümörlerinde rekürrens hızları yüksek olduğu için kemoterapiye yanıt daha fazladır (20-46). Yine de borderline over tümörlerinde kemoterapi verilmesi kemoterapiye bağlı oluşabilecek mortalite ve morbidite nedeniyle tartışmalıdır (47,48).

KAYNAKLAR

- DiSaia P, Creasman W. Epithelial Ovarian Cancer. Clinical Gynecologic Oncology. 6th Eds: 289-350. Mosby 2002
- Kaern J, Tropé CG, Abeler VM. A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities. *Cancer* 1993; 71: 1810-20.
- Zanetta G, Rota S, Chiari S, et al. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2658-64
- Tropé C, Kaern J, Vergote I, Kristensen G, Abeler V. Are borderline tumors of the ovary overtreated both surgically and systemically? A review of four prospective randomized trials including 253 patients with borderline tumors. *Gynecol Oncol* 1993; 5: 236-43
- Barnhill D, Heller P, Brzozowski P, et al. Epithelial ovarian carcinoma of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 53-9.
- Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, et al. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 150-8.
- Casey AC, Bell DA, Lage JM, et al.: Epithelial ovarian tumors of borderline malignancy: long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 1993; 50: 316-22.
- Morrow CP, Curtin JP. Tumors of the ovary: neoplasms derived from coelomic epithelium. Synopsis of Gynecologic Oncology. 5th ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 1998, pp 233-81.
- Sutton GP, Bundy BN, Omura GA, et al. Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1991; 41: 230-3.
- Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, et al. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2928-37.
- Trope CG, Kristensen G, Makar A. Surgery for borderline tumor of the ovary. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 69-75.
- Link CJ, Reed E, Sarosy G, Kohn EC. Borderline ovarian tumors. *Am J Med* 1996;101:217-25.
- Massad LS, Hunter VJ, Szpak CA, et al. Epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 1991;78:1027-32.
- Trope C, Kaern J. Management of borderline tumors of the ovary: state of the art. *Semin Oncol* 1998;25:372-80.
- Leake JF, Rader JS, Woodruff JD, Rosenshein NB. Retroperitoneal lymphatic involvement with epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1991;42:124-30.
- Lin PS, Gershenson DM, Bevers MW, et al. The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors. *Cancer* 1999; 85: 905-11.
- Winter III WE, Kucera PR, Rodgers W, et al. Surgical staging in patients with ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 671-6.
- Tavassoli FA. Serous tumor of low malignant potential with early stromal invasion (serous LMP with microinvasion). *Mod Pathol* 1988; 1: 407-14.
- Camatte S, Morice P, Atallah D, et al. Lymph node disorders and prognostic value of nodal involvement in patients treated for a borderline ovarian tumor: an analysis of a series of 42 lymphadenectomies. *J Am Coll Surg* 2002; 195:332-8.
- Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol* 2000; 31: 539-57.
- Kurman RJ, Seidman JD, Shih IM. Serous borderline tumours of the ovary. *Histopathology* 2005; 47: 310-5.
- McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA. Lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): pathology, prognosis, and proposed classification. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 614-24.
- Camatte S, Morice P, Thoury A, et al. Impact of surgical staging in patients with macroscopic "stage I" ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1842-9.
- Ayhan A, Seda E, Guven G, et al. Recurrence and prognostic factors in borderline ovarian tumors. *Gynecologic Oncology* 2005; 98: 439-45.
- Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). *Cancer* 1996; 78: 278-86.
- Donnez J, Munschke A, Berliere M, et al. Safety of conservative management and fertility outcome in women with borderline tumors of the ovary. *Fertil Steril* 2003;79: 1216-21.

27. Crispens MA. Borderline ovarian tumours: a review of the recent literature. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:39-43.
28. Lenhard MS, Mitterer S, Kumper C, et al. Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: Relapse and survival in a large patient cohort. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 145: 189-194.
29. Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 75-82
30. Swanton A, Bankhead CR, Kehoe S. Pregnancy rates after conservative treatment for borderline ovarian tumours: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 135: 3-7.
31. Romagnolo C, Gadducci A, Sartori E, et al. Management of borderline ovarian tumors: Results of an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 255-60.
32. Maneo A, Vignali M, Chiari S, et al. Are borderline tumors of the ovary safely treated by laparoscopy? *Gynecol Oncol* 2004; 94: 387-92.
33. Volz J, Koster S, Spacek Z, Paweletz N. The influence of pneumoperitoneum used in laparoscopic surgery on an intraabdominal tumor growth. *Cancer* 1999; 86: 770-4.
34. Poncelet C, Fauvet R, Boccaro J, Darai E. Recurrence after cystectomy for borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 565-71.
35. Morice P, Camatte S, El Hassan J, et al. Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertil Steril* 2001; 75: 92-6.
36. Gotlieb WH, Flikker S, Davidson B, et al. Borderline tumors of the ovary: fertility treatment, conservative management, and pregnancy outcome. *Cancer* 1998; 82: 141-6.
37. Lim-Tan SK, Cajigas HE, Scully RE. Ovarian cystectomy for serous border- line tumors: a follow-up study of 35 cases. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 775-81.
38. Barnhill DR, Kurmann RJ, Brady MF, et al. Preliminary analysis of the behaviour of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2752-6.
39. Morris RT, Gershenson DM, Silva EG, et al. Outcome and reproductive function after conservative surgery for borderline ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 541-7.
40. Gershenson DM, Silva EG, Levy L, et al. Ovarian serous borderline tumors with invasive peritoneal implants. *Cancer* 1998; 82:1096-103.
41. Barakat RR, Benjamin IB, Lewis Jr JL, et al. Platinum-based chemotherapy for advanced stage serous ovarian cancers of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 390-3.
42. Eltabbakh GH, Srivastava A, Garafano LL. Surgical response of advanced-stage borderline ovarian tumors to paclitaxel and cisplatin chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 343-4.
43. Lackman F, Carey MS, Kirk ME, McLachlin CM, Elit L. Surgery as sole treatment for serous borderline tumors of the ovary with non-invasive implants. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 407-12.
44. Crispens MA, Bodurka D, Deavers M, Lu K, Silva EG, Gershenson DM. Response and survival in patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 3-10.
45. Tamakoshi K, Kikkawa F, Shibata K, Tomoda K, Obata NH, Wakahara F, et al. Clinical value of CA125, CA19-9, CEA, CA72-4, and TPA in borderline ovarian tumor. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 67-72.
46. Trimble CL, Kosary C, Trimble EL. Long-term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 34-37.
47. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, et al. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2928-2937.
48. Morice P, Camatte S, Rey A, et al. Prognostic factors for patients with advanced stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol* 2003; 14: 592-598.
49. Taylor HC. Malignant and semi-malignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1929; 48: 701-12.
50. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scan* 1971; 50: 1-7.
51. Scully RE. World Health Organization classification and nomenclature of ovarian cancer. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42: 5-7.
52. 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: 1045-52.
53. Nikrui N. Survey of clinical behavior of patients with borderline tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1981; 12: 107-19.
54. Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer* 1990; 65: 578-84.
55. Manchul LA, Simm J, Levin W, et al. Borderline epithelial ovarian tumors: a review of 81 cases with an assessment of the impact of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 867-74.
56. Crispens MA. Borderline ovarian tumours: a review of the recent literature. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:39-43.
57. Kaern J, Trope CG, Abeler VM. A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. *Cancer* 1993; 71:1810-20.
58. Link CJ, Reed E, Sarosy G, Kohn EC. Borderline ovarian tumors. *Am J Med* 1996;101:217-25.
59. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: A critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol* 2000; 31: 539-57.

60. Massad LS, Hunter VJ, Szpak CA, et al. Epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 1027-32.
61. Trope C, Kaern J. Management of borderline tumors of the ovary: State of the art. *Semin Oncol* 1998; 25: 372-80.
62. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1331-45.
63. Gershenson DM. Contemporary treatment of borderline ovarian tumors. *Cancer Invest* 1999; 17: 206-10.
64. Silva EG, Tornos C, Zhuang Z, et al. Tumor recurrence in stage I ovarian serous neoplasms of low malignant potential. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 17: 1-6.
65. Silva EG, Kurman RJ, Russell P, Scully RE. Symposium: Ovarian tumors of borderline malignancy. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15: 281-302.
66. Gershenson DM, Deavers M, Diaz S, Tortolero, et al. Prognostic significance of p53 expression in advanced-stage ovarian serous borderline tumors. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 4052-8.
67. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, et al. Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case-control study. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 575-85.
68. Modugno F, Ness RB, Wheeler JE. Reproductive risk factors for epithelial ovarian cancer according to histologic type and invasiveness. *Ann Epidemiol* 2001; 11: 568-74.
69. Kolwijck E, Thomas CM, Bulten J, Massuger LF. Pre-operative CA-125 levels in 123 patients with borderline ovarian tumors: a retrospective analysis and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2009; 19: 1335-8.
70. Slomovitz BM, Caputo TA, Gretz HF 3rd, et al. A comparative analysis of 57 serous borderline tumors with and without a noninvasive micropapillary component. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26: 592-600.
71. Medeiros LR, Rosa DD, Edelweiss MI, et al. Accuracy of frozen-section analysis in the diagnosis of ovarian tumors: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer*. 2005; 15: 192-202.
72. Wong HF, Low JJ, Chua Y, et al. Ovarian tumors of borderline malignancy: a review of 247 patients from 1991 to 2004. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 342-9.
73. Fukumoto M, Nakayama K. Ovarian epithelial tumors of low malignant potential: Are they precursors of ovarian carcinoma? *Pathology International* 2006; 56: 233-9.
74. Singer G, Shih IM, Truskinovsky A, et al. Mutational Analysis of K-ras Segregates Ovarian Serous Carcinomas into Two Types: Invasive MPSC (Low-grade Tumor) and Conventional Serous Carcinoma (High-grade Tumor). *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22:37-41.
75. Yemelyanova A, Mao TL, Nakayama N, et al. Low-grade Serous Carcinoma of the Ovary Displaying a Macropapillary Pattern of Invasion. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:1800-1806.
76. 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* doi 10.1245/s10434-010-1293-8.
77. Giorgini M, Marchetti C, Di Donato V, et al. Limits of ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Recurrence Diagnosis of Borderline Ovarian Tumor. *Int. J. Gynecol Cancer* 2010; 20: 694-7.