

Bölüm 37

Epitelyal Over Kanserleri

*Dr. Tuba Zengin AKSEL
Dr. Mehmet İbrahim HARMA*

Epidemiyoloji

Over kanseri gelişmiş ülkelerde en sık ikinci jinekolojik malignensi iken, gelişmekte olan ülkelerde en sık üçüncü jinekolojik malignensidir. 2018'de dünya genelinde 295000 kişi over kanseri tanısı almış ve over kanseri olan kadınların yaklaşık 185000'i ölmüştür (1). Over kanseri jinekolojik kanserler arasında en çok ölüme yol açanıdır. Tüm kanserler içerisinde ise en çok ölüme yol açan beşinci kanserdir (2). Türkiye'de ise 2014 yılı Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Dairesi verilerine göre kanser istatistiklerinde over kanseri kadınlarda görülen kanserler arasında yedinci sıradadır ve insidansı 100000'de 6.1 olarak bildirilmiştir (3).

Over kanserlerinin yaklaşık %95'i çöломik epitelden veya mezotelyumdan kaynaklanır (4). Epitelyal over kanseri (EOK), tuba kanseri ve peritoneal kanser benzer klinik, histolojik özelliklere ve tedaviye sahiptirler.

Etyoloji

EOK insidansının ileri yaş ile birlikte arttığı bilinmektedir. Ortalama tanı alma yaşı 63'tür (5). 20 yaşından küçüklerde germ hücreli tümörler yaygınken, 30-40'lı yaşlarda borderline tümörler, 50 yaşından sonra ise EOK daha sık görülür (6).

Erken menarşın EOK ile ilişkisi bazı çalışmalarda gösterilebilmişken, bazılarında ise ilişki bulunamamıştır (7,8). Geç menapoz (>52 yaş) EOK ile ilişkili gibi durmaktadır (Relatif risk (RR) 1.46).

Erken menarş ve geç menapozun EOK'ye yol açma mekanizması yaşam boyunca artmış ovulatuvar siklus sayısı ile birlikte over epitelinde tekrarlayan minör travmanın malign dönüşüme sebep olması ile açıklanmaktadır (9).

Over kanseri düşük parite ile ilişkilidir (10). Nulligravida ile karşılaştırıldığında tek bir gebeliği olan kadınlarda RR 0.6-0.8'dir. Her ek gebelik riski %8 azaltmaktadır (11). İnfertilite ve infertilite tedavisinin EOK ile ilişkisi net ortaya konamamıştır. Bazı çalışmalarda ortaya konan infertilite ve EOK ilişkisinin temelinde nulliparite ve endometriozisin yattığı düşünülmektedir. Fertilite ilaçları ile over kanseri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (12). Laktasyonun ise over kanseri üzerinde koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. 2014'de yapılan bir meta-analizde laktasyon öyküsü olmayan kadınlara göre 6 aydan az süre ile emzirenlerde %15, 6-12 ay arası emzirenlerde %27, 12 aydan uzun süre emzirenlerde %36 risk azalımı gözlemlenmiştir (13).

Tubal ligasyon ya da histerektomi olmuş kadınlarda over kanseri riski yaklaşık %20 azalmaktadır (14). Bilateral salpingooferektomi (BSO) over kanser gelişme riskini anlamlı oranda azaltmasına rağmen çok nadir de olsa bazı kadınlarda peritoneal karsinomlara rastlanabilmektedir. (15,16)

Oral kontraseptif (OKS) kullanımı EOK riskini azaltır (10). 10 yılı aşkın kullanımlarda koruyucu etki %50'yi geçmektedir. Düşük doz OKS'ler korumada yüksek dozlar kadar etkilidir (17). Postmenapozal hormon tedavisi ise over kanseri riskini art-

bin, topotekan ve etoposiddir. Bu hastaların ikincil KT'ye cevap oranları oldukça düşüktür ve ortanca yaşam süresi 12 aydır (69).

İkincil KT alan hastalarda tedavi süresi net değildir. Tam yanıt alınan hastalara CA 125 normale döndükten veya radyolojik bulgular normale döndükten sonra 2-3 ek siklus verilebilir. Stabil hastalık ve minör yanıt durumunda progresif hastalık veya ciddi toksisite çıkana kadar tedaviye devam edilebilir.

Hedefe yönelik tedaviler

Anjiogenezin EOK patogenezinde, asit oluşumunda, metastatik yayımda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Anjiogenez inhibitörleri EOK tedavisinde etkili olma potansiyeli yüksek ajanlar gibi görünmektedir. Bu inhibitörler içerisinde en çok çalışılan ajan bevacizumabdır.

Bevacizumab, anjiogenez hedefleyen monoklonal antikordur ve vasküler endotelial growth faktör (VEGF) A'ya bağlanarak VEGF'ün reseptörü ile etkileşimini engeller. Platin sensitif nüks EOK hastalarında yapılmış faz 3 çalışmalarda bevacizumabın progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Bunun yanında hipertansiyon, proteinüri, enfeksiyon, ciddi gastrointestinal komplikasyonlar gibi yan etkilere bu ajanı kullananlarda daha sık rastlanmıştır (70,71). Bevacizumabın platin rezistan olgularda da faydası gösterilmiştir (72). Bu hastalarda tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Takip

EOK hastalarının ilk iki yıl 3 ayda bir sonra, sonraki 3 yıl 4-6 ayda bir, 5 yıldan sonra yılda bir kontrolü önerilmektedir. Fizik muayene her vizitte yapılmalıdır. Tam kan sayımı, biyokimya testleri ve CA 125 istenmelidir. Yakınmalara ve klinik bulgulara göre gereklilik halinde BT, MRI veya PET gibi görüntüleme yöntemleri ve operasyon öncesi yükseklikleri mevcutsa diğer tümör belirteçleri istenebilir. Fertilite koruyucu cerrahi yapılmış hastalar doğurganlığını tamamlamışsa tamamlayıcı cerrahi açısından değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7.
3. www.kanser.gov.tr Türkiye kanser istatistikleri. 2017 Editörler: İrfan Şencan, Bekir Keskinlikçi.
4. Lacey JV, Sherman ME. Ovarian neoplasia. In: Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract, 2nd ed, Robboy SL, Mutter GL, Prat J, et al. (Eds), Churchill Livingstone Elsevier, Oxford 2009. p.601.
5. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> (Accessed on September 24, 2019).
6. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131 Suppl 2:S111.
7. Booth M, Beral V, Smith P. Risk factors for ovarian cancer: a case-control study. *Br J Cancer* 1989;60:592.
8. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, et al. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1995;76:284.
9. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, et al. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2008;11:301.
10. Negri E, Franceschi S, Tzonou A, et al. Pooled analysis of three European case-control studies of epithelial ovarian cancer: I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 1991;49:50-56.
11. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2011;105:1436.
12. Brinton LA, Moghissi KS, Scocia B. Ovulation induction and cancer risk. *Fertil Steril* 2005;83:261-274.
13. Li DP, Du C, Zhang ZM, et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:4829.
14. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992;136:1184.
15. Piver MS, JishiMF, Tsukada Y, et al. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer: a report of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Cancer* 1993;71:2751-2755

16. Tobachman JK, Greene MH, Tucker MA, et al. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian cancer-prone families. *Lancet* 1982;2:795-797.
17. Lurie G, Thompson P; McDuffie KE. Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk. *Obstet Gynecol* 2007;109:597-607.
18. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. *Br J Cancer* 2007;96:151-156.
19. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA. Ovarian Cancer Association Consortium. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: A pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012;13:385-394.
20. Wooster R, Weber RL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2339-2347.
21. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. ACOG practice bulletin no.103: American College of Obstetricians Gynecologists *Obstet Gynecol* 2009;113:957-966.
22. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *N Engl J Med* 1998;339:424-428.
23. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with *Abca1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2002;346:1609-1615.
24. Folkins AK, Longacre TA. Hereditary gynaecological malignancies: Advances in screening and treatment. *Histopathology* 2013;62:2-30.
25. Kurman RJ, Shih IeM. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications [review]. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27:151-160.
26. Crum CP, Drapkin R, Miron A, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis [review]. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:3-9.
27. Kuhn E, Kurman RJ, Vang R. TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma-evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. *J Pathol* 2012;226:421.
28. Kuhn E, Mecker A, Wang TL. Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma. An early event in ovarian high-grade serous carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 2010;34:829-836.
29. Chene G, Rahimi K, Mes-Masson AM. Surgical implications of the potential new tubal pathway for ovarian carcinogenesis. *JMIG* 2013;20:153-159.
30. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 2001;195:451-456.
31. Lee Y, Miron A, Drapkin R, et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol* 2007;211:26-35.
32. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett RM (Eds). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 6th ed, Springer, New York 2011.
33. Malpica A, Deavers MT, Lu K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 2004;28:496.
34. Prat J. (Saunders, Philadelphia, 2004).
35. Kurman JR, Craig JM. Endometrioid and clear cell carcinomas of the ovary. *Cancer* 1972;29:1653-1664.
36. Tan DS, Kaye S. Ovarian clear cell adenocarcinoma: a continuing enigma. *J Clin Pathol* 2007; 60:355.
37. Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, et al. Clear-cell adenofibroma can be a clonal precursor for clear-cell adenocarcinoma of the ovary: a possible alternative ovarian clear-cell carcinogenic pathway. *J Pathol* 2008;216:103.
38. Hart WR, Norris HJ. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. *Cancer* 1973;31:1031.
39. Prayson RA, Hart WR, Petras RE. Pseudomyxoma peritonei. A clinicopathologic study of 19 cases with emphasis on site of origin and nature of associated ovarian tumors. *Am J Surg Pathol* 1994;18:591.
40. Ali RH, Seidman JD, Luk M, et al. Transitional cell carcinoma of the ovary is related to high-grade serous carcinoma and is distinct from malignant Brenner tumor. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31:499.
41. Mano MS, Rosa DD, Azambuja E, et al. Current management of ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:316.
42. Karseladze AI. [WHO histological classification of ovarian tumors. Geneva, 1999 (R.E.Scully, L.H.Sobin)]. *Arkh Patol* 2005;Suppl:1.
43. Sainz de la Cuesta R, Goff BA, Fuller AF Jr, et al. Prognostic importance of intraoperative rupture of malignant ovarian epithelial neoplasms. *Obstet Gynecol* 1994;84:1.
44. Bakkum-Gamez JN, Richardson DL, Seamon LG, et al. Influence of intraoperative capsule rupture on outcomes in stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2009;113:11.
45. Kim HS, Ahn JH, Chung HH, et al. Impact of intraoperative rupture of the ovarian capsule on prognosis in patients with early-stage epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:279.
46. Harter P, Gnauert K, Hils R, et al. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Cancer* 2007;17:1238-1244.
47. Winter WE III, Maxwell GL, Tian C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007;25:3621-3627.

48. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, et al. Gynecologic Oncology Group. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2008;26(1):83-9.
49. Vergote I, du Bois A, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree? *Gynecol Oncol* 2013;128-6.
50. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943.
51. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, et al. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD005343.
52. Park HJ, Kim DW, Yim GW, et al. Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:58.e1.
53. Vergote I, Marquette S, Amant F, et al. Port-site metastases after open laparoscopy: a study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:776.
54. 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 Suppl 1:S161.
55. Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern RP, et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14:2968-75.
56. Chan JK, Tian C, Teoh D, et al. Survival after recurrence in early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010;116:307-11.
57. Lazarov N, Lazarov L, Lazarov S. The role of adjuvant chemotherapy as a prognostic factor in patients with early stage of epithelial ovarian cancer (I-II stage). *Akush Ginekol (Sofia)* 2013;52:58-61.
58. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2014. <<http://www.nccn.org/>>
59. Mannell RS, Brady MF, Kohn EC, et al. A randomized phase III trial of carboplatin and paclitaxel x3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2011;122:89-94.
60. Hofstetter G, Concin N, Braicu I, et al. The time interval from surgery to start of chemotherapy significantly impacts prognosis in patients with advanced serous ovarian carcinoma - analysis of patient data in the prospective OVCAD study. *Gynecol Oncol* 2013;131:15.
61. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1020-1026.
62. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2010;28:18.
63. Sticca RP; Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am*, 2003.
64. Suh DH, Kim HS, Chang SJ, Bristow RE. Surgical management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2016;142:357.
65. Chan JK, Tian C, Teoh D, et al. Survival after recurrence in early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010;116:307.
66. Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE, et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;2:CD008765 (6).
67. Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Annals of surgical oncology*. 2006;13(12):1702-10.
68. Tian WJ, Chi DS, Sehouli J, et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. *Annals of surgical oncology* 2012;19(2):597-604.
69. Davis A, Tinker AV, Friedlander M. "Platinum resistant" ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecol Oncol* 2014;133(3):624-31.
70. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;139:10.
71. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:779.
72. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:5165.