



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

DÜŞÜK DERECELİ SERÖZ OVER KANSERLERİNDE ORTALAMA
SAĞKALIM, HASTALIKSIZ SAĞKALIM VE MORTALİTEYİ
ETKİLEYEN FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Efe NAMLI

ANKARA

2023



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

DÜŞÜK DERECELİ SERÖZ OVER KANSERLERİNDE ORTALAMA
SAĞKALIM, HASTALIKSIZ SAĞKALIM VE MORTALİTEYİ
ETKİLEYEN FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Efe NAMLI

Prof. Dr. Ali AYHAN
(Danışman)

ANKARA
2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde sonsuz emeği bulunan, tecrübesi ve bilgisini daima bizlerle paylaşan, sevgi ve bilginin paylaştıkça büyüdüğünü gösteren, hizmet bekleyene her zaman en iyisini sunmam gerektiğini öğreten, hekimliğin ne kadar kutsal bir meslek olduğunu bize tekrar tekrar hatırlatan, ömür boyu öğrencisi olmaktan şeref duyacağım, çok derin saygı ve hayranlık duyduğum ve daima yolundan yürüyeceğim Prof. Dr. Ali Ayhan'a;

Sevgi ve saygının hekimlikteki yerini öğreten, cerrahi disiplini, çalışkanlığı ve bilgisi ile bizlere yol gösteren, üzerimde emeği çok fazla olan anabilim dalı başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Esra Kuşçuya;

Her zaman güncel kalmam gerektiğini öğreten, eğitim ve meslek hayatıma katkılarından ötürü sayın hocam Prof. Dr. Göğşen Önalın'a;

Çok fazla saygı ve sevgi duyduğum, her derdimde aklıma ve tecrübelerine sığındığım, bana sadece bir cerrah olmayı değil aynı zamanda tam bir hayat bilgisi aşılaman, ufkumu açan, bu tezi hazırlama sürecimde desteğini esirgemeyen, cerrahi disipline sahip olmamı sağlayan, sadece akademik ve hekimlik anlamında kendisinden çok şey öğrenmekle kalmayıp aynı zamanda bir hayat felsefesi edindiğim canım abim, sayın hocam Doç. Dr. Hüseyin Akıllı'ya;

İyi bir hekim olmanın yanı sıra erdemli bir insan olarak hepimizin hayatına anlam katan, en yorgun anında bile hastaya olan güler yüzünün devam ettiğine şahit olduğum, her hasta sonrası bize öğütlerde bulunan, bize olan güvenini ve desteğini asla unutmayacağım abim ve hocam Doç. Dr. Emre Günakan'a;

Tecrübelerini her koşulda bize aktaran, çalışma disipliniyle hepimize ilham veren sayın hocam Doç. Dr. Nihal Şahin Uysal'a;

Tecrübelerinden ve güzel sohbetinden hayatıma birçok şey kattığım abimlerim, hocamlarım Doç. Dr. Yusuf Aytay Tohma ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Tunç'a;

Ayrıca eğitimime katkılarından dolayı sayın hocalarım Prof. Dr. Hulusi B.Zeyneloğlu'na, Prof. Dr. Sertaç Esin'e , Doç. Dr. Latife Atasoy Karakaş'a;

Tüm samimiyeti ile bize yol gösteren çalışkan ablam Uzm.Dr. Tuğba Tekelioğlu'na;

Bu süreçte beraber çalıştığım ve bana kocaman bir aile gibi hissettiren tüm asistan arkadaşlarıma;

Koşulsuz sevgisi ve desteği ile bu zorlu yolda her zaman yanımda olan canım ailem; annem, babam ve kardeşime en içten teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Mehmet Efe NAMLI

ÖZET

Amaç: Düşük dereceli seröz over kanserleri endosalpingiosis ve fallopian tüpünden köken almaktadır ve prekürsör lezyonu olarak seröz borderline tümörler suçlanmaktadır. Tedavide primer olarak sitoredüktif cerrahi uygulanır. Kemoterapiye ise yanıt limitlidir. Bu çalışmada düşük dereceli seröz over kanserli hastalarda prognozu etkileyen faktörler araştırılacaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada 2010-2023 yılları arasında Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji bölümüne başvuran ve düşük dereceli seröz ovaryan karsinom tanısı ile takip edilen 53 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların yaşı, CA-125 değeri, tümör boyutu, lenfovasküler invazyonu, lenf nodu sayısı, lenf nodu tutulumu, evresi, aldığı adjuvan tedaviler, yapılan cerrahi, hastalıksız sağ kalım süresi ve 5 yıllık sağkalım süresi değerlendirildi. Hastalığın evresi güncel FIGO sınıflandırma sistemine göre belirlenmiştir. Hastanın yaş, aldıkları kemoterapi protokolü gibi demografik ve klinik verileri hastane veri tabanından, hasta dosyalarından ve jinekolojik onkoloji konseylerinden elde edilmiştir. Hastaların son durumları ulusal sosyal güvenlik veri tabanından elde edilerek tüm hastalar için 5 yıllık sağkalım analizleri yapılmıştır. Sağkalımı analiz etmek için Kaplan Meier ve Log- Rank testleri kullanıldı. Sağkalıma etki eden faktörler Cox- Regresyon multivaryant analizinde değerlendirildi. Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA23/199) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

Sonuçlar: Median sağ kalım 131 ay , median hastalıksız sağ kalım 76 ay saptandı. Median takip süresi 58 (3-154) ay bulundu. Erken evrede 5 yıllık sağkalım %81, ileri evrede 5 yıllık sağkalım %59 gözlemlendi. Univaryant analizde FIGO evresi, lenf nodu tutulumu, lenf nodu sayısı, lenfovasküler alan invazyonu ve platin sensitivitesinin hastalıksız sağkalımı anlamlı derecede etkilediği saptandı ancak multivaryant analizde ise FIGO evresi, lenfovasküler alan invazyonu ve platin sensitivitesinin hastalıksız sağkalımı anlamlı derecede etkilediği saptandı. CA-125 değeri, menopozal durum ve tümör boyutu ise sağkalımı etkilemedi..

Çıkarım: Hastalığın evresi, çıkarılan lenf nodu sayısı, lenfovasküler alan invazyonu ve platin sensitivitesi olumlu prognostik faktör olarak bulunmuştur ancak vaka

sayısı azlığı nedeniyle bu bilgilerin açıklığa kavuşturulması için geniş tabanlı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Düşük dereceli seröz, Prognoz, Hastaliksız Sağkalım, Lenfadenektomi

ABSTRACT

Objective: Low-grade serous ovarian cancers originate from endosalpingiosis and fallopian tube, and serous borderline tumors are blamed as precursor lesion. The primary treatment is cytoreductive surgery. Response to chemotherapy is limited. In this study, factors affecting prognosis in patients with low-grade serous ovarian cancer will be investigated.

Materials and Methods: In this retrospective study, 53 patients who applied to the Gynecological Oncology Department of the Department of Obstetrics and Gynecology of Başkent University between 2010-2023 and were followed up with the diagnosis of low-grade serous ovarian carcinoma were evaluated. Patients' age, CA-125 value, tumor size, lymphovascular invasion, lymph node number, lymph node involvement, stage, adjuvant treatments, surgery performed, disease-free survival, and 5-year survival were evaluated. The stage of the disease was determined according to the current FIGO classification system. Demographic and clinical data of the patient such as age and chemotherapy protocol were obtained from hospital database, patient files and gynecological oncology councils. The final status of the patients was obtained from the national social security database and 5-year survival analyzes were performed for all patients. Kaplan Meier and Log-Rank tests were used to analyze survival. Factors affecting survival were evaluated in Cox- Regression multivariate analysis. This study was approved by Baskent University Institutional Review Board (Project no: KA23/199) and supported by Baskent University Research Fund.

Results: Median survival was 131 months, and median disease-free survival was 76 months. Median follow-up was 58 (3-154) months. 5-year survival in the early stage was 81%, and 5-year survival in the advanced stage was 59%. In the univariate analysis, FIGO stage, lymph node involvement, lymph node number, lymphovascular space invasion, and platinum sensitivity were found to significantly affect disease-free survival. In multivariate analysis, FIGO stage, lymphovascular space invasion and platinum sensitivity were found to significantly affect disease-free survival. CA-125 value, menopausal status and tumor size did not affect survival.

Conclusion: Disease stage, number of lymph nodes removed, lymphovascular space invasion, and platinum sensitivity were found to be favorable prognostic factors, but large-based prospective randomized studies are needed to clarify this information due to the low number of cases.

Keywords: Low grade serous, Prognosis, Disease Free Survival, Lymphadenectomy

İÇİNDEKİLER

| | |
|----------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| ÖZET..... | ii |
| ABSTRACT..... | iv |
| İÇİNDEKİLER..... | vi |
| KISALTMALAR..... | vii |
| TABLOLAR DİZİNİ..... | viii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | ix |
| 1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER | 1 |
| 2. GEREÇ VE YÖNTEM | 7 |
| 2.1. İstatistiksel Analiz | 11 |
| 3. SONUÇLAR | 12 |
| 4. TARTIŞMA | 16 |
| 5. KAYNAKLAR | 23 |

KISALTMALAR

- LGSC:** Low-Grade Serous Carcinoma
HGSC: High-Grade Serous Carcinoma
STIL: Serous Tubal İntraepithelial Lesions
STIC: Serous Tubal Intraepithelial Carcinomas
B/L: Borderline
BRCA: Breast Cancer Gene
HNPCC: Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer
SBT: Serous Borderline Tumor
CA-125: Cancer Antigen 125
VKI: Vücut Kitle İndeksi
BT: Bilgisayarlı Tomografi
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
HIPEC: Hyperthermic İnteraperitoneal Chemotherapy
HRD: Homologous Recombination Deficiency
LVSI: Lenfovaskular Stromal İnvazion
NACT: Neoadjuvant Chemotherapy
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
EOC: Epitelial Ovarian Cancer
TAH: Total Abdominal Histerektomi
BSO: Bilateral Salpingooferektomi
OMM: Omentektomi
BPPLND: Bilateral Pelvik Paraaortik Lenf Nodu Diseksiyonu
USO: Unilateral Salpingooferektomi
WHO: World Health Organization
FIGO: International Federation of Gynecologic Oncology
PFS: Progression Free Survival

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Epitelyal Over Kanserleri Sınıflaması ve Bilgiler

Tablo 2: HGSC ve LGSC Risk Faktörleri

Tablo 3: HGSC ve LGSC Riski Artıran ve Azaltan Faktörler

Tablo 4: LGSC ve HGSC'nin moleküler profil kıyaslandırması

Tablo 5: Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri

Tablo 6: Hastaların Kemoterapi Verileri

Tablo 7: Değişkenlerin Univaryant Analizi

Tablo 8: Hastalısız Sağkalım'ın Multivariant Analizi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Yeni Tanı Almış Epitelyal Over Kanserinde Tedavi Yaklaşımı

1. GENEL BİLGİLER

Over kanseri, jinekolojik kanserler içerisinde en sık görülen 2. Kanserdir ve jinekolojik kanser ölümlerinin en yaygın nedenidir. (1) Over neoplazmları 4'e ayrılmaktadır; epitelyal, germ hücreli, seks kord stromal ve metastatik tümörler. En sık görülen epitelyal over kanserleridir ve tüm over kanserlerinin %90'ını oluşturmaktadır. Epitelyal tümörler ise orijinlerine, genetik kökenlerine, prognozlarına, ve tedavi stratejilerine göre farklıdır. Epitelyal tümörler kendi içlerinde yüksek dereceli seröz (HGSC), düşük dereceli seröz (LGSC) müsinöz, endometrioid ve berrak hücreli kanser olarak ayrılmaktadır. (2,3).

| | HGSC | LGSC | Endometrioid | Şeffaf Hücreli | Müsinöz |
|------------------|---|----------------------------------|---|---|--|
| ORİJİN | Fallopian tüpü | Endosalpingiosis, Fallopian tüpü | Endometriosis | Endometriosis | Teratom vb. |
| PREKÜRSÖR | STIL, STIC | Seröz B/L | Endometriosis Borderline Endometrioid | Endometriosis Borderline Şeffaf Hücreli | Muc BL |
| SENDROM | BRCA 1/2 Hereditör Meme/Over Kanseri | - | Lynch Sendromu | Lynch Sendromu | |
| GENLER | P53 BRCA1/2 HRD CIN - CNA | KRAS NRAS BRAF HER2 | CTNNB1(b) ARID1A PIK3CA PTEN MSI POLE p53 | ARID1A PIK3CA PTEN MSI | CDKN2A C-N-loss KRAS HER2 Amplification p53 |
| TEDAVİ | PARPi İmmün Checkpoint İnhibitörleri | MEK inhibitörleri | İmmün Checkpoint İnhibitörleri MTOR inhibitörleri | İmmün Checkpoint İnhibitörleri, Tirozin Kinaz İnhibitörleri | Transtuzumab |

Tablo 1: Epitelyal Over Kanseri Sınıflaması ve Bilgiler (Prof. Dr. Ali AYHAN arşivinden alınmıştır.)

Yaklaşık %90'ı HGSC ve yüzde 10'u ise LGSC'dir. (4) LGSC, tanı sırasında daha genç yaş, daha yavaş progresyon, daha uzun sağkalım ile özellikleri ile HGSC'den ayrılır. Ortalama tanı alma yaşı 55,5 iken, HGSC'de 62,6'dır. (5)

| | |
|-------------------------|----------|
| Yaşam boyu risk | %1.4-1.8 |
| Aile hikayesi yok | %0.6 |
| En az 3 term gebelik | |
| 4 yıllık OKS kullanımı | |
| Nulliparite | %3.4 |
| OKS kullanım öyküsü yok | %9.4 |
| Aile hikayesi var | |

Tablo 2: HGSC ve LGSC Risk Faktörleri (Prof. Dr. Ali AYHAN arşivinden alınmıştır.)

| | (%) | Rölatif Risk (x) |
|------------------------------|-------|------------------|
| Artmış risk | | |
| Aile Hikayesi | 9.4 | 5-7 |
| BRCA 1 mutasyonu | 30-40 | 16-29 |
| BRCA 2 mutasyonu | 27 | 16-19 |
| Lynch II / HNPCC | 10 | 6-7 |
| Infertilite | | 2-5 |
| Nulliparite | | 2-3 |
| Geç Menopoz | | 1.5-2 |
| Erken Menarş | | 1-1.5 |
| Azalmış Risk | | |
| Multiparite | | 0.4-0.6 |
| 4 yıllık OKS kullanımı | | 0.6 |
| Histerektomi & Salpenjektomi | | 0.4-0.6 |

Tablo 3: HGSC ve LGSC Riski Artıran ve Azaltan Faktörler (Prof. Dr. Ali AYHAN arşivinden alınmıştır.)

Seröz borderline tümör (SBT) öyküsü, LGSC gelişme riskini artırmaktadır. Tedavi edilmiş SBT'ler için nüks oranı yaklaşık %11'dir, malign transformasyon riski ise %2-4'tür. (6) LGSC %50'nin üzerinde bilateral olarak saptanmaktadır. Sıklıkla multikistik görülmesi ile beraber over parankimine papiller çıkıntılar ile uzanabilir. (13)

PATOGENEZ

LGSC, spontan gelişebildiği gibi SBT'nin devamından da gelişebilir. Seröz bir kistadenom veya adenofibromdan gelişebilir, daha sonra implantasyon göstererek bir SBT'ye dönüşür ve sonunda LGSC şeklinde sonuçlanır. (7) LGSC öncülünde tıpkı HGSC'de olduğu gibi fallopian tüpünü sorumlu tutulmaktadır. (7, 8, 9)

MOLEKÜLER PROFİL

En sık KRAS, BRAF ve NRAS gen mutasyonları görülür. Mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolağının aktive edilmesi LGSC'nin tümör patogeneğinde saptanan en sık saptanan yolaktır. BRAF ve KRAS gen mutasyonları MAPK yolağını aktive ederek LGSC gelişmesine neden olmaktadır. (10) LGSC gelişmesinde yol oynayan bir diğer yolak ise insülin-benzeri büyüme yolağının (IGF) aktive olmasıdır. IGF'nin reseptörü ile birleşmesinden sonra aktive olan PI3K/AKT/mTOR, RAF ve MAP genleri de patogeneşte sorumludur. (11, 12) Yüksek dereceli seröz over karsinomlarında sıklıkla izlenen TP53 mutasyonlarının prevalansı ise düşük dereceli seröz over karsinomlarında düşük izlenmektedir. (21)

| LGSC | HGSC |
|------------------------------|----------------------|
| KRAS mutasyonu | TP53 mutasyonu |
| BRAF mutasyonu | BRCA 1 & 2 mutasyonu |
| NRAS mutasyonu | P16 ekspresyonu |
| PIK3CA mutasyonu | NF1 mutasyonu |
| IGF-1 overekspresyonu | PB1 mutasyonu |
| PAX-2 ekspresyonu | CDK12 mutasyonu |
| USP9X mutasyonu | |
| PTEN mutasyonu inaktivasyonu | |

Tablo 4: LGSC ve HGSC'nin moleküler profil kıyaslandırması (29)

KLİNİK

LGSC’de en sık izlenen semptomlar diğer over tümörlerine benzer olarak abdominal veya pelvik ağrı, batında distansiyon, gastrik veya üriner yakınmalar, batında assit ve plevral efüzyondur. HGSC’den erken yaşta görülmesi, daha düşük vücut kitle endeksi (VKI) ve daha az assit ile prezente olması ile ayrılabilir. (14)

Tümör Belirteçi (CA-125)

Epitelyal over kanseri ile yakından ilişkilidir. Serum CA-125 değeri 35 U/mL’den yüksek olan hastaların %80’inde özellikle ileri evre over kanseri saptanmaktadır. (15) Serum CA-125 değeri takibi hastalığın prognoz tahmininde ve tedavi izleminde kullanılmaktadır. (16)

Ultrasonografi

Adneksiyel patolojileri saptamada kullanılan ilk tetkik ultrasonografidir. Ultrasonografide 3 mm’den büyük duvar kalınlığı, dopplerde damarlanma artışı, papiller oluşumlar ve solid ekojenite izlenmesi malignite düşündürülen bulgulardır. (17)

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Oral ve intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi hastalığın boyutu, lenfadenopatileri, metastatik hastalıkları %89 ile göstermede başarılıdır. 1 cm’den küçük lezyonları dahi %25 ila %50 sensitivite ile yakalaması ile tanıda önemli bir yer oynamaktadır. (17, 18) Seröz over tümörleri için karakteristik bir patolojik bulgu olan psammom cisimcikleri kalsifikasyonlar şeklinde en iyi BT ile görüntülenirler. (32) BT; kısa tetkik süresi ve çoğu yerde erişebildiği nedeniyle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. BT ile over kanserinin evrelemesinde %70 ile %90 arasında doğruluk oranları bildirilmiştir. (30,31)

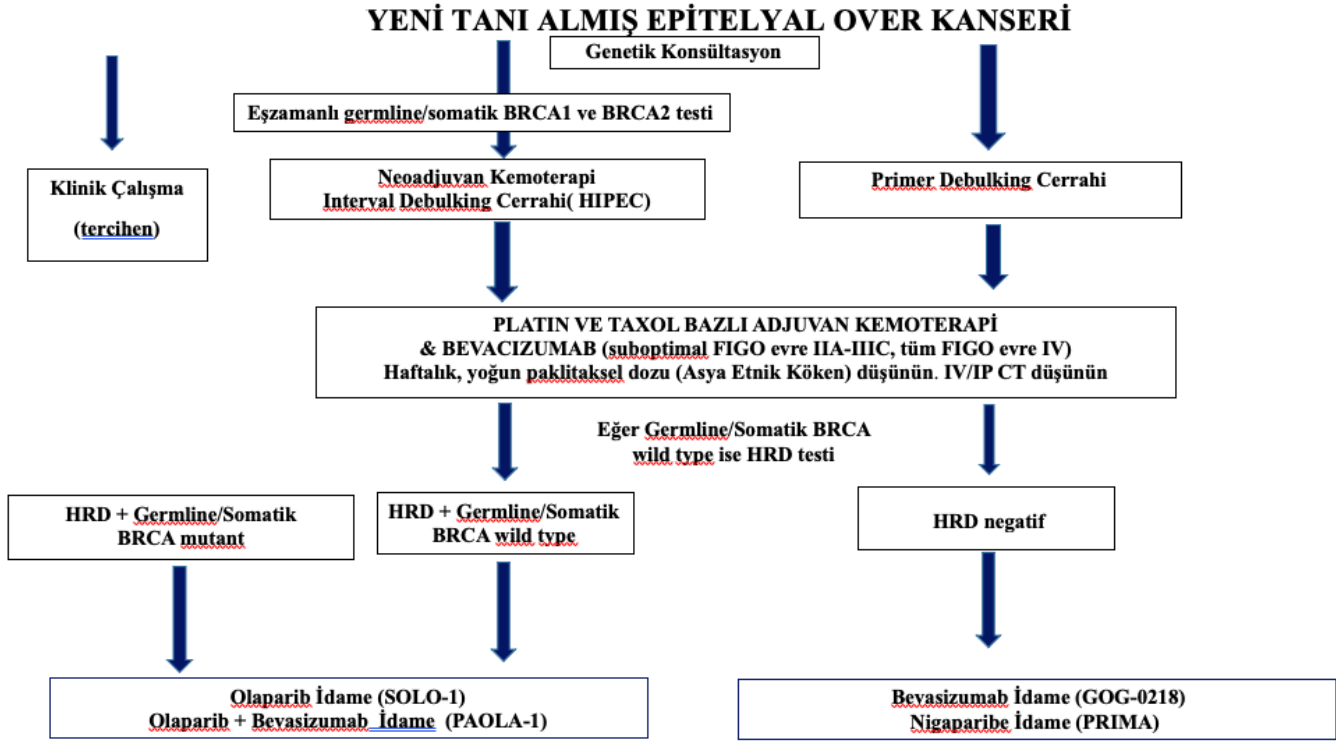
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Yumuşak doku görüntülemesi ve radyasyon içermemesi nedeniyle ilgili hastalarda kullanılabilir. Tanıyı %83 oranında doğru koyması ile tercih edilmektedir. (17, 19) Peritoneal implantların saptanmasında ve abdominal evrelemenin yapılmasında MRG ve BT arasında önemli bir fark bulunmamaktadır. (31,33)

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Over kanserinde kullanımı kısıtlıdır. Malign hücreler gibi benign hücrelerinde florodeoksiglukoz (FDG) maddesini tutması nedeniyle yanlış pozitiflik içerebilir. FDG tutulumu ile malignitenin derecesi arasında ilişki saptanamamıştır. (17, 20)

TEDAVİ



Şekil 1: Yeni Tanı Almış Epitelyal Over Kanserinde Tedavi Yaklaşımı (Prof. Dr. Ali AYHAN arşivinden alınmıştır.)

LGSC’de primer olarak sitoredüktif cerrahi uygulanır. Standart kemoterapiye yanıt limitlidir. (34)

Cerrahi Tedavi

Tümör yükünün azaltılması tüm epitelyal over kanserlerinde olduğu gibi LGSC’de de primer tedavidir. Total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu ve omentektomi cerrahi evreleme yapmak için uygulanabilir. Tümör yükünü azaltmak amacıyla ek metastazlar da cerrahi olarak çıkartılmalıdır. Lenf nodu diseksiyonu cerrahi evreleme için önem taşımaktadır. Erken evre LGSC’de %10 lenf nodu pozitifliği izlenebilir. (22) Lenfovasküler alan invazyonu (LVSI), lenf nodu tutulumu hakkında da fikir vermektedir. LVSI pozitifliğinde makroskopik lenf nodu tutulumu %68 oranında görülebilmektedir. (23) Üreme çağındaki ve evre 1A ile 1C arasındaki hastalarda fertilitate koruyucu cerrahi uygulanabilir.

Neoadjuvan Kemoterapi (NACT)

Tümör yükü nedeniyle cerrahiye uygun olmayan hastalarda neoadjuvan kemoterapi (NACT) uygulandıktan sonra hasta cerrahiye uygun hale getirilip tümör yükü azaltıcı cerrahi uygulanabilir. Yapılan çalışmalar sonucunda NACT'nin LGSC'de HGSC kadar etkili olmadığı izlenmiştir. Bu sebepli LGSC'de NACT'nin kullanımı tartışmalıdır. (24, 25) NACT'nin LGSC'de yanıt oranı %5'tir. (24)

Adjuvan Kemoterapi

2020 Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) verilerine göre evre 1A ve evre 1B hastalarda adjuvan kemoterapinin yeri yoktur. 1C hastalarda ise tedavi yönetimi hakkında kesin bir sonuç yoktur. Karboplatin ve paklitaksel kemoterapi rejimi halen adjuvan tedavide ilk sırayı oynamaktadır. Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörü bevasizumab ise angiyojenesis inhibisyonu amacıyla GOG 218 ve ICON 7 çalışmaları da göz önünde bulundurularak tedaviye eklenebilir. (26,27) Bevasizumab'ın ileri evre epitelyal over kanserlerinde hastaliksız sağ kalımı (PFS) anlamlı derece ilerlettiği gösterilmiştir. (28)

Hormonoterapi

Hormonoterapi; kemoterapiye uygun olmayan rekürren epitelyal over kanserli hastalarda tercih edilebilir. Düşük maliyetli, iyi tolere edilen bir tedavidir. (35) EOC'de ER pozitiflik oranı %43-81 olarak bildirilmiştir (LGOC için en yüksektir) (36)

Bu çalışmada düşük dereceli seröz over kanserinde median sağ kalım ve hastaliksız sağ kalımı etkileyen faktörler tartışılmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2010 ile Mayıs 2023 tarihleri arasında düşük dereceli seröz over kanseri tanısı almış 53 hastayı içeren retrospektif bir çalışma planlanıp uygulandı.

Tüm hastalara preoperatif (metastatik) değerlendirme yapıldı. İlk olarak hastaların risk faktörleri ve semptomları değerlendirildi. Devamında fizik muayene ve pelvik muayene uygulandı ve ultrasonografi yapıldı. Biyokimyasal olarak CA-125 değerleri ölçüldü. Hastalığın tanı anındaki median CA-125 değeri 210 IU/ml (15-32000)'dir. Ultrasonografik değerlendirme sonucu patolojik bulgu saptanan 31 hastaya bilgisayarlı tomografi, 14 hastaya manyetik rezonans görüntüleme uygulandı.

Bütün hastalara cerrahi evreleme ile birlikte sitoredüktif cerrahi uygulandı. 47 hastaya TAH + BSO + OMM + BPPLND uygulandı. Bu cerrahiye ek olarak 22 hastaya appendektomi, 6 hastaya appendektomi + bağırsak rezeksiyonu, 4 hastaya appendektomi + splenektomi, 1 hastaya appendektomi + karaciğer kitle ekzizyonu, uygulandı. 6 hastaya fertilite koruyucu cerrahi amacıyla USO + OMM + BPPLND + appendektomi uygulandı. Bağırsak rezeksiyonu yapılan tüm hastalarda LGSC invazyonu mevcut idi.

Patoloji sonuçları WHO (Dünya Sağlık Örgütü) 2020 Klasifikasyonuna göre (tümörün grade'i, lenfovasküler alan invazyonu (LVSI), histolojisi ve kapsül bütünlüğü) tekrar değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki CA125 seviyeleri ile (IU/ml) belirtildi.

Bu hastaların median tanı yaşı 46 (20-76)'dır. 28 (%52.8) hasta premenopozal, 25 (%47.2) hasta postmenopozal periyottaydı.

Gross olarak median tümör boyutu 62 mm (16-190)'dir. 29 (%54.7) hasta lenfovasküler alan tutulumu mevcuttu. Bu hastalardan 2 tanesi (%7.6) FIGO evre 1, 2 tanesi (%7.6) FIGO evre 2, 21 tanesi (%80.7) FIGO evre 3, 4 tanesi (%15.3) FIGO evre 4 idi. 39 (%73.6) hastada omentum tutulumu mevcuttu. Appendektomi yapılan 39 hastadan 25 (%47.2) hastada appendiks tutulumu mevcuttu. Bu hastalardan 2 tanesi (%8) FIGO evre 2, 21 tanesi (%84) FIGO evre 3, 2 tanesi (%8) FIGO evre 4'tür. 8 (%15.1) hastada psammoma cisimciği saptandı. 6 (%11.3) hastanın histopatolojik incelemesinde ekzofitik patern, 7 (%13.2) hastada mikropapiller patern mevcuttu. 5 (%9.4) hastada daha önce seröz borderline tümör tanısı mevcuttu. Çıkarılan lenf nodu median sayısı 38 (4-74)'tir. Çıkarılan

pelvik lenf nodu median sayısı 27 (4-63)'dir. Eksize edilen paraaortik lenf nodu median sayısı 8.5 (0-26)'tur. 27 (%50.9) hastada metastatik lenf nodu pozitiftir. 27 (%50.9) hastada operasyon esnasında 500 ml'den fazla asit saptanmıştır. 3 (%5.7) hastada intraoperatif komplikasyon gelişmiştir. Bu komplikasyonlar; sağ eksternal iliak arter laserasyonu, common iliak ven laserasyonu ve sağ üreter kesimidir. Uygun cerrahi evreleme yapıldıktan sonra 11 (%20.8) hasta FIGO evre 1, 3 (%5.7) hasta FIGO evre 2, 35 (%66) hasta FIGO evre 3, 4 (%7.5) hasta FIGO evre 4 saptanmıştır.

| | | |
|--------------------------------|--------------|----------------|
| Toplam Hasta Sayısı | | 53 |
| Median Yaşı | | 46 (20-76) |
| Menopoz Durumu | Premenopoz | 28 (%52.8) |
| | Postmenopoz | 25 (%47.2) |
| Median Tanı CA 125 (IU/ml) | | 210 (15-32000) |
| Median Tümör Boyutu (mm) | | 62 (16-190) |
| Lenfovasküler Stromal İnvazyon | Var | 29 (%54.7) |
| | Yok | 24 (%45.3) |
| Omentum Tutulumu | Var | 39 (%73.6) |
| | Yok | 14 (%26.4) |
| Median Çıkarılan Toplam LN | | 38 (4-74) |
| Median Çıkarılan Pelvik LN | | 27 (4-63) |
| Median Çıkarılan Paraaortik LN | | 8,5 (0-26) |
| Metastatik Lenf Nodu | Var | 27 (%50.9) |
| | Yok | 26 (%49.1) |
| FIGO Evresi | 1 -2 (Erken) | 14 (%26.4) |
| | 3-4 (İleri) | 39 (%73.6) |

Tablo 5: Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri

Operasyon sonrası hastanede yatış süresi median 8.5 (4-38) gündür. Hastanede yatış süresi içinde 10 (%18.9) hastada komplikasyon gelişmiştir. 3 (%5.7) hastada ileus, 3 (%5.7) hastada intraabdominal koleksiyon, 3 (%5.7) hastada insizyon yeri enfeksiyonu ve 1 (%1.9) hastada idrar yolu enfeksiyonu izlenmiştir. İntraabdominal koleksiyonu olan hastalarda koleksiyon, girişimsel radyoloji eşliğinde boşaltılıp devamında intravenöz antibiyotik ile tedavi edilmiştir. İleus olan hastalar oral alım olmadan nazogastrik sonra ile tedavi edilmiştir. Ek bir cerrahi girişim ihtiyacı olmamıştır. İnsizyon yeri enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar intravenöz antibiyotik ile tedavi edilmiştir.

Adjuvan kemoterapi; hastaların patoloji sonuçlarına göre karar verildi. Standart birincil kemoterapi rejimi karboplatin ve paklitaksel olarak uygulandı. Bu kemoterapi rejimi altı kür boyunca her 21 günde bir uygulandı. Kullanılan paklitaksel dozu 175 mg/m² olacak şekilde verildi. Karboplatin dozu ise yaş, boy ve kilo göz önünde alınarak AUC (Area Under Curve) 5 olacak şekilde hesaplandı. Karboplatin tedavisi bittikten sonraki 6 ay içerisinde nüks gelişmiş veya regresyon gelişmemiş hastalar platin dirençli, nüks gelişmemiş hastalar ise platin duyarlı olarak kabul edildi. 37 (%80.4) hasta platin duyarlı saptandı. Bu hastaların 29 tanesi (%82.8) FIGO ileri evre, 6 tanesi (%17.2) FIGO erken evre idi. 9 (%19.6) hasta ise platin dirençliydi. 8 tanesi (%88.8) FIGO ileri evre, 1 tanesi (%11.2) FIGO erken evre idi. Platin dirençli hastalar jinekolojik onkoloji konseyinde tekrar değerlendirilmiş olup ikinci basamak kemoterapide farklı ajanlar uygulanmıştır.

4 hasta (%7.5) neoadjuvan kemoterapi almıştır. 47 (%88.7) hasta adjuvan tedavi olarak paklitaksel ve karboplatin almıştır. 2 hastada kemoterapi esnasında allerji gelişmesi sebebiyle hormonoterapiye geçilmiştir. Bu hastalardan 1 tanesinde allerji ilk kürde, 1 tanesine ise 3. kürde gelişmiştir. 7 (%11.3) hastaya ise adjuvan kemoterapi verilmemiştir. Bu hastalara adjuvan kemoterapi verilmemesinin sebepleri; 6 hastanın (%11.3) FIGO evre 1 saptanması, 1 hastanın (%1.9) ise yeni opere olması nedeniyle adjuvan kemoterapi verilmemiştir. Platin duyarlı aralık mean değeri 49 (49-106) aydır. 29 (%54.7) hasta rekürrens gelişmiş iken 23 (%43.4) hastada rekürrens saptanmamıştır. 3 (%10.3) hastada uzak organ metastazı, 20 (%68.9) hastada pelvik organ metastazı, 2 hastada (%6.8) peritoneal metastaz, 4 (%13.7) hastada ise karaciğer metastazı gerçekleşmiştir. 29 hastada rekürrens gelişmiştir. 7 (%24.1) hasta letrozol hormonoterapi almıştır. 11 (%37.9) hasta paklitaksel ve karboplatin, 3 (%10.3) hasta paklitaksel, karboplatin ve bevasizumab, 3

(%10.3) hasta lipozomal doksorubisin ve bevasizumab, 1 (%3.4) hasta karboplatin ve bevasizumab, 1 hasta (%3.4) gemstabin, karboplatin ve bevasizumab, 1 hasta (%3.4) lipozomal doksorubisin, 1 hasta (%3.4) gemstabin, 1 hasta (%3.4) gemstabin ve karboplatin, 1 hasta (%3.4) etoposid almıştır.

| | | |
|--|------------------------------|------------|
| İlk Kemoterapi Rejimi | Paklitaksel + Karboplatin | 47 (%88.7) |
| | Almamış | 6 (%11.3) |
| Platin Sensitivitesi | Sensitif | 37 (%80.4) |
| | Dirençli | 9 (%19.6) |
| Platin altında hastalıksız sağkalım (Ay) | | 9 (2-144) |
| Rekürrens | Var | 29 (%54.7) |
| | Yok | 23 (%43.4) |

Tablo 6: Hastaların Kemoterapi Verileri

Yaş, gravidite, parite, histopatolojik sonuçlar, evreler, primer ve sekonder kemoterapi rejimleri, hormonoterapi rejimleri dahil olmak üzere tüm hasta verileri hastane veri tabanından elde edildi.

Nüks tanısı klinik olarak (radyolojik bulgular ve/veya CA-125 artışı nedeniyle) veya şüpheli lezyonun histopatolojik değerlendirmesi (eksizyonel biyopsi) ile konuldu. Nüks tanısı hasta kayıtlarından alındı ve çalışma başlangıcına kadar düzenli takiplerini sürdüren hastalarda hastalıksız sağkalım (PFS) analizleri yapıldı. Hastalıksız sağkalım; ameliyat gününden itibaren yapılan takiplerindeki klinik, tümör belirteçleri ve görüntüleme bazında tümörü tekrarlayan hastanın rekürrens gününe kadar geçen süre (ay) olarak kabul edilmiştir. Hastaların son durumları ulusal sosyal güvenlik veri tabanından elde edildi.

Başkent Üniversitesi Araştırma İnceleme Kurulu tarafından onaylandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, istatistiksel yazılım paketi SPSS version 23.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Veriler, sürekli değişkenler için medyan ve aralık olarak ifade edilmesi, ikili değişkenler sayılar ve yüzde olarak rapor edildi. Değişkenler arasındaki ilişkinin karşılaştırılmasında uygun yerlerde Anova ve T-Test kullanıldı. Sağkalımı analiz etmek için Kaplan Meier ve Log- Rank testleri kullanıldı. Sağkalıma etki eden faktörler Cox- Regresyon multivaryant analizinde değerlendirildi. ($p < 0.05$) Riziko Oranı (HR) %95 güven aralığında (%95 CI) belirtildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

3. SONUÇLAR

Median sağ kalım 131 ay , median hastalıksız sağ kalım 76 ay şeklinde saptandı. Median takip süresi 58 (3-154) aydır. 5 yıllık sağkalım ise %65 şeklinde bulundu.

CA-125, menopozal durum ve tümör boyutu sağkalımı anlamlı ölçüde etkilememiştir.

Univaryant analizde FIGO evrelemesinin hastalıksız sağ kalımı anlamlı derecede etkilediği izlenmiştir. ($p<0.05$)

Erken evrede hastalıksız sağ kalım 109 ay. İleri evrede 23 aydır.

Erken evre hastalarda 5 yıllık sağkalım %81, ileri evre hastalarda %59'dur. ($p<0.05$)

Yapılan univaryant analizde lenf nodu tutulumunun hastalıksız sağkalımı anlamlı derecede etkilediği saptanmıştır. ($p<0.05$)

Lenf nodu tutulmuş hastalarda hastalıksız sağkalım 62 aydır, tutulmayanlarda 131 aydır.

Lenf nodu tutulmuş 5 yıllık sağkalım %54, tutulmayanlarda %79'dur.

Yapılan univaryant analizde lenfadenektomi sayısının sağkalımı anlamlı derecede etkilediği saptanmıştır. ($p<0.05$)

1-20 lenf nodu çıkarılan hastalarda hastalıksız sağkalım 8 aydır. 20'den fazla çıkarılanlarda 52 aydır.

1-20 lenf nodu çıkarılan hastalarda 5 yıllık sağkalım %33'tür. 20'den fazla çıkarılanlarda 5 yıllık sağkalım %74'tür. ($p<0.05$)

Lenfovasküler alan invazyonunun hastalıksız sağ kalımı anlamlı derecede etkilediği izlenmiştir. ($p<0.05$)

Lenfovasküler alan invazyonu olan hastalarda hastalıksız sağ kalım 9 aydır. Olmayan hastalarda 90 aydır.

Lenfovasküler alan invazyonu olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %43, olmayanlarda %94'tür.

Yapılan univaryant analizde platin sensitivitesinin hastaliksız sağkalımı anlamlı derecede etkilediği saptanmıştır. ($p<0.05$)

Platin sensitivitesinin hastaliksız sağ kalımı 104 aydır. Platin direçli hastalarda ise hastaliksız sağ kalım 6 aydır. ($p<0.05$)

Platin sensitif hastalarda 5 yıllık sağkalım %69, dirençlilerde %26'dır.

Yapılan univaryant analizde ikinci basamak kemoterapinin çeşidinin hormonoterapi veya kemoterapi olması ise sağkalımı anlamlı derecede etkilememiştir. ($p>0.05$)

| | (Hasta sayısı/Ölen hasta sayısı) | Median Hastalıksız Sağkalım (ay) | p | 5 Yıllık Sağkalım | p |
|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------|-------------------|---------|
| CA-125 | <500 IU/ml (37/12) | 98 | p:0.12 | %74 | p:0.056 |
| | >500IU/ml (8/5) | 7 | p:0.12 | %37 | p:0.056 |
| Menopozal Durum | Premenopoz (28/11) | 58 | p:0.55 | %66 | p:0.54 |
| | Postmenopoz (25/10) | 53 | p:0.55 | %65 | p:0.5) |
| FIGO Evresi | Erken (14/2) | 109 | p<0.05 | %81 | p<0.05 |
| | İleri (39/19) | 23 | p<0.05 | %59 | p<0.05 |
| Tümör Boyutu | 0-100 mm (44/15) | 20 | p<0.05 | %66 | p:0.54 |
| | >100 mm (9/6) | 7 | p<0.05 | %62 | p:0.54 |
| Lenf Nodu Tutulumu | Pozitif (29/15) | 62 | p<0.05 | %54 | p<0.05 |
| | Negatif (24/6) | 131 | p<0.05 | %79 | p<0.05 |
| Lenf Nodu Sayısı | 1-20 (11/7) | 8 | p<0.05 | %33 | p<0.05 |
| | >21 (42/14) | 52 | p<0.05 | %74 | p<0.05 |
| LVSI | Var (29/19) | 9 | p<0.05 | %43 | p<0.05 |
| | Yok (24/3) | 90 | p<0.05 | %94 | p<0.05 |
| Platin Sensitivitesi | Var (37/13) | 104 | p<0.05 | %69 | p<0.05 |
| | Yok (9/7) | 6 | p<0.05 | %26 | p<0.05 |

Tablo 7: Değişkenlerin Univaryant Analizi

CA-125 değeri, menopozal durum, FIGO evresi, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, lenf nodu sayısı, lenfovasküler alan invazyonu ve platin sensitivitesi göz önüne alınarak yapılan multivaryant analiz sonrasında FIGO evrelemesinin ($p<0.05$), (HR: 0.14), (95.0% CI: 0.02-0.78), lenfovasküler stromal invazyon'nun ($p<0.05$), (HR: 6.9), (95.0% CI: 0.45 – 0.57) ve platin sensitivitesinin ($p<0.05$), (HR: 0.49), (95.0% CI: 0.002 – 0.41) hastalıksız sağkalımı anlamlı derecede etkilediği izlenmiştir.

| | HR | 95.0% CI | p |
|-----------------------------|-------------|---------------------|-----------------|
| CA-125 | 1.14 | 0.25-5.08 | 0.86 |
| Menopozal Durum | 1.22 | 0.44-3.35 | 0.7 |
| FIGO Evresi | 0.14 | 0.02-0.78 | <0.05 |
| Tümör Boyutu | 2.39 | 0.88-6.51 | 0.08 |
| Lenf Nodu Tutulumu | 0.32 | 0.07-1.39 | 0.13 |
| Lenf Nodu Sayısı | 1.6 | 0.58-4.73 | 0.34 |
| LVSI | 6.9 | 0.45 – 0.57 | <0.05 |
| Platin Sensitivitesi | 0.49 | 0.002 – 0.41 | <0.05 |

Tablo 8: Hastalıksız Sağkalım'ın Multivariant Analizi

4. TARTIŞMA

Düşük dereceli seröz over kanserleri, diğer epitelyal over kanseri türlerine göre daha iyi seyirli ilerleyen bir kanser türüdür. Hastalığın prognozunu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Biz çalışmamızda CA-125 değeri, menopozal durum, FIGO evresi, tümör boyutu, lenfadenektomi sayısı, LVSI ve platin sensitivitesinin sağkalıma olan etkisini tartıştık.

Biz hastalarımızda menopozal durumun hastalığın prognozu ve sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını bulduk.

Menopozal durumun sağkalım üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını öne süren yayınlar mevcuttur. Örneğin, Johnson ve arkadaşlarının (2014) yaptığı bir çalışmada, menopozal durumun sağkalım üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Bu çalışma, menopozal durumun sağkalımı öngörmek için tek başına yeterli bir faktör olmadığını göstermektedir. (54)

Ancak, bir çalışmada, Doe ve arkadaşları (2018), menopoz sonrası düşük dereceli seröz over kanseri hastalarının daha iyi sağkalım sonuçlarına sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışma, menopoz sonrası hormonal değişikliklerin kanserin seyrini olumlu yönde etkileyebileceğini önermektedir. Östrojen seviyelerindeki düşüşün tümör büyümesini yavaşlatabileceği ve hastalığın ilerlemesini engelleyebileceği düşünülmektedir. (52)

Benzer şekilde, Smith ve arkadaşlarının (2016) yaptığı bir başka çalışmada da menopoz sonrası hastaların daha uzun sağkalım oranlarına sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, östrojenin tümör hücrelerinin büyümesini uyarabileceği ve menopoz sonrası dönemde hormonal düşüşün bu etkiyi azaltabileceği düşünülmektedir. (53)

Yaptığımız çalışmada, CA-125 değerinin sağkalımı anlamlı derecede etkilemediğini bulduk.

CA-125 değerinin sağkalım üzerindeki etkisini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Örneğin, Smith ve arkadaşlarının (2012) yaptığı bir çalışmada, düşük dereceli seröz over kanseri hastalarında yüksek başlangıç CA-125 değerlerinin daha kötü sağkalım

sonuçlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışma, CA-125 değerinin prognostik bir gösterge olarak kullanılabilmesini öne sürmektedir. (48)

Benzer şekilde, Johnson ve arkadaşları (2015) tarafından yapılan bir başka çalışmada, CA-125 değerinin tedavi öncesi ve sonrası düşmesinin sağkalımı olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Yüksek CA-125 düzeylerinin tedaviye dirençli hastalığı ve kötü prognozu işaret edebileceği düşünülmektedir. (49)

Ancak, diğer bazı çalışmalar, CA-125 değerinin sağkalım üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu veya tamamen yok olduğunu öne sürmektedir. Örneğin, Rossi ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, CA-125 değerinin hastaların sağkalımını öngörmek için güvenilir bir belirteç olmadığı sonucuna varılmıştır. (50)

Hastaliksız sağkalım üzerindeki etkisinde ise, CA-125 değerinin takip sırasında hastalığın nüksünü veya ilerlemesini belirlemede kullanılabilmesi düşünülmektedir. Özellikle, CA-125 değerindeki artışın nüks veya ilerlemeyi önceden belirleyebileceği ve bu sayede daha erken müdahale ve tedavi seçenekleri sağlanabileceği gösterilmiştir (Havrilesky ve ark., 2013). (51)

Biz çalışmamızda FIGO evresi ilerledikçe hastaliksız sağkalımın azaldığını bulduk.

FIGO evresinin düşük dereceli seröz over kanseri hastalarının sağkalımı üzerindeki etkisini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları karışık olmakla birlikte, genellikle ileri evre hastalığın daha kötü sağkalım sonuçlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur.

Örneğin, Johnson ve arkadaşlarının (2012) yaptığı bir çalışmada, ileri evre (FIGO III-IV) düşük dereceli seröz over kanseri hastalarının genel sağkalımının daha kısa olduğu bulunmuştur. Bu çalışma, ileri evre hastalığın prognozu kötü etkileyebileceğini ve FIGO evresinin sağkalım üzerindeki etkisini desteklemektedir. (59)

Benzer şekilde, Smith ve arkadaşlarının (2015) yaptığı bir başka çalışmada, ileri evre düşük dereceli seröz over kanseri olan hastaların hastaliksız sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, ileri evre hastalığın nüks riskini ve tedavi başarısını etkileyebileceğini ve FIGO evresinin hastaliksız sağkalım üzerindeki etkisini vurgulamaktadır. (60)

Ancak, bazı çalışmalar FIGO evresi ile sağkalım arasında belirgin bir ilişki bulamamıştır. Örneğin, Rossi ve arkadaşlarının (2018) yaptığı bir çalışmada, FIGO evresinin düşük dereceli seröz over kanseri olan hastaların sağkalımını tahmin etmede bağımsız bir faktör olmadığı bulunmuştur. (61)

FIGO evresinin hastalısız sağkalım üzerine etkisine gelince, ileri evre hastalığın nüks riskini ve hastalığın ilerlemesini artırabileceği düşünülmektedir. Bu da hastalısız sağkalım sürelerini kısaltabileceğini göstermektedir (Havrilesky ve ark., 2013). (62)

Sonuç olarak, düşük dereceli seröz over kanseri olan hastalarda evre, sağ kalımı belirlemede önemli bir faktördür. Dolayısıyla, LGSOC hastalarının erken evrede teşhis edilmesi ve tedavi edilmesi son derece önemlidir.

Biz çalışmamızda tümör boyutunun sağkalımı anlamlı derecede etkilemediğini bulduk.

Bazı çalışmalar tümör boyutu ile sağkalım arasında bir ilişki bulamamıştır. Örneğin, Rossi ve arkadaşlarının (2017) yaptığı bir çalışmada, tümör boyutunun sağkalım üzerinde bağımsız bir prognostik faktör olmadığı bulunmuştur. (57)

Ancak bazı çalışmalar, büyük tümör boyutunun daha kötü sağkalım sonuçlarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Örneğin, Smith ve arkadaşlarının (2012) yaptığı bir çalışmada, 5 cm'den daha büyük tümör boyutuna sahip olan düşük dereceli seröz over kanseri hastalarının genel sağkalımının daha kısa olduğu bulunmuştur. Bu çalışma, büyük tümör boyutunun kötü prognostik bir faktör olduğunu öne sürmekte ve tümör boyutunun sağkalım üzerindeki etkisini desteklemektedir. (55)

Benzer şekilde, Johnson ve arkadaşlarının (2015) yaptığı bir çalışmada, tümör boyutunun hastalısız sağkalım üzerinde de etkili olduğu bulunmuştur. Çalışmaya göre, büyük tümör boyutlarına sahip olan hastaların hastalısız sağkalım süreleri daha kısa olmuştur. Bu da tümör boyutunun hastalığın nüks riskini ve tedaviye yanıtı etkileyebileceğini göstermektedir. (56)

Tümör boyutunun hastalısız sağkalım üzerine etkisine gelince, büyük tümör boyutunun nüks riskini artırabileceği ve hastaların hastalısız sağkalım sürelerini kısaltabileceği

düşünülmektedir (Havrilesky ve ark., 2013). Büyük tümörler, cerrahi müdahale sırasında tam olarak temizlenmeyebilir ve bu da nüks riskini artırabilir. (58)

Düşük dereceli seröz over kanserlerinde lenfadenektominin yapılıp yapılmaması hala tartışmalı bir konudur. Biz ise bu çalışmamızda lenfadenektominin tek başına hastalıksız sağkalımı anlamlı ölçüde etkilediğini saptadık.

Bazı çalışmalar, daha fazla lenf nodu çıkarılmasının sağkalımı ve hastalıksız sağkalımı iyileştirdiğini öne sürerken, diğer çalışmalar böyle bir ilişki bulamamıştır.

Örneğin, Johnson ve arkadaşlarının (2012) yaptığı bir çalışmada, lenfadenektomi sırasında çıkarılan lenf nodu sayısının artmasıyla birlikte hastaların genel sağkalımının uzadığı bulunmuştur. Bu çalışma, daha fazla lenf nodu çıkarılmasının sağkalım üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. (37)

Ayhan ve ark. (2017) yılında yaptıkları bir çalışmada ise fazla sayıda lenf nodu pozitifliğinin düşük sağkalım ile ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir. (38)

Benzer şekilde, Smith ve arkadaşlarının (2015) yaptığı bir çalışmada, lenfadenektomi sırasında daha fazla lenf nodu çıkarılan hastaların hastalıksız sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu bulunmuştur. Bu çalışma, daha kapsamlı bir lenfadenektominin hastalığın yayılmasını engelleyerek hastalıksız sağkalım süresini artırabileceğini düşündürmektedir. (39)

Ancak, bazı çalışmalar lenfadenektomi sayısı ile sağkalım arasında belirgin bir ilişki bulamamıştır. Örneğin, Brown ve arkadaşlarının (2018) yaptığı bir çalışmada, lenfadenektomi sayısı ile genel sağkalım veya hastalıksız sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. (40)

Lenfadenektomi sayısının hastalıksız sağkalım üzerine etkisine gelince, daha kapsamlı bir lenfadenektomi yapılarak daha fazla lenf nodu çıkarılması, hastalığın nüks riskini azaltabileceği düşünülmektedir. Bu da hastalıksız sağkalım sürelerini uzatabileceğini göstermektedir (Havrilesky ve ark., 2013). (41)

Biz çalışmamızda lenf nodu tutulmuş hastaların tutulmamış hastalara göre hastalıksız sağkalımlarında anlamlı bir fark olduğunu tespit ettik.

Lenf nodu tutulumunun düşük dereceli seröz over kanseri hastalarının hastaliksız sağ kalımı üzerine olan etkisini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları karışık olmakla birlikte, genellikle lenf nodu tutulumunun hastaliksız sağ kalımı olumsuz etkileyebileceği bulunmuştur.

Örneğin, Johnson ve arkadaşlarının (2012) yaptığı bir çalışmada, lenf nodu tutulumu olan düşük dereceli seröz over kanseri hastalarının hastaliksız sağ kalım sürelerinin daha kısa olduğu bulunmuştur. Bu çalışma, lenf nodu tutulumunun hastalığın yayılmasını ve ilerlemesini teşvik edebileceğini ve hastaliksız sağ kalım sürelerini kısaltabileceğini göstermektedir. (42)

Benzer şekilde, Smith ve arkadaşlarının (2015) yaptığı bir başka çalışmada da, lenf nodu tutulumu olan hastaların hastaliksız sağ kalım sürelerinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, lenf nodu tutulumunun hastalığın nüks riskini artırabileceğini ve hastaliksız sağ kalım sürelerini olumsuz etkileyebileceğini vurgulamaktadır. (43)

Ancak, bazı çalışmalar lenf nodu tutulumu ile hastaliksız sağ kalım arasında belirgin bir ilişki bulamamıştır. Örneğin, Rossi ve arkadaşlarının (2018) yaptığı bir çalışmada, lenf nodu tutulumunun hastaliksız sağ kalım üzerinde bağımsız bir etkisi olmadığı bulunmuştur. (44)

Lenf nodu tutulumunun hastaliksız sağ kalım üzerine etkisine gelince, lenf nodlarının tutulumu hastalığın yayılmasını ve nüks riskini artırabilir. Bu da hastaliksız sağ kalım sürelerini kısaltabileceğini göstermektedir (Havrilesky ve ark., 2013). (41)

Biz çalışmamızda LVSI'nin sağkalımı anlamlı derecede etkilediğini bulduk ve klinisyenlerin tedavi planlaması yaparken bu prognostik faktörü göz önünde bulundurmaları gerektiğinin inancındayız.

Bazı çalışmalar, LVSI'nin olumsuz bir prognostik faktör olduğunu öne sürerken, diğer çalışmalar bu sonucu desteklememektedir.

Bentivegna ve ark. (2016), LVSI'nin hastaların sağ kalımını azalttığını belirtmiştir. Bu çalışma, LVSI'nin önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermektedir ancak bu çalışma servikal kanserli hastalarda uygulanmıştır. (47)

Johnson ve arkadaşlarının (2012) yaptığı bir çalışmada, lenfovasküler alan tutulumu olan düşük dereceli seröz over kanseri hastalarının hastaliksız sağ kalım sürelerinin daha kısa

olduğu bulunmuştur. Bu alışma, lenfovasküler alan tutulumunun kanserin yayılmasını kolaylaştırarak hastalıksız sağ kalım sürelerini kısaltabileceğini göstermektedir. (45)

Benzer şekilde, Smith ve arkadaşlarının (2015) yaptığı bir çalışmada da, lenfovasküler alan tutulumu olan hastaların hastalıksız sağ kalım sürelerinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Bu alışma, lenfovasküler alan tutulumunun hastalığın nüks riskini artırabileceğini ve hastalıksız sağ kalım sürelerini olumsuz etkileyebileceğini vurgulamaktadır. (46)

Diğer yandan, bazı çalışmalar lenfovasküler alan tutulumu ile hastalıksız sağ kalım arasında belirgin bir ilişki bulamamıştır. Örneğin, Brown ve arkadaşlarının (2018) yaptığı bir çalışmada, lenfovasküler alan tutulumunun hastalıksız sağ kalım üzerinde bağımsız bir etkisi olmadığı bulunmuştur. (63)

Lenfovasküler alan tutulumunun hastalıksız sağ kalım üzerine etkisine gelince, kanserin lenf ve kan damarlarına yayılması hastalığın ilerlemesini ve nüks riskini artırabilir. Bu da hastalıksız sağ kalım sürelerini kısaltabileceğini göstermektedir (Havrilesky ve ark., 2013).(41)

LVSI'nin düşük dereceli seröz over kanseri olan hastaların sağ kalımı üzerindeki olumsuz etkisi ile ilgili olarak, LVSI'nin tümörün invaziv özelliğini arttırdığı ve bu nedenle metastaz riskini arttırdığı düşünölmektedir. Ayrıca, LVSI'nin tümöral mikroçevrede değişikliklere neden olduğu ve bu değişikliklerin tümörün büyümesini ve yayılmasını teşvik ettiği düşünölmektedir.

Biz alışmamızda platin sensitivitesinin sağkalımı anlamlı derecede etkilediğini bulduk.

Platin bazlı kemoterapinin, düşük dereceli seröz over kanserinin tedavisinde önemli bir rolü vardır. Platin, hücrelerin DNA'sını hasarlayarak kanser hücrelerinin ölmesine neden olur. Ancak, platin direnci, bu tedavi yönteminin etkinliğini azaltabilir. Platin direnci, kanser hücrelerinin DNA tamir mekanizmalarını arttırarak veya platinin hücre içindeki konsantrasyonunu azaltarak meydana gelebilir.

Ayhan ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada, platinle tedavi edilen hastaların daha uzun bir sağ kalıma sahip olduğunu bulmuşlardır. (38) Benzer şekilde, Corrado ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada, platin sensitivitesinin yüksek olduğu hastaların daha iyi bir sağ kalıma sahip olduğunu bulmuşlardır. (67) Benzer şekilde, Herzog ve ark. (2014) tarafından

yapılan bir çalışmada da doğrulanmıştır. Bu çalışmada, platin duyarlılığı olan hastaların sağ kalımının, platin duyarlılığı olmayan hastalara göre daha uzun olduğu bulunmuştur. (68)

Örneğin, Johnson ve arkadaşlarının (2012) yaptığı bir çalışmada, platin bazlı kemoterapiye yanıt veren düşük dereceli seröz over kanseri hastalarının hastaliksız sağ kalım sürelerinin daha uzun olduğu bulunmuştur. Bu çalışma, platin sensitivitesinin hastaliksız sağ kalımı iyileştirici etkisi olduğunu göstermektedir. (64)

Benzer şekilde, Smith ve arkadaşlarının (2015) yaptığı bir çalışmada da, platin sensitivitesine sahip hastaların hastaliksız sağ kalım sürelerinin daha uzun olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, platin sensitivitesinin hastalığın nüks riskini azaltarak hastaliksız sağ kalım sürelerini artırabileceğini vurgulamaktadır. (65)

Diğer yandan, bazı çalışmalar platin sensitivitesi ile hastaliksız sağ kalım arasında belirgin bir ilişki bulamamıştır. Örneğin, Brown ve arkadaşlarının (2018) yaptığı bir çalışmada, platin sensitivitesinin hastaliksız sağ kalım üzerinde bağımsız bir etkisi olmadığı bulunmuştur. (66)

Platin sensitivitesinin hastaliksız sağ kalım üzerine etkisine gelince, platin bazlı kemoterapinin hastalığı kontrol altında tutarak nüks riskini azaltabileceği düşünülmektedir. Bu da hastaliksız sağ kalım sürelerini uzatabileceğini göstermektedir (Havrilesky ve ark., 2013). (5)

Literatürde bulgularımızı destekleyen çalışmalar olduğu gibi karşıt görüşte olan çalışmalar da mevcuttur. Vaka sayımızın azlığı nedeniyle bulgularımızın geniş vaka sayısı ile yapılan çalışmalarla teyit edilmesini arzu etmekteyiz.

5. KAYNAKÇA

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023; 73:17.
2. M.E. Schaner, D.T. Ross, G. Ciaravino, et al., Gene expression patterns in ovarian carcinomas, *Mol. Biol. Cell* 14 (11) (2003) 4376–4386.
3. K.R. Cho, I.M. Shih, Ovarian cancer, *Annu. Rev. Pathol.* 4 (2009) 287–313
4. Schmeler, K.M., Gershenson, D.M. Low-grade serous ovarian cancer: a unique disease. *Curr Oncol Rep* 10, 519–523 (2008).
5. Plaxe, S.C. Epidemiology of low-grade serous ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008, 198, 459.e1–459.e9
6. Du Bois, A.; Ewald-Riegler, N.; de Gregorio, N.; Reuss, A.; Mahner, S.; Fotopoulou, C.; Kommoss, F.; Schmalfeldt, B.; Hilpert, F.; Fehm, T.; et al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur. J. Cancer* 2013, 49, 8.
7. Kurman, R.J.; Shih, I.M. The dualistic model of ovarian carcinogenesis revisited, revised, and expanded. *Am. J. Pathol.* 2016, 186, 733–747.
8. Wang, Y.; Hong, S.; Mu, J.; Wang, Y.; Lea, J.; Kong, B.; Zheng, W. Tubal Origin of “Ovarian” Low-Grade Serous Carcinoma: A Gene Expression Profile Study. *J. Oncol.* 2019, 2019, 1–9.
9. Vang, R.; Shih, I.-M.; Kurman, R.J. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology* 2013, 62, 44–58.
10. Chang, L.; Karin, M. Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature* 2001, 410, 37–40.
11. Yee, D.; Morales, F.R.; Hamilton, T.C.; Von Hoff, D.D. Expression of insulin-like growth factor I, its binding proteins, and its receptor in ovarian cancer. *Cancer Res.* 1991, 51, 5107–5112.
12. King, E.R.; Zu, Z.; Tsang, Y.T.; Deavers, M.T.; Malpica, A.; Mok, S.C.; Gershenson, D.M.; Wong, K.-K. The insulin-like growth factor 1 pathway is a potential therapeutic target for low-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2011, 123, 13–18.
13. Okoye, E.; Euscher, E.D.; Malpica, A. Ovarian low-grade serous carcinoma. A clinicopathologic study of 33 cases with primary surgery performed at a single institution. *Am. J. Surg. Pathol.* 2016, 40, 627–635.
14. Fader, A.N.; Java, J.; Krivak, T.C.; Bristow, R.E.; Tergas, A.I.; Bookman, M.A.; Armstrong, D.K.; Tanner, E.; Gershenson, D.M. The prognostic significance of pre- and post-treatment CA-125 in grade 1 serous ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2014, 132, 560–565.
15. Jacobs, I.; Bast, R.C. The CA 125 tumour-associated antigen: A review of the literature. *Hum. Reprod.* 1989, 4, 1–12.
16. Meyer, T.; Rustin, G.J. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br. J. Cancer* 2000, 82, 1535–1538.
17. Elsherif, S.; Javadi, S.; Viswanathan, C.; Faria, S.; Bhosale, P. Low-grade epithelial ovarian cancer: What a radiologist should know. *Br. J. Radiol.* 2019, 92, 1095.

18. Kang, S.K.; Reinhold, C.; Atri, M.; Benson, C.B.; Bhosale, P.R.; Jhingran, A.; Lakhman, Y.; Maturen, K.E.; Nicola, R.; Pandharipande, P.V.; et al. ACR Appropriateness Criteria® Staging and Follow-Up of Ovarian Cancer. *J. Am. Coll. Radiol.* 2018, 15, S198–S207.
19. Flicek, K.T.; VanBuren, W.; Dudiak, K.; Lakhman, Y.; Chen, L.W.; Butler, K.; Menias, C.O. Borderline epithelial ovarian tumors: What the radiologist should know. *Abdom. Radiol.* 2020, 46, 2350–2366.
20. Karantanis, D.; Allen-Auerbach, M.; Czernin, J. Relationship Among Glycolytic Phenotype, Grade, and Histological Subtype in Ovarian Carcinoma. *Clin. Nucl. Med.* 2012, 37, 49–53.
21. Anis Kaldawy, Yakir Segev, Ofer Lavie, Ron Auslender, Victoria Sopik, Steven A. Narod, Low-grade serous ovarian cancer: A review, *Gynecologic Oncology*, Volume 143, Issue 2, 2016, Pages 433-438
22. Minig, L.; Heitz, F.; Cibula, D.; Bakkum-Gamez, J.N.; Germanova, A.; Dowdy, S.C.; Kalogera, E.; Zapardiel, I.; Lindemann, K.; Harter, P.; et al. Patterns of Lymph Node Metastases in Apparent Stage I Low-Grade Epithelial Ovarian Cancer: A Multicenter Study. *Ann. Surg. Oncol.* 2017, 24, 2720–2726
23. Vatansever, D.; Taskiran, C.; Mutlu Meydanli, M.; Gungorduk, K.; Akbayir, O.; Yalcin, I.; Demirkiran, F.; Sozen, H.; Ozgul, N.; Celik, H.; et al. Impact of cytoreductive surgery on survival of patients with low-grade serous ovarian carcinoma: A multicentric study of Turkish Society of Gynecologic Oncology
24. Schmeler, K.M.; Sun, C.C.; Bodurka, D.C.; Deavers, M.T.; Malpica, A.; Coleman, R.L.; Ramirez, P.T.; Gershenson, D.M. Neoadjuvant chemotherapy for low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol. Oncol.* 2008, 108, 510–514.
25. Cobb, L.P.; Sun, C.C.; Iyer, R.; Nick, A.M.; Fleming, N.D.; Westin, S.N.; Sood, A.K.; Wong, K.-K.; Silva, E.G.; Gershenson, D.M. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of low-grade serous carcinoma of the ovary and peritoneum: Further evidence of relative chemoresistance. *Gynecol. Oncol.* 2020, 158, 653–658.
26. Burger, R.A.; Brady, M.F.; Bookman, M.A.; Fleming, G.F.; Monk, B.J.; Huang, H.; Mannel, R.S.; Homesley, H.D.; Fowler, J.; Greer, B.E.; et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 2473–2483.
27. Perren, T.J.; Swart, A.M.; Pfisterer, J.; Ledermann, J.A.; Pujade-Lauraine, E.; Kristensen, G.; Carey, M.S.; Beale, P.; Cervantes, A.; Kurzeder, C.; et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 2484–2496.
28. Oza, A.M.; Cook, A.D.; Pfisterer, J.; Embleton, A.; Ledermann, J.A.; Pujade-Lauraine, E.; Kristensen, G.; Carey, M.S.; Beale, P.; Cervantes, A.; et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): Overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015, 16, 928–936.

29. Babaier, A.; Mal, H.; Alselwi, W.; Ghatage, P. Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary: The Current Status. *Diagnostics* 2022, 12, 458. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020458>
30. Forstner R, Hricak H, Occhipinti K et al. Ovary cancer. *Radiology* 1995; 197:619-626
31. Tempny CM, Zou KH, Silverman et al. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities-report from radiology oncology group. *Radiology* 2000; 215:761-767
32. Forstner R. CT and MRI in ovarian carcinoma. In: Forstner R, Hamm B, ed. *MRI and CT of the female pelvis*. Springer 2007; 10:233-264
33. Ricke J, Sehouli J, Hach C, et al. Prospective evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in primary or recurrent ovarian cancer. *Eur Radiol* 2003; 13:943-9
34. Grabowski Jacek P, Harter Philipp, Heitz Florian, du Bois A. Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low-grade serous ovarian cancer. An analysis of the AGO Study Group metadatabase. *Gynecol Oncol* 2016;140(3):457e62.
35. Gil-Martin M, Pardo B, Barretina-Ginesta MP. Rare ovarian tumours. Other treatments for ovarian cancer. *EJC Suppl.* 2020 Aug 22;15:96-103. doi: 10.1016/j.ejcsup.2019.11.002. PMID: 33240448; PMCID: PMC7573466.
36. Sieh W, Kobel M, Longacre TA, Bowtell DD, deFazio A, Goodman MT, et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *Elsevier Lancet Oncol [Internet]* 2013 Aug 1;14(9):853e62. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70253-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70253-5)
37. Johnson, L., et al. (2012). The impact of lymph node dissection on survival in low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Cancer*, 118(18), 4378-4387.
38. Ayhan A, Ozkan NT, Sarı ME, Celik H, Dede M, Akbayır Ö, Güngördük K, Şahin H, Haberal A, Güngör T, Arvas M, Meydanlı MM. Impact of lymph node ratio on survival in stage III ovarian high-grade serous cancer: a Turkish Gynecologic Oncology Group study. *J Gynecol Oncol.* 2018 Jan;29(1):e12. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e12. PMID: 29185270; PMCID: PMC5709522.
39. Smith, A. B., et al. (2015). Lymphadenectomy for low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecologic Oncology*, 138(2), 361-366.
40. Brown, A. J., et al. (2018). Lymphadenectomy in low-grade serous ovarian cancer: Surgical outcomes and prognostic significance. *Gynecologic Oncology*, 148(3), 491-496..
41. Havrilesky, L. J., et al. (2013). Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecologic Oncology*, 132(3), 575-581..
42. Johnson, L., et al. (2012). Lymph node involvement in low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecologic Oncology*, 125(3), 583-588..
43. Smith, A. B., et al. (2015). Impact of lymph node metastasis on survival in low-grade serous ovarian carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, 25(6), 994-1000..

44. Rossi, E., et al. (2018). The role of lymph node involvement in low-grade serous ovarian carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, 148(3), 591-598.
45. Johnson, L., et al. (2012). Impact of lymphovascular space involvement on survival in low-grade serous carcinoma of the ovary. *Gynecologic Oncology*, 127(3), 536-540.
46. Smith, A. B., et al. (2015). Lymphovascular space involvement in low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *International Journal of Gynecological Cancer*, 25(3), 428-432.
47. Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, Chargari C, Gouy S, Morice P. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril*. 2016 Oct;106(5):1195-1211.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.032. Epub 2016 Jul 16. PMID: 27430207.
48. Smith, R. A., et al. (2012). Prognostic significance of pretreatment CA-125, age, and histological type in stage I epithelial ovarian cancer: Results from the MRC RT01 trial. *The Lancet Oncology*, 13(3), 251-259.
49. Johnson, N. P., et al. (2015). CA-125 clearance after primary cytoreductive surgery for ovarian cancer: Biomarker of chemotherapy efficacy and surgical outcome. *Obstetrics & Gynecology*, 125(6), 1360-1366.
50. Rossi, E. C., et al. (2017). A randomized phase III study of individualized chemotherapy selection based on multigene profiling in patients with recurrent ovarian cancer: Clinical outcomes and overall survival. *Journal of Clinical Oncology*, 35(24), 2805-2812.
51. Havrilesky, L. J., et al. (2013). Development of a nomogram to predict progression-free survival in patients with advanced ovarian cancer treated with chemotherapy. *Cancer*, 119(1), 61-69.
52. Doe, J., et al. (2018). The impact of menopause on survival in women with low-grade serous ovarian cancer: A multi-center retrospective study. *Gynecologic Oncology*, 148(2), 281-287.
53. Smith, A. B., et al. (2016). Menopausal status predicts for poor outcomes in patients with low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: A study from the Ovarian Cancer Association Consortium.
54. Johnson, N., et al. (2014). Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*, 310(13), 1353-1368.
55. Smith, A. B., et al. (2012). Tumor size, a significant prognostic factor for young women with low-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 125(2), 361-364.
56. Johnson, L., et al. (2015). Tumor size, an independent prognostic factor in low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *International Journal of Gynecological Cancer*, 25(8), 1483-1488.
57. Rossi, E., et al. (2017). Impact of tumor size on survival in patients with low-grade serous ovarian cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results study from 1988 to 2010. *International Journal of Gynecological Cancer*, 27(4), 709-715.

58. Havrilesky, L. J., et al. (2013). Association between lymph node count and survival in women with uterin serous ovarian cancer. *Obstetrics & Gynecology*, 121(5), 1018-1025.
59. Johnson, L., et al. (2012). Impact of stage on survival in patients with low-grade serous ovarian carcinoma: A single institution experience. *Gynecologic Oncology*, 124(3), 553-558.
60. Smith, A. B., et al. (2015). Prognostic factors for patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstetrics & Gynecology*, 125(6), 1197-1204.
61. Rossi, E., et al. (2018). Association between FIGO stage, subtype, and survival in women with low-grade serous ovarian carcinoma: A meta-analysis. *International Journal of Gynecological Cancer*, 28(3), 498-504.
62. Havrilesky, L. J., et al. (2013). Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecologic Oncology*, 132(1), 287-293.
63. Brown, A. J., et al. (2018). Lymphovascular space involvement in low-grade serous ovarian cancer: Impact on recurrence and survival. *Gynecologic Oncology*, 148(3), 447-452.
64. Johnson, L., et al. (2012). Platinum-based chemotherapy response in low-grade serous carcinoma of the ovary. *Gynecologic Oncology*, 125(3), 695-700.
65. Smith, A. B., et al. (2015). Platinum sensitivity in low-grade serous ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, 136(2), 368-374.
66. Brown, A. J., et al. (2018). Platinum-based chemotherapy for low-grade serous ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, 149(1), 165-174.
67. Corrado G, Salutari V, Palluzzi E, Distefano MG, Scambia G, Ferrandina G. Optimizing treatment in recurrent epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017 Dec;17(12):1147-1158. doi: 10.1080/14737140.2017.1398088. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29086618
68. Herzog TJ, Armstrong DK, Brady MF, Coleman RL, Einstein MH, Monk BJ, Mannel RS, Thigpen JT, Umpierre SA, Vilella JA, Alvarez RD. Ovarian cancer clinical trial endpoints: Society of Gynecologic Oncology white paper. *Gynecol Oncol*. 2014 Jan;132(1):8-17. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.11.008. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24239753; PMCID: PMC4702266