

Borderline Over Tümörleri

BORDERLINE OVARIAN TUMORS

Bülent BERKER*, Sevgi TEZCAN**

* Uz.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Öğr.Üy., ANKARA

Özet

Borderline over tümörleri tüm over malignitelerinin % 10-20'sini oluşturmaktadır. İlk olarak Taylor tarafından 1929'da tanımlanmalarına rağmen ancak 1970'lerde FIGO ve WHO tarafından over tümörlerinin sınıflandırılmasına dahil edilen bu tümörler, invaziv over tümörlerine göre daha yavaş seyir gösterirler, daha erken yaşlarda görülürler, surviv daha uzundur ve geç rekürrens gösterirler. İdeal tedavi yaklaşımı henüz kesinleşmemişse de genç hastalarda en uygunu fertilitate koruyucu cerrahidir. Postoperatif tedavi konusundaki yaklaşımlar hala tartışmalıdır. Şu an için, postoperatif herhangi bir tedavinin faydasını kesin olarak gösteren çalışma yoktur.

Anahtar Kelimeler: Borderline over tümörleri, Evrelendirme, Adjuvan tedavi, Tedavi yaklaşımı

T Klin Jinekoloj Obst 2002, 12:208-212

Summary

Borderline ovarian tumors (BOT) were first identified by H.C. Taylor 1929, and in the early 1970s, FIGO and the WHO incorporated borderline tumors of the ovary into their ovarian tumor classification system. These tumors account for approximately 10 to 20 % of all ovarian tumors. They affect a younger group of women than do malignant epithelial ovarian tumors. BOT patients generally present at an earlier stage than do malignant tumors. Optimal management patients with BOT is unclear. A conservative surgical approach, with the preservation of some ovarian tissue and reproductive function, has been established to be appropriate in some cases by several authors. Postoperative treatment of BOT is complex and controversial. The effectiveness of adjuvant chemotherapy for patients with borderline tumors that have spread beyond the ovary is unclear.

Key Words: Borderline ovarian tumors, Staging, Adjuvant treatment, Therapeutic management

T Klin J Gynecol Obst 2002, 12:208-212

Düşük kür oranlarıyla karakterize over kanserleri içinde bir grup vardır ki tedavisi başarıyla sonuçlanmaktadır. Bunlar "borderline", "düşük malign potansiyelli over tümörleri" veya "atipik proliferatif kistadenom" olarak adlandırılmaktadır. Borderline over tümörleri, histopatolojik özellikleri ve biyolojik davranışları ile benign epitelyal over tümörleri ve invaziv karsinomlar arasındaki grubu oluştururlar. BOT, tüm over malignitelerinin %10-20'sini oluşturmaktadır (1). İlk olarak Taylor tarafından 1929'da "semi-malignant tumor" adı altında tanımlanmalarına rağmen ancak 1961'de FIGO tarafından ayrı bir antite olarak kabul edilmişlerdir (2,3). 1971'de FIGO ve 1973'de WHO tarafından over tümörlerinin sınıflandırılmasına dahil edilen bu tümörler "borderline" tabirinden dolayı bazı hekimlerde yanlış bir güven duygusu oluşturabilmesine rağmen aynen diğer over tümörleri gibi yakından takip edilmelidirler.

İnvaziv over tümörlerine göre BOT, daha yavaş seyir gösterirler, daha erken yaşlarda görülürler (over kanserlerine göre 10 yaş daha erken), surviv daha uzundur ve geç

rekürrens gösterirler. BOT' lü olguların büyük bir kısmı erken evrelerde tanı alır, olguların sadece % 15-20' sinde evre III ve IV hastalık saptanmaktadır (4,5) (Tablo 1).

BOT'nin histolojik klasifikasyonu Tablo 2'de görülmektedir. Seröz tip en sık görülür. İkinci sırada müsinöz BOT'leri gelmektedir. Diğer tipler daha nadirdir. Bilateral olma sıklığı tümörün hücre tipine göre değişmektedir. Seröz BOT yaklaşık olarak % 30-60 bilateral görülür. Evre yükseldikçe bilateral olma riski de artar. Müsinöz BOT için bilateral olma olasılığı %5'ten fazla değildir. İki tip müsinöz BOT'ü vardır: intestinal tip (%85) ve endometrial tip (%15). Akılda tutulması gereken önemli bir nokta da şudur; endometrioid tip BOT'nin yaklaşık %30'u endometriozis ve %10'u endometrial kanserlerle birliktelik gösterir (6,7). BOT'de lenf nodu tutulumu görülebilirken, hematojen yayılım ve peritoneal kavitenin dışına yayılım çok nadirdir (8). Borderline tümörler histolojik olarak nükleer atipi, mitotik aktivite ve papiller epitelyal hücrelerin tabaka oluşturması ile karakterizedir. En önemli histolojik kriter stromal invazyonun olmayışıdır. Epitelyal

Tablo 1. BOT'lerinin Genel Özellikleri

- Tanı konulduğunda genelde erken evrededirler (~3/4'ü evre I' dir).
- Daha erken yaşlarda görülürler (over kanserine göre ~10 yaş daha erken).
- Surviv oranı yüksektir. (10 yıllık sağkalım % 95)
- Malign davranışı olan lezyonlar bile çok yavaş seyir gösterir.
- Peritoneal implantlarda zaman zaman spontan regresyon görülebilmektedir.
- Geç rekürrens gösterirler.
- Tanı, yayılım dikkate alınmadan primer over tümörünün inceleme-sine dayandırılmalıdır.
- İnvazyonu ekarte etmek için tümöral dokudan çok sayıda kesit yapılmalıdır.

Tablo 2. BOT'nin Histolojik Klasifikasyonu

- Seröz
- Müsinöz
- Endometrioid
- Clear cell
- Transitional cell (Brenner)
- Mixed

Tablo 3. BOT'nin Tanısal Histopatolojik Özellikleri

- Kompleks, dallanmalar gösteren papillalar
- Epitel tabakalaşması
- Nükleer atipi
- Artmış mitotik aktivite
- Primer tümörde stromal invazyonun olmaması

Tablo 4. BOT'lerinde Önerilen Örnekleme Yerleri

- *Pelvik periton (cul-de-sac, pelvik duvar ve mesane peritonu)
- *Abdominal periton (parakolik bölgeler ve diafragma yüzeyi)
- *Omentum
- *Barsak serozası ve mezenter
- *Retroperitoneal lenf nodları (pelvik ve para-aortik)

proliferasyonun ve nükleer atipinin şiddetine göre dört gruba ayrılırlar. Benign tümörlere oranla çok az atipi gösteren tümörler grade I olarak belirlenirken, iyi diferansiye adenokarsinomlardan stromal invazyonun olmayışı ile ayrılan tümörler grade IV kabul edilir (7). BOT'nin histopatolojik özellikleri Tablo 3'de görülmektedir. Over dışındaki dokularda da bu tümörün histolojik özelliklerini taşıyan epitelyal proliferasyon (implantasyon) odakları görülebilmektedir ve bunlar iki gruba ayrılmaktadır: 1)

Atipik hücre kümeleri içermelerine rağmen tümör ve altındaki doku arasında düzgün bir geçiş yapısının gözlemlendiği noninvaziv implantlar; 2) Tümörün submezotelyal yumuşak dokulara penetre olduğu ve etrafında değişik derecede desmoplastik stromal reaksiyon gösteren dokunun mevcut olduğu invaziv implantlar (7,8).

Borderline Over Tümörlerinde Tanı ve Cerrahi Evrelendirme

Adneksiyal kitle tanısıyla bir hasta opere ediliyorsa kitlenin çıkarılmasını takiben "frozen-kesit " tanısının yapılması çok önemlidir. Tanıyı sadece kitlenin makroskopik görünümüne dayandırmak yanlıştır. Benign veya malign over tümörlerinde frozen-kesitin tanısal doğruluğu %90 ile %96 arasında değişmektedir, bu oldukça yüksek bir orandır (9,10). BOT'de frozen-kesitin tanısal doğruluğunu değerlendirmek amacıyla Menzin ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da gösterilmiştir ki % 94 gibi yüksek bir tanısal doğrulukla benign hadiseler ekarte edilebilmektedir (11). Fakat BOT'de frozen-kesitin tanısal kesinliği azalmaktadır. Bu çalışmada, parafin blokların incelenmesiyle olguların %27'sinde stromal invazyon olduğu saptanmıştır (11). Tabii burada patoloğun tecrübesini de gözönünde bulundurmak lazımdır. Puls ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da ise frozen-kesit incelemesi ile BOT tanısı alan 44 hastanın parafin kesitleri incelendiğinde 10 olguda (%23) stromal invazyon saptanmıştır. Bu şekilde yanlış değerlendirme müsinöz tümörlerde serözlere oranla daha fazla saptanmıştır (%13'e karşılık %33) (12).

Eğer BOT tanısı konuyorsa uygun cerrahi evreleme yapılmalıdır. BOT'lerinde şu an geçerli olan cerrahi evrelendirme, over kanserlerinde olduğu gibi FIGO kriterlerine göre yapılmaktadır (13). Önerilen örnekleme yerleri Tablo 4'de görülmektedir. Ne yazık ki çoğu zaman bu yapılmamakta ve postoperatif tedavi yönetimi zora sokulmaktadır.

Cerrahi evrelendirmenin önemini ortaya koyan değerli çalışmalar vardır. Hopkins ve Marley'in 1970-1987 yılları arasındaki 15 hastadan oluşan çalışmalarında tanı konulduktan sonra hastalar 3 ay içinde yeniden opere edilip cerrahi evrelendirme yapılmış ve %46 olguda (7 hasta) ekstraovaryen hastalık saptanmıştır (14). Yazigi ve ark.'larının yaptığı başka bir çalışmada benzer sonuçlarla karşılaşılmıştır. İlk cerrahi bulgulara göre evre I veya II hastalığı olduğu düşünülen 25 hastaya yeniden cerrahi evrelendirme yapılmış ve 7 hasta (%24 olgu) evre III tanısı almıştır. En sık metastaz yerleri %27 oranında pelvik lenfatikler ve % 83 oranında omentum olarak saptanmıştır (15). Snider ve ark.'da 13 seröz BOT'lü hastanın yeniden değerlendirilmesi sonucunda 4'ünün bir üst evreye geçtiğini belirtmişlerdir (%31) (16). Dolayısıyla iyi bir cerrahi evrelendirme prosedürünün uygulanması çok önemli bir noktadır. Neden yetersiz cerrahi evrelendirme ile karşılaşı-

lıyor sorusunun cevabı net değildir. Muhtemel nedenler arasında, BOT genellikle genç yaş grubunda görüldüğünden ve bu yaşlarda genel olarak benign hastalıklardan şüphelenilmediğinden frozen-kesit yapılmaması, BOT'nin tamamen benign olduğu düşüncesi ve postoperatif takibe gerek olmadığı düşüncesi ve cerrahi evrelendirme prosedürünün yeterince bilinmemesi sayılabilir.

BOT'inde postoperatif yaklaşım da henüz netleşmemiştir. Bazı otörler BOT'nin evresi ne olursa olsun benign davrandığını ve postoperatif tedaviye gerek olmadığını savunurken diğerleri peritoneal implantların varlığı halinde postoperatif tedavi verilmesini önermektedirler. Bu konudaki sorular yanıtlanana kadar, tüm BOT tanısı alan hastalara uygun cerrahi evrelendirme yapılması günümüzde kabul edilen yaklaşımdır (6,7,17). Ek olarak borderline müsinöz tümörlerde, appendiksin tümörleriyle karışıklığı önlemek ve dolayısıyla ayırıcı tanı yapabilmek için appendektomi de yapılmalıdır.

Borderline Over Tümörlerinde Tedavi Yaklaşımları Evre I BOT

BOT'lerinde tüm evrelerdeki esas tedavi yaklaşımı cerrahidir ve erken evre I hastalıkta genellikle kür ile sonuçlanır (17). Evre I hastalıkta iki türlü cerrahi yaklaşım mümkündür: Konservatif veya nonkonservatif cerrahi.

Tümörün tek overle sınırlandığı vakalarda uygun cerrahi yaklaşım cerrahi evrelemeyle birlikte unilateral salpingo-ooferektomidir (6). Fertilite arzusunun olmadığı ileri yaş olgularda bilateral salpingo-ooferektomi ve histerektomi diğer tedavi yaklaşımıdır. Genç hastalarda, overyan kistektomi de yapılabilir fakat bu şekilde tedavi görmüş olan hastalarda aynı taraf veya karşı taraf overde rekürren tümör tutulumu nedeniyle ikinci bir cerrahi gerekebilir (18,19).

Eğer bilateral BOT mevcutsa, ileri yaştaki hastalarda TAH+BSO en uygun tedavidir. Genç olgularda mümkün ise tek veya çift taraflı olarak overin bir kısmının korunduğu kistektomiler yapılabilir. Bu hastalarda, eğer BSO kaçınılmaz ise uterus korunmalıdır. Evre I BOT'lü kadınlarda prognoz mükemmeldir. Seröz BOT'de %100'e yakın kür söz konusudur (20). Esasen, müsinöz BOT'lerinin tamamına yakını evre I'dir. Evre I müsinöz BOT'lerinde kür oranları %90 ile %100 arasında değişmektedir (21).

İleri Evre BOT

İleri evre BOT, peritoneal implantların olduğu tümörlerdir. Bu peritoneal implantlar, stromal infiltrasyon olup olmamasına göre invaziv ve noninvaziv olarak iki gruba ayrılmaktadırlar (22,23). Yaygın intraperitoneal tutulumu olan hastalardaki standart tedavi maksimum sitoredüksiyondur. Leake ve ark.'nın 1992'de yayınladıkları bir çalışmada, primer cerrahi sonrası rezidüel hastalığı

olan 29 hastanın 19'unda (%66) rekürrens görülürken rezidüel hastalığı olmayan 36 hastanın 7'sinde (%19) rekürrensle karşılaşılmıştır (24). Bu şekilde ileri evre hastalıkta çoğu klinisyen kemoterapi ve radyoterapiyi de tedavi planına ekler. Ne yazık ki bu tedavilerle ilgili uzun dönemli kontrollü çalışmalar yoktur. İleri evre BOT'de adjuvan kemoterapi konusu halen açıklığa kavuşmamıştır. BOT'de kombine kemoterapi ile ilgili birçok çalışma vardır. 1991'de Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun (GOG) geniş kapsamlı bir çalışması yayınlanmıştır (25). Bu çalışmada 2 cm' nin altında rezidü kalacak şekilde optimal debulking cerrahi yapılan 32 hastaya kombine kemoterapi verilmiştir. Second-look cerrahiyle değerlendirilen 15 hastanın sadece 6'sında negatif sonuç elde edilmiştir. Çalışmacılar, evre III BOT'lü hastalarda cisplatin-bazlı kombinasyon kemoterapisinin rutin bir endikasyon olarak değerlendirilemeyeceği sonucuna varmışlardır. Buna karşılık, aksi yönde görüş bildiren çalışmalar da vardır. Örneğin Fort ve ark. ilk cerrahi sonrası makroskobik rezidü kalan ve kemoterapi verilen 19 hastanın sonuçlarını yayınlamışlardır (26). Planlanmış adjuvan kemoterapiyi tamamlayan 19 hastanın 12'sinde second-look laparotomi negatif bulunmuştur. Ortalama 42 aylık takip süresi sonucunda ise hiçbir hastada rekürrens ile karşılaşılmamıştır. Bu çalışma, adjuvan tedavinin rezidüel hastalığın ortadan kaldırılmasında faydalı olduğunu savunmaktadır fakat literatürdeki genel kanı aksi yöndedir. Gershenson'un 1990'da yayınladığı çalışmada ise primer cerrahi sonrası gros rezidüel hastalığı olan 20 hastaya kemoterapi uygulanmıştır. Bu çalışmada olguların 8'inde (%40) komplet remisyon, 8'inde (%40) parsiyel remisyon saptanırken 4'ü tedaviye cevap vermemiştir (27). BOT'leri kemoterapiye duyarlı olabilirler, fakat retrospektif çalışmaların bu konudaki sorulara cevabı yetersiz kalmaktadır.

İleri evre BOT'lerindeki esas tartışılmalı konu postoperatif yaklaşımdır. Bazı merkezlerde postoperatif cisplatin-bazlı kemoterapi rutin olarak verilirken, diğerlerinde sadece takip tedavisi uygulanmaktadır. Kemoterapinin tabiki birçok yan etkisi vardır; uzun süreli alkileyici ajan tedavilerini takiben gelişen akut nonlenfositik lösemi nedeniyle kaybedilen hastalar olmaktadır (27). Şu an için, postoperatif herhangi bir tedavinin faydasını kesin olarak gösteren çalışma yoktur. Önemli olan nokta relaps ve tümör progresyonu nedeniyle mortalite açısından yüksek risk altında olup postoperatif tedaviden fayda görecektir hasta grubunu belirleyebilmektir.

Literatürdeki yayınların büyük çoğunluğunda evre I borderline over tümürlü olgularda cerrahi sonrası adjuvan tedavi olarak alkileyici ajanlar, platin içeren kemoterapi, intraperitoneal kemoterapi, pelvik radyoterapi gibi farklı tedavi yaklaşımlarının tek başına cerrahi tedaviye üstünlüğünün olmadığı belirtilmektedir (6,28). Kaern ve ark. cerrahi tedaviye tek başına kemoterapi (thiotepa), tekbaşına radyoterapi (external RT, intraperitoneal Au 198, P 32) veya kom-

bine tedavi modalitelerini ekledikleri 370 olguluk çalışmaları sonucunda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde etmediklerini yayınlamışlardır. Özellikle cerrahi tedaviye external radyoterapinin eklendiği grupta barsak komplikasyonlarının arttığı saptanmıştır (29).

İnvaziv over karsinomunda kemoterapinin etkinliğini belirlemek ve hastalığın gidişi hakkında bilgi edinmek için yapılan second-look laparotominin borderline tümörlü olgulardaki rolü henüz kesinleşmemiştir. Günümüzde kabul edilen görüş, BOT'lerinde en iyi tedavi yaklaşımının cerrahi eksizyon olduğu ve gerekirse cerrahinin tekrarlanabileceği; adjuvan kemoterapinin sadece asit gelişen , tümör histolojisi değişen veya hızlı tümöral büyüme gösteren hastalar için uygun olduğu yönündedir.

BOT'lerinde Prognostik Faktörler

Yaşam süresini etkileyen en önemli prognostik faktör, tümörün FIGO sistemine göre belirlenmiş evresidir (30). Kurman ve ark' nın bir çalışmasında 538 stage I seröz borderline tümörlü olgunun ortalama 7 yıllık takibi sonucunda survival %99 olarak bulunmuştur (31). Tümörün histolojik tipi prognozu etkileyen faktörlerden birisidir. Literatürde primer cerrahi tedaviden 10-15 yıl sonra dahi nüks olan Stage I borderline musinöz tümör yayınlanmıştır (29).

Diğer bir prognostik faktör de hasta yaşıdır. Yaş, uzun süreli (>5 yıl) relapsız yaşam üzerinde etkilidir. Genç hastalarda prognoz daha iyidir. Cerrahi tedavi sonrası rezidüel tümör kalan vakalarda prognoz olumsuz olarak etkilenir (29).

Penitoneal implantların varlığı ve bu implantların mikroskopik özellikleri de prognozu belirler. İnvaziv ve DNA non- diploid implantların kötü prognozun göstergesi olduğu düşünülmektedir (32). Epitelyal over kanserlerinde DNA kontent analizinin sağkalımın güçlü bir göstergesi olduğu birçok çalışmada kanıtlanmış olmasına rağmen, BOT' lü vakalarda DNA ploidi araştırmalarının sonuçları tartışmalıdır. Örneğin, Demirel ve arkadaşlarının 1996'da yayınladıkları çalışmalarında DNA ploidi ve S-fazı fraksiyonu çalışmalarının tümörün agresifliğini göstermede yetersiz olduğu gösterilmiştir (33).

Yapılan çalışmalarda borderline tümörlü vakalarda mortalite oranını yükselten nedenler arasında barsak obstrüksiyonu, kemoterapi-radyoterapi komplikasyonları sıklıkla gözlenirken, invaziv karsinom gelişme riskinin çok düşük (%0.8) olduğu belirtilmiştir (3,29).

KAYNAKLAR

1. Trope CG, Kristensen G, Makar A. Surgery for borderline tumor of the ovary. *Semin Surg Oncol* 2000 Jul-Aug; 19(1):69-75.
2. Casey AC, Bell DA, Lage JM. Epithelial ovarian tumors of borderline malignancy: Long term follow-up. *Gynecol Oncol*, 1993; 50:316-22.
3. Barakat RR. Borderline tumors of the ovary. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21:93-105.
4. Lin PS, Gershenson DM, Bevers MW, Lucas KR. The current status of surgical staging of ovarian serous borderline ovarian tumors. *Cancer*, 1999; 85:905-11.
5. Ayhan A, Akarin R, Develioğlu O, et al. Borderline epithelial ovarian tumors. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*, 1991; 31:174-6.
6. Gershenson DM. Contemporary treatment of borderline ovarian tumors. *Cancer Investigation*, 17(3):206-10.
7. Gotlieb WH, Flikker S, Davidson B. Borderline tumors of the ovary. *Cancer*, 1998; 82:141-6.
8. Darai et al. Epithelial ovarian carcinoma of low malignant potential. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 1996; 66:141-5.
9. Usubutun A, Altinok G, Kucukali T. The value of intraoperative consultation (frozen section) in the diagnosis of ovarian neoplasms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998 Nov; 77(10):1013-6.
10. Yeo EL, Yu KM, Poddar NC, Hui PK, Tang LC. The accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian tumors. *J Obstet Gynaecol Res* 1998 Jun; 24(3):189-95.
11. Menzin AW, Robin SC, Noumoff JS, LiVolsi VA: The accuracy of a frozen section diagnosis of borderline ovarian malignancy. *Gynecol Oncol*, 1995; 59:183-5.
12. Puls et al. The accuracy of frozen section by tumor weight for ovarian epithelial neoplasms. *Gynecol Oncol*, 1997; 67:16-9.
13. Baak JP, van Diest PJ. Borderline ovarian tumors. *Am J Surg Pathol* 1998 Jul;22(7):904-7.
14. Hopkins MP, Morley GW: The second-look operation and surgical reexploration in ovarian tumor of low malignant potential. *Obstet Gynecol*, 1989; 74:375-378
15. Yazigi R. Sandstad J. Munoz AK: Primary staging in ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol*, 1988; 31:402-8.
16. Snider DD, Stuart GCE. Nation JG. et al: Evaluation of surgical staging in Stage I low malignant potential ovarian tumors. *Gynecol Oncol*, 1991; 40:129-32.
17. Link et al. Borderline ovarian tumors. *Am J Med*, 1996; 101:217-25.
18. Trope C, Kaern J. Management of borderline tumors of the ovary: state of the art. *Semin Oncol* 1998 Jun; 25(3):372-80.
19. Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Torri V, Mangioni C. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 Sep; 104(9):1030-5.
20. Barnhill DR. Kurnan RJ, Brady MF, et al: Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 1995; 13:2752-6.
21. 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.
22. Gershenson DM, Silva EG, Tortolero-Luna G, Levenback C, Morris M, Tornos C. Serous borderline tumors of the ovary with noninvasive peritoneal implants. *Cancer* 1998 Nov 15;83(10):2157-63.
23. Seidman ID, Kurman RI: Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. *Am J Surg Pathol*, 1996; 20:1331-45.
24. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, Woodruff JD. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol*, 1992; 47:150-8.
25. 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.

26. Fort MG, Pierce VK, Saigo PE. Evidence for the efficacy of adjuvant therapy in epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol*, 1989; 32:269-72.
27. Gershenson DM, Silva EG. Serous tumors of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer*, 1990; 65:578-85.
28. Kehoe S, Powell J. Long-term follow-up of women with borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Oncol*, 1996; 53:139-43.
29. Kaern J, Tropé CO, 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.
30. Tropé CO, Kaern J, Vergote B. Are borderline tumors of the ovary overtreated both surgically and systematically? *Gynecol Oncol*, 1993; 51:236-43.
31. Kurman JR, Trimble C. The behavior of serous tumors of low malignant potential: Are they ever malignant ? *Int J Gynecol Pathol*, 1993; 12:120-7.
32. Guerrieri C, Hogberg T, Wingren S. et al: Mucinous borderline and malignant tumors of the ovary: a clinicopathologic and DNA ploidy study of 92 cases. *Cancer*, 1994; 74:2329-40.
33. Demirel D, Laucirica R, Fishman A, Owens RG, Grey MM, Kaplan AL, Ramzy I. Ovarian tumors of low malignant potential. Correlation of DNA index and S-phase fraction with histopathologic grade and clinical outcome. *Cancer* 1996 Apr 15; 77(8):1494-500.

Geliş Tarihi: 10.08.2000

Yazışma Adresi: Bülent Berker
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Cebeci, ANKARA