S.D.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi
Cilt 4 / Sayı 3 / 2013

ARAŞTIRMA

Epitelyal over kanserlerinde operasyon öncesi ve sonrası CA-125 değerlerinin karşılaştırılması
Comparison of preoperative and postoperative CA 125 levels in epithelial over carcinomas

Hüseyin Elbi[1], Mehmet Gökçü[2]

[1]Sağlık Bakanlığı, Çobanlar İlçe Hastanesi, Afyon, Türkiye.
[2]Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye.

Özet

Amaç: Epitelyal over kanserli hastalarda kanser antijen (CA) 125 değerlerinin geriye dönük incelenmesi.

Materyal-Metot: Bu araştırmaya 01.01.1998 ile 31.12.2007 tarihleri arasında Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı İzmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tedavi edilmiş 580 over kanserli hastadan 187 epitelyal over kanserli hasta alınmıştır. Hastaların yaşları, histolojik tipleri, operasyon şekli, operasyon öncesi ve sonrası, kemoterapinin (KT) birinci seansı ve altıncı seansı sonrası CA-125 değerleri incelenmiştir. Toplanan verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi SPSS (16) ve Ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Hastaların ortalama tanı yaşı 51,7 ± 11 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların histopatolojik tiplerine göre dağılımı incelendiğinde 83 hasta ile en sık seröz tipe rastlanırken (% 44,4), diğer tiplerden müsinöz karsinom 31 (% 16,6) hasta ile ikinci sırada izlenmiştir. Hastaların yapılan cerrahi işlemin tipine göre değerlendirilmesinde % 70,6 ile en sık optimal cerrahi uygulandığı görülürken, 30 yaş altında suboptimal cerrahinin daha çok uygulandığı saptanmıştır. 187 olgunun operasyon öncesi, KT'nin 1. ve 6. Seans (firstline KT) sonrası CA-125 değerlerine ulaşılırken, sadece 40 hastada operasyon sonrası bakılan CA-125 değerlerine ulaşıldı. CA-125 değerinin cerrahinin tipini öngörmesine yönelik yapılan kesme değeri 613 olarak bulundu. Bu durumda duyarlılık (Sensitivite) %85, seçicilik (Spesifite) ise %66 olarak bulundu. Preoperatif CA 125 değerinin postoperatif CA-125 ve KT'nin 1. dozu sonrası CA-125 değerlerine göre bakılan azalma katının bakılan her iki istatistik analizinde 2 kat düşüşün en anlamlı değer olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Ancak CA-125 değerindeki düşüş katının yaş, histopatolojik tip ve cerrahi tipi ile ilişkileri 2 kat düşüşe göre incelenmesinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir($p>0.05$).

Sonuç:

a) CA-125'in ameliyat sonrası hedef değere dönmeyişi over

Abstract

Objective: Retrospective evaluation of cancer antigen (CA) 125 levels in epithelial ovarian cancer patients.

Material and Method: Among 580 ovarian cancer cases; one-hundred eighty seven epithelial ovarian cancer patients at Republic of Turkey, Ministry of Health, Aegean Obstetrics and Maternity Training and Research Hospital between the dates of January 1st 1998 and December 31st 2007 were included in this study. Age of the patients, histopathological type of the cases, type of operation, pre-operative&post-operative CA-125 levels, also after the first and sixth dose of chemotherapy CA-125 levels were investigated. While assessing the findings of the study, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 program was used for statistical analyses. Chi-square test was employed to compare qualitative data

Results: The average age of the patients was 51.7±11. The most frequent (83 patients) histopathological type was serous epithelial ovarian cancer (44.4%) and musinous epithelial ovarian cancer (31 patients-16.6%). Generally, as the patients were evaluated according to the type of surgical procedure, optimal surgery was the most frequently preferred one (70.6%), however, among patients aged <30 suboptimal surgery was used more commonly. CA-125 levels of 187 cases preoperatively, after the first and sixth dose of chemotheraphy were recorded, but only 40 patients' post-operative CA-125 levels were reached. The threshold (cutoff) level of CA-125 as a predictive of surgery type was found to be 613. In this case, the sensitivity and specificity were found to be 85% and 66%, respectively. The regression rates of CA-125 levels of pre&postoperative and after the first dose of chemotherapy were recorded and 2-fold regression according to the preoperative levels of CA-125 was found to be significant ($p<0.001$). However, 2-fold regression of CA-125 levels showed no significant relationship with age, histopathological type and applied surgical type ($p>0.05$).

Yazışma Adresi/Corresponding: Hüseyin Elbi
Çobanlar ilçe hastanesi, Çobanlar/AFYON
Tel: +90 505 556 99 11 - +90 272 261 20 50 e-mail: hsynelbi1@hotmail.com

Müracaat tarihi: 15.07.2013
Kabul tarihi: 26.11.2013

kanserlerinde cerrahinin tek başına yetersiz olduğu düşüncesini desteklemektedir.

b) Operasyon öncesi CA-125 değerine göre uygulanması planlanan cerrahi tipinin, sağ kalım ve hastalıksız yaşam süresine etkisini değerlendirmek için ek araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Epitelyal over kanseri, CA-125 antijeni, pre-operatif CA-125 kesme değeri.

Discussion

a) Failure of regression of postoperative CA-125 levels lower than 35 U/mL supports that surgery may not be enough to treat ovarian cancer alone.

b) Additional studies are needed to assess the impact of the type of surgery according to the levels of pre-operative CA-125 at survival and disease-free period.

Key Words: Ovarian epithelial cancer, CA-125 antigen, preoperative threshold of CA-125 level.

Giriş

Over kanseri jinekolojik kanserler arasında ikinci sıklıkta görülmekte olup, kadınlarda görülen en sık beşinci kanser nedenidir. Jinekolojik kanser ölümlerinin ise en sık sebebidir (1, 2). Over kanseri kadınlarda görülen kanserlerin % 3-4'ünü, jinekolojik kanserlerin ise % 25'ini oluşturur (3). Bir kadının yaşamı boyunca over kanserine yakalanma riski %1,5, over kanserinden ölme riski ise yaklaşık %1 civarındadır (4). Over kanserlerinde evrelendirme laparotomisi ve cerrahi evrenin prognoz üzerine etkisi nedeniyle büyük önem taşır (5). Tedaviye yanıtın takibi klinik, radyolojik ve kanser antijen (CA) 125 izlemleri ile yapılır ve değerlendirme her iki veya üç siklus kemoterapi (KT) uygulamasından sonra yapılmalıdır. Kaç değişik KT rejimi uygulanması ve tedaviye ne kadar devam edilmesi konusunda bir fikir birliği yoktur. Yaptığımız literatür çalışmalarında son dönemde preoperatif CA-125 seviyesinin optimal (panhisterektomi+pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu+omentektomi) ya da suboptimal cerrahi tercihinde yardımcı olmasına yönelik değerlendirmelere de ulaşılmıştır.

CA-125 epitelyal over kanserlerinin tümör belirtecidir. Glikoprotein yapısında olan bu molekül, epitelyal kanserlerin yanı sıra hamilelik ve endometriozis gibi birçok benign olayda da yükselebilir. CA-125 periton, plevra ve perikard gibi çölomik epitelin mezoteliyal hücreleri ve mülleryan epitelyum kaynaklı bir antijendir. Normal over dokusundan eksprese olmamasına karşın; overin kist, metaplazi ve kanserlerinde CA-125 antijeni tespit edilmektedir. CA-125 düzeyleri başta epitelyal olmak üzere ileri evre over kanserlerinin %90'nında yükselmiş (>35U/ml) olarak tespit edilmektedir (6). Normal kadınların % 99'unda CA-125 normal düzeyde bulunurken, over kanserli kadınların % 80'inde CA-125 düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır (7). Bazı over kanserleri ise pozitif test sonucuna neden olacak şekilde CA-125 yükselmesine neden olmayabilir. Epitelyal over kanserlerinin % 80'inde serum CA-125 seviyesi 35 U/ml'nin üzerine çıkar (8). Ayrıca CA-125'in over kanserinin erken teşhisine katkısı gösterilmiştir (9, 10). Bast ve arkadaşları (ark.) 1983 yılında serum CA-125 düzeyini belirlemek amaçlı yeni bir antikor ölçme metodu geliştirdiler (11). Bu yöntem 888 sağlıklı gönüllü üzerinde çalışılmış ve sadece %1'inde CA-125 düzeyi 35 U/ml üzerinde tespit edilmiştir. Bu nedenle birçok laboratuar CA-125 için normalin üst sınırını 35U/ml kabul etmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda Evre 2, 3 ve 4 olan hastalarda CA-125%90 oranında 35 U/ml'nin üzerindeyken, Evre 1 hastalarda bu oran sadece %50'dir. Bu durum da asıl amacın kanseri erken evrede yakalamak olduğu over kanserinde 35 U/ml eşik değerinin yetersiz olduğunu düşündürmektedir (12, 13, 14). Bu çalışmada öncelikle operasyon öncesi, sonrası ve KT kürleri ile CA-125 değerleri incelenmiştir. Ayrıca bu inceleme sonucunda CA-125 değerine göre preoperatif cerrahi tipini belirlemede ne kadar etkin olabilirizi değerlendirdik.

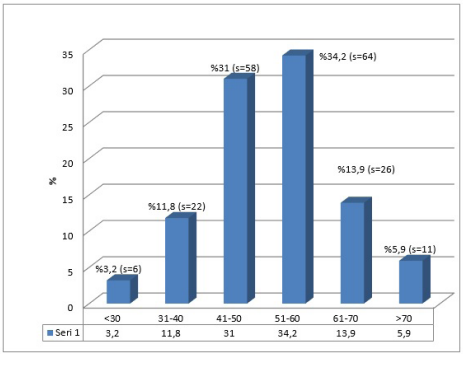
Materyal-Metot

Bu araştırmaya 01.01.1998 ile 31.12.2007 tarihleri arasında Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı İzmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tedavi edilmiş 187 epitelyal over kanserli hasta alınmıştır. Hastalar hakkındaki bilgiler onkoloji arşivindeki hasta takip formu ve dosyalarından elde edilmiştir ve değerlendirme retrospektif olarak yapılmıştır. Bu değerlendirmede hastanın yaşı, histolojik tip, cerrahi tipi, operasyon öncesi ve sonrası ile KT'nin birinci seansı ve altıncı seansı sonrası CA 125 değerleri kayıt edildi.

İstatistiksel analiz için, SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılmıştır. Tüm veriler tablo ve grafiklerle özetlendi. Normal dağılım gösteren ve niteliksel parametrelerde, üç grubu karşılaştırmak için Ki-Kare testi kullanıldı. Ca-125 göstergesi için de duyarlılık ve özgüllük ROC veri analizi içine dahil edildi.

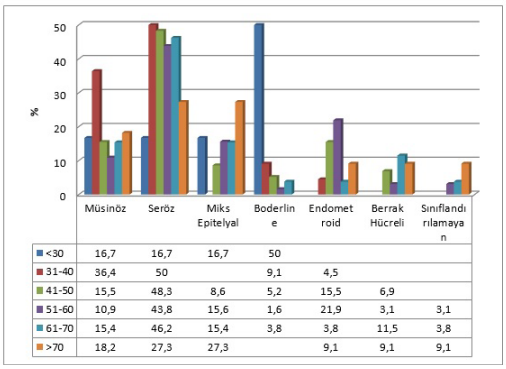
Bulgular

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı İzmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tedavi edilmiş 187 epitelyal over kanserli hasta dahil edildi.



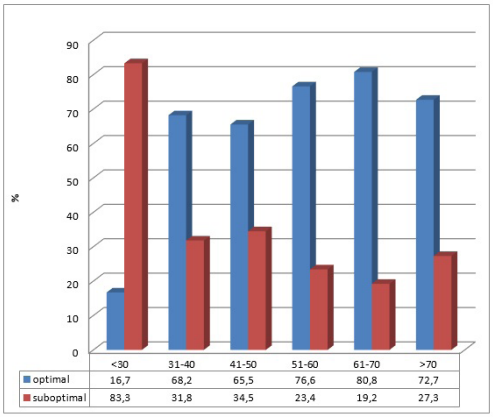
Operasyon öncesi CA-125 değeri < 35 U/ml olan olgular çalışmaya alınmamıştır. 187 olgunun operasyon öncesi, 1. birinci kür KT'nin ilk dozu sonrası ve birinci KT kürü sonrası CA-125 değerlerine ulaşılırken, sadece 40 hastada operasyon sonrası bakılan CA-125 değerlerine ulaşıldı. Hastaların tanı yaşı 22-79 arasında olup ortalama tanı yaşı 51,7 ± 11 yıl olarak bulundu. Hastaların yaşlara göre dağılımı incelendiğinde 51-60 yaş arası grup 64 hasta ile (% 34,2) birinci sırada yer almaktadır (Şekil 1).

Olguların histopatolojik tiplerine göre dağılımı incelendiğinde 83 hasta ile en sık seröz tipe rastlanırken (% 44,4), diğer tiplerden müsinöz karsinom 31 (% 16,6) hasta ile ikinci sırada izlenmiştir (Şekil 2).



Şekil 2 : Yaş gruplarına göre histopatolojik tip dağılımı (%)

Histopatolojik tiplerin yaş gruplarına göre olan değerlendirilmesinde ise tanı olarak ilk iki sırada olan seröz ve müsinöz karsinomun en sık 31-40 yaş grubu arasında olduğu gözlenmiştir. Hastaların yapılan cerrahi işlemin tipine göre değerlendirilmesinde % 70,6 ile en sık optimal cerrahi uygulandığı görülürken, 30 yaş altında suboptimal cerrahinin daha çok uygulandığı saptanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3: Yaş gruplarına göre cerrahi tip dağılımı (%)

Ayrıca suboptimal cerrahinin, yaş grubu açısından ilerleyen dekadlarda giderek daha az tercih edildiği görülebilir.

Cerrahi öncesi CA-125 değerinin cerrahinin tipini öngörmesine yönelik yapılan kesme değeri (cut-off) 613 olarak bulundu, yani cerrahi öncesi CA-125 değeri 613' ün üstünde olan hastalarda suboptimal cerrahinin önerilebileceği söylenebilir.

	Birinci kür(First Line) CA 125		
	<35	>35	
	s (%)	s (%)	p
Cerrahi			0,348
Optimal	117 (88,6)	15 (11,4)	
Supoptimal	46 (83,6)	9 (16,4)	

Şekil 4: Cerrahi tipine göre CA-125 değişikliği

Bu durumda duyarlılık (Sensitivite) %85, seçicilik (Spesifite) ise %66 olarak bulundu ve istatistiksel olarak ise anlamlı olarak kabul edildi (p< 0,05). CA-125'in operasyon öncesi, operasyon sonrası ve birinci kür KT'nin ilk dozu sonrası bakılan değerlerindeki düşüş katsayılarının birinci KT kürü sonu bakılan değerine göre olan incelemede anlamlı düşüş saptanmıştır (p<0,05). Preoperatif CA-125'in postoperatif CA-125 ve KT'nin 1. birinci dozu sonrası CA-125 değerlerine göre bakılan azalma katının bakılan her iki istatistik analizinde 2 kat düşüşün en anlamlı değer olduğu görülmüştür (p<0,001). Ancak CA-125 değerindeki düşüş katının yaş, histopatolojik tip ve cerrahi tipi ile ilişkileri 2 iki kat düşüşe göre incelenmesinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0.05). Optimal sitoredüksiyonun over kanserlerinde en çok değinilen prognostik faktörlerden biri olduğu göz önüne alınarak yaptığımız cerrahinin birinci kür (firstline) KT'ye göre bakılan değerlendirme ise şekil 4'te verilmiştir (p>0,05).

Tartışma

Over kanserleri jinekolojik kanserler içinde en yüksek mortaliteye sahiptir. Ayrıca başlangıç semptomlarının sıklıkla non-spesifik olması nedeniyle hastaların yaklaşık %60'ında pelvik ve abdominal kaviteye yayılım gözlenip genellikle ileri evrede tanı konulduğu için ayrı bir önem taşırlar (15). Bast. ve ark. (16) over kanserli hastalarda ilk defa CA-125'i tanımlamışlar ve o zamandan sonra CA-125'in prognostik değerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır.

Chi ve ark. optimal cerrahi ile preoperatif CA-125 düzeyleri arasındaki ilişki olduğunu vurgulamışlardır. Bu çalışmada suboptimal cerrahisi olan 55 vakadan 43'ünde (% 78) CA-125 düzeylerinin 500U/ml ve üzerinde olduğu tespit edilmiş, spesifitesi ise % 73 olarak bulunmuştur (17).

Gemer ve ark. CA-125 değeri olarak 500 U/ml'yi sınır aldıkları çalışmalarında % 62 sensitivite, % 83 spesifite bildirmişlerdir (18). Başka bir çalışmada sadece CA-125 değerlerini kullanarak cerrahinin optimal olup olamayacağını öngörmede CA-125'in sensitivitesi % 58, spesifitesi % 54, pozitif prediktif değeri % 78, negatif prediktif değeri ise % 31 bulunmuş ve yorum yapmak için tek başına CA-125 değerinin yeterli olmadığı görüşü savunulmuştur (19). Son yıllarda yapılan araştırmalar, CA-125 değerlerinin tümör yükü ile korele gittiğini göstermektedir. Bu nedenle, yüksek CA-125 değerlerinin suboptimal cerrahiye de işaret

edebileceği düşünülmüştür (20-26). Çalışmamızda ise preoperatif CA-125 değeri 600 U/ml sınır olarak alındığında suboptimal cerrahinin olup olmayacağını öngörmede duyarlılık % 85, seçicilik % 66 olarak bulunmuştur. Ayrıca operasyon sonrası CA-125 düşüşünün yaş, histopatolojik tip ve cerrahi tipi ile arasında anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır. Optimal sitoredüksiyon over kanserlerinde en çok değinilen prognostik faktörlerdendir. İlk olarak Griffiths ve ark. tarafınca gösterilen sitoredüktif cerrahinin başarısı daha sonraki yıllar içerisinde defalarca ortaya konmuştur (27, 28). Bu nedenle pek çok yazar optimal sitoredüksiyon için maksimal efor gösterilmesini savunmaktadır. Son yıllarda kullanıma giren Argon Beam Coagulator, ışın koagülatörleri ve ultrasonografik aspiratörler gibi operasyon aletleri, gelişen cerrahi teknikler ve üst abdominal debulking ile ileri evrelerde sitoredüktif başarı % 85'lere kadar ulaşmıştır (18, 29). Öte yandan sitoredüktif cerrahinin etkinliğini gösterir prospektif randomize bir çalışma halen yoktur. Ayrıca, özellikle ileri evrelerde optimal sitoredüksiyon oranları tüm gayretlere rağmen istenilen düzeylere ulaşamayabilir. Bizim çalışmamızda optimal cerrahi ile suboptimal cerrahinin birinci kür sonu yanıta göre olan değerlendirmede anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak hastanın sağ kalım ve hastalıksız yaşam süresini uzatıp uzatmadığını çalışmamız göstermemektedir.

Sonuç

a) CA 125'in ameliyat sonrası hedef değere dönmeyişi epitelyal over kanserlerinde cerrahinin tek başına yetersiz olduğu düşüncesini desteklemektedir.

b) Pre-op CA125 değerine göre uygulanan cerrahi tipinin sağ kalım ve hastalıksız yaşam süresine etkisini değerlendirmek için ek araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

Kaynaklar

1- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin. 2000; 50: 7-33.

2- Runnebaum IB, Stickeler E. Epideimological and molecular aspects of ovarian cancer risk. J Cancer Res Clin Oncol. 2001; 73-79.

3- Priver MS, Baker TR, Piedmonte M, Sandecki A. Epidemiology and etiology of Ovarian Cancer. Semin Oncol. 1991; 177.

4- Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, broad ligament. Armed Forces Institute of Pathology. 1998; 3(Suppl 23): 17-23.

5- Sorbe B. Prognostic importance of the time interval from surgery to chemotherapy in treatment of ovarian carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2004; 14. 788-793.

6- Kabawa SE, Bast RC, Jr., Bhan AK, Welch WRi Knapp RC,Colvin RB. Tissue distribution of acoelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC 125. Int J Gynecol Pathol. 1983; 2: 275-285.

7- Patsner B, Man WJ: The value of preoperative serum CA-125 levels in patient with a pelvic mass. Am J Obstet Gynecol. 1988; 159: 873-876.

8- Moss EL, Hollingworth J, Reynolds TM. The roe of CA 125 in clinical practice. J Clin Pathol. 2005; 58: 308-312.

9- Rustin GJS, van der Burg MEL, Berek JS. Tumor markers. Ann Oncol. 1993; 4: 71-77.

10- Skates SJ, Xu FJ, Yu Yh, et al. Towards an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longutidunal tumor markers. Cancer. 1995; 76: 2004-2010.

11- Le T, Adolph A, Krepart GV, Lotocki R, Heywood MS. The benefits of comprehensive surgical staging in the management of early-stage epithelial over carcinoma. Gynecol Oncol. 2002; 85: 351-355.

12- Schueler JA, Cornelisse CJ, Hermans J, Trimbos JB, van der Burg ME, Fleuren GJ. Prognostic factors in well-differentiate dearly-stage epithelial ovarian cancer. Cancer. 1993; 71: 787-795.

13- Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Clinically apparent early stage invasive epithelial ovarian carcinomas: should all be treated similarly? Gynecol Oncol. 1999; 74: 252-254.

14- Brugghe J, Baak JP, Wiltshaw E,Brinkhuis M, Meijer GA, Fisher C. Quantiative prognostic features in FIGO I ovarian cancer patients without postoperative treatment. Gynecol Oncol. 1998; 68: 47-53.

15- Smith EM, Anderson B. The effects of symptoms and delay in seeking diagnosis on stage of disease at diagnosis among women with cancers of the ovary. Cancer. 1985; 56: 2727-2732.

16- Bast RC, Jr., Klug TL, St Jhon E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavitt T, Griffiths CT, Parker L, Zurawski VR,Jr., Knapp RC. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. N Engl J Med. 1983; 309: 883-887.

17- Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, Hoskins WJ. The ability of preoperative serum CA-125 to predict to optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol. 2000; 77: 227-231.

18- Bristow Re, Montz FJ. Complete surgical cytoreduction of advanced ovarian carcinoma using the argonbeam coagulator. Gynecol Oncol. 2001; 83: 39-48.

19- Memarzadeh S, Lee SB, Berek JS, Farias-Eisner R. CA 125 levels area weak predictor of optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2003; 13: 120-124.

20- Duffy MJ, Bonfer JM, Kulpa J, Rustin GJ, Soletormos G, Torre GC, Tuxen MK, Zwirner M. CA 125 in ovarian cancer : European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. Int J Gynecol Cancer. 2005; 15: 679-691.

21- Mano A, Falcao A, Godinho I, Santos J, Leitao F, Oliveira C, Caramona M. CA 125 AUC as a new prognostic factor for patients with ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2005; 97: 529-534.

22- Markman M, Federico M, Liu PY, Hannigan E, Alberts D. Significance of early changes in the serum CA-125 antigen level on overall survival in advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2006; 2: 23-31.

23- Board RE, Brujins CT, Pronk AE, Ryder WD, Wilkinson PM, Welch R, Shanks JH, Connolly G, Slade RJ, Reynolds K, Kitchener HC, Jayson GC. Stage and CA-125 related survival in patients with epithelial ovarian cancer treated at a cancer center. Int J Gynecol Cancer. 2006; 168Suppl 1): 18-24.

24- Paramasivam S, Tripcony L, Crandon A, Quinn M,Hammond I, Marsden D, Proietto A, Davy M, Carter J, Nicklin J, Perrin L, Obermair A. Prognostic importance of preoperative CA-125 in International Federation of Gynecology and Obstetric stage I epithelial ovarian cancer. An Australian multicenter study. J Clin Oncol. 2005; 23(25): 5938-5942.

25- Fisken J, Leonard RC, Stewart M, Beattie GJ, Sturgeon C, Aspinall L, Roulston JE. The prognostic value of early CA-125 serum assay in epithelial ovarian carcinoma. Br J Cancer. 1993; 68: 140-145.

26- Frasci G, Conforti S, Zullo F, Mastrantonio P, Comella G, Comela P, Persico G, Iaffaioli RV. A risk model for ovarian carcinoma patients using CA-125: time to normalization renders second-look laparotomy redundant. Cancer. 1996; 77: 1122-1130.

27- Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. Semin Oncol. 1998; 25: 326-334.

28- Griffiths CT: Surgical Resection of Tumor Bulk in the Primary Treatment of Ovarian Carcinoma. Natl Cancer Inst Monogr. 1975; 42: 101.

29- Covens AL. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2000; 78: 269-274.