

NÜKS OVER KANSERİ TEDAVİSİNDE SEKONDER SİTOREDÜKSİYONUN ROLÜ

Dr. Esengül Türkyılmaz¹, Dr. M. Anıl Onan¹, Dr. Çağatay Taşkiran¹, Dr. Abdülkadir Bedirli²,
Dr. Mustafa Kerem², Dr. Özlem Erdem³, Dr. Haldun Güner¹

ÖZET

Amaç: GÜTF kliniğinde rekürren over kanserlerine yaklaşım ve bu hastalarda sekonder sitoredüksiyonun rolünün incelenmesi.

Materyal ve Metod: GÜTF'de 2002-2009 yılları arasında rekürren EOC nedeniyle sekonder sitoredüksiyon yapılan tüm hastalar retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Sekonder sitoredüksiyon yapılan 26 hasta mevcuttu. Bu hastalardan biri eksik takip bilgileri nedeniyle, 3'ü ilk cerrahiden sonraki 6 ay içinde yapılan second look laparotomi (SLL) sırasında tespit edilen progresif hastalık nedeniyle yapılan sekonder sitoredüksiyon olduğu için istatistiklere dahil edilmedi.

Sonuç: Hangi hastalarda SSC yapılabileceği konusu net değildir. Ancak ayrıntılı olarak yapılan değerlendirme sonucunda uygun olduğuna karar verilen hastalarda kabul edilebilir morbidite ve mortalite oranları ile SSC yapılabileceğini savunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, Sekonder sitoredüksiyon, Sağlık.

ABSTRACT

Objective: To investigate the role of the secondary cytoreduction in patients with recurrent ovarian cancer.

Material and Methods: The patients who underwent secondary cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer between 2002 and 2009 were analyzed retrospectively.

Results: There were overall 26 patients. Four patients were excluded from the analysis since the lack-of follow up data for one patient, secondary cytoreductive surgery at second look laparotomi (SLL) for two, and surgery within the 6 months of initial cytoreduction for the remaining one patient.

Conclusion: It is not definite to the which of the patients the SSC can be beneficial. However, in the light of the several series, if the patients' morbidity and mortality rates are available, we think that SCC could be advisable for selected group of patients.

Key Words: Ovarian cancer, Secondary cytoreduction, Survival.

Geliş tarihi: 08/12/2010

Kabul tarihi: 25/12/2010

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ANKARA

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ANKARA

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

İletişim: Dr. Çağatay Taşkiran

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ANKARA

Tel: 0532 301 46 32

E-posta: cagataytaskiran@yahoo.com

Giriş

Over kanserinin primer tedavisini sitoredüktif cerrahi oluşturmaktadır. Pek çok çalışma optimal debulking (≤ 1 cm) ile sonuçlanan cerrahi yapılan hastaların suboptimal debulking yapılan hastalara göre önemli sağkalım avantajına sahip olduğunu ispatlamıştır (1). Ancak primer sitoredüktif cerrahi ve platin tabanlı adjuvan kemoterapiye rağmen hastaların %60'tan fazlası rekürrens göstermekte (2) ve 5 yıllık sağkalım %30-40 civarında kalmaktadır. Nüks olan hastalar için tedavi seçeneklerini yalnız salvage kemoterapi veya sekonder sitoredüksiyon oluşturmaktadır. Optimal tedavi seçeneği ise halen tartışmalıdır.

Yeni kemoterapötik ajanların geliştirilmesine ve yeni kombinasyonların verilmesine rağmen literatüre bakıldığında rekürren epitelyal over kanserlerinde (EOC) önemli derecede bir sağkalım avantajı görülmemektedir. Tek alanda lokalize rekürren EOC'de sekonder sitoredüksiyon yapılması ise kabul edilen standart yaklaşım haline gelmiştir (3,4). Ancak yapılan çalışmaların çoğunun retrospektif olması ve yalnız salvage kemoterapi ile karşılaştırmaya yönelik bir çalışma bulunmaması sekonder sitoredüksiyonun rolünü anlamak için önemli dezavantajlardır. Bu eksiklik de etik sorunlar nedeniyle kısa vadede çözülecek gibi görünmemektedir.

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) jinekolojik onkoloji bölümü tarafından rekürren epitelyal over kanserlerine yaklaşım ve bu hastalarda sekonder sitoredüksiyonun rolü incelenmeye çalışılmıştır.

MATERYAL VE METOD

GÜTF'de 2002-2009 yılları arasında rekürren EOC nedeniyle sekonder sitoredüksiyon yapılan tüm hastalar retrospektif olarak incelendi. Bu hastalara ait takip kartları, hastane kayıtları ve telefon görüşmeleri ile elde edilen bilgiler kullanıldı. Progresif hastalığı olanlar (ilk cerrahiden sonraki 6 ay içinde rekürrens olanlar), extraabdominal metastazları olanlar, interval debulking veya second look laparotomi sırasında makroskopik lezyonları olan hastalar için yapılan sitoredüksiyon olguları değerlendirmeye alınmadı.

Rekürrens olan tüm hastalar deneyimli bir jinekolog onkolog, medikal onkolog, radyasyon onkoloğu ve patoloj tarafından tedavi yönetimi açısından değerlendirilmiştir. Operasyon öncesinde tüm hastala-

rın abdomen, toraks ve pelvisleri Bilgisayarlı Tomografi veya Magnetik Rezonans Görüntüleme ve bazı hastalarda Pozitron Emisyon Tomografi (PET CT) kullanılarak değerlendirilmiştir. Sekonder sitoredüktif cerrahi yapılabileceği öngörülen hastalar operasyon konusunda ayrıntılı bilgilendirildikten sonra izinleri alınmıştır. Operasyon optimal sitoredüksiyon sağlamak amacıyla yapılmıştır.

Histolojik tip ve grade'leme World Health Organization (WHO) sınıflama sistemi kullanılarak patoloji bölümü tarafından yapılmıştır (5). Cerrahi evreleme International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) sınıflama sistemi kullanılarak yapılmıştır (6).

Operasyon sonrası rezidüel tümörün çapı ≤ 1 cm ise optimal, 1-2 cm ise suboptimal, > 2 cm ise unoptimal sitoredüksiyon olarak kabul edilmiştir. Disease-free interval (DFI) adjuvan kemoterapi bitiş tarihi ile rekürrens tanısı tarihi arasındaki süre olarak tanımlanmıştır. Progresyon-free interval (PFI) ise ilk cerrahi ile rekürrens tanısı arasındaki süre olarak tanımlandı.

BULGULAR

Sekonder sitoredüksiyon yapılan 26 hasta mevcuttu. Bu hastalardan biri eksik takip bilgileri nedeniyle, 3'ü ilk cerrahiden sonraki 6 ay içinde yapılan second look laparotomi (SLL) sırasında tespit edilen progresif hastalık nedeniyle yapılan sekonder sitoredüksiyon olduğu için istatistiklere dahil edilmedi. 22 hastaya primer sitoredüktif cerrahi sonrası platin tabanlı 6 kür kemoterapi verildi. Bu hastalar fizik muayene, Ca-125 değerleri ve görüntüleme yöntemleri ile takip edildi. İstatistiğe dahil edilmeyen 3 hastadan birine 4 kür, ikisine 6 kür kemoterapi sonrası SLL yapılmış ve makroskopik hastalık görülerek sekonder sitoredüksiyon yapılmıştır.

22 hastanın 2'si (%9) evre I, 1'i (%5) evre 2, 18'i (%81) evre III hastalığa sahip olup, 1'inde (%5) ilk operasyonda evreleme cerrahisi yapılamamıştır. 18 hastanın (%81) histolojik tiplmesi seröz, 2 hastanın (%9) endometrioid, 1 hastanın (%5) müsinöz, 1 hastanın (%5) indifferansiye anaplastik idi. 22 hastanın 17'si (%77) grade III, 4'ü (%18) grade II, 1'i (%5) grade I hastalığa sahiptir. 17 hastaya (%77) primer cerrahi sırasında optimal, 2 hastaya (%9) suboptimal, 3 hastaya (%14) unoptimal sitoredüksiyon yapılabildi. Sekonder sitoredüksiyon sırasında da 17 hastaya

(%77) optimal, 2 hastaya suboptimal, 3 hastaya unoptimal sitoredüksiyon yapılabildi.

Sekonder sitoredüktif cerrahi öncesi 5 hastaya (%22) preoperatif kemoterapi verilmiştir. 3'üne (%13) platin tabanlı kombinasyon, 1 hastaya (%5) gemsitabin, 1 hastaya (%5) doxorubicin ve ardından gemsitabin olmak üzere 2 farklı kemoterapötik ajan verilmiştir. 13 hastada (%60) preoperatif tek odakta nüks saptanırken, 9 hastada (%40) multipl odakta nüks saptanmıştır. Bu hastalardan 2'sinde (%9) intraoperatif birden fazla odakta nüks olduğu görülmüştür. 1 hastada preoperatif tespit edilen sigmoid kolona komşu

bin olmak üzere 2 farklı kemoterapötik ajan verilmiştir. 13 hastada (%60) preoperatif tek odakta nüks saptanırken, 9 hastada (%40) multipl odakta nüks saptanmıştır. Bu hastalardan 2'sinde (%9) intraoperatif birden fazla odakta nüks olduğu görülmüştür. 1 hastada preoperatif tespit edilen sigmoid kolona komşu

Tablo 1—Sekonder Sitoredüktif Cerrahi Yapılan Hastaların Özellikleri

Özellik	N	Yüzde
Yaş		
≤50	7	31
>50	15	69
FIGO Evre		
I	2	9
II	1	5
III	18	81
IV	0	0
Histolojik Subtip		
Seröz	18	81
Müsinöz	1	5
Undifferansiye	1	5
Endometrioid	2	9
Grade		
Grade I	1	5
Grade II	4	18
Grade III	17	77
İlk operasyon sonrası rezidü durumu		
≤1 cm (Optimal)	17	77
1-2 cm (Suboptimal)	2	9
>2 cm (Unoptimal)	3	14
PFI		
≤12 ay	4	19
12 ay	18	81
Sekonder sitoredüksiyon öncesi verilen salvage kemoterapi rejim sayısı		
0	17	77
1	4	19
≥2	1	5
Rekürrens odak sayısı		
Tek odak	13	60
Multipl odak	9	40
Tutulmuş alanları		
Pelvis	17	77
Dalak	2	10
Karaciğer	1	5
Pelvik lenf nodları	3	14
Cilt insizyonu	1	5
İnguinal lenf nodu+pelvis	1	5
İkinci operasyon sonrası rezidü durumu		
≤1 cm (Optimal)	17	77
1-2 cm (Suboptimal)	2	9
>2 cm (Unoptimal)	3	14

pelvik kitle eksizyonuna ek olarak karaciğer altı kitle eksizyonu; diğer hastada ise preoperatif tespit edilen kolon tutulumu nedeniyle yapılan sağ hemikolektomiye ek olarak diafragma stripping yapılmıştır. Sekonder sitoredüktif cerrahide amaç optimal sitoredüksiyon olduğu için gerektiğinde visseral organların eksizyonu da yapılmıştır. 10 hastada (%45) sekonder sitoredüksiyon yalnız rekürren kitlenin eksizyonunu içerirken, 7 hastada (%31) ince ve kalın barsak rezeksiyonu, 2 hastada splenektomi (%9), 1 hastada (%5) karaciğer rezeksiyonu yapılmıştır.

22 hastanın 21'ine (%95) sekonder sitoredüksiyon sonrası kemoterapi verilirken, 1 hastaya tolere edemediği için kemoterapi verilmedi ve hastaneden ayrılan hasta sitoredüksiyondan 1,5 ay sonra kaybedildi. Bu hastalardan 1'ine (%5) kemoterapi yanında radyoterapi de verilmiştir. 21 hastanın 16'sına (%76) platin tabanlı kemoterapi, 3'üne (%14) doxorubicin, 1'ine paklitaxel (%5), 1'ine (%5) platin içermeyen kemoterapi kombinasyonu (gemsitabin+doxorubicin) verilmiştir.

Sekonder sitoredüksiyon sırasında diafragma rezeksiyonu yapılan 1 hastada intraoperatif sağ pnömotoraks meydana geldi ve hastaya göğüs tüpü takıldı. Hastanın göğüs tüpü postoperatif 2. günde çıkarıldı. Sekonder sitoredüksiyon sırasında diafragma stripping yapılan 1 hastada postoperatif pnömotoraks saptanması üzerine 2. günde göğüs tüpü takıldı ve 4 gün sonra çıkarıldı. Febril morbidite gelişen 1 hastada odak bulunamadı ve intravenöz antibiyotik tedavisi ile geriledi. İki hastada yara yeri açılması nedeniyle sekonder sütür yapılması gerekli oldu. Sekonder sitoredüksiyon sırasında ince barsak rezeksiyonu ve uç uca anastomoz yapılan bir hastada enterokutan fistül gelişti. Genel durum bozukluğu nedeniyle kemoterapiyi de tolere edemeyen hasta tedavi sürecini kabul etmeyerek hastaneden ayrıldı ve postoperatif 45.günde kaybedildi. Plevral effüzyon gelişen 1 hastaya torasentez yapıldı ve malign effüzyon ekarte edildi. Takipte effüzyon spontan geriledi.

TARTIŞMA

EOC kadın genital sisteminin en mortal kanseridir. Primer sitoredüktif cerrahi ve platin tabanlı adjuvan kemoterapi ile standart tedavisi olmasına rağmen vakaların çoğu nüks eder (2), ve rekürren vakalar için tedavi konusunda fikir birliği oluşmamıştır. Birkaç prospektif, non randomize çalışma dışında se-

konder sitoredüktif cerrahi ile ilgili yayınların çoğu retrospektif ve non randomizedir. Literatüre bakıldığında Eisenkop et al. (16,17), Scarabelli et al. (8), Zang et al (4)'ün bildirdiği prospektif nonrandomize çalışmalar dışındakilerin retrospektif ve non randomize olduğunu görüyoruz.

Konuyla ilgili literatürün retrospektif çalışmalarından oluşması, hasta popülasyonlarının alınan kemoterapi rejimleri, nüks odak sayısı vs. açısından heterojen olması, sekonder sitoredüksiyon uygulanacak hastaların seçilmesi konusunda bias olması, operasyonların farklı cerrahlar tarafından gerçekleştirilmesi, çalışmaların kemoterapi rejimlerinin değişimlere uğradığı uzun süreçlerde gerçekleşebilmesi verileri yorumlamayı ve karşılaştırmayı olumsuz etkilemektedir.

Sekonder sitoredüktif cerrahi sonrası rezidü tümör çapının survival açısından önemli bir prognostik faktör olduğu çalışmamızda bir kez daha doğrulandı. Literatürde konu ile ilgili çalışmalarda optimal rezidüel tümör çapı ile sonuçlanan SSC yapılan hastaların 38 ile 61 ay arasında değişen median sağ kalım süresine sahipken suboptimal sitoredüksiyon yapılabilen hastaların 4.5 ile 27 ay arasında değişen sağ kalım süresine sahip olduğu gösterilmiştir (7-24,27). Bu nedenle SSC'ye karar verilen tüm hastalar olası en küçük tümör çapını sağlamak amacıyla opere edilmelidir.

DFI'in prognostik bir faktör olduğu daha önce pek çok otör tarafından gösterildi (4,8,14,17,22,26,27). Eisenkop et al. DFI'i adjuvan kemoterapinin bitişinden rekürrens tanısına kadar olan süre olarak tanımladılar ve DFI'in (6-12 ay olanlarda [median 25 ay] vs. 13-36 ay [median 44,4 ay] vs. >36 ay [median 56,8 ay]; P= 0,005) olduğunu gösterdiler. Daha önceki pek çok çalışma PFI süresi uzadıkça sağ kalım oranlarının arttığını (28) gösterse de bazı otörler PFI'in sağ kalımı etkilemediğini savunmuşlardır (4,7,8,12,13,14,17,18,19, 21).

Chen ve ark. (29) SSC için standart teknik tanımlamışsa da Eisenkop ve ark. optimal debulking sağlayabilmek için pelvik egzenterasyon gibi agresif prosedürleri de uygulamışlardır (17). Merkezimizde SSC sırasında optimal debulking için diafragma stripping, splenektomi, karaciğer rezeksiyonu gibi üst abdominal cerrahi girişimleri postoperatif kabul edilebilir morbidite oranları ile uygulandı.

SSC öncesi kemoterapi verilmesi ise halen tartışmalı olan ve bazı otörler tarafından kemoterapi süre-

cindeki tümör büyümesinin optimal debulkingi engelleyerek prognozu olumsuz etkilediği düşünülen bir uygulamadır (8,17). Merkezimizde tüm hastalara SSC sonrası kemoterapi verilirken öncesinde kemoterapi verilmesi rutin uygulama değildir. Preoperatif kemoterapinin rolünü anlamak için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çoğu çalışmada sekonder sitoredüktif cerrahi yapılan hastalarda sağkalım avantajı bildirilmişse de hangi hastaların uygun olduğu konusu net değildir (14,17,21,25,26). Chi ve ark. 153 hasta ile yaptıkları çalışmalarında tek alanda rekürrensi olan hastalarda median survival'in 60 ay, multipl alanda rekürrensi olan hastalarda 42 ay, karsinomatozu olan hastalarda ise 28 ay olduğunu göstermişlerdir. SSC'nin tek alanda lokalize, DFI'i 6 aydan uzun olan veya multipl alanda lokalize ancak karsinomatoz tablosu olmayan, DFI'i 12 aydan uzun olan rekürren EOC hastalarında uygun olduğunu göstermişlerdir. Karsinomatoz tablosu olan hastalarda ise DFI 30 aydan uzun ise SSC yapılması durumunda sağ kalım avantajı sağlayabileceğini savunmuşlardır (19).

Bizim çalışmamızda seçilmiş olgularda agresif üst abdominal işlemleri de gerektiren cerrahilerin uygun morbidite ile yapılabileceği gösterilmiştir. Konunun asıl değeri sürmekte olan prospektif randomize çalışmaların sonuçlanması ile ortaya konulabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Brislow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a metaanalysis. *J Clin Oncol* 2002; 20:1248-59
2. American Cancer Society. Cancer facts and figures, 2006. Available from URL: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2006PWSecured.pdf> [accessed March 14, 2006].
3. Munkarah A, Levenback C, Wolf JK, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized intra-abdominal recurrences of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 81:237-41.
4. Zang RY, Li ZT, Tang J, et al. Secondary cytoreductive surgery for patients with relapsed ovarian carcinoma: who benefits? *Cancer* 2004; 100:1152-61.
5. Serov SF, Scully RE, Sobin LH. Histologic typing of ovarian. In: World Health Organization. International classification and staging of tumors. Number 9. Geneva: World Health Organization, 1973.37-8.
6. Announcement: Staging announcement: FIGO Cancer committee, West Berlin. *Gynecol Oncol* 1986; 25:383.
7. Güngör M, Ortaç F, Arvas M, Kösebay D, Sönmezer M, Köse K. The role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;97:74-79.
8. Scarabelli C, Gallo A, Carbone A. Secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2001;83:504-512.
9. Gronlund B, Lundvall L, Christensen IJ, Knudsen JB, Hogdall C. Surgical cytoreduction in recurrent ovarian carcinoma in patients with complete response to paclitaxel-platinum. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31:67-73.
10. Gadducci A, Iacconi P, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genzani AR. Complete salvage surgical cytoreduction improves further survival of patients with late recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;79:344-349.
11. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer.* 2005;92:1026-1032.
12. Segna RA, Dottino PR, Mandeli JP, Konsker K, Cohen CJ. Secondary cytoreduction for ovarian cancer following cisplatin therapy. *J Clin Oncol.* 1993;11:434-439.
13. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 1983;61:189-193.
14. Vaccarello L, Rubin SC, Vlamis V, et al. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma patients with a documented previously complete surgical response. *Gynecol Oncol.* 1995;57:61-65.
15. Cormio G, di Vagno G, Cazzolla A, et al. Surgical treatment of recurrent ovarian cancer: report of 21 cases and a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;86:185-188.
16. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. A prospective study. *Cancer.* 1995;76:1606-1641.
17. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer.* 2000;88:144-153.
18. Zang RY, Zhang ZY, Li ZT, et al. Effect of cytoreductive surgery on survival of patients with recurrent epithelial ovarian cancer ovarian cancer. *J Surg Oncol.* 2000;75:24-30.
19. Chi DS, McCaughy K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer.* 2006;106:1933-1939.
20. Harter P, du Bois A. The role of surgery in ovarian cancer with special emphasis on cytoreductive surgery for recurrence. *Curr Opin Oncol.* 2005;17:505-514.
21. Tay EH, Grant PT, GebSKI V, Hacker NF. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2002;99:1008-1013.

22. Munkarah A, Levenback C, Wolf J, et al. Secondary Cytoreductive surgery for localized intra-abdominal recurrences in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;81:237-241.
23. Salani R, Santillan A, Zahurak M, Giuntoli R, Gardner G, Armstrong D, Bristow R. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2007;109:685-91.
24. Panici P, De Vivo A, Bellati F, Mancini N, Perniola G, Basile S, Muzii L, Angioli R. Secondary cytoreductive surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Annals of Surgical Oncology* 14(3):1136-1142.
25. Berek JS, Bertelsen K, du Bois A, et al. Advanced epithelial ovarian cancer:1998 consensus statements. *Ann Oncol* 1999;10:87-92.
26. Janicke F, Holscher M, Kuhn W, et al. Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer* 1992;70:2129-36.
27. Rema PN, Suchetha S, Mathew AP, Mathew A, Sebastian P. Secondary cytoreduction in epithelial ovarian cancer recurrence:a perspective from a regional cancer center in India. *J Reprod Med.*2009 Aug;54(8):506-10.
28. Bae J, Lim M, Choi Jae-Ho, Song Yong-Joong, Lee Kyo-ung-Soo, Kang Sokbom, Seo Sang-Soo, Park Sang-Yoon. Prognostic factors of secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* Vol. 20, No. 2:101-106, June 2009.
29. Chen LM, Karlan BY. Recurrent ovarian carcinoma: is there a place for surgery? *Semin Surg Oncol* 2000; 1248-59.