

Borderline over tümörlerinde cerrahi ve adjuvan kemoterapi**Surgical treatment and adjuvant chemotherapy in borderline ovarian tumors**

İlker Selçuk, Emre Özgü, Mehmet Mutlu Meydanlı, Tayfun Güngör

Zekai Tahir Burak Women's Health Education And Research Hospital, Ankara, Turkey

ÖZET

Borderline over tümörleri genellikle reproduktif yaşlarda görülmektedir. Tümör overyan dokuya invaziv bir yapıya sahip olmamakla beraber, peritoneal kavitede prognozu tayin edecek yapılar içerebilir. Borderline over tümörleri için cerrahi tedavi ve adjuvan kemoterapi tartışmalı kavramlardır. Yine de bu durumda literatürü bilmek ve yapılan çalışmaların sonuçlarını her bir hasta için modifiye etmek bu tümörlere klinik yaklaşımın planlanmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Borderline over tümörü, kemoterapi, fertilitte

ABSTRACT

Borderline ovarian tumors are generally seen in reproductive ages. While the tumor does not have an invasive nature to ovarian tissue, it may have some features in the peritoneal cavity that could predict the prognosis. The surgical treatment and adjuvant chemotherapy for borderline ovarian tumors are in debate. However in this situation knowing the literature and modifying the results of researches on each patient may draw the clinical approach on these tumors.

Key Words: Borderline ovarian tumor, chemotherapy, fertility

Borderline Over Tümörlerinde Cerrahi ve Adjuvan Kemoterapi

Borderline over tümörlerinin (BOT) yönetiminde radikal veya konservatif cerrahi kesin sınırları olmayan, tartışmalı yaklaşımlardır.

Borderline over tümörlerinin daha çok genç reproduktif çağdaki kadınlarda olduğu düşünüldüğünde, uygulanacak olan tedavi; cerrahi veya sonrasında adjuvan kemoterapi hastanın ilerideki fertilitte arzusu da göz önünde bulundurulursa cerrah için bir çıkmaz oluşturabilir.

Borderline Over Tümörlerinde Rekürrens ve Prognostik Faktörler

BOT da prognoz genellikle çok iyidir. Rekürrens %11'leri bulabilirken; malign dönüşüm rekürrens vakaların %20-30'unda izlenebilir (1). İnvaziv over kanseri gelişme riski açısından BOT'larda seröz veya müsinöz histoloji arasında belirgin fark olmamakla beraber; %1-2'dir (2). Borderline over tümörü unilateral veya bilateral olarak izlenebileceği gibi peritonda veya lenf nodlarında da gözlenebilir ancak hangi parametrelerin prognoz veya rekürrense ilişkili olduğu konusunda net bir konsensus yoktur.

Hücre tipi, evre, implant tipi ve mikropapiller yapı borderline over tümörlerinin invaziv hastalığa dönüşümünde kötü prognostik olarak rol alabilir (3). Ayhan ve arkadaşları (4) 30 yaş altı olmanın, mikropapiller yapı bulunmasının, peritoneal implant varlığının ve fertilitte koruyucu cerrahinin tümörsüz sağ kalımı azalttığını göstermişlerdir. Ayhan ve arkadaşları (5) tarafından yapılan başka bir çalışmada yüksek tümör marker düzeylerinin; özellikle Ca125'in seröz tümörler için, Ca19-9'un da müsinöz tümörler için daha büyük tümör kitlesini işaret ettiği gösterilmiştir. Güngör ve arkadaşları (6) mikropapiller varyant BOT'un daha ileri yaşlarda da görülebileceğini ve daha agresif seyrettiğini bildirmişlerdir. Güngör ve arkadaşları (7) tarafından borderline over tümörlerine sarkomatoid mural nodüllerin eşlik etmesi durumunda hastalığın daha agresif seyrettiği de bildirilmiştir. Hastalığın patolojik evresi, extra-overyan hastalığın durumu (invaziv veya non-invaziv implantlar) ve postoperatif rezidüel hastalık rekürrens için en güçlü göstergeler olup sağ kalım açısından da prognostik önem taşır (8-11).

Borderline Over Tümörlerinde Tedavi

Cerrahi esas tedavi yöntemini oluşturmakla beraber adjuvan kemoterapi relaps veya progresyon açısından risk faktörleri olan hastalara verilebilir

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

İlker SELÇUK

Department of Gynecologic Oncology at Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital
06230 / Talatpasa Bulvarı, Samanpazarı, Altındağ/Ankara,
Tel: +90 312 306 50 00, Fax: +90 312 312 49 31
E-mail: ilkerselcukmd@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 23.05.2014

Kabul tarihi / Accepted : 09.07.2014

(12). Fertilite arzusu olmayan kadınlarda radikal cerrahi uygulanabilecek bir yöntem olup, tümörün düşük çoğalma potansiyeli kemoterapinin etkinliğini şüpheye düşürmektedir (13). Borderline over tümörlerinin sıklıkla genç ve fertil hastalarda gözlenmesi, genellikle erken evrede görülmesi ve 5 yıllık sağ kalımın erken ve ileri evre için %90'ların üstünde olması fertilite koruyucu yaklaşımların BOT için kullanımını göz önüne getirmiştir (14,15).

Borderline Over Tümörleri ve Cerrahi

Konservatif cerrahi esas olarak fertilitasını korumak isteyen genç hastalara yapılmakla beraber kistektomi veya unilateral oofektomi olası seçenekleri oluşturmaktadır. Literatürde relaps oranları konservatif cerrahi sonrasında %25'lere kadar çıkabilmektedir ve radikal cerrahiye göre (yaklaşık %5) daha yüksek bulunmuştur (16,17). Rekürrens oranı aynı zamanda kistektomi sonrasında oofektomiye göre daha fazladır (8,16). Ancak 2011 yılında Song ve ark. (18) radikal cerrahi uygulanan grup ile fertilite koruyucu yaklaşım uygulanan grubu karşılaştırmıştır ve aralarında rekürrens açısından anlamlı fark bulmamıştır. Bununla beraber rekürrenslerin esas olarak korunan overden kaynaklandığını ve invaziv karsinomdan ziyade yine borderline tümör şeklinde ortaya çıktığını göstermişlerdir. Park ve ark. (19)'da radikal (%4.9) veya fertilite koruyucu cerrahi (%5.1) yapılan grupta rekürrens açısından fark bulamamışlardır ve diğer overin en sık rekürrens bölgesi olduğunu ifade etmişlerdir. Tsai ve ark. (20) BOT için fertilite koruyucu cerrahinin güvenli ve kabul edilebilir bir yöntem olduğunu belirtmiştir ancak rekürrens açısından kistektomi yapılan grupta unilateral salpingo-oofektomi yapılan gruba göre anlamlı derecede risk artışı olduğunu göstermişlerdir. Ancak Türk Jinekolojik Onkoloji Grubu tarafından 2013 yılında yayınlanan 539 borderline over tümörü olan hastayı inceleyen çalışmada 5 yıllık sağ kalım %100 bulunmuştur ve radikal cerrahi ile konservatif cerrahi arasında belirgin fark izlenmemiştir ve aynı zamanda lenf nodu disseksiyonunun sağ kalım üzerine faydası olmadığı gözlenmiştir (21). Kanat Pektaş ve ark. (22) da BOT'da sistematik lenf nodu evrelemesinin gerekliliğini değerlendirmişlerdir; genel ve hastaliksız sağ kalım açısından fark bulamamışlardır.

Borderline over tümürlü hastalarda peritoneal kavitenin tam bir inspeksiyonu, birden çok biopsinin alınımı, parsiyel omentektomi ve apendektomi cerrahide esas olup lenf nodu disseksiyonu ise tartışmalıdır. Lenf nodu tutulumu ileri evre BOT'larda daha sık gözlenmektedir (23). Ancak lenf nodu tutulumunun histolojik yapısı; nodüler ve mikropapiller görünüm hastaliksız sağ kalımı azaltmaktadır ve daha agresif bir paterne yol açmaktadır (3,24). Lesieur ve ark. (23) da lenf nodu tutulumu olan hastalarda sağ kalımın daha az olduğunu göstermişlerdir. Shih ve ark. (25) ileri evre hastalıkta, invaziv implantların varlığında, yüksek preoperative Ca-125 varlığında ve mikropapiller yapı (sadece seröz tip için) bulunması durumunda progresyonsuz hastalık süresinin daha az olduğunu göstermişlerdir. Benito ve ark. (26) BOT için seröz ve müsinöz histolojik tipi karşılaştırmıştır ve seröz histolojik tipte peritoneal implantlar, pozitif peritoneal sitoloji ve bilateralitenin daha fazla izlendiğini ancak müsinöz histolojik tip için total sağ kalımın daha az olduğunu, rekürrens için daha agresif davrandıklarını belirtmiştir.

Kistektomi intraoperatif tümör yayılımı veya tümörün tam olarak çıkarılmaması açısından riskler ve endişeler oluşturmakla beraber bilateral tümörü olan veya tek overi olup fertilite arzusu bulunan genç hastalarda maksimum overyan doku korunmak istendiğinde uygulanabilecek bir metottur ve bu hastaların yakın takibi sağ kalım açısından oldukça önemlidir (8). Ancak müsinöz borderline over tümörlerinde seröz tümörlerden farklı olarak kistektomi sonrası rekürrens invaziv karsinom şeklin-

de olabileceği için bu hastalarda kistektomi önerilmemektedir (27). Kanat Pektaş ve ark. BOT'da konservatif cerrahi sonrası fertilitayı değerlendirdikleri çalışmada genç yaşın, seröz dışı histolojik tipin ve tek taraf kistektominin daha iyi reproduktif sonuçlarla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Kontralateral overden wedge biopsi çocuk arzusu olan hastalarda peri-overyan ve peritubal adezyonları arttırabilir ve kör bir işlem olduğu için düşük bir tanısal değere sahiptir (28).

Rekürrens izlenen vakalarda hastanın çocuk istemi, yaşı ve overyan rezervi göz önünde bulundurularak; fertilite beklentisi olan, genç ve invaziv implantı bulunmayan hastalara konservatif cerrahi yapılabilir iken invaziv hastalık tespit edilir ise optimal debulking yapmak gerekir. Ailesini tamamlayan hastalarda rekürrens ve olası bir invaziv karsinoma progresyondan kaçınmak için hastalığın evresi, implantların durumu, histolojik tip ve ilk ameliyatın yaygınlığına göre radikal tamamlayıcı cerrahi planlanabilir.

Borderline Over Tümörleri, Gebelik ve Hormonal Durum

Fertilite koruyucu konservatif cerrahi gebelik oranlarını belirgin düşürmeden reproduktif çağıdaki kadınlara yüksek sağ kalım avantajı sunmaktadır (18). Aynı zamanda şu da bilinmelidir ki borderline over tümörlerinde fertilite tümörün ileri evre olup olmadığına, yapılan cerrahinin yaygınlığına ve tüp over ilişkisine göre de değişmektedir (29). Borderline over tümörleri sonrası gebelik çoğunlukla spontan olarak başarılı bir şekilde gerçekleşmektedir (30); BOT sonrası gebelik komplikasyonları belirgin artmaz iken, gebelik de BOT prognozu ve rekürrensi üzerine ciddi kötü sonuçlara yol açmaz (31,32). Yine de eğer hastalara yardımcı üreme teknikleri uygulanacak ise özellikle invaziv implantları olan veya ileri evre tümörü olan hastalarda daha dikkatli takip uygulamak ve olası progresyon hakkında hastayla riskleri paylaşmak gerekir (32).

Seröz borderline over tümörlerinde östrojen ve progesteron reseptör (ER/PR) ekspresyonu müsinöz borderline over tümörlerine göre daha fazla olup; hastaliksız sağ kalım ve total sağ kalım hormon reseptör durumundan belirgin olarak etkilenmez (33). Borderline over tümörlerinde hormon tedavisi konusunda literatürde net bir konsensus olmamakla beraber ileri evre olmayan, negatif periton sitolojisi bulunan ve invaziv implantları olmayan hastalarda hormon tedavisinin yakın takip altında güvenle verilebileceğini savunanlar da mevcuttur.

Borderline Over Tümörlerinde Laparoskopi mi Laparotomi mi?

Laparoskopi daha az postoperatif morbiditeye yol açıp, fertilite üzerine laparotomiye göre pozitif etkiler sergilediği için konservatif cerrahi planlanan hastalarda daha sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak BOT'larda laparoskopik yönetim intraoperatif kist rüptürü ve yetersiz peritoneal değerlendirme gibi risklere sahiptir. Yine de birçok yayında laparoskopik yönetim laparotomi ile karşılaştırıldığında progresyonsuz hastalık süresi, rekürrens ve sağ kalım açısından farklı bulunmamıştır (8,34-36). Laparoskopi sonrası persistans seröz tümörlerde, evre 1c tümörlerde ve kistektomi sonrası daha fazla izlenmiş olup; primer tümör büyüklüğü birçok tek değişkeni ölçen varyans analiz sonuçlarında rekürrens için kuvvetli bir prediktör olarak görülmüştür. Literatürde 5 veya 10 cm kist büyüklüğünü laparoskopi için sınır olarak gösteren yayınlar mevcuttur

(37,38). Laparoskopinin deneyimli onkologlar tarafından yapılması ise tümörün evrenmesi ve tespitini kolaylaştırarak, intraoperatif yayılımının da engellenmesinde rol sahibi olacaktır.

Borderline over tümörlerinde adjuvan terapinin yeri

Literatürde borderline over tümörü tanısı almış olan hastalar için adjuvan kemoterapinin rekürrens veya sağ kalım üzerine olan etkisi ile ilgili net bir konsensus olmamakla beraber BOT'ların düşük proliferasyon indeksi adjuvan terapiye karşı doğal bir direncinde göstergesidir (8). Borderline over tümörlerinde herhangi bir adjuvan terapinin sağ kalım üzerine faydası net değildir (39) ve birçok yazar özellikle düşük malignite potansiyelli hastalarda adjuvan kemoterapi vermemektedir; yine de ileri evre borderline tümörler için ve invaziv implantları bulunan hastalar için adjuvan kemoterapi sorgulanmaktadır (40). Birçok borderline over tümörü yine borderline over tümörü olarak relaps etse de; adjuvan kemoterapinin esas rolü invaziv karsinoma şeklinde rekürrensi önlemeye yönelik olarak düşünülmektedir ve özellikle invaziv implantları olan hastalarda rekürrens karsinoma şeklinde olabilmektedir (41). Kemoterapi olarak standart paklitaksel ve karboplatin verilecek olsa da gereksiz kemoterapinin oluşturacağı toksisite hastalar açısından ek morbiditeye neden olacaktır. Lenf nod tutulumu adjuvan kemoterapi için anlamlı olmamakla beraber (24,40), histopatolojik olarak mikropapiller görünüm daha agresif bir yapıyı işaret etmekte ve invaziv implantlar ile adjuvan kemoterapi için aday hasta grubunu oluşturmaktadır (3,14,24).

Kaynaklar

- Du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, Harter P. : Borderline tumors of the ovary: A systematic review. *Geburtsh Frauenheilk* 2009;69:807-833.
- Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C: Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2001; 19:2658-2664.
- Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, Nam JH: Micropapillary pattern in serous borderline ovarian tumors: does it matter? *Gynecol Oncol* 2011;123:511-516.
- Ayhan A, Guvendag Guven ES, Guven S, Kucukali T: Recurrence and prognostic factors in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005;98:439-445.
- Ayhan A, Guven S, Guven ES, Kucukali T: Is there a correlation between tumor marker panel and tumor size and histopathology in well staged patients with borderline ovarian tumors? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:484-490.
- Gungor T, Kaba M, Baser E, Yalcin H, Bayramoglu H, Besli M: Advanced stage micropapillary serous borderline ovarian tumor in a postmenopausal woman: a case report. *J. Turk German Gynecol Assoc.* 2012;13:208-211.
- Gungor T, Altinkaya SO, Akbay S, Bilge U, Mollamahmutoglu L: Malign mural nodules associated with serous ovarian tumor of borderline malignancy: a case report and literature review. *Arch.Gynecol Obstet* 2010;281:485-490.
- Fischerova D, Zikan M, Dunder P, Cibula D: Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *The Oncologist* 2012;17:1515-1533.
- Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR: Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. *Am. J Surg Pathol* 2005;29:707-723.
- Morice P, Camatte S, Rey A, Atallah D, Lhomme C, Pautier P et al. Prognostic factors for patients with advanced stage serous borderline tumours of the ovary. *Ann of Oncol* 2003;14:592-598.
- 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;83:2157-2163.
- Wu TI, Lee CL, Wu MY, Hsueh S, Huang KG, Yeh CJ, Lai CH: Prognostic factors predicting recurrence in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2009;114:237-241.
- Alagkiozidis I, Dorcelus S, Somma J, Chun LY, Salame G: Invasive recurrence of serous borderline ovarian tumor as multifocal lymphadenopathy 25 years after initial diagnosis. *Gynecol Oncol. Case Rep.* 2012;2:136-138.
- Morice P, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duvalard P, Darai E: Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet oncology* 2012;13:e103-115.
- Lhomme C, Ray-Coquard I, Guastalla JP, Bataillard A, Thomas L, Bonnier P, Dargent D, Dohollou N. et al.: [Clinical practice guidelines: Standards, Options and Recommendations for first line medical treatment of patients with ovarian neoplasms (summary report)]. *Bulletin du cancer* 2004;91:609-620.
- Morice P: Borderline tumours of the ovary and fertility. *Eur. J. Can.* 2006;42:149-158.
- Chan JK, Lin YG, Loizzi V, Ghobriel M, DiSaia PJ, Berman ML: Borderline ovarian tumors in reproductive-age women. Fertility-sparing surgery and outcome. *J Reprod Med.* 2003;48:756-760.
- Song T, Choi CH, Park HS, Kim MK, Lee YY, Kim TJ, Lee JW, Bae DS et al: Fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors: oncologic safety and reproductive outcomes. *IJG* 2011;21:640-646.
- Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH: Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. *Gynecol Oncol* 2009;113:75-82
- Tsai HW, Ko CC, Yeh CC, Chen YJ, Twu NF, Chao KC, Yen MS: Unilateral salpingo-oophorectomy as fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors. *J Chin Med Assoc* 2011;74:250-254.
- Guvenal T, Dursun P, Hasdemir PS, Hanhan M, Guven S, Yetimalar H, Goksedef BP, Sakarya DK et al: Effect of surgical staging on 539 patients with borderline ovarian tumors: a Turkish Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;131:546-550.
- Kanat-Pektas M, Ozat M, Gungor T, Sahin I, Yalcin H, Ozdal B: Complete lymph node dissection: is it essential for the treatment of borderline epithelial ovarian tumors? *Arch Gynecol* 2011;283:879-884.

23. Lesieur B, Kane A, Duvillard P, Gouy S, Pautier P, Lhomme C, Morice P, Uzan C: Prognostic value of lymph node involvement in ovarian serous borderline tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:431-437.
24. McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA: Lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): pathology, prognosis, and proposed classification. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:614-624.
25. Shih KK, Zhou Q, Huh J, Morgan JC, Iasonos A, Aghajanian C, Chi DS, Barakat RR et al.: Risk factors for recurrence of ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 2011;120:480-484.
26. Benito V, Lubrano A, Arencibia O, Medina N, Alvarez Eva E, Andujar M, Falcon Juan M, Falcon O: Serous and mucinous borderline ovarian tumors: are there real differences between these two entities? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;153:188-192.
27. Koskas M, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhomme C, Haie-Meder C, Duvillard P, Morice P: Prognostic factors of a large retrospective series of mucinous borderline tumors of the ovary (excluding peritoneal pseudomyxoma). *Ann Surg Oncol* 2011;18:40-48.
28. Trope C, Davidson B, Paulsen T, Abeler VM, Kaern J: Diagnosis and treatment of borderline ovarian neoplasms "the state of the art". *Eur J Gynecol Oncol* 2009;30:471-482.
29. Darai E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duvillard P, Morice P: Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Upd.* 2013; 19:151-166.
30. Swanton A, Bankhead CR, Kehoe S: Pregnancy rates after conservative treatment for borderline ovarian tumours: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 135:3-7.
31. Seracchioli R, Venturoli S, Colombo FM, Govoni F, Missiroli S, Bagnoli A: Fertility and tumor recurrence rate after conservative laparoscopic management of young women with early-stage borderline ovarian tumors. *Fertil Steril* 2001; 76:999-1004.
32. Nam JH: Borderline ovarian tumors and fertility. *Cur Opin Obstet Gynecol* 2010; 22:227-234.
33. Sallum LF, Sarian LO, Lucci De Angelo Andrade L, Vassallo J, Soares FA, Pinto GA, Ferreira PA, Derchain S: Survival of women with ovarian carcinomas and borderline tumors is not affected by estrogen and progesterone receptor status. *J Gynecol Oncol* 2013; 24:167-176.
34. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, Poncelet C, Darai E: Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Oncol* 2005; 16:403-410.
35. Romagnolo C, Gadducci A, Sartori E, Zola P, Maggino T: Management of borderline ovarian tumors: results of an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 2006; 101:255-260.
36. J-H Kim, J-Y Park, D-Y Kim, Y-M Kim, Y-T Kim, J-H Nam: Comparison of Laparoscopic and Laparotomic Surgery for Borderline Ovarian Tumor. *J Min Inv Gynecol* 2009;16:41.
37. Maneo A, Vignali M, Chiari S, Colombo A, Mangioni C, Landoni F: Are borderline tumors of the ovary safely treated by laparoscopy? *Gynecol Oncol* 2004; 94:387-392.
38. Odegaard E, Staff AC, Langebrenke A, Engh V, Onsrud M: Surgery of borderline tumors of the ovary: retrospective comparison of short-term outcome after laparoscopy or laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007; 86:620-626.
39. Faluyi O, Mackean M, Gourley C, Bryant A, Dickinson HO: Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours. *The Cochrane database of syst rev* 2010; CD007696.
40. Leary A, Petrella MC, Pautier P, Duvillard P, Uzan C, Tazi Y, Ledoux F, Gouy S et al.: Adjuvant platinum-based chemotherapy for borderline serous ovarian tumors with invasive implants. *Gynecol Oncol* 2014; 132:23-27.
41. Gershenson DM, Silva EG, Levy L, Burke TW, Wolf JK, Tornos C: Ovarian serous borderline tumors with invasive peritoneal implants. *Cancer* 1998; 82:1096-1103.