

OVER KANSERİ OLGULARIMIZIN RETROSPEKTİF ANALİZİ; 81 OLGU DENEYİMİ

Dr. Gültekin Köse, Dr. Nurettin Aka, Dr. Lütfiye Ünlü Civak, Dr. Serdar Karayel, Dr. Ünal Türkay

ÖZET

Amaç: Opere edilen 81 over kanseri olgusunun demografik parametreler, histopatolojik tanuları, tedavi ve takip özellikleri ve bu parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

Metod: Ocak 2001- Şubat 2006 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde tanı ve tedavi almış 81 over kanseri olgusu retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Olguların %46,9'u postmenapozal dönemde olup ,yaş ortalaması $51,1 \pm 17,7$ (12-82 yaş) idi. Hastaların Histopatolojik dağılımlarını 60 olgu (%74,2) ile epitelyal over kanserleri , 11 olgu (%13,5) ile Borderline over kanserleri, 10 olgu (%12,3) ile nonepitelyal over kanserleri oluşturmaktaydı. Cerrahi evreleme sonrasında en sık 27 olgu (%33,3) ile Evre 3c , ikinci sıklıkta 20 olgu (%24,7) ile Evre 1a ve en sık 30 olgu (%44.1) ile grade 2 tespit edildi. Hastaların preoperatif CA 125 değerleri $715,2 \pm 1268,1$ U/ml (5,8- 5855)olarak saptandı. Bu değer Borderline over kanserlerinde $72,6 \pm 80,3$ U/ml (12,9- 265,6 U/ml) iken, malign over kanserlerinde $799,6 \pm 1327,3$ U/ml (5,8-5855 U/ml) olarak tespit edildi. 57 olguya (%70,5) optimal cerrahi uygulanırken, 14 olguya ise suboptimal cerrahi uygulandı. Ortalama takip süresi 1-69 ay ($17,7 \pm 15,6$) olan olguların 14 'ü (%17,3) takipleri yapılırken kaybedildi.

Sonuç: Over kanserlerinin spesifik bir tarama testi yoktur ve erken tanısı güçtür. Bu nedenle büyük çoğunluğu ileri evrede yakalanırlar ve mortalite oranları yüksektir. Prognoz uygulanan cerrahi yöntem, tümörün histopatolojik tipi, evre, grade ve hastanın yaşı, genel durumu gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, histopatolojik tanı ve tedavi.

ABSTRACT

Objective: The evaluation of 81 operated ovarian cancer cases by means of demographic parameters, diagnosis, treatment and follow-up with comparison of these variables.

Material and method: 81 women with ovarian cancer treated in our clinic have been retrospectively analyzed.

Results: The median age was 51 (12-82) years of age. The %46.9 (38) of the patients were postmenopausal. 60 (%74.2) of the cases were epithelial ovarian cancer, followed by 11 cases of borderline ovarian tumor and 10 cases of non-epithelial ovarian cancer. When classified by surgical staging, the cases were found to be most commonly stage IIIc with 27 (%33.3) of the cases. The second most common stage was stage Ia with 20 (%24.7) of the cases. In histopathologic assessment most commonly identified stage was stage II with 30 (%44.1) patients. The mean Ca-125 value was found to be 715.2 U/ml (5.8-5855 U/ml) for all cases, 72.6 U/ml (12.9-265.6 U/ml) for Borderline ovarian tumors and 799.6 U/ml (5.8-5855 U/ml) for malignant ovarian cancers. Optimal surgery was performed for 57 (%70.5) of the cases and suboptimal surgery for 14 (%17.5) of them. Only 14 (%17.3) of the cases died due to ovarian cancer whose average follow-up period was 17.7 (1-69) months.

Conclusion: Ovarian cancer doesn't have a specific screening test and its early diagnosis is difficult. That is why most of the cases are diagnosed at advanced stages with high mortality rates. The prognosis is related to surgical method performed, stage, grade and patients age.

Key words: Ovarian cancer, histopathology, diagnosis, treatment.

Geliş tarihi: 26/01/2007

Kabul tarihi: 20/05/2007

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İSTANBUL

İletişim: Dr. Nurettin AKA

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İSTANBUL

Tel: (0 216) 345 89 25

E-posta: nurettinaka@hotmail.com

GİRİŞ

Over kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanserler arasında altıncı sıradadır ve günümüzde en yüksek hasta ölüm oranına sahip jinekolojik kanserdir. Dünyada yılda yaklaşık 190.000 yeni over kanseri olgusu teşhis edildiği tahmin edilmektedir. Over kanserlerinin spesifik bir tarama testi yoktur ve erken tanısı güçtür, olguların yaklaşık %70'ine ileri evrelerde tanı konulmaktadır (1). Over kanseri 40 yaşından önce nadir görülür, sonraki dönemlerde hızla yükselir, 65-75 yaşları arasında insidansı pik yapar (2) ve gelişmiş ülkelerde daha sık görülür (3). Yaşam boyu over kanserine yakalanma riski %1'den fazladır. Over kanseri için bilinen en güçlü risk faktörü % 10 oranı ile aile hikayesidir. Diğer risk faktörleri arasında yaş, ırk, genetik faktörler (BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları gibi), çevresel faktörler (asbestos, talk kullanımı gibi), diyet ve ilaç kullanmamış infertil kadınlar sayılabilir. Pelvik muayene, ultrasonografi ve CA125 ölçümü tanı için en sık kullanılan yöntemlerdir. Optimal cerrahi uygulanan olgularda erken evreli ve düşük grade'li tümörlerin dışındakilere adjuvan kemoterapi uygulanmalıdır.

Biz de opere edilen 81 over kanseri olgusunu retrospektif inceleyerek; demografik parametreleri, histopatolojik tanıları, tedavi, takip özellikleri ile bu parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini ve bunları güncel literatür bilgileri ışığında tartışmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Ocak 2001-Şubat 2006 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde tanı ve tedavi olarak takip edilmiş 81 olgu retrospektif olarak değer-

lendirildi. Olguların yaşları, gravida, pariteleri, tümör boyutları, tümör belirteçleri, operasyon tipleri, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniğinde değerlendirilen histopatolojik tanıları, evre ve gradeleri, postoperatif dönemde adjuvan tedavi alıp almadıkları, sekond-look laparotomi yapılan olgular, takip özellikleri ve ölüm oranları kaydedildi. Nonparametrik testlerden Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak hesaplanan p değeri 0.05 değerinin altında anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

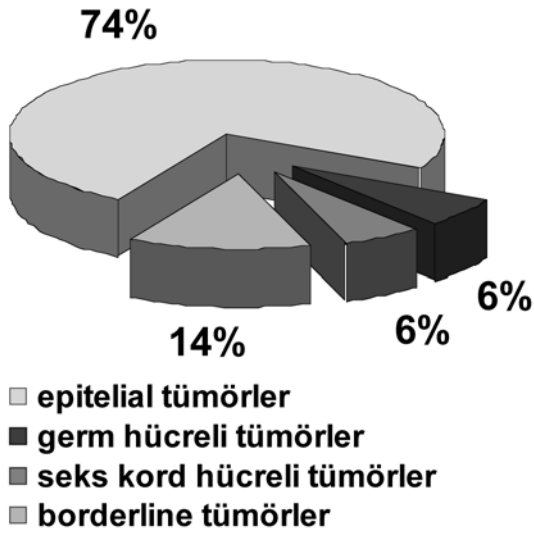
Olguların genel yaş ortalaması 51.4 ± 17.6 (12-82 yaş) olup, epitelyal over kanserlerinde yaş ortalaması 54.6 ± 15.3 (12-82 yaş), borderline tümörlerde 45.5 ± 20.4 (17-80 yaş), seks kord stromal tümörlerde 50.2 ± 20.5 ve germ hücreli tümörlerde yaş ortalaması 23.4 ± 13.3 olarak tespit edildi ($p=0.007$).

Olgularda, demografik parametrelerden gravida ve pariteleri incelendi. Tüm over kanseri olgularında ortalama gravida 4.9 ± 3.3 ve parite 4.0 ± 2.7 olarak saptandı. Alt gruplar incelendiğinde epitelyal over tümörlerinde gravidanın 4.8 ± 3.4 (0-15), paritenin 4.0 ± 2.9 (0-11); borderline over tümörlerinde gravidanın 3.2 ± 2.4 (0-8), paritenin 2.4 ± 1.7 (0-6); seks kord stromal tümörlerde gravidanın 4.6 ± 4.8 , paritenin 3 ± 3.3 ve germ hücreli tümörlerde gravidanın 0.2 ± 0.5 , paritenin 0.2 ± 0.4 olduğu görüldü (Tablo 1).

Histopatolojik tanıların dağılımına bakıldığında en sık görülen grubun 60 olgu (%74.2) ile epitelyal over kanserleri olduğu ve bunu 11 olgu (%13, 5) ile Borderline over tümörleri, 5 olgu (%6.17) ile Sex Kord Stromal tümörlerin ve 5 olgu (%6.17) ile Germ hücreli tümörlerin takip ettiği saptandı (Şekil 1).

Tablo 1—Over Kanseri Olgularının Demografik Özellikleri

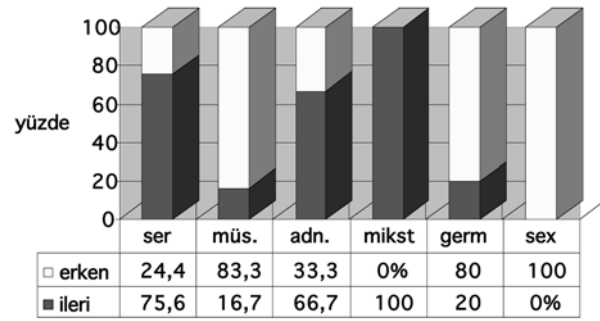
	Toplam (n=81)	Epitelyal Over Tümör (n=60)	Borderline Tümörler (n=11)	Seks Kord Stromal tümör (n=5)	Germ Hücreli Tümör (n=5)
Yaş	51.4 ± 17.6	54.6 ± 15.3	45.5 ± 20.4	50.2 ± 20.5	23.4 ± 13.3
Gravida	4.9 ± 3.3	4.8 ± 3.4	3.2 ± 2.4	4.6 ± 4.8	0.2 ± 0.4
Parite	4.0 ± 2.7	3.9 ± 2.9	2.4 ± 1.7	3 ± 3.3	0.2 ± 0.4
Menapoz	41 (%50.6)	33 (%55)	4 (%36.4)	3 (%60)	1 (%20)
İnfertilite	6 (%7.4)	4 (%6.6)	2 (%18.3)	0	0



Şekil 1—Over tümörlerinin histopatolojik tiplerine göre dağılımı.

Epitelial over tümörlerinin alt gruplarına bakıldığında 43 olgu (%74.4) ile en sık seröz papiller tip tümörler görülürken, bunu 6 olgu (%11.2) ile müsinöz tip tümörlerin takip ettiği saptandı.

Olguların tümünde CA 125 seviyeleri preoperatif ölçüldü ve 751.4 ± 1292.9 U/ml (5.8-5855 U/ml) olarak saptandı. CA 125 seviyelerinin gruplardaki dağılımı ise; epitelial over tümörlerinde 918.2 ± 1403.2 U/ml (5.8-5855 U/ml), borderline over tümörlerinde 72.6 ± 80.3 U/ml (12.9-265.6 U/ml), seks kord stromal tümörlerde 92.5 ± 122.4 U/ml (12.1-308 U/ml), germ hücreli over tümörlerinde 125.8 ± 207.4 U/ml (12-496 U/ml) olarak tespit edildi. ($p=0.001$ ve $p=0.004$) CA 125 değerlerini, malign ve borderline tümörler olarak ayırarak değerlendirdiğimizde malign tümörlerde 799.1 ± 1327.3 U/ml, borderline over tümörlerinde 72.6 ± 80.0 U/ml olarak tespit edildi. Tümör boyutu 10 cm'den küçük olan olgularda CA 125 değeri 798.8 ± 1347.6 U/ml iken, bu değer tümör boyutu 10 cm'den büyük olgularda 659.5 ± 1216.4 U/ml olarak tespit edildi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.962$). Evrelerine göre CA 125 değerleri incelendiğinde; erken evrelerde preoperatif değer 106.5 ± 156.3 U/ml iken, ileri evrelerde bu değer 1241.6 ± 1558.2 U/ml olarak saptandı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0.001$)



Şekil 2—Olguların histopatolojilerine göre evreleri.

Tüm olgulara USG yapıldı. Malignite açısından değerlendirmelerde Sason kriterleri kullanıldı. Olguların 67 tanesinde (%80.2) malignite kriterleri saptandı. Borderline over tümörlerinden 5 olguda ve erken evre (Ia) 9 olguda malignite kriterleri belirlenemedi.

Elli yedi olguya (%70.5) batın yıkama sıvısı örneklemesi + diafragma sürüntüsü + total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi + omentektomi + apendektomi + pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonunu şeklinde evreleme cerrahisi; 9 olguda (%11.6) suboptimal cerrahi, 14 olguda da (%17.9) konservatif cerrahi (Fertilite koruyucu) uygulandı. Fertilite koruyucu cerrahi yapılan hastaların yaş ortalaması 21.2 ± 5.9 iken, evreleme cerrahisi yapılan hastaların yaş ortalaması 53.9 ± 13.4 olarak tespit edildi.

Olguların cerrahi evrelemede en sık 27 olgu (%33.3) ile Evre IIIc, ikinci sıklıkta 20 olgu (%24.7) ile Evre Ia, üçüncü sırada ise mesane, rektum yada uzak metastazı olan 7 olgu (%8, 64) Evre IV olarak tesbit edildi (Şekil 2).

Alt gruplara bakıldığında seröz papiller tip over tümörleri %75.6 oranı ile ileri evre (Evre III-IV) olarak tesbit edilirken, bu oran müsinöz tip over tümörlerinde %16.7, germ hücreli over tümörlerinde %20 ve seks kord stromal tümörlerde %0 olarak bulundu.

Olguların grade'leri incelendiğinde en sık 30 olgu (%44.1) ile grade II görülürken, 21 olguda (%30.8) görülen grade I'in ikinci sırada olduğu tespit edildi

Olguların 21 tanesine (%25.9) second look laparotomi uygulandı. Histopatolojik tiplerine göre en fazla second look laparotomi yapılan grup 15 olgu (%71.4) ile seröz papiller tip olurken, bunu 2 olgu (%9.5) ile adenokarsinom izlemektedir. Second look laparotomi yapılan 21 olgunun 10'unda patoloji sonucu pozitif olarak bildirildi ve bu pozitif bildirilen olgularda

CA 125 değeri 406.4 ± 825.2 U/ml iken negatif olan olgularda bu değer 10.4 ± 3.6 U/ml olarak saptandı. Bu iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.070$)

Postoperatif dönemde ek tedavi almayan hasta sayısı 39 (%48.1) iken, kemoterapi alan hasta sayısı 42 (%51.9) idi. Kemoterapi alan gruptan 38 hastaya paklitaksel+ karboplatin, 2 hastaya sadece cisplatin, 2 hastaya da cisplatin+ etoposid+ bleomisin'den oluşan kemoterapi protokolü uygulandı.

Kliniğimizde opere olan 81 olgunun 67 tanesinin (%82.7) takipleri kliniğimizde devam ederken, takip sürelerimizin 1 ile 69 ay (17.8 ± 15.7) arasında olduğu görüldü. Takipler süresince 14 hasta (%17.3) kaybedildi ve bunların 8 tanesinde adjuvan kemoterapi tamamlanmıştı. Kaybedilen bu olguların 12 tanesi seröz papiller tip, bir tanesi ileri evre küçük hücreli tümör, son olgu ise Krukenberg tümörü idi. Kaybedilen bu olguların postoperatif yaşam süreleri 1-43 ay (19.2 ± 16.2) olarak saptandı.

TARTIŞMA

Over kanserleri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanserler arasında altıncı sıradadır. Over kanserlerinin spesifik bir tarama testi yoktur ve erken tanısı güçtür, olguların yaklaşık %70'ine ileri evrelerde tanı konulmaktadır (1). Çalışmamızı oluşturan 81 olgudan oluşan opere over kanserli hastaların retrospektif analizi yapıldı ve demografik parametreler, preoperatif CA-125 değerleri, USG bulguları, histopatolojik tanıları, tedavi ve takip özellikleri ve bu parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi açısından incelendi.

Malig over tümörleri jinekolojik kanserlerin yaklaşık %23'ünü oluşturur ve bu over maligniteleri içinde de en sık epitelyal over kanseri (%80), daha sonra sıklık sırasına göre; germ hücreli tümörler (%10) ve seks kord stromal tümörler (%3-9) görülür (4). Kliniğimizde beş yıllık dönemde 220 jinekolojik kanser tesbit edildi ve bu jinekolojik kanserlerin 81 tanesini (%36.8) malig over tümörlerinin oluşturduğu görüldü. Malig over tümörleri'de kendi içinde incelendi ve 60 olgu (%74.2) ile epitelyal over kanseri ilk sırada yer alırken, bunu 11 olgu (%13.5) ile borderline over tümörleri, 5 olgu (%6.17) ile germ hücreli tümör ve 5 olgu (%6.17) ile seks kord stromal tümörlerinin takip ettiği görüldü.

Epitelyal over kanserleri 50-60 yaşları arasında daha sık görülmesine karşın, borderline over tümörleri 10 yıl daha erken yaş dönemlerinde görülmektedir. Seks kord stromal tümörlerde her yaşta görülmekle beraber yine 50-60 yaşlar arasında daha sık, germ hücreli tümörler ise 30 yaş altında daha çok görülmektedir (4-5). Bizim olgularımızın genel yaş ortalaması 51.4 ± 17.6 (12-82 yaş) olup, epitelyal over kanserlerinde yaş ortalaması 54.6 ± 15.3 (12-82 yaş), borderline tümörlerde 45.5 ± 20.4 (17-80 yaş), seks kord stromal tümörlerde 50.2 ± 20.5 ve germ hücreli tümörlerde yaş ortalaması 23.4 ± 13.3 olarak tespit edildi, literatür ile uygun olduğu görüldü.

Literatürlerde nulliparite, ileri yaş, ovulasyon indükleyici ajanlar, geç menapoz, erken menarj, çevresel etkenler, pozitif aile öyküsü ve infertilitenin en önemli risk faktörleri olduğu, multiparite, laktasyon, oral kontraseptif kullanımı, tubal sterilizasyon ve histerektominin ise riski azaltan faktörler olarak bildirilir (6-7). Bizim olgularımızın yaş, parite, gravida, menopoz ve infertilite dağılımları tablo 1'de gösterilmiştir.

Preoperatif tanı yöntemlerinden biri olan CA 125 değeri epitelyal over kanserinin taranmasında, hastalığın tedaviye verdiği yanıtın ve hastanın tedavi sonrası izlenmesinde kullanılır. Over kanseri erken tanısında yeri sınırlıdır, ancak bimanuel muayene ve transvaginal ultrasonografi ile birlikte kullanıldığında etkinliği artar. Postmenapozal hastada pelvik kitle varlığında 90 U/ml'den yüksek CA 125 değerinin over kanseri için pozitif prediktif değeri %96 olarak bildirilmiştir. CA 125 değeri ileri evre over kanserlerinin %80-90'ında yüksek olmasına karşılık, bu oran erken evre kanserlerde sadece %40-50'dir. Bu nedenle erken tanıda tek başına yetersiz kalmaktadır (8-9). Bizim olgularımızda da erken evrelerde CA 125 değeri ortalaması 106.5 ± 156.3 U/ml iken, ileri evrelerde bu değer 1241.6 ± 1558.2 U/ml olup, erken ile geç evre arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$).

Sonografi pelvik kitlelerin değerlendirilmesinde non-invazif, ucuz, kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Pelvik kitlelerde tanı doğruluğu %70-80 olarak bildirilmiştir. Eğer bir ovaryan kitlenin %80'ininden fazlası solid ise, malignite riski genel olarak %40'tır (8, 10).

Bizim çalışmamızdaki tüm olgulara USG yapıldı ve 67 tanesinde (%80.2) malignite kriterleri saptandı. Borderline over tümörlerinden 5 olguda ve erken evre (Ia) 9 olguda malignite kriterleri belirlenemedi.

Over kanserinde cerrahinin amacı tanıyı doğrulamak, tam evreleme yapmak, tümörün ve yayılım yerlerini tam olarak çıkarmaktır. Yapılan cerrahi fertilitelerini tamamlamış hastalarda asit veya batın yıkama sıvısının alınması, tüm batın ekplorasyonu + histerektomi+ bilateral salpingooferektomi+ infrakolik omentektomi+ multipl biopsiler ve pelvik ve paraaortik lenf adenektomiyi içermelidir (11). Çalışmamızdaki 57 olguya (%70.5) yukarıda belirtilen cerrahi yöntem, erken evre over kanserli 14 olguda (% 17.9) ise fertilitte koruyucu cerrahi uygulandı. Suboptimal cerrahi uygulanan 9 olguda (%11.6), optimal cerrahi uygulanmasının en sık nedeni olarak ileri yaş ve genel durum bozukluğunun olduğu görüldü.

Erken evre over kanserlerinde düşük riskli grubu oluşturan Evre Ia, Ib Grade I-II tümörlerde cerrahi sonrası ek bir tedaviye gerek yoktur. Evre I Grade III tümörler ve Evre Ic ve Evre II gibi yüksek riskli grupta ise postoperatif adjuvan kemoterapi uygulanmalıdır (12). İleri evre epitelyal over kanserinin standart sistemik tedavisi cerrahi sitoreduksiyon sonrası sisp latin veya karboplatin ve paklitaksel kombinasyonlarının 6 kür uygulanmasıdır (13-14). Tedavide radyoterapinin rolü tartışmalıdır. Bizim çalışmamızı oluşturan erken evre 39 olguda (%48.1) ek tedavi uygulanmadı. Adjuvan kemoterapi alan 42 olgunun 38 tanesine karboplatin ve paklitaksel kombinasyonu, 2 olguya sadece cisplatin, 2 olguya da cisplatin+ etoposid+ bleomisin'den oluşan kemoterapi protokolü uygulandı.

Over kanseri hastalarının %70-80'i evre III ve IV de hekime başvurmuşlardır. Seröz over tümörleri de aynı şekilde %73.4 oranında evre III-IV'de yakalanmaktadır (5). Bizim çalışmamızda da olguların evrelere göre dağılımı incelendiğinde evre IIIc 'nin (27 olgu- %33.3) ile ilk sırada yer aldığı görüldü. Seröz papiller over kanserli olgularımızda evre III-IV de yakalanan hasta oranı %75.6 olarak tespit edilidi ve bu oranın literatür bilgileri ile uyumlu olduğu saptandı.

Over kanserleri için spesifik tarama yöntemi yoktur. Pelvik muayene, ultrasonografi ve CA125 ölçümü tanı için en sık kullanılan yöntemlerdir. Vaka sayımızın azlığı ve takip süremizin kısalığı 5 yıllık survi vermek için yeterli değildir Ancak over kanserlerinde evre, tümörün histolojik tipi ve grade'i, uygulanan cerrahi yöntem ve rezidüel tümörün miktarı, hastanın yaşı, kemoterapiye cevabı, operasyon ekibinin deneyimi prognoz üzerinde etkisi olan önemli faktörler olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Tortolero-Luna G, Mitchell MF. The epidemiology of ovarian cancer. *J. Cell Biochem Suppl* 1995;23, 200-7
2. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian Cancer: epidemiology, biology and prognostic factors. *Semin Surg Oncol*.2000, 19:3-10
3. Herbst AL. The epidemiology of ovarian carcinoma and the current status of tumor markers to detect disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.*1994;170:1099-105
4. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3-10
5. Ayhan A, Yapar EG. Malign Over Tümörleri "jinekolojik Onkoloji" içinde bölüm 22, ed. Atasü T, Aydınlı K; Logos yayıncılık, İstanbul 1999
6. Romero Gutierrez G, Naves Sanchez J, Horna Lopez A, Aspe Lucero CJ, Molina Roriguez R, Ponce de Leon AL. Risk factors associated to ovarian cancer. *Ginecol Obstet Mex.* 2005 Nov;73 (11):611-7
7. Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Althuis MD, Mabie JE, Moghissi KS. Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk. *Epidemiology*.2005 Jul;16 (4):500-7.
8. Sadiye Eren. Over Kanserlerinde Tarama Yöntemleri. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*; 2003;34 (1). 91-103
9. Santillan A, Garg R, Zahurak ML, Gardner GJ, Giuntoli RL 2nd, Armstrong DK, Bristow RE. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA 125 levels within the normal range. *J Clin oncol* 2005 Dec 20;23 (36):9338-43.
10. Karlan BY, Platt LD. The current status of ultrasound and color Doppler imaging in screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;55: 28-33
11. Ilvan S, Ramazanoğlu R, Ülker Akyıldız E, Calay Z, Besse T, Oruç N. The accuracy of frozen section (intraoperative consultation) in the diagnosis of ovarian masses. *Jinekolojik Onkoloji*.2005;97.395-9
12. Schilder JM, Thompson AM, Depriest PD, Ueland FR, Cibuli ML, Kryscio RJ et al. Outcome of reproductive age women with stage Ia or Ic invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy *Gynecol Oncol.* 2002;87.1-7.
13. Du Bois A, Luck H-J, Meier W et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1320-1330.
14. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al, for the Scottish Gynecological Cancer Trials Group. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J. Natl Cancer Inst.* 2004;96:1682-1691.