

EPİTELYAL OVER KANSERİNDE PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Elif Esra GÜLTEKİN, Behiye Pınar GÖKSEDEF, Hüsnü GÖRGEN, Ahmet ÇETİN

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizde tedavisi ve takibi yapılan epitelyal over tümörlerinin (EOK) klinik demografik özelliklerinin tanımlanması, rekürrens ve yaşam süresine etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2002-2008 yılları arasında EOK tanısı alarak tedavi edilmiş olgular çalışmaya alındı. Basit istatistikler, univaryant ve multivaryant analizler SPSS 13.0 programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Altmışaltı EOK'li olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların çoğunluğu evre 3 (%62), histopatolojik olarak sınıflandırıldığında çoğunluğu (%84) seröz histoloji ve grade 3 (%40) idi. Analiz esnasında olguların 39'da (%59.1) rekürrens, 26'da (%39.4) ölüm saptandı ve median progresyon free survival (PFS) zamanı 16.63 ay, overall survival (OS) 28.3 ay olarak saptandı. Multivaryant analizde platine cevaplı olgularda (OS için HR= 32.88, %95 CI 9.24-116.2, PFS için HR= 23.80, %95 CI 6.27-90.35), optimal operasyonda (OS için HR=2.54, %95 CI 1.12-4.90 ve PFS için HR 2.77=%95 CI 1.37-5.60), pozitif sitoloji olması durumunda (OS için HR= 0.29 %95 CI 0.09-0.85 ve PFS için HR= 0.47 0.21-1.04) olarak hesaplandı.

Sonuç: Platin sensitivitesi, batın sitolojisinin negatif olması ve optimal operasyon, EOK'li hastalarda iyi prognoz göstergesidir.

Anahtar kelimeler: epitelyal over kanseri, prognostik faktörler, rekürrens, survi

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Cilt: 7, Sayı: 4, Sayfa: 299- 304

SUMMARY

PROGNOSTIC FACTORS IN EPITHELIAL OVARIAN CANCER

Objective: The purpose of this study was to determine of the clinical and demographic features and the factors that have impact on prognosis in ovarian cancer.

Study design: This was a retrospective analysis of epithelial ovarian cancer in patients who were diagnosed and treated in Haseki Teach and Research Hospital between 2002 and 2008. Simple statistics and univariate and multivariable analysis were performed with SPSS 13.0 program.

Results: Sixty six patients met the inclusion criteria; most of the patients had stage 3 disease (62%) and serous hystology (84%) and grade 3 tumors (40%). Tumors had recurred in 39 patients (59%) and 26 patients (39.4%) had died and the median progression free survival (PFS) was 18.3 months and overall survival (OS) was 28.3 months at the time of analysis. A multivariable analysis of survival that was adjusted for covariates which were used in univariate analysis (HR for PFS = 23.80, 95% CI = 6.27 to 90.35, and HR for OS = 32.88, 95% CI = 9.24 to 116.2, in the platinum sensitive patients), (HR for PFS = 2.77, 95% CI = 1.37 to 5.60, and HR for OS = 2.54, 95% CI = 1.12 to

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Behiye Pınar Göksedef, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, Aksaray 34394, İstanbul
Tel.: (0532) 493 51 23

e-pota: bpgoksedef@yahoo.com

Alındığı tarih: 29.10.2009, revizyon sonrası alınma: 19.01.2010, kabul tarihi: 25.03.2010

4.90, in the optimally debulked patients), (HR for PFS = 0.47, 95% CI = 0.21 to 1.04, and HR for OS = 0.29, 95% CI = 0.09 to 0.85, in the patients with positive cytology).

Conclusion: Patients with platinum sensitivity, negative peritoneal washing and optimally surgery have favorable prognosis in EOC.

Key words: epithelial ovarian cancer, prognostic factors, recurrence

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Vol: 7, Issue: 4, Pages: 299- 304

GİRİŞ

Malign over tümörlerinin büyük çoğunluğunu oluşturan epitelyal over kanserleri (EOK), kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık 5. nedenidir⁽¹⁾. EOK insidansı yaşla birlikte artmakta ve olguların tanısı çoğunlukla ileri evrelerde konulmaktadır⁽²⁾. Bir kadının yaşamı boyunca over kanseri olma ihtimali % 1 -1.5 olup, buna bağlı ölüm riski ise % 0.5'dir⁽³⁾.

Seksenli yılların başında 65 yaş üzeri popülasyon %1 iken, 1992'de %6.2 olarak rapor edilmiştir ve bu oran 2050 yılında yaklaşık olarak %50 olarak tahmin edilmektedir^(4,5). Bu nedenle jinekolog onkologları gelecekte çok daha fazla over kanserli hasta beklemektedir. Over kanseri primer tedavide cerrahi ve sonrasında evresine göre kemoterapidir (KT). Over kanseri cerrahisinde surviye olan olumlu katkısı dolayısıyla tümör hacmini olabildiğince azaltmak amaçlanmaktadır. Tüm bu çabalara rağmen, hastaların bir çoğunda rekürrens gelişmekte ve 5-yıllık survi oranı ancak %30-40 olabilmektedir.

Bu çalışmada kliniğimizde tedavisi ve takibi yapılan epitelyal over tümörlerinin klinik demografik özelliklerinin tanımlanması, rekürrens ve surviye etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma retrospektif etik kurul onaylı bir çalışmadır.2002-2008 yılları arasında tanı alan, cerrahi ve medikal tedavisi yapılan ve sonrasında takibe alınan 66 EOK'li olgu çalışmaya alındı.

Epitelyal olmayan over tümörlü, borderline epitelyal over tümörlü, primer periton ve tuba uterina karsinomlu olgular çalışmaya alınmadı. Eş zamanlı malignite saptanan olgular dışlandı.

Primer operasyon olarak olgulara bilateral salpingooferektomi, total abdominal histerektomi, omentektomi, peritoneal biopsilerin alınması, batın

yıkantı sıvısının alınması ve tümör implantlarının çıkarılması işlemleri yapılmıştır. Operasyon esnasında pelvik lenf ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu veya örnekleme uygulandı. Lenf nodu değerlendirmesinde başlangıç bölgesi derin sirkumfleks iliak ven olup, üst sınır renal ven hizası olarak belirlendi.

Neoadjuvan kemoterapi; yüksek operasyon riski taşıyan, medikal kontrendikasyonu bulunan veya GOG performans skoru 3 ve üzeri olan olgulara uygulandı. Olgulara biyopsi ile patolojik tanı konulduktan sonra, 3 veya 6 kür platin (6 AUC) ve paklitaksel (175 mg/kg) kemoterapisini takiben sitoreduktif cerrahi uygulandı.

Operasyon sonrasında 2 cm'den az rezidü tümör varlığında 'optimum cerrahi', >2 cm rezidü tümör varlığında 'suboptimum cerrahi' olarak sınıflandı. Hastalığın evrelemesi International Federation of Obstetricians and Gynecologists (FIGO) sistemine göre yapıldı, grade ise FIGO kriterlerine göre belirlendi⁽⁶⁾. Operasyon sonrası hastalara 6 siklus platin bazlı sistemik kombinasyon kemoterapi rejimi uygulandı.

Platine cevap, seri CA 125 düzeyi ölçümü ile yapılan modifiye Rustin kriteri⁽⁷⁾ ile yapıldı: komplet cevap (CA 125 seviyesi <35 kU/L), parsiyel cevap (CA 125 seviyesinde %50 azalma), stabil hastalık (CA 125 seviyesinde %50'den az azalma) ve progresif hastalık (CA 125 seviyesinde %50 artış). Platin sensitif olgular platine cevap komplet cevap veren ve en az 6 ay süre ile platinsiz dönem olan olgular olarak sınıflandırıldı.

Hastaların tanı yaşı, gravidası, paritesi, menopoz durumu, sistemik hastalık varlığı, başvuru şikayeti, preoperatif CA 125 düzeyleri, asit varlığı, yapılan operasyon şekli, patoloji sonuçları, tümörün histolojik tipi, grade, hastalığın evresi, kemoterapiye cevabı, nüks varlığı, toplam rekürrens sayısı, ölüm varlığı gibi parametrelere dosya kayıtlarından ulaşıldı.

İstatistiksel değerlendirme esnasında hastalar yaşa göre ≤ 50 yaş ve > 50 yaş olarak 2 grupta sınıflandırıldı. Operasyon sonrası saptanan tümör gradeleri grade 3 ve diğerleri olarak 2 gruba ayrıldı.

Data analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13.0 kullanılarak yapıldı. Karşılaştırmalarda student's t, Mann Whitney U, Wilcoxon rank ve ki-kare testleri kullanıldı. Univaryant ve multivaryant analizler Cox Proportional hazard analiz yöntemi, survival grafikleri Kaplan- Meier yöntemi ve long-rank testi kullanılarak hesaplandı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

EOK'li 66 olgu çalışmaya alındı. Olguların tanı anındaki yaş ortancası 57 (20-76) olarak saptandı. Ortanca gravida 5 (0-15), parite ise 4 (0-13) idi. Olguların %68'i tanı anında menopozda idi. Olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir. Tanı esnasında olguların %18.2'si (n=12) evre 1; %7.5'i (n=5) evre 2, %62.1 (n=41) evre 3, %12.1 ise (n=8) evre 4 idi. Olgular histopatolojik olarak sınıflandırıldığında çoğunluğunu (n=56) seröz histoloji ve grade 3 (n=27) oluşturmaktaydı.

Başvuru esnasında en sık karında şişlik (%54, n=36) ve ikinci sıklıkta ise karın ağrısı (%46, n=31) şikayeti mevcuttu. Olguların 2 tanesi (%2.7) asemptomatik olup rutin kontroller esnasında tanı almıştı. Olguların %61'de (n=40) asit mevcuttu. Olguların başvuru esnasında 56'da CA 125 değeri >35 kU/L (%84.6); 10'da (%15.4) ise <35 kU/L olarak saptandı.

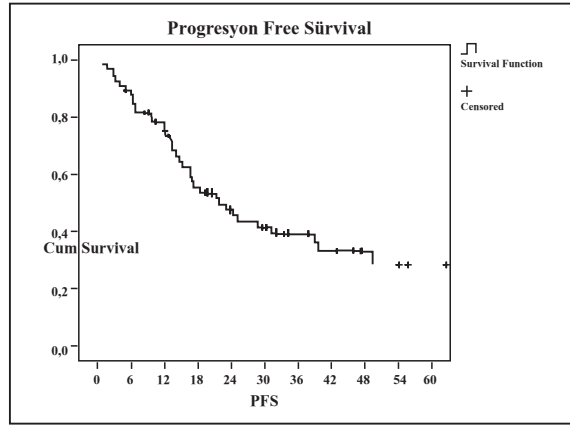
Uygulanan tedavi metodlarına baktığımızda %81.8 olguda (n=54) primer tedavi yönteminin cerrahi, %18.2 olguda ise (n=12) neoadjuvant kemoterapi olduğu saptandı. Sitoreduktif cerrahi olguların %72.7'de (n=48) optimum sağlanmış olup, %27.2'de (n=18) suboptimal olmuştur. Cerrahi esnasında 9 olguda (%13.6) barsak rezeksiyonu yapılmış olup; bu olgulardan 2'de stoma açılması gerekmiştir. Olguların %84'ü (n=55) ilk basamak platine sensitif iken, %16'sı platine rezistan olarak belirlendi.

Median takip süresi 28.3 (1-79 ay) ay idi. Tedavi sonrası olguların 39'da (%59.1) rekürrens veya progresyon izlenirken, %41.9'da rekürrens saptanmadı. Median rekürrens zamanı 16.63 (1 -79) ay idi. Analiz esnasında olguların 26'da (%39.4) hastalıkla ilişkili ölüm saptandı. Tüm olgular değerlendirildiğinde Kaplan-Meier yaşam tablosunda 60 ayda PFS %28.4, OS ise %46.6 olarak belirlendi. PFS ve OS grafikleri sırasıyla grafik 1 ve 2'de izlenmektedir.

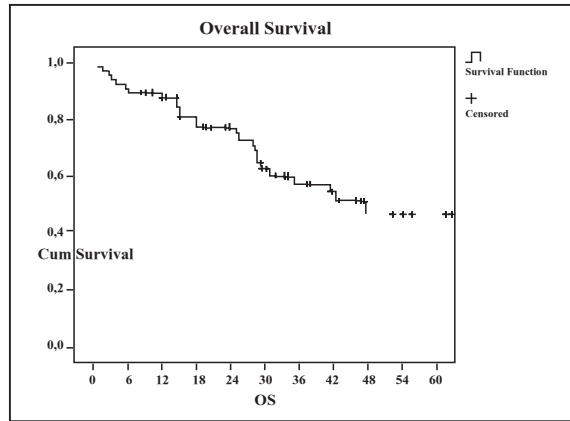
Tablo I: Olguların demografik ve klinik özellikleri

Karakteristik	n	%
Yaş		
≤50	25	37.9
>50	41	62.1
Menopoz	48	72.2
DM	10	15
HT	20	30
Evre		
1	12	18.2
2	5	7.5
3	41	62.1
4	8	12.1
CA 125		
>35	56	84.6
≤ 35	10	15.4
Histoloji		
Seröz	56	84.8
Müsinöz	6	9.1
Endometrioid	4	6.1
Grade		
1	18	27.2
2	21	31.8
3	27	41.0
Cerrahi		
Optimum	48	72.7
Suboptimum	18	27.2
Barsak rezeksiyonu		
Var	9	13.6
Yok	57	86.4
Peritoneal Yıkama		
Pozitif	40	60.6
Negatif	26	39.4
Lenf Nodu Tutulumu		
Var	39	59.1
Yok	27	40.9
Platin Sensitivitesi		
Var	55	83.3
Yok	11	16.7

Yaş, tümör gradenin 3 olması, operasyonun optimum olması, lenf nodu tutulumunun olması, tümörün platin sensitif olması, batin sitolojisi pozitifliği gibi faktörlerin PFS ve OS ile ilişkisi univaryant analizlerde değerlendirildi. PFS operasyonun optimum olması, lenf nodu tutulumunun olması, pozitif sitoloji ve platin sensitif olmasından etkilendiği izlenirken, OS'nin sadece operasyonun optimum olması, pozitif sitoloji ve platin sensitif olmasından etkilendiği saptandı. Multivaryant analizde PFS'nin operasyonun optimum olması ve platin sensitif olmasında etkilendiği; OS'nin operasyonun optimum olması, pozitif sitoloji ve platine sensitif olmasından etkilendiği saptandı. Tablo II'de çeşitli prognostik faktörlerin univaryant ve multivaryant Cox Proportional hazard analizleri yapılarak PFS ve OS ilişkileri özetlenmiştir.



Grafik 1: PFS için Kaplan- Meier eğrisi.



Grafik 2: OS için Kaplan Meier eğrisi.

TARTIŞMA

Over kanserinde cerrahi evre, primer cerrahi sonrası rezidüel tümör yükü, histolojik grade gibi tedaviyi etkileyen birçok prognostik faktör mevcuttur. Ancak tüm bunlara rağmen ileri evre hastalıkta klinik gidişi belirlemek zordur. Bazı hastalar cerrahi sonrası KT ile tedavi sağlanabilirken, bir grupta ise relaps gelişmektedir. Eğer bu farklı hasta gruplarını tedavi öncesi

belirlemek mümkün olabilirse, standart tedaviler yerine alternatif tedavi stratejileri kullanılabilir.

İnvazif EOK'lere, bayanlarda en çok 56 ila 60 yaş arası rastlanır⁽³⁾. Nguyen ve arkadaşlarının yaptığı 154 vakayı içeren çalışmada, yaş medianı 56 yaş, optimal cerrahi oranı %73 idi⁽⁸⁾. Çalışmamızda ortalama yaş 57 ve optimal cerrahi oranı %73 olarak saptandı. Yapılan bir prospektif randomize faz III çalışmada (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR) yaşın sürvi üzerine etkisini araştırmış ve ileri yaşla azalmış radikal cerrahi ve dolayısıyla daha az optimal cerrahinin kötü prognostik faktör olduğu sonucunu yayınlamışlardır⁽⁹⁾.

Over kanserinde primer tedavi olan sitoredüktif cerrahide amaç tümör yükünü olabildiğince azaltmaktır. Operasyon sonrası tümör yükü en önemli prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir ve özellikle ileri evrelerde optimal cerrahinin survi üzerindeki olumlu etkilerini gösteren birçok çalışma mevcuttur⁽⁹⁻¹³⁾. Bir metaanalizde tümör küçültmek için uygulanan sitoredüksiyon oranında %10 artış ile median survide %5.5 artış elde edildiği gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. Sunduğumuz çalışmada optimum sitoredüksiyon tanımında sınır değeri 2 cm olarak alınmıştır. Optimal rezidüel tümör için 2 cm sınır değerini alan seriler olduğu gibi^(14,15), Gynecologic Oncology Group (GOG) tarafından bu değer tanımlaması ≤ 1 cm olarak tanımlanmıştır⁽¹⁶⁾. Cerrahi sonrasında tümör yükünün 1 ila 2 cm arasında olmasının sürviye katkısının, 2 cm üzerinde rezidü kalması halinde elde edilen sürviye üstünlüğü olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur^(16,17). Çalışmamızda olguların %73'de optimum sitoredüksiyon sağlanırken, %27 olguda suboptimal olmuştur ve optimal cerrahi yapılan olgularda hem OS'nin hem de PFS'nin pozitif

Tablo II: Çeşitli prognostik faktörlerin univaryant ve multivaryant Cox Proportional hazard analizleri yapılarak PFS ve OS ilişkilerinin değerlendirilmesi.

PROGNOSTİK FAKTÖR	UNİVARYANT ANALİZ				MULTİVARYANT ANALİZ			
	Progresyon free survival		Overall Survival		Progresyon free survival		Overall Survival	
	HR (%95 CI)	p	HR (%95 CI)	p	HR (%95 CI)	p	HR (%95 CI)	p
Yaş >50	1.80 (0.89-1.12)	0.10	0.64 (0.27-1.47)	0.29	0.87 (0.39-1.98)	0.77	1.06 (0.38-2.98)	0.90
Grade 3	1.52 (0.83-3.02)	0.15	0.62 (0.28-1.35)	0.23	0.92 (0.46-1.85)	0.83	1.03 (0.42-2.49)	0.94
Optimum cerrahi	3.41 (1.67-6.94)	0.001*	4.13 (1.86-9.14)	<0.001*	2.77 (1.37-5.60)	0.004*	2.54 (1.12-4.90)	0.007*
LNT Var¶	0.46 (0.22-0.95)	0.03*	0.64 (0.29-1.39)	0.26	0.94 (0.47-1.89)	0.88	0.97 (0.42-2.26)	0.95
Platin Sensitif	22.21 (5.79-85.79)	<0.001*	30.90 (10.78-88.65)	<0.001*	23.80 (6.27-90.35)	<0.001*	32.88 (9.24-116.2)	<0.001*
Pozitif peritoneal sitoloji	0.34 (0.16-0.74)	0.006*	0.27 (0.10-0.73)	0.009*	0.48 (0.21-1.11)	0.08	0.29 (0.09-0.85)	0.025*

¶LNT: lenf nodu tutulumu

etkilendiği (OS için HR=2.54,%95 CI 1.12-4.90 ve PFS için HR= 2.77, %95 CI 1.37-5.60) saptanmıştır.

Intraperitoneal yol 1970'lerden beri yayılımda primer olarak kabul edilmiş olsa da, retroperitoneal yolun yani lenfatik yayılımın önemi son 20 yıldır anlaşılmıştır⁽¹⁸⁾. Lenf nod metastaz oranı evreyle artmaktadır. Literatürde, lenfatik metastaz insidansı evre I'de %12-25 iken ileri evrelerde % 46.9-76.6 olmaktadır⁽¹⁹⁾. Tsuruchi ve arkadaşlarının intraperitoneal yayılım ve nodal metastaz arası paralellliği gözlemlemiştir⁽²⁰⁾. Retrospektif yapılan 13918 ileri evre EOK'ni içeren bir çalışmada, pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonunun surviye olumlu katkıları gösterilmiştir. Tersine; sistemik pelvik-paraaortik lenfadenektomi ile sadece genişlemiş nodların selektif çıkarılması arasında kıyaslama yapılmış ve sistemik lenf nodu disseksiyonun PFS üzerine olumlu etkileri olduğu ancak, OS üzerine etkisi olmadığını göstermiştir^(21,22). SCOTROC-1 çalışmasında ise sistemik lenfadenektominin eğer tüm intraperitoneal hastalık çıkarıldıysa survi üzerine olumlu katkısı olduğu belirtilmiştir⁽¹⁴⁾. Bizim çalışmamızda olguların tamamına sistemik lenfadenektomi uygulanmış olup, univaryant analizde lenf nodu metastazının PFS'ye etkisi olduğu ancak OS'yi etkilemediği gösterilmiştir (sırasıyla HR= 0.46 %95 CI 0.22-0.95 ve HR=0.64 %95 CI 0.29-1.39). Ancak multivaryant analizde hem PFS hem de OS üzerine lenf nodu metastazının etkisi olmadığı saptanmıştır (sırasıyla HR= 0.94 %95 CI 0.47-1.89 ve HR=0.97 %95 CI 0.42-2.26).

Sunduğumuz çalışmada olguların çoğunluğu platin sensitif idi. Hem univaryant hem de multivaryant analizlerde platin sensitivitesinin OS ve PFS'yi olumlu olarak etkilediği saptandı. Evre 3 EOK olgularda platin sensitivitesinin sürviye etkilerini inceleyen bir çalışmada, olgular >5 yaşayanlar ve <3 yıl yaşayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Yaşam süresi >5 yıl olan grupta platin sensitif olguların, <3 yıl olan gruptaki platin sensitif olgulardan anlamlı olarak daha fazla olduğu (sırasıyla %95 ve %28; p<0.001) saptanmıştır⁽²³⁾.

Bu çalışmada pozitif peritoneal sitolojinin multivaryant analizde OS'ye etkisi olduğu saptanmıştır. Ayhan ve ark.'nın asit ve epitelyal over kanseri birlikteliğini irdeleyen serisinde median OS oranının pozitif peritoneal sitoloji varlığında 2.3, negatif sitolojide 3.8 yıl olduğu, peritoneal sitoloji pozitifliğinin özellikle de asit bulunmayan hastalarda prognostik önemi olduğu belirtilmiştir. Asit olgularda, sitoloji

pozitifliğinin surviye olan etkisi ile sitoloji negatifliğinin etkisi açısından fark saptanmamış ve bu durum asitin dilüsyonel etkisi ile açıklanmaya çalışılmıştır⁽²⁴⁾.

Bu çalışmada çeşitli parametrenin survi üzerine olan etkisi ortaya konulmaya çalışılmış ve sonuçta univaryant ve multivaryant analizlerde platine cevap durumunun, optimum cerrahinin ve peritoneal sitolojinin survi üzerinde etkisi olduğu saptanmıştır. Hem overall surviye hem de progresyonsuz surviye en fazla etki eden faktörün platine cevap olduğu belirlenmiştir. Çalışmanın vaka sayısının azlığı ve ortanca takip süresinin kısa olması gibi bazı limitasyonları mevcut olsa da ortaya çıkan bulgular daha önceki raporlarla çelişmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer Statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58: 71- 96.
2. Ozols RF, Rubin SC, Thomas G. Epithelial ovarian cancer. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005; 919- 22.
3. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. In: Atlas of tumor pathology. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology 1998; Fascicle 23, 3rd series.
4. Olshansky SJ, Carnes BA, Cassel CK. The aging of the human species. Sci Am 1993; 268: 46- 52.
5. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Ovarian cancer in the elderly: an analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Program data. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 639- 47.
6. FIGO Cancer Committee Staging announcement. Gynecol Oncol 1986; 25: 383- 5.
7. Rustin GJ, Marples M, Nelstrop AE, Mahmoudi M, Meyer T. Use of CA 125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. J Clin Oncol 2001; 19: 4054-7.
8. Nguyen T, Wright J.D, Powell M.A, Gibb R.K, Rader J.S. Prognostic factors associated with response in platinum retreatment of platinum-resistant ovarian cancer. Int J Gynaecol Cancer 2008; 18: 1194 - 9.
9. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Hoppenau B, Bois A, for the AGO-OVAR. Impact of age on outcome in patients with advanced ovarian cancer treated within a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR) Gynecologic Oncology 2006; 100: 300- 7.

10. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248- 59.
11. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin WC, Pisani AL, Petic S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 390- 6.
12. Sharma S, Driscoll D,BA, Odunsi K, Venkatadri A, Lele S. Safety and efficacy of cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer in elderly and high-risk surgical patients. *Gynecologic Oncology* 2005; 234- 238.
13. Everett NE, Heuser C, Pastore L, Anderson W, Rice L, Irvin W, Taylor P. Predictors of suboptimal surgical cytoreduction in women treated with initial cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer. *American journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 193: 568- 76.
14. Crawford SC, Vasey PA, Paul J, Hay A, Davis JA, Kaye SB. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Result from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8802- 11.
15. Cliby WA, Aletti GD, Wilson TO, Podratz KC. Is it justified to classify patients to Stage IIIC epithelial ovarian cancer base on nodal involvement only? *Gynecologic Oncology* 2006; 103: 797- 801.
16. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194- 200.
17. Chi DS, Liao JB, Venkatraman ES, et al: Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 532- 7.
18. Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 198- 205.
19. Di Re F, Baiocchi G. Value of lymph node assessment in ovarian cancer: status of the art at the end of the second millennium. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 435- 42.
20. Tsuruchi N, Kamura T, Tsukamoto N, Akazawa K, Saito T, Kaku T. Relationship between paraaortic lymph node involvement and intraperitoneal spread in patients with ovarian cancer-a multivariable analysis. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 51- 5.
21. Chan JK, Urban R, Hu JM. The potential therapeutical role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13, 918 patients. *Brit J Cancer* 2007; 96: 1817- 22.
22. Benedetti Panici P, Maggioni A, Hacker N. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J. Natl. Cancer Inst* 2005; 97: 560- 6.
23. Menczer J, Golan A, Levy T. Platin sensitivity and long-term survival in Stage III epithelial ovarian cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008; 29(5): 473- 5.
24. Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Dursun P, Firat P, Bozdağ G, Celik NY, Yuce K. Ascites and epithelial ovarian cancers: a reappraisal with respect to different aspects. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 68- 75.