

Leczenie raka jajnika, wobec złych jego wyników, stanowi podmiot wielu badań klinicznych. Decydujące znaczenie dla powodzenia leczenia ma wykonanie optymalnej operacji cytoredukcyjnej. Jednak w większości przypadków nie udaje się wykonać doszczętnego zabiegu w czasie pierwotnej laparotomii. Chore leczone są chemioterapią przy użyciu pochodnych platyny i paklitaxelu. Podjęcie wtórnego wykonania operacji cytoredukcyjnej jest trudnym decyzyjnie elementem leczenia. Nieudana operacja praktycznie pozbawia chore szansy wyleczenia.

Celem pracy była ocena przydatności i predykcyjnej wartości stężenia Ca 125 w wyborze optymalnego momentu wykonania powtórnej operacji cytoredukcyjnej u chorych na zaawansowanego raka jajnika. Materiał, poddany ocenie stanowiły 42 chore na zaawansowanego raka jajnika, leczone chemioterapią (cisplatyna+paklitaxel), zakwalifikowane do operacji wtórnej cytoredukcyjnej. Kwalifikacji dokonano na podstawie wyników badania klinicznego oraz ultrasonograficznego. Wskazaniem do podjęcia operacji było zmniejszenie się i uruchomienie wcześniej nieruchomych guzów oraz zmniejszenie się o połowę (w dwóch wymiarach) guzów w ocenie ultrasonograficznej. Moment wykonania zabiegu nie zależał od ilości podanych cykli chemioterapii. Stężenie Ca 125 w surowicy krwi chorych oceniano, używając komercyjnych testów przed każdym etapem leczenia. Wyniki opracowano statystycznie. Maksymalna cytoredukcję uzyskano u 29 (69 proc.) chorych. Wykazano, że stężenie Ca 125 o wartości 101,88 U/mL (SD=248,66) w momencie wykonania wtórnej cytoredukcyjnej było wartością predykcyjną powodzenia operacji. Wykreślając krzywą ROC wskazano, że wartość Ca 125 równa 81,28 U/mL była związana z największą czułością (82 proc.) i swoistością (81 proc.) metody przy wartości predykcyjnej dodat-

Wartość predykcyjna stężenia Ca 125 w optymalnej wtórnej cytoredukcyjnej u chorych na zaawansowanego raka jajnika

Prediction value of serum Ca 125 level in benefit secondary cytoreduction in advanced ovarian cancer patients

Ewa Nowak-Markwitz, Marcin Michalak, Marek Spaczyński

Klinika Onkologii Ginekologicznej Katedry Położnictwa i Ginekologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

WSTĘP

Rak jajnika jest czwartym najczęstszym nowotworem u kobiet w Polsce [1]. Wyniki leczenia są złe. Większość raków rozpoznawanych jest w III i IV stopniu klinicznego zaawansowania wg FIGO. Pięcioletnie przeżycia w tej grupie nie przekraczają 21 proc. [1]. Znaczne zaawansowanie procesu nowotworowego związane jest z dużą masą guza, który obejmuje zwykle nie tylko narządy płciowe, ale również rozprzestrzenia się w całej jamie brzusznej. Obecność wszczepów nowotworowych na powierzchni otrzewnej, jelit oraz obecność znacznej ilości płynu w jamie brzusznej i czasem opłucnej tworzy typowy obraz raka jajnika w momencie rozpoznania choroby. W 1978 r. Griffiths i Fuller wykazali związek pomiędzy optymalną cytoredukcją a długością życia chorych [2]. Pozostawienie u operowanych kobiet resztek guza mniejszych niż 1,6 cm całkowitej objętości roko- wało tak samo, jak wykonanie doszczętnego zabiegu. Obecnie resztkowa objętość nowotworu po leczeniu operacyjnym jest uważana za najsilniejszy czynnik prognostyczny o naj-

większej wartości predykcyjnej w raku jajnika [3, 4].

Pierwszy etap leczenia chorych na raka jajnika polega na wykonaniu zabiegu operacyjnego, którego celem jest ustalenie rozpoznania, określenie stopnia zaawansowania raka wg FIGO oraz przeprowadzenie maksymalnej cytoredukcyjnej guza. Według definicji *Gynecologic Oncology Group* (GOG), optymalna cytoredukcja jest spełniona, gdy w jamie brzusznej pozostaje guz mniejszy w swym największym wymiarze niż 1 cm [5]. Osiągnięcie takiego rezultatu nie jest zwykle łatwe. Bardzo często masy guza zajmują przestrzenie przyrektalną i przypęcherzową i niemożliwe jest przeprowadzenie optymalnej cytoredukcyjnej bez uszkodzenia tych ważnych narządów [6]. Pacjentki niechętnie wyrażają zgodę na rozległe operacje, których wynikiem jest trwałe kalectwo. Chore, u których przeprowadzono nieoptymalną cytoredukcję, w drugim etapie leczenia poddawane są chemioterapii, opartej na kombinacji pochodnych platyny z paklitaxem. Jednak dąży się nadal do wykonania optymalnej cytoredukcyjnej guza.

niej 88 proc. i wartości predykcyjnej ujemnej – 64 proc. Wykazano, że wartości stężenia Ca 125 poniżej 100 U/mL mogą wskazać optymalny moment wykonania wtórnej cytoredukcji w chorych na zaawansowanego raka jajnika, niezależnie od liczby cykli podanej chemioterapii.

Słowa kluczowe: Ca 125, rak jajnika, wtórna optymalna cytoredukcja.

Wykazano, że powtórna operacja zakończona optymalną cytoredukcją zwiększa istotnie okres przeżycia chorych kobiet [8].

Istotną kwestią jest wskazanie odpowiedniego momentu w trakcie leczenia chemioterapeutykami, kiedy należy podjąć próbę powtórnej laparotomii, aby uzyskać zamierzony efekt. Z naszych obserwacji wynika, że u części chorych, guzy pierwotnie wrażliwe na stosowaną chemioterapię, stają się po pewnym czasie chemiooporne, co po okresie remisji powoduje dalszą progresję nowotworu (dane niepublikowane).

Niezwykle ważne jest odpowiednie monitorowanie przebiegu leczenia chorych na raka jajnika. Badanie kliniczne i metody obrazowe są uzupełniane poprzez oznaczanie antygenu Ca 125. Jego przydatność została udowodniona w wielu opracowaniach [9–11]. Podwyższone stężenie Ca 125 obserwuje się u ponad 80 proc. chorych na nabłonkowego raka jajnika [12]. Czułość markera przy wartości 500 U/mL i poniżej w predykcji optymalnej pierwotnej cytoredukcji wynosi 62–78 proc. [13, 14].

Celem pracy było ustalenie wartości oznaczania stężenia Ca 125 w wyborze najbardziej optymalnego momentu do wykonania wtórnej cytoredukcji u chorych na raka jajnika, poddawanych pierwszorzutowej chemioterapii.

MATERIAŁ I METODYKA

Chore

Spośród 103 kobiet, leczonych z powodu nabłonkowego raka jajnika (FIGO III i IV) w Klinice Onkologii Ginekologicznej Katedry Położnictwa i Ginekologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2001–2002, optymalną cytoredukcję w czasie pierwszej laparotomii wykonano u 34 kobiet. Od 8 chorych nie uzyskano zgody na powtórny operację. Do badania zakwalifikowano 61 chorych (średni wiek 49 lat, zakres 34–71) na zaawansowanego raka jajnika (FIGO III – 55, IV – 6, G1 –

21, G2 – 14, G3 – 15, brak określenia gradingu – 11, *carcinoma serosum* – 32, *mucinosum* – 4, *endometrioides* – 9, *clear cell carcinoma* – 9, *undifferentiatum* – 7), u których nie wykonano optymalnej cytoredukcji w czasie pierwotnej laparotomii. U 45 chorych była to operacja, w czasie której nie wykonano usunięcia macicy z przydatkami, ograniczając się do częściowej resekcji sieci większej. W 16 przypadkach wykonano jedno- lub obustronne usunięcie przydatków oraz zresekowano sieć większą. Po operacji chore poddano chemioterapii wg schematu cisplatin (75 mg/m²) + paclitaxel (135 mg/m²) powtarzane co 21 dni. Pacjentki nie wymagały modyfikacji dawki w trakcie leczenia.

Wskazania do operacji wtórnej cytoredukcji

Każda chora w trakcie prowadzenia chemioterapii przed każdym kolejnym kursem była monitorowana. Wykonywano badanie kliniczne, w czasie którego zwracano szczególną uwagę na wielkość guzów oraz ich ruchomość. Ocena ultrasonograficzna obejmowała pomiary dwóch wymiarów guzów, ocenę struktury wątroby, nerek i ściany pęcherza moczowego oraz określenie obecności płynu w jamie brzusznej. U wszystkich chorych oznaczano stężenie Ca 125 przed każdym kursem chemioterapii. Wskazaniem do powtórnej laparotomii cytoredukcyjnej było:

- ▀ zaobserwowanie w badaniu ginekologicznym uruchomienia wcześniej nieruchomych guzów nowotworowych,
- ▀ zmniejszenie dwóch największych wymiarów guza o połowę w ocenie ultrasonograficznej.

Wybór momentu wykonanie operacji nie zależał od cyklu chemioterapii oraz od stężenia Ca 125.

Ocena stężenia Ca 125

Pomiar stężenia Ca 125 w surowicy krwi chorych na raka jajnika dokonywano w Laboratorium Immuno-

The aim of the study was to estimate whether during the first line chemotherapy Ca 125 serum level could indicate the most appropriate moment for successful secondary cytoreduction in epithelial ovarian cancer patients. We analyzed the value of the serum Ca 125 concentration in 42 patients with FIGO stage III and IV epithelial ovarian cancer qualified for the second cytoreductive surgery on the basis of the clinical and ultrasound examination, independently of the chemotherapy course. Serum Ca 125 concentration was determined at the start of each course of paclitaxel/platinum by a commercial enzyme immunoassay. The predicting optimal cytoreduction of Ca 125 level and most clinically useful Ca 125 cutoff value were determined using the statistical Whitney-Mann test and receiver operating characteristic curve.

Optimal second cytoreduction was performed in 29 patients (69%) using the diameter of the largest residual tumor mass of less than 1 cm. Mean serum Ca 125 concentrations in this group reached values of 101.88 U/ml. In 13 women (31%) not optimally debulking, Ca 125 level reached the mean value of 542.41 U/ml. The most suitable Ca 125 cutoff value was 81.28 U/ml. The positive predictive value reached 88% and the negative predictive value reached 64%.

Our results showed that serum Ca 125 level of 100 U/ml or less can indicate the most appropriate moment for interval debulking surgery independent of the number of the chemotherapy courses applied before.

Key words: Ca 125, ovarian carcinoma, interval cytoreduction.

Tab. Charakterystyka grup chorych poddanych operacji powtórnej cytoredukcji
Table Ovarian cancer characteristics in the group successful and unsuccessful interval debulking

	Grupa I – udana optymalna cytoredukcja N=29 (69 proc.)	Grupa II – nieudana wtórna cytoredukcja N=13 (31 proc.)
Średni wiek (lata)	48 (zakres: 34-61)	50 (zakres: 36-71)
stopień wg FIGO [16]		
III	28	12
IV	1	1
Typ histologiczny raka		
surowiczy	18	6
endometrioidalny	1	1
Clear cell	2	2
niezróżnicowany	8	4
Grading		
G ₁	14	7
G ₂	4	3
G ₃	11	3
Moment wykonania powtórnej operacji		
po 3. cyklu	3	3
po 4. cyklu	2	2
po 5. cyklu	8	3
po 6. cyklu	15	5

diagnostycznym Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego w Poznaniu, przy użyciu komercyjnych zestawów opartych na metodzie immunoenzymatycznej (Abbott Axsym, Abbott Park III, USA). Wartości markera powyżej 35 U/mL uznawane są za nieprawidłowe.

Analiza statystyczna

Analizy statystyczne wykonano w Katedrze Statystyki Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego Akademii Medycznej w Poznaniu, posługując się programem *Statistica version 5.0* (StatSoft, USA). Do porównania badanych grup użyto testu Whitney-Mann. Wykres ROC wykonano przy użyciu programu Microsoft Excel Analyze IT.

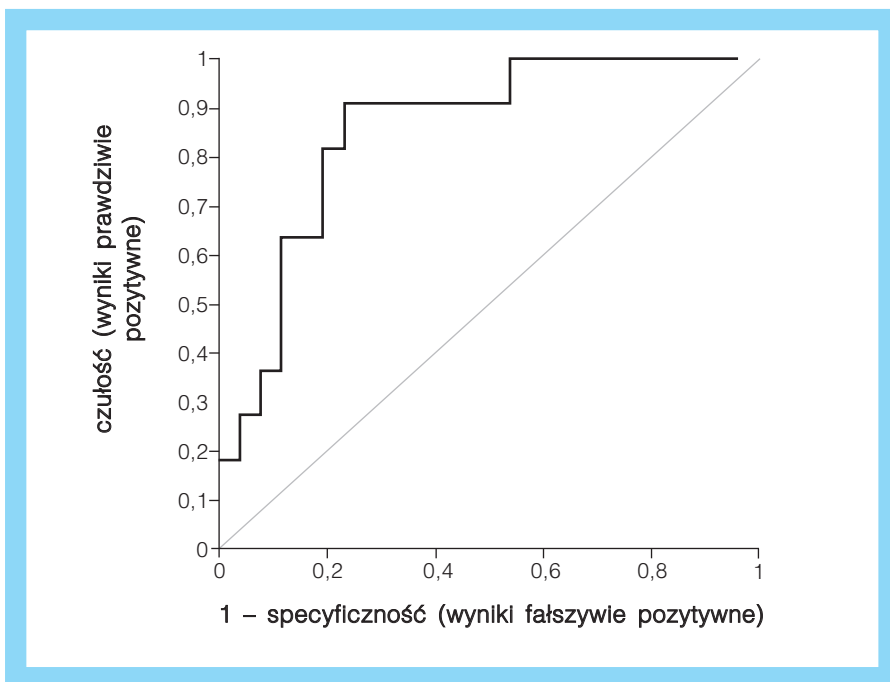
WYNIKI

Spośród 61 chorych włączonych do badania, u 19 zaobserwowano progresję choroby i nie rozważano wykonania u nich powtórnej cytoredukcji. U pozostałych 42 kobiet wykonano powtórny cytoredukcję. Trzy

cykle chemioterapii otrzymało 6 chorych, 4 kursy – 3 chore, 5 kursów – 11 chorych i 20 kobiet zakończyło 6 kursów leczenia. Optymalną cytoredukcję (pozostało mniej niż 1 cm w największym wymiarze guza resztkowego) osiągnięto u 29 chorych. W 13 przypadkach nie udało się uzyskać wtórnej optymalnej cytoredukcji (tabela).

Średnie stężenie Ca 125 w grupie udanej wtórnej optymalnej cytoredukcji wynosiło 101,88±248,66 (U/mL), (95-procentowy przedział ufności: 97,49 U/mL) a w grupie nieudanej wtórnej cytoredukcji odpowiednio: 542,41±743,21 (U/mL), (95-procentowy przedział ufności: 416,19 U/mL). Różnica pomiędzy obiema grupami była istotna statystycznie ($p<0,001$).

Wyznaczono także czułość (89 proc.), specyficzność (46 proc.) oraz wartości predykcyjne pozytywne (63 proc.) i negatywne (80 proc.) dla testu (Ca 125). Jako punkt odcięcia przyjęto wartość 100 U/mL. Idealny test powinien charakteryzować się czułością 100



Ryc. Wykres ROC dla wartości stężenia Ca 125 opisuje korelację pomiędzy czułością i wartościami fałszywie pozytywnymi. Parametry wykresu ROC: pole pod wykresem – $0,85 \pm 0,06$; 95-procentowy przedział ufności: $0,73-0,98$; $p < 0,0001$

Figure. ROC curve describing correlation between the sensitivity and false-positive rate using serum Ca 125 levels as a cut-off point. ROC curve parameters: area under curve – 0.85 ± 0.06 ; 95% CI = $0.73-0.98$; $p < 0.0001$

proc. i wartościami fałszywie pozytywnymi równymi 0. W przedstawionym badaniu osiągnięcie takiego rezultatu jest niemożliwe. Wraz ze wzrostem czułości metody do 100 proc. rośnie wskaźnik wyników fałszywie dodatnich. W znalezieniu kompromisu pomocne okazało się wykreślenie krzywej ROC (ryc.)

Z analizy krzywej ROC wynika, że z praktycznego punktu widzenia najbardziej odpowiednim punktem odcięcia jest wartość stężenia Ca 125 na poziomie 81,28 U/mL. Dla takich wartości parametry testu diagnostycznego osiągają następujące wartości: czułość – 82 proc., specyficzność – 81 proc., wartość predykcyjna dodatnia – 88 proc. i wartość predykcyjna ujemna – 64 proc.; odsetek wyników fałszywie dodatnich – 19 proc.

DYSKUSJA

W przedstawionym badaniu podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, czy bezwzględna wartość stężenia antygenu Ca 125 w surowicy krwi może być czynnikiem predykcyjnym przy wyborze opty-

malnego czasu wykonania wtórnej cytoredukcji u chorych na zaawansowanego raka jajnika? Oceniono stężenie Ca 125 u kobiet zakwalifikowanych do wtórnej cytoredukcji na podstawie oceny klinicznej i ultrasonograficznej. Udaną wtórnią cytoredukcję wykonano u tych chorych, u których wartości Ca 125 wynosiły ok. 100 U/mL.

Operacyjne leczenie raka jajnika jest nadal otwarta kwestią. Niewątpliwie, wykonanie optymalnej pierwotnej cytoredukcji związane jest z szansą chorej na dłuższe przeżycie i czasem na całkowite wyleczenie [17–20]. Nie zanotowano dotychczas przypadku wyleczenia raka jajnika (5-letnie przeżycie) za pomocą chemioterapii. Odsetek udanych pierwotnych operacji raka jajnika jest różny w różnych ośrodkach i wynosi od 25 do 98 proc. w najlepszych, dużych centrach onkologicznych. Uzyskane wyniki w dużej mierze zależą od doświadczenia zespołu operującego, ale także od przyzwolenia chorej na wykonanie zabiegów okaleczających. Wydaje się, że wtórna cytoredukcja po przeprowadzonej chemioterapii może prowadzić do

podobnego końcowego efektu jak udana pierwsza operacja. Onnis i wsp. porównali wyniki leczenia chorych, u których wykonano udaną pierwotną cytoredukcję, z tymi, u których wykonano wtórnią cytoredukcję po chemioterapii [21]. Obserwowane 5-letnie przeżycia były podobne w obu grupach. W prospektywnym, randomizowanym badaniu Van der Burga i wsp. okresy remisji i całkowite 5-letnie przeżycia były wyższe u kobiet poddanych neoadjuwantowej chemioterapii z następującą operacją cytoredukcyjną [8]. Wykonanie operacji po zmniejszeniu masy guza przy udziale chemioterapii jest prostsze technicznie i związane z mniejszą liczbą powikłań u chorych [22, 23]. Większość autorów rekomenduje 3 kursy chemioterapii neoadjuwantowej przed zabiegiem chirurgicznym [8, 24, 25]. Niestety, pomimo starannej kwalifikacji optymalną cytoredukcję udaje się osiągnąć u ok. połowy operowanych chorych [8]. W naszym badaniu maksymalną cytoredukcję uzyskano u 69 proc. chorych, ale moment wykonania operacji nie zależał w sposób sztywny od danego kursu chemioterapii.

Przedoperacyjne stężenie Ca 125 w aspekcie udanej cytoredukcji było przedmiotem wielu badań [13, 14, 25]. Chi i wsp. wykazali, że wartość Ca 125 równa 500 U/mL i poniżej charakteryzuje się 78 proc. czułością w predykcji udanej pierwotnej cytoredukcji [14]. Podobną czułość (73 proc.) uzyskał Saygali i wsp. [25]. Gemer i wsp. podają czułość 62 proc. przy takim samym punkcie odcięcia [13]. W naszych badaniach czułość metody przy wartości odcięcia Ca 125 100 U/mL wynosi 89 proc., a odsetek wartości fałszywie pozytywnych – 46 proc.

Badanie histopatologiczne materiału operacyjnego po wtórnej cytoredukcji potwierdza w prawie wszystkich sytuacjach obecność procesu nowotworowego. Chore powinny być dalej leczone chemioterapią. Dwadzieścia naszych chorych nie ukończyło jeszcze w momencie drugiej operacji 6 cykli leczenia platyną i paklitaxelem.

Dało to możliwość kontynuacji tego schematu chemioterapii, na który guzy były wrażliwe.

Podsumowując, można stwierdzić, że stężenie Ca 125 w surowicy krwi chorych na raka jajnika nieprzekraczające 100 U/mL może być czynnikiem predykcyjnym przy podejmowaniu decyzji o wtórnej cytoredukcji. W świetle badań innych autorów uważamy, że nie należy zawsze bezwzględnie dążyć do wykonania optymalnej pierwotnej cytoredukcji u chorych na zaawansowanego raka jajnika. Należy rozważyć możliwość stosowania chemioterapii z następową wtórną cytoredukcją. Uzyskanie optymalnej cytoredukcji ma zasadnicze znaczenie dla życia chorej i dlatego należy wybrać taki moment jej wykonania, który gwarantuje pomyślny wynik. Założenie wykonania cytoredukcji po określonym cyklu chemioterapii jest korzystne ze względu na dalsze możliwości leczenia. Wskazana jest jednak rozważa przy podejmowaniu decyzji w sytuacjach, kiedy spodziewamy się, że osiągnięcie cytoredukcji będzie niemożliwe.

PIŚMIENNICTWO

- Zatoński W, Tyczyński J. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1996 roku*. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 1999.
- Pecorelli S, Creasman WT, Pettersson F, Benedet IL, Shaperd IH. *FIGO annual report on the results of treatment in gynecologic cancer*. J Epidemiol Biostat 1998; 3: 75-102.
- Griffiths CT, Fuller AF. *Intensive surgical and chemotherapeutic management of advanced ovarian cancer*. Surg Clin North Am 1978; 58: 131-42.
- Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. *Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer*. Obstet Gynecol 1983; 61: 413-20.
- Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. *The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study*. Gynecol Oncol 1992; 47: 159-66.
- Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD. *Retrosigmoid colectomy and reanastomosis to facilitate of primary and recurrent gynecologic cancer*. Obstet Gynecol 1984; 64: 715-20.
- Piccart MJ, Stuart G C, Cassidy J, Bertelsen K, Parmar MK, Eisenhauer EA, Kaye SB, Trope C, Swenerton K, Harper P, Vermorken JB. *Intergroup collaboration in ovarian cancer: against step forward*. Ann Oncol 1999; 10, suppl 1: 83-6.
- Van den Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, Lacave AJ, Nardi M, Renard J, Pecorelli S. *The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer*. N Engl J Med 1995; 332: 629-34.
- Gard GB, Houghton Cr. *An assessment of the value of serum CA 125 measurements in the management of epithelial ovarian carcinoma*. Gynecol Oncology 1994; 53: 283-9.
- Gadducci A, Landoni F, Maggino T, Sartori E, Zola P, Fanucchi A. *The relationship between postoperative decline of serum Ca 125 levels and size of residual disease after initial surgery in patients with advanced ovarian cancer: a CTF study*. Gynecol Oncol 1996; 63: 234-7.
- But I, Gorisek B. *Preoperative value of Ca 125 as a reflection of tumor grade in epithelial ovarian cancer*. Gynecol Oncol 1996; 63: 166-72.
- Bast RC, Klug TL, St John 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 carcinoma*. N Engl J Med 1983; 309: 883-7.
- Gemer O, Segal S, Kopmar A. *Preoperative CA-125 level as a predictor of non optimal cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer*. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 583-5.
- Chi DS, Ventakraman ES, Masson V, Hoskins WJ. *The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma*. Gynecol Oncol 2000; 77: 225-6.
- Boardman LA, Peipert JF. *Screening and diagnostic testing*. Clin Obstet Gynecol 1998; 48: 267-74.
- FIGO Cancer Committee. *Staging announcement*. Gynecol Oncol 1986; 25: 383-5.
- Del Campo Jm, Felip E, Rubio D, Vidal R, Bermejo B, Colomer R, Zanon V. *Long-term survival in advanced ovarian cancer after cytoreduction and chemotherapy treatment*. Gynecol Oncol 1994; 53: 27-32.
- Bertelsen K. *Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study*. Gynecol Oncol 1990; 38: 203-9.
- Michel G, De Iaco P, Castaigne D, el-Hassan MJ, Lobreglio R, Lhomme C, Rey A, Duveillard P. *Extensive cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma*. Eur J Gynecol Oncol; 1997: 18: 9-15.
- Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. *Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study*. Gynecol Oncol 1998; 69: 103-8.
- Onnis A, Marchetti M, Padovan P, Castellan L. *Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer*. Eur J Oncol Gynecol 1996; 17: 393-6.
- Ansquer Y, Leblanc E, Clough K, Morice P, Dauplat J, Mathevet P, Lhomme C, Scherer C, Tigaud JD, Benchaib M, Fourme E, Castaigne D, Querleu D, Dargent D. *Neoadjuvant chemotherapy for unresectable ovarian carcinoma. A French multicenter study*. Cancer 2001; 91: 2329-34.
- Schwarz PE, Ruthenford TJ, Chambers JT, Kohorn EI, Thiel RP. *Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long term survival*. Gynecol Oncol 1999; 72: 93-9.
- Vergote I, De Wever I, Tjalma W, van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P. *Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients*. Gynecol Oncol 1998; 71: 431-6.
- Saygili U, Guclu S, Uslu T, Erten O, Demir N, Onvural A. *Can serum Ca-125 levels predict the optimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma?* Gynecol Oncol 2001; 86: 57-61.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Ewa Nowak-Markwitz**

Klinika Onkologii Ginekologicznej
Katedry Położnictwa i Ginekologii
Akademii Medycznej

im. Karola Marcinkowskiego

w Poznaniu

60-353 Poznań

ul. Polna 33

tel. 0 (prefiks) 61 841 93 30

faks 0 (prefiks) 61 841 96 45

e-mail: ewamarkwitz@poczta.fm