

● مقاله تحقیقی

علایم زودرس سرطان تخمدان در زنان جوان؛ مطالعه مورد-شاهدی در بخش انکولوژی زنان بیمارستان امام خمینی، ۱۳۷۷ تا ۱۳۸۴

چکیده

زمینه: از آنجا که بیش از ۲/۳ موارد سرطان‌های تخمدان در زمان تشخیص در حفره شکم و لگن انتشار یافته‌اند و تقریباً غیرقابل درمان شده‌اند، همچنین بقای این بیماران در سه دهه اخیر بهبودی چشمگیری نداشته است؛ در عین حال روش‌های غربالگری در سرطان تخمدان نیز مقرون به صرفه نمی‌باشد، لذا به نظر می‌رسد انجام مطالعات در جهت تشخیص زودرس بیماری مفید باشد. بیشتر مطالعاتی که تا به امروز جهت شناسایی علایم زودرس سرطان تخمدان انجام شده‌اند، یا فاقد گروه شاهد بوده‌اند و یا براساس مصاحبه با بیمار تنظیم شده‌اند که در آن امکان تورش در به یاد آوردن علایم^۱ وجود دارد، همچنین بیشتر این مطالعات در تمام گروه‌های سنی انجام شده‌اند. هدف از این مطالعه شناسایی علایم زودرس سرطان تخمدان در زنان جوان در محدوده سنی ۱۵ تا ۳۵ سال می‌باشد.

روش کار: در مطالعه مورد - شاهدی حاضر، از میان ۵۶۵۶۱۱ زنانی که در محدوده سنی ۳۵-۱۵ سال قرار داشتند و در طی سال‌های ۷۷ تا ۸۴ در مراکز مختلف بیمارستانی ویزیت شده بودند، تعداد ۱۰۰ مورد سرطان تخمدان ارجاعی به درمانگاه ژنیکولوژی-انکولوژی ولیعصر در بیمارستان امام خمینی (ره) مورد مطالعه قرار گرفته و علایم ثبت شده در پرونده بیماران، با علایم ۱۰۰ نفر گروه شاهد مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: تعداد قابل توجهی از بیماران (۹۵٪) نسبت به گروه شاهد (۲۸٪)، حداقل از یک علامت در فاصله یک سال قبل از تشخیص رنج می‌بردند. علایم به ترتیب شیوع عبارت بودند از: درد نامعمول شکمی یا پشت (۵۲٪)، احساس نامعمول فشار و پری در شکم و لگن (۳۷٪)، علایم گوارشی (۳۶٪) و احساس نامعمول کاهش انرژی (۲۲٪). نسبت این علایم در گروه کنترل به ترتیب عبارت بود از ۱۱٪، ۳٪، ۱۲٪ و ۷٪. میزان خطر نسبی با فاصله اطمینان ۹۵٪ برای این علایم به ترتیب عبارت بود از: (۱۸/۳۵۵ و ۴/۱۸۶) ۸/۷۶۵، (۶۴/۲۲۸ و ۵/۶۱۴) ۱۸/۹۸۹، (۸/۵۶۶ و ۱/۹۹۱) ۴/۱۲۵ و (۹/۲۳۷ و ۱/۵۲۰) ۳/۷۴۷.

نتیجه‌گیری: درد نامعمول شکم و پشت، احساس نامعمول فشار و پری در شکم و لگن، احساس نامعمول بی‌انرژی بودن، علایم ادراری، خون‌ریزی‌های غیرطبیعی واژینال و علایم گوارشی، باید زنان و پزشکان را بیشتر متوجه احتمال وجود سرطان تخمدان در زنان جوان بکند.

واژگان کلیدی: سرطان تخمدان، علایم زودرس، زنان جوان

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۵/۲۱ تاریخ اصلاح نهایی: ۱۳۸۵/۱۱/۷ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۱۱/۱۴



دکتر الهام غیوری آذر^{۱*}

دکتر نادره بهتاش^۲

دکتر فرهاد فخرجهانی^۱

۱. پزشک عمومی، دانشگاه علوم

پزشکی تهران

۲. دانشیار زنان و زایمان، دانشگاه

علوم پزشکی تهران

***نشانی نویسنده مسئول:** تهران، بلوار کشاورز،

بیمارستان امام خمینی (ره)، تلفن: ۲۲۲۷۴۵۲۰،

فکس: ۲۲۲۷۹۷۵۰

پست الکترونیک: elham_ghayouri.azar@yahoo.com



الهام غیوری آذر و همکاران ۲۵۱

ژنیکولوژی-انکولوژی ولیعصر در بیمارستان امام خمینی مورد مطالعه قرار گرفته و علایم ثبت شده در پرونده بیماران، با علایم ۱۰۰ نفر گروه شاهد مورد مقایسه قرار گرفت. رضایت نامه کتبی از کلیه افراد بیمار و گروه شاهد شرکت کننده در این مطالعه اخذ شد.

شیوع سرطان تخمدان در این گروه سنی $\frac{۲/۲۰۹}{۱۰۰/۰۰۰}$ در یک سال بوده است.

کلیه تومورهای بدخیم تخمدان در مطالعه ما وارد شدند.

حدود ۴۱٪ بیماران در stage I تشخیص داده شدند که بیماری محدود به تخمدانها بود. حدود ۵۹٪ با شواهدی از متاستاز یا دست اندازی خارج از تخمدان (stageهای II, III, IV) تشخیص داده شدند. برای هر بیمار، یک شاهد (کنترل) به صورت اتفاقی از میان زنان مراجعه کننده به درمانگاه که از نظر سنی، مدت مراجعه به درمانگاه و استفاده از امکانات بهداشتی کاملاً متناسب با گروه بیماران بودند، انتخاب شد.

فقط علایم ثبت شده در یک سال اخیر، وارد مطالعه می شدند.

لیست طولانی ای از علایم در ابتدا طرح ریزی شد. پس از مطالعه پرونده ها توسط آنالیزکنندگان، این لیست، بسط پیدا کرد، زیرا آنالیزکنندگان تمام علایم

همه سنین مورد بررسی قرار داده اند، همچنین در بیشتر موارد مطالعات بدون بررسی های مقایسه ای با گروه شاهد بوده اند [۷-۱۰].

بعضی از مطالعات براساس پرسشنامه یا مصاحبه هایی که با بیماران یا همراهان آنها انجام داده اند، طرح ریزی شده اند [۱۱-۱۶].

در مطالعات فوق تنها دو گزارش [۱۳، ۱۴] گروه کنترل داشته اند که روش ثبت علایم در این دو مطالعه با تورش به یاد آوردن (Recall Bias) همراه می باشد. بدیهی است در مطالعات با Recall Bias گروه بیماران بیشتر از گروه کنترل علایم را به یاد می آورند. بنابراین نتایج این مطالعات نیز قابل تأمل می باشد.

در این مطالعه ما علایم اولیه سرطان تخمدان را در زنان جوانان ارزیابی کرده ایم و در عین حال با گروه شاهد سالمی هم مورد مقایسه قرار دادیم.

روش کار

بیماران و گروه شاهد ما از میان ۵۶۵/۶۱۱ زنی بودند که در محدوده سنی ۱۵-۳۵ سال قرار داشتند و در طی سال های ۷۷ تا ۸۴ در مراکز مختلف بیمارستانی ویزیت شده بودند. تعداد ۱۰۰ مورد سرطان تخمدان ارجاعی به درمانگاه

مقدمه

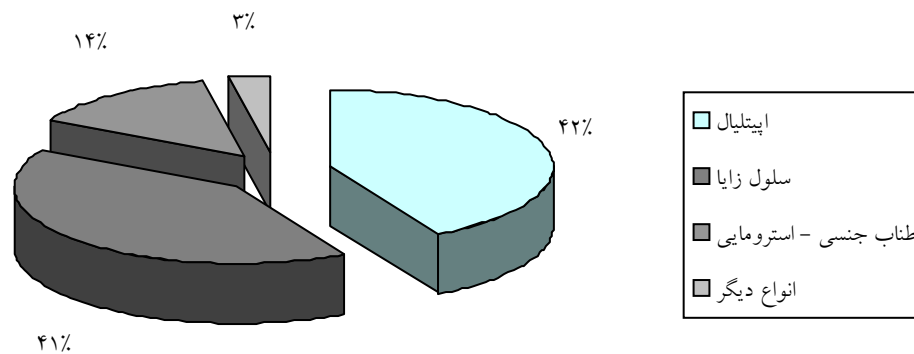
سرطان تخمدان یکی از مهم ترین علل مرگ در اثر سرطان در زنان در کشورهای پیشرفته می باشد. بروز این بیماری بین ۹ تا ۱۷ مورد جدید در هر ۱۰۰/۰۰۰ زن در یکسال می باشد [۱].

بیماری بیشتر بیماران، زمانی تشخیص داده می شود که پیشرفت کرده و درمان آن بسیار مشکل شده است [۲، ۳].

شایع ترین سرطان های بدخیم تخمدان در زنان یائسه از نوع اپی تلیال می باشد. میانگین سنی زنان در هنگام تشخیص این نوع سرطان ۵۱ سال است. تنها ۱۰٪ تومورها در زنان با سن کمتر از ۴۰ سال و حدود ۳٪ از آنها در زنان با کمتر از ۳۰ سال سن اتفاق می افتد [۴، ۵].

در حال حاضر روش تأیید شده ای برای غربالگری سرطان تخمدان وجود ندارد، لذا تلاش هایی در راستای شناسایی علایم زودرس سرطان تخمدان به عمل آمده به امید آن که بتوان این سرطان را در مراحل اولیه تشخیص و درمان کرد. اگر بتوان تشخیص بیماری در مرحله اول (stage I) را از ۲۵٪ به ۷۵٪ رساند، مرگ و میر ناشی از بیماری ۵۰٪ کاهش می یابد [۶].

بیشتر مطالعات، علایم بیماران را در



نمودار ۱- زیرگروه‌های سرطان تخمدان در زنان جوان

تخمدان می‌باشد [۱۷]. در جمعیتی که شامل همه سنین باشد، ۳-۵٪ از سرطان‌های تخمدان، تومورهای طناب جنسی- استرومایی می‌باشند و حدود ۶٪ را هم سرطان‌های سلول زایا تشکیل می‌دهند [۱۸].

مرحله‌بندی^۳ بیماران براساس طبقه‌بندی FIGO^۴ در جدول ۱ نشان داده شده است. محدوده سنی بین ۱۵ و ۳۵ سال در دو گروه بیمار و شاهد می‌باشد. در هر دو گروه میانگین، میانه و انحراف از استاندارد سن در زمان تشخیص بیماری، به ترتیب عبارت بودند از: ۲۴، ۲۴/۸۱ و ۵/۸۲ سال. تقریباً تمامی بیماران (۹۵٪) در مقایسه با گروه شاهد (۲۸٪) حداقل از

براساس آزمون مجذور کای مورد ارزیابی قرار گرفت و میزان خطر نسبی (OR) با فاصله اطمینان ۹۵٪ محاسبه شد.

نتایج

از میان ۱۰۰ بیمار (۴۲٪)، ۴۲ نفر سرطان اپیتلیال تخمدان (که ۱۰ نفر از آن‌ها تومورهای borderline یا بینابینی داشتند)، ۴۱ نفر (۴۱٪) سرطان سلول‌زایای^۱ تخمدانی، ۱۴ نفر (۱۴٪) سرطان طناب جنسی- استرومایی^۲ تخمدانی و ۲ نفر (۲٪) لنفوم بدخیم و یک نفر (۱٪) متاستاز به تخمدان داشتند (نمودار ۱).

سرطان غیراپیتلیالی در زنان جوان قبل از بلوغ شایع‌ترین نوع سرطان

ثبت شده در پرونده‌ها را دخالت دادند. این دو موضوع واضح بود که بسیاری از این علایم هیچ ارتباطی با سرطان تخمدان ندارند. از جمله این علایم، عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی بود. سپس این لیست به ۴۱ علامت کاهش یافت. سپس بررسی علایم از این جهت که کدام یک از آنها در گروه بیمار بیشتر از گروه شاهد اتفاق می‌افتد، صورت گرفت. از ۴۱ علامت ذکر شده در بالا، ۹ علامت در بین گروه شاهد و بیمار به طور برابر وجود داشت. بنابراین آنالیز به ۳۲ علامت باقیمانده، محدود شد.

در این مقاله فقط علایمی که از نظر آماری با اهمیت بودند (بین گروه بیمار و شاهد تفاوت معنی‌دار آماری داشتند) را ذکر می‌کنیم.

اطلاعات با نرم افزار SPSS و

3 - Staging

4-International Federation of Gynecology& Obstetrics

1 - Germ Cell

2- Sexcord - Stromal



تفاوت ناچیزی بین این دو گروه در وجود علایم موجود بود. ۹۶/۶٪ از بیماران با stage I,II، حداقل از یک علامت شکایت داشتند، در حالی که این رقم در بیماران با stage II,IV، ۹۷/۳٪ بود. احساس نامعمول کاهش انرژی، بیشتر در زنان با stage III,IV گزارش شد (۵/۹۳۴ و ۰/۸۶۲؛ CI=۰/۹۵ و OR = ۲/۲۶۲ و P=۰/۰۹۳) (جدول ۳).

بحث

یافته‌های ما، تأیید کننده یافته‌های دیگر می‌باشد که بیماران با سرطان تخمدان، علایمی را حداقل یک سال قبل از تشخیص مربوط به بیماری، تجربه می‌کنند. این علایم بیشتر شکمی و گوارشی می‌باشند.

مطالعه ما همچنین وجود بعضی علائم لگنی، ادراری، تغییر عادت ماهانه، خونریزی‌های غیرطبیعی واژینال و نازایی را که قبل از تشخیص سرطان تخمدان وجود دارند را تأیید می‌کند. این علایم بسیار شبیه به علایمی هستند که در مطالعات مختلف گذشته دیده شده است [۷-۱۶]. علایم شکمی و گوارشی بیش از همه ذکر شده‌اند.

مطالعه ما، مزیت‌های مختلفی از جمله کاملاً یکسان بودن گروه بیمار و

مرحله تشخیص	فراوانی
IA	۱۸
IB	۳
IC	۲۰
IIA	۶
IIB	۲
IIC	۱۰
IIIA	۵
IIIB	۴
IIIC	۲۲
IV	۷
جمع	۹۷
جا افتاده	۳
جمع	۱۰۰

(OR = ۴/۱۲۵ و ۱/۹۹۱؛ ۹۵٪ و ۳/۱۲۵). احساس نامعمول کاهش انرژی در ۲۲٪ از بیماران و ۷٪ از گروه کنترل دیده شد (OR=۳/۳۴۷ و CI=۱/۵۲۰؛ ۹۵٪ و ۳/۳۴۷). علایم دیگر شیوع کمتری داشتند. تکرر، سوزش و فوریت در ۲۱٪ بیماران، قاعدگی غیرطبیعی و خونریزی‌های واژینال غیرطبیعی در ۱۹٪ و نازایی در ۱۰٪ بیماران دیده شد. دیگر علایم که در اینجا ذکر نشده‌اند، تفاوت آماری مهمی در دو گروه نداشتند (P>۰/۰۵).

در میان بیماران، ۵۹ نفر در زمان تشخیص stage I یا stage II و ۳۸ نفر stage III یا stage IV بودند (staging برای سه بیمار کامل و یا در دسترس نبود).

یک علامت شکایت داشتند. همان طور که در جدول ۲ به طور مفصل توضیح داده شده است، شایع ترین علامت در بین بیماران درد نامعمول شکمی یا پشت بوده است که در ۵۲٪ آن‌ها و ۱۱٪ از گروه شاهد، دیده شد (OR=۱۸/۳۵۵ و CI=۴/۱۸۶؛ ۹۵٪ و ۱۸/۳۵۵). احساس نامعمول پری شکم و فشار در شکم و لگن هم یافته شایعی بود که در ۳۷٪ از بیماران و ۳٪ از گروه شاهد دیده شد (OR=۶۴/۲۲۸ و CI=۵/۶۱۴؛ ۹۵٪، OR=۱۸/۹۸۹). مشکلات گوارشی شامل تهوع، استفراغ، گاستروانتریت، اسهال، بیوست و گاز روده‌ای هم علامت شایعی بود که در ۳۶٪ از بیماران و ۱۲٪ از گروه کنترل یافت شد

جدول ۲- علایم بیماران با سرطان تخمدان و گروه شاهد سالم یک سال قبل از تشخیص (P<۰/۰۵)						
خطر نسبی (OR) با فاصله اطمینان ۹۵٪	P	گروه بیمار (n=۱۰۰)		گروه شاهد (n=۱۰۰)		علایم
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۴۸/۸۵۷(۱۷/۹۸۰، ۱۳۲/۷۵۹)	۰/۰۰۰	۹۵	۹۵	۲۸	۲۸	وجود هر علامت
۱۸/۹۸۹(۵/۶۱۴، ۶۴/۲۲۸)	۰/۰۰۰	۳۷	۳۷	۳	۳	احساس نا معمول پری شکم و فشار در شکم و لگن
۸/۷۶۵ (۴/۱۸۶، ۱۸/۳۵۵)	۰/۰۰۰	۵۲	۵۲	۱۱	۱۱	درد نا معمول شکمی یا پشت
۴/۱۲۵ (۱/۹۹۱، ۸/۵۴۶)	۰/۰۰۰	۳۶	۳۶	۱۲	۱۲	مشکلات گوارشی
۳/۷۴۷(۱/۵۲۰، ۹/۲۳۷)	۰/۰۰۳	۲۲	۲۲	۷	۷	احساس نا معمول کاهش انرژی
۳/۵۹۳(۰/۹۵۸، ۱۳/۴۷۲)	۰/۰۴۵	۱۰	۱۰	۳	۳	نازایی
۲/۶۸۸(۱/۱۶۴، ۶/۲۰۷)	۰/۰۱۷	۲۱	۲۱	۹	۹	تکرر، سوزش و فوریت
۲/۳۷۲(۱/۰۱۶، ۵/۵۳۶)	۰/۰۴۲	۱۹	۱۹	۹	۹	قاعدگی غیرنرمال و خونریزی‌های واژینال غیرنرمال

شاهد^۱ و عدم وجود تورش در به یادآوری علایم را دارد.

ذکر این مسأله مهم است که ما مقایسه‌های مختلفی انجام دادیم و نتایجی را هم به دست آوردیم که اگرچه از نظر آماری با اهمیت بودند، اما این امکان وجود داشت که این پدیده‌ها شانس‌ی باشند.

ما به هر علامت به صورت مستقل از علایم دیگر نگاه کردیم، چون در مطالعات قبلی مشابه هم علایم بدین صورت بررسی شده‌اند [۱۹].

یک تفاوت مهم بین مطالعاتی که علایم را با پرسشنامه مشخص می‌کنند و مطالعاتی که از پرونده‌های ثبت و ضبط

شده بیماران استفاده می‌کنند، در این است که دستاوردهای هر نوع مطالعه برای یک موضوع متفاوت مورد استفاده قرار می‌گیرد، اولی بیشتر برای آموزش بیماران مناسب است و موجب توجه بیماران به علایم خود و گزارش آن به پزشک مربوطه خواهد شد. دومی به پزشکان کمک می‌کند تا با بررسی بیشتر شکایات بیماران، در طراحی سیستم‌هایی که درصد تشخیص بالایی در پیش بینی سرطان تخمدان دارند، موفق شوند. شاید به علت تعداد کم بیماران stage III, IV، مطالعه ما قادر به تشخیص تفاوت چشمگیری بین دو گروه با مرحله‌بندی‌های پایین‌تر و یا با stage III, IV در وجود علایم، نبود.

این سؤال کماکان وجود دارد که کدام

یک از علایم، زمانی که بیماری هنوز قابل جراحی و مداخله می‌باشد، وجود دارد.

علایم سرطان تخمدان غالباً به عنوان علایم غیراختصاصی بیان می‌شوند اما شیوع این علایم در میان جمعیت عادی مورد بررسی قرار نگرفته است. نتایج ما بیانگر این موضوع می‌باشند که اگرچه علایمی که ما مورد بررسی قرار دادیم بسیار شایع می‌باشند، اما شیوع بعضی از این علایم در بیماران بسیار بالاتر از افراد سالم می‌باشد.

این یافته ما که عده زیادی از بیماران بعضی علایم را ماه‌ها قبل از تشخیص بیماری دارند، با بسیاری مطالعات [۱۲، ۲۰-۲۲] که اظهار داشتند تقریباً تمام بیماران علایمی را قبل از تشخیص داشتند، مطابق می‌باشند.

1 - Matching



جدول ۳-علایم با توجه به stage بندی FIGO		
توضیح	Stage III+IV	Stage I+II
هر علامت وجود	۳۷ (۹۷/۳٪)	۵۷ (۹۶/۶٪)
احساس نا معمول پری شکم و فشار در شکم و لگن	۱۷ (۴۴/۷٪)	۲۰ (۳۳/۹٪)
درد نا معمول شکمی یا پشت	۲۱ (۵۵/۲٪)	۳۰ (۵۰/۸٪)
مشکلات گوارشی	۱۳ (۳۴/۲٪)	۲۰ (۳۳/۹٪)
احساس نا معمول کاهش انرژی	۱۲ (۳۱/۵٪)	۱۰ (۱۶/۹٪)
نازایی	۵ (۱۳/۱٪)	۵ (۸/۵٪)
تکرر، سوزش و فوریت	۶ (۱۵/۸٪)	۱۵ (۲۵/۴٪)
قاعدگی غیرنرمال و خونریزی‌های واژینال غیرنرمال	۸ (۲۱٪)	۱۱ (۱۸/۶٪)

فلام^۱ [۲۲] در مطالعه‌اش که شامل تمام سنین بود بیان کرده که فقط ۲٪ از بیماران با سرطان تخمدان، بی علامت بوده‌اند. در جستجوی Medline از ماه ژانویه سال ۱۹۷۰ تا ماه جولای سال ۲۰۰۶ تنها مطالعه ال.نلسون^۲ و همکاران بود که بر روی گروه سنی جوان انجام شده بود. وی ۱۵۲ مورد سرطان تخمدان را در طی سه سال در سوئد پیدا کرد که تنها یک مورد از آن‌ها هیچ علامتی نداشت. شایع‌ترین علامت در مطالعه آن‌ها درد شکم و پشت در ۴۹ بیمار بود. این مطالعات نشان دهنده این واقعیت هستند که احتمال سرطان تخمدان در زنان جوانی که فاقد علایم می‌باشند، تقریباً نامحتمل است. مطالعه ما همچنین گزارشات

case-series که در گذشته منتشر شده و بیانگر این موضوع می‌باشند که درد غیرمعمول شکم و پشت، احساس نامعمول پری و فشار در شکم و مشکلات گوارشی به ترتیب سه علامت اصلی و شایع در بیماران مبتلا به سرطان تخمدان، ماه‌ها قبل از تشخیص می‌باشند راه تأیید می‌نمایند [۱۱، ۱۲، ۲۰، ۲۱، ۲۶-۲۴]. در مطالعه ما، عده زیادی از بیماران در stage‌های اولیه نیز، علایمی را ماه‌ها قبل از تشخیص ذکر می‌کردند. بر خلاف یافته‌های ما بعضی کتاب‌های مرجع انکولوژی بیان می‌دارند که سرطان تخمدان در مراحل اولیه، بدون علامت می‌باشد [۲۷، ۲۸]. مطالعات دیگری نیز مانند مطالعه ما بیان می‌دارند که بیماران تشخیص داده شده حتی در مراحل اولیه هم علایمی را ماه‌ها قبل از تشخیص بیان می‌دارند [۱۲، ۲۲، ۲۴].

بررسی و ترکیب علایم در کلینیک‌ها به طور روزمره کاری سخت و وقت‌گیر می‌باشد. به امید آنکه روش‌های غربالگری با توجه به علایم و با استفاده از کامپیوتر در آینده نزدیک بوجود آید. پیشنهاد ما این است که پزشکان با دیدن علایمی چون درد شکم و احساس فشار در شکم، به احتمال وجود سرطان تخمدان توجه بیشتری مبذول دارند. همان طور که دالی^۳ و اوزالس^۴ [۲۹] بیان کردند، ارتباط خوب میان پزشک و بیمار، با اهمیت می‌باشد و «تشخیص زودرس سرطان تخمدان موجب به کارافتادن تجربه و علم زیرکانه پزشک در حل مشکل می‌شود». این جمله زمانی با اهمیت‌تر جلوه می‌کند که بیمار در سنین جوانی باشد.

1 - Flam
2 - L. Nelson

3 - Daly
4 - Ozols

مراجعه

1. Benedet jl, Bender H, Jones H III, Ngan HY, Pecorelli S. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynecologic cancer. FIGO committee on gynecologic oncology. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70: 209-62
2. Ozol RF, Schwartz PE, Eifel PJ. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of Oncology*, 6th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001; 1597-1632.
3. Gary D Friedman, Jeffrey S Skilling, Natalia V Udaltsova, Liyod smith. Early symptoms of ovarian cancer: a case-control study without recall bias. *Family Practice* 2005; 22: 548-553.
4. FIGO annual report on the results of treatment in Gynecological cancer. *J Epidemiol and Biostat* 1998; 3.
5. J. E. Sardi, P. Anchezar, A. Bermudez. Favorable clinical behavior in young ovarian carcinoma patients: a rationale for conservative surgery?. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 762-769.
6. Van Nagell JR: Ovarian cancer screening. *Cancer* 1991; 68: 679-680.
7. Pearse WH, Behrman SJ. Carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1954; 3: 32-45.
8. Ranney B, Ahmad MI. Early identification, differentiation and treatment of ovarian neoplasm. *Int J Gynecol Obstet* 1979; 17: 209-218
9. Flam F, Einhorn N, Sjovald K. Symptomatology of ovarian cancer. *Eur J Gynecol Obstet Reprod Biol* 1988; 56: 2727-2732.
10. Wikborn C, Petterson F, Silfersward C, Moberg PJ. Symptoms and diagnostic difficulties in ovarian epithelial cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 42: 261-264.
11. Smith EM, Anderson B. The effects of symptoms and delay in seeking diagnosis on stage of disease at diagnosis among women with cancer of the ovary. *Cancer* 1985; 56: 2727-2732.
12. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Malancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis: results of a national ovarian cancer survey. *Cancer* 2000; 98: 2068-2075.
13. Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 212-217.
14. Goff BA, Mandel LS, Malancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *J Am Med Assoc* 2004; 291: 2705-2712.
15. Koldjeski D, Kirkpatrick MK, Swanson m, Everett L, Brown S. Ovarian cancer: early symptom patterns. *Oncol Nurs Forum* 2003; 30: 927-933.
16. Webb PM, Purdie DM, Grover S, Jordan S, Dick M-I, Green AC. Symptoms and diagnosis of borderline early and advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 232-239.
17. Harlaps. The Epidemiology of ovarian Cancer. In: Markman M, Hoskins WJ (eds). *Cancer of the Ovary*. 5th ed. New York: Raven press. 1993; 79-93.
18. Saigo P. The Histopathology of Malignant Ovarian Tumors. In: Markman M, Hoskins WJ (eds). *Cancer of the Ovary*. 3rd ed. New York: Raven press. 1993; 21-46.
19. Roth man KJ, Greenland S, *Modern Epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1998; 225-229.
20. Pearse WH, Behrman SJ. Carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1954; 3: 32-45.
21. Luesley D. The clinical presentation of ovarian carcinoma. In: Blackledge GRP, Jordon JA, Shingleton HM, eds. *Textbook of gynecological cancers*. 4th edn. London: WB saunders. 1991; 152-3.
22. Flam F, Einhorn N, Sjovald K. Symptomatology of ovarian cancer. *Eur J Gynecol Obstet Reprod Biol* 1988; 27: 53-7.
23. L. Nelson, A. Ekbom, E. Gerdin. Ovarian Cancer in Young Women in Sweden, 1989-1991. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 472-476.
24. Petignat P, Gaudin G, Vajda d, Joris F, Obrist R. Cancer de l'ovaire: Symptomes et pathologie. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127: 1993-9.
25. Davis BA, Latour JPA, Philpott NW. Primary carcinoma of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1956; 102: 565-73.
26. Timm J. Ovarian carcinoma- a 10 year series from a provincial hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1973; 52: 103-8.
27. De Vita VT Jr, Hellman s, Rosenberg SA. *Cancer principles and practice of oncology*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott. 1993; 1231.
28. Knapp RC, Berkowitz RS. *Gynecologic oncology*. 5th ed. Newyork: McGraw-hill. 1993; 253.
29. Daly MB, Ozols RF. Symptoms of ovarian cancer- where to set the bar? *J Am Med Assoc* 2004; 291: 2755-2756.

