

Các yếu tố liên quan đến tăng nồng độ CA125 trên bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng tái phát tại Bệnh viện Từ Dũ

Nguyễn Hồng Hoa¹, Phạm Văn Mạnh^{1*}, Trần Minh Lộc²

¹ Bộ môn Phụ sản, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

² Bệnh viện Từ Dũ

doi: 10.46755/vjog.2023.2.1588

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Phạm Văn Mạnh, email: pvmanh.nt.san.19@ump.edu.vn

Nhận bài (received): 20/4/2023 - Chấp nhận đăng (accepted): 20/5/2023.

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Cancer Antigen 125 (CA125) là dấu ấn ung thư giúp chẩn đoán và theo dõi điều trị ung thư biểu mô buồng trứng (UTBMBT) tái phát. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm mục tiêu: 1) Mô tả đặc điểm nồng độ CA125 ở bệnh nhân (BN) UTBMBT tái phát tại bệnh viện Từ Dũ và 2) xác định các yếu tố liên quan đến tăng nồng độ CA125 ở BN UTBMBT tái phát.

Đối tượng, phương pháp nghiên cứu: Mô tả loạt ca hồi cứu 126 BN UTBMBT tái phát tại Bệnh viện Từ Dũ từ 01/01/2016 đến 30/06/2022.

Kết quả: Nồng độ CA125 trung vị, nhỏ nhất và lớn nhất lần lượt là 59,2 U/ml, 5 U/ml và 2915 U/ml. 94 BN UTBMBT tái phát (74,6%) tăng CA125 (≥ 35 U/ml), thời gian tái phát sinh hóa trung bình ở BN tăng CA125 là $1,9 \pm 1,8$ tháng. Nồng độ CA125 trước điều trị lần đầu liên quan đến tăng CA125 ở BN UTBMBT tái phát (OR 1,001; KTC 95% 1,00001 - 1,002; $p = 0,047$). Tỷ lệ hóa trị hỗ trợ cao hơn và phẫu thuật giảm khối thấp hơn trong điều trị BN UTBMBT tái phát tăng CA125 so với BN không tăng CA125 ($p = 0,001$).

Kết luận: Phần lớn BN UTBMBT tái phát tăng CA125 khi bệnh được chẩn đoán (74,6%) với nồng độ CA125 rất dao động. Tăng nồng độ CA125 ở BN UTBMBT tái phát liên quan đến nồng độ CA125 trước điều trị lần đầu và phương pháp điều trị của ung thư tái phát.

Từ khóa: UTBMBT tái phát, CA125.

Factors related to increase of level of CA125 in relapsed epithelial ovarian cancer patients at Tu Du Hospital

Nguyen Hong Hoa¹, Pham Van Manh^{1*}, Tran Minh Loc²

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, university of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh city

² Tu Du Hospital

Abstract

Backgrounds: Cancer antigen 125 (CA125) is tumor marker helping to diagnose and follow up the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer.

Objective: 1) This study was conducted to investigate the characteristics of CA125 level in relapsed epithelial ovarian cancer (EOC) patients at Tu Du hospital and 2) determine factors related to increase of CA125 level in relapsed EOC patients.

Methods: This was a prospective case series study on 126 relapsed EOC patients at Tu Du hospital from 01/01/2016 to 30/06/2022.

Results: The median, minimum and maximum levels of CA125 were 59.2 U/ml, 5 U/ml and 2915 U/ml, correlatively. 94 relapsed EOC patients (74.6%) had increase of CA125 level (≥ 35 U/ml). The biochemical relapsed time was 1.9 ± 1.8 months. CA125 level of EOC patients before initial treatment related to increase of CA125 level in relapsed EOC patients (OR 1.001; KTC 95% 1.00001 - 1.002; $p = 0.047$). Relapsed EOC patients with increase of CA125 level had higher rate of adjuvant chemotherapy and lower rate of cytoreductive surgery comparing to relapsed EOC patients with normal CA125 level ($p = 0.001$).

Conclusion: CA125 level increased in most of relapsed EOC patients (74.6%) when recurrences were diagnosed, and the CA125 level was largely fluctuant. Increase of CA125 level in relapsed EOC patients related to CA125 level before initial treatment and the treatment approach of relapsed EOC.

Keywords: relapsed epithelial ovarian cancer, CA125.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nồng độ CA125 huyết thanh được phát hiện bởi Bast và cộng sự năm 1981, được sử dụng để theo dõi đáp ứng điều trị UTBMBT và chẩn đoán sớm UTBMBT tái phát. 98 - 99% phụ nữ khỏe mạnh có giá trị CA125 dưới 35 U/ml và thường giảm về mức âm tính khi UTBMBT thoái lui sau điều trị [1]. Theo Rustin và cộng sự, nồng độ CA125 cao hơn 2 lần giá trị ngưỡng 35 U/ml sau liệu pháp hóa trị tiên đoán chính xác UTBMBT tái phát với độ nhạy 85,9%, đặc hiệu 91,3%, giá trị tiên đoán dương 94,8%, và giá trị tiên đoán âm 77,8% [2].

Hơn 80% BN UTBMBT tái phát được chẩn đoán bằng CA125 có hay không chẩn đoán hình ảnh trong giai đoạn không có biểu hiện lâm sàng [3]. Điều trị UTBMBT tái phát được chẩn đoán dựa vào tăng CA125 giúp tối ưu hóa phẫu thuật giảm khối và cải thiện kết cục sống còn theo Wang F và cộng sự [4]. Những BN này có thời gian sống trung bình hơn 21 tháng, kết quả phẫu thuật giảm khối tối ưu hơn và đáp ứng hóa trị tốt hơn nhóm chẩn đoán bằng lâm sàng ($p = 0,004$) [3].

Tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu về UTBMBT tái phát và đặc điểm nồng độ CA125 ở BN UTBMBT tái phát. Chẩn đoán UTBMBT tái phát tại Bệnh viện Từ Dũ dựa vào khám lâm sàng, tăng nồng độ CA125 và chẩn đoán hình ảnh. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm tìm hiểu đặc điểm nồng độ CA125 huyết thanh cũng như các yếu tố liên quan đến tăng CA125 ở BN UTBMBT tái phát nhằm đưa ra cách nhìn tổng quát, giúp ích cho bác sĩ lâm sàng trong chẩn đoán và điều trị bệnh.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân UTBMBT tái phát lần đầu tại khoa Ung bướu phụ khoa, Bệnh viện Từ Dũ trong khoảng thời gian từ 01/01/2016 đến 30/06/2022.

Tiêu chí chọn mẫu:

- Bệnh nhân UTBMBT lui bệnh hoàn toàn và nồng độ CA125 về bình thường sau điều trị lần đầu.

- Bệnh nhân UTBMBT tái phát lần đầu được chẩn đoán dựa vào khám lâm sàng hoặc chẩn đoán hình ảnh như siêu âm (SA), cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging, MRI), positron emission tomography-computed tomography (PET-CT).

Tiêu chí loại trừ:

- Mặc thêm 1 hoặc các ung thư nguyên phát khác.
- BN mắc bệnh lý hay tình trạng làm tăng CA125 như lạc nội mạc tử cung, suy tim, tràn dịch màng phổi, thai kỳ.

- Hồ sơ không đủ thông tin.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu báo cáo loạt ca hồi cứu.

2.3. Phương pháp chọn mẫu: lấy mẫu toàn bộ.

2.4. Biến số nghiên cứu

- Ung thư tái phát: khám lâm sàng hay hình ảnh học

(SA, MRI, PET-CT) thấy tổn thương trên BN đã lui bệnh hoàn toàn.

- Tăng CA125: nồng độ CA125 ≥ 35 U/ml.

- Hóa trị Platinum: liệu pháp hóa trị dựa trên những hợp chất hóa học của Platinum như cisplatin, oxaliplatin, carboplatin.

- Thời gian không Platinum (Platinum-free interval, PFI): thời gian từ khi kết thúc hóa trị nền tảng Platinum đến khi chẩn đoán ung thư tái phát.

- Thời gian tái phát sinh hóa: thời gian từ khi CA125 tăng đến khi chẩn đoán ung thư tái phát.

2.5. Phương pháp thu thập số liệu

Từ phần mềm quản lý BN nội trú khoa Ung bướu phụ khoa, chúng tôi lọc danh sách những BN nhập viện với chẩn đoán ung thư buồng trứng tái phát trong thời gian từ 01/01/2016 - 30/06/2022 (mã ICD C56.6) vì chưa có mã ICD riêng cho BN UTBMBT tái phát. Tại kho hồ sơ bệnh viện, sàng lọc những ca bệnh thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và thu thập thông tin nghiên cứu bằng phiếu thu thập số liệu, sau đó nhập số liệu vào phần mềm EpiData 3.1.

2.6. Phương pháp xử lý số liệu

Nồng độ CA125 được thể hiện bằng chỉ số trung bình, trung vị, giá trị nhỏ nhất và lớn nhất. Sử dụng hồi quy logistic đơn và đa biến tìm mối liên quan giữa tăng CA125 ở BN UTBMBT tái phát với đặc điểm ung thư lần đầu như giai đoạn ung thư theo FIGO, loại giải phẫu bệnh lý (GPBL), nồng độ CA125 trước và sau điều trị lần đầu. Sự khác biệt về đặc điểm điều trị (đáp ứng hóa trị Platinum, phương pháp điều trị, đáp ứng điều trị) ở UTBMBT tái phát tăng và không tăng CA125 được phân tích bởi kiểm định chi bình phương, chính xác Fisher's và phi tham số. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,005$.

2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, số 587/HĐĐĐ-ĐHYD.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ 01/01/2016 đến 30/06/2022. Có 126 BN UTBMBT tái phát lần đầu nhập viện điều trị thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, kết quả nghiên cứu được trình bày sau đây:

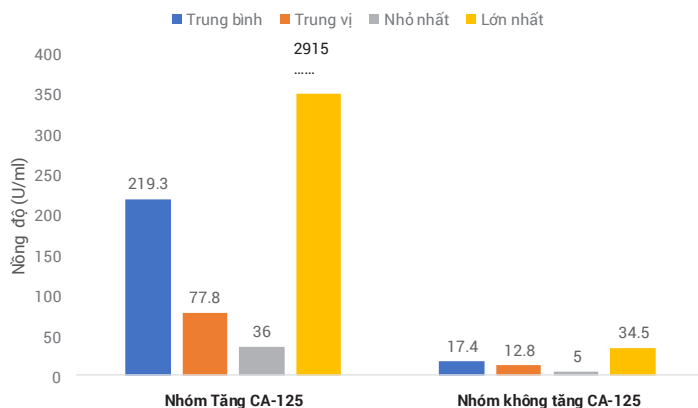
3.1. Đặc điểm dịch tễ

- **Tuổi:** 81,8% BN > 45 tuổi, 2,4% BN < 30 tuổi, trung bình $51,3 \pm 9,7$ tuổi. BN trẻ nhất 22 tuổi và lớn nhất 72 tuổi.

- **Địa chỉ:** 28,6% BN có địa chỉ ở TP. Hồ Chí Minh, địa chỉ ngoài TP. Hồ Chí Minh chiếm đa số với 71,4%.

- **Chỉ số khối cơ thể (BMI):** 75,4% BN có chỉ số BMI bình thường, 14,2% thừa cân và 6,4% béo phì. Có 5 BN (4%) BMI < 18,5.

3.2. Đặc điểm nồng độ CA125 ở bệnh nhân UTBMBT tái phát



Biểu đồ 1. Nồng độ CA125 ở BN UTBMBT tái phát tăng và không tăng CA125

Nồng độ CA125 trung bình $168 \pm 362,7$ U/ml. Nồng độ CA125 trung vị 59,2 U/ml, nhỏ nhất, lớn nhất tương ứng là 5 U/ml và 2915 U/ml.

Có 94 BN UTBMBT tái phát tăng CA125 (74,6%), thời gian tái phát sinh hóa là $1,9 \pm 1,8$ tháng, trung vị 2 tháng, nhỏ nhất 0 tháng, lớn nhất 8 tháng.

3.3. Mối liên quan giữa tăng CA125 ở BN UTBMBT tái phát với đặc điểm ung thư lần đầu

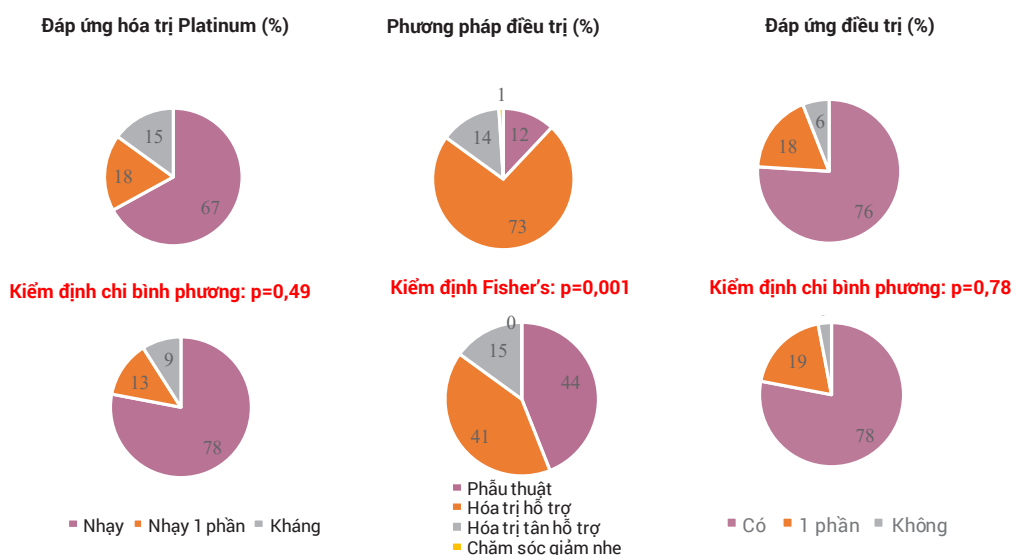
Bảng 1. Mối liên quan giữa tăng CA125 ở BN UTBMBT tái phát với đặc điểm ung thư lần đầu

Đặc điểm	Hồi quy logistic đa biến		
	OR	KTC 95%	p
CA125 trước điều trị	1,001	1,00001 - 1,002	0,047
CA125 sau điều trị	1,02	0,96 - 1,08	0,42
Giai đoạn ung thư	0,98	0,81 - 1,19	0,86
Loại mô học ung thư	0,97	0,67 - 1,41	0,89

Nồng độ CA125 trước điều trị ung thư lần đầu hơn nhau 1 đơn vị thì Odds tăng CA125 hơn 1,001 lần ở các trường hợp UTBMBT tái phát (KTC 95% 1,00001 - 1,002; p = 0,047).

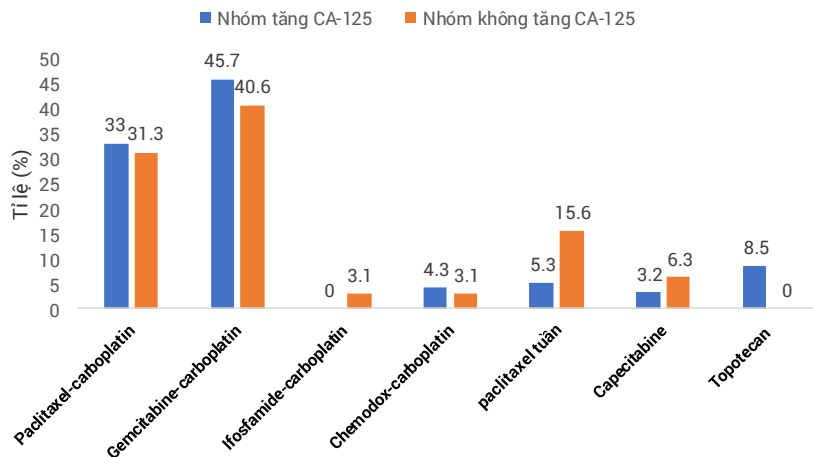
Nồng độ CA125 sau điều trị lần đầu, giai đoạn ung thư và loại mô học ung thư lần đầu không liên quan đến tăng CA125 ở BN UTBMBT tái phát.

3.4. Mối liên quan giữa tăng CA125 ở BN UTBMBT tái phát với đặc điểm điều trị



Biểu đồ 2. So sánh đặc điểm điều trị BN UTBMBT tái phát tăng CA125 (hàng trên) và không tăng CA125 (hàng dưới)

Tỷ lệ đáp ứng hóa trị nền tảng Platinum ở 2 nhóm BN tăng và không tăng CA125 tương tự nhau ($p = 0,49$). BN UTBMBT tái phát tăng CA125, tỷ lệ điều trị đầu tay bằng hóa trị hỗ trợ cao hơn và tỷ lệ phẫu thuật giảm khối thấp hơn BN UTBMBT tái phát không tăng CA125 ($p = 0,001$). Tỷ lệ đáp ứng điều trị ở 2 nhóm BN UTBMBT tái phát tăng và không tăng CA125 tương tự nhau ($p = 0,78$).



Biểu đồ 3. Phác đồ hóa trị BN UTBMBT tái phát

Biểu đồ 3 thể hiện các liệu pháp hóa trị được sử dụng ở 2 nhóm BN UTBMBT tái phát tăng và không tăng CA125. Khác biệt về tỷ lệ liệu pháp hóa trị được sử dụng không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,11$).

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dịch tễ

81,8% BN UTBMBT tái phát trong nghiên cứu có tuổi > 45, tuổi trung bình $53,1 \pm 9,7$. Nghiên cứu của tác giả Vũ Hồng Thăng [5] có tuổi trung bình $54,5 \pm 9,8$, độ tuổi có tỷ lệ bệnh cao nhất là 40 - 60 với 63,5%, theo tác giả Sumeya A. Kheiri là $52,36 \pm 14,2$ tuổi [6].

BN đến từ các tỉnh Tây Nam Bộ, Đông Nam Bộ, miền Trung - Tây Nguyên chiếm đa số (71,4%). Có thể vì Bệnh viện Từ Dũ là bệnh viện lớn, đầu ngành phía Nam về sản phụ khoa, ung bướu phụ khoa không chỉ tiếp nhận bệnh ở TP. HCM mà còn từ nhiều tỉnh thành lân cận.

Khám lâm sàng chẩn đoán ung thư tái phát có thể khó khăn hơn ở BN béo phì, tuy vậy ngay cả khi BN không béo phì thì giá trị chẩn đoán của khám lâm sàng cũng không cao và chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của BMI trên BN UTBMBT tái phát.

4.2. Đặc điểm nồng độ CA125

Nồng độ CA125 trung bình BN UTBMBT tái phát là $168 \pm 362,7$ U/ml, trong đó 94 BN (74,6%) tăng CA125. BN UTBMBT tái phát tăng CA125, nồng độ trung bình 219,3 U/ml, trung vị 77,8 U/ml. BN không tăng CA125 có nồng độ trung bình 17,4 U/ml và ít dao động hơn với trung vị 12,8 U/ml. Nồng độ CA125 trung bình BN UTBMBT tái phát theo nghiên cứu của tác giả Vũ Hồng Thăng [5] là 247,5 U/ml, Fularz và cộng sự [7] là 199,9 U/ml. Nồng độ CA125 được cho là không liên quan đến vị trí cũng như số lượng vị trí tái phát trong một số nghiên cứu [8]. Thời gian tái phát sinh hóa trung bình trong nghiên cứu là $1,9 \pm 1,8$ tháng. Kết quả này khá tương đồng nghiên cứu của Gadducci và cộng sự (2 -

5 tháng) [9], thấp hơn so với nghiên cứu của Rustin và cộng sự (4,8 tháng) [2].

4.3. Mối liên quan giữa tăng CA125 ở BN UTBMBT tái phát và đặc điểm ung thư lần đầu

Nồng độ CA125 sau kết thúc điều trị lần đầu, giai đoạn ung thư ban đầu theo FIGO và loại mô bệnh học không ảnh hưởng Odds tăng CA125 ở BN UTBMBT tái phát. Nồng độ CA125 trước điều trị lần đầu hơn nhau 1 đơn vị thì Odds tăng CA125 tăng 1,001 lần ở BN UTBMBT tái phát.

Trong một phân tích hồi quy đa biến, loại và độ mô học không có giá trị tiên lượng ở BN UTBMBT tái phát [10]. BN UTBMBT tái phát có PFI (≤ 6 tháng với > 6 tháng), số lượng vị trí tái phát (1 với > 1), điều trị UTBMBT tái phát (hóa trị kèm phẫu thuật và/hoặc xạ trị với hóa trị đơn thuần) khác biệt có ý nghĩa thống kê về sống còn. Trong khi đó, loại mô học (dịch trong hay dạng NMTC với dịch nhầy hay tế bào sáng) và giai đoạn lâm sàng lần đầu (I, II với III, IV) không liên quan đến thời gian sống còn của ung thư tái phát (Ushijima, unpublished data) [11]. Nghiên cứu của tác giả Ushijima và của chúng tôi khác nhau về kết cục, nghiên cứu của chúng tôi là tình trạng tăng CA125 ở BN UTBMBT nhập viện lại và tái phát còn tác giả Ushijima là kết cục sống còn của BN UTBMBT tái phát. Chúng tôi hi vọng sẽ có những nghiên cứu tiếp theo với thiết kế nghiên cứu tốt hơn và cỡ mẫu lớn hơn tìm hiểu về mối liên quan của tăng CA125 với kết cục sống còn của BN UTBMBT tái phát.

4.4. Mối liên quan giữa tăng CA125 ở BN UTBMBT tái phát với đặc điểm điều trị

Kết quả đáp ứng hóa trị nền tảng Platinum tương tự

nhau ở 2 nhóm BN là do sự tương đồng về PFI. PFI là dấu chỉ quan trọng nhất của đáp ứng với hóa trị và là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất với sống còn không bệnh (disease free survival, DFS) và sống còn chung (overall survival, OS). PFI càng dài, tỷ lệ đáp ứng hóa trị càng cao và thời gian đáp ứng càng dài [12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khoảng PFI trung vị ở nhóm tăng CA125 là 18,5 tháng, nhóm BN không tăng CA125 là 20 tháng, không có khác biệt giữa 2 nhóm ($p > 0,05$). Kết quả nghiên cứu của Yin - Ting Chuang và cộng sự cho khoảng PFI khoảng 12 - 24 tháng, đáp ứng hóa trị nền tảng Platinum khoảng 50-56% [13].

Nghiên cứu của chúng tôi có 83% BN nhóm tăng CA125 và 75% BN nhóm không tăng CA125 được hóa trị với phác đồ nền tảng Platinum, đồng thời tỷ lệ đáp ứng với điều trị chung của 2 nhóm tương ứng là 75,5% và 78,1% ($p = 0,78$). Nghiên cứu của tác giả Vũ Hồng Thăng [5] trên BN UTBMBT tái phát được hóa trị bằng phác đồ PLD tại Bệnh viện K cho thấy: đáp ứng hoàn toàn đơn chất Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) là 15,4% và 34,6% đáp ứng 1 phần. U ở tiểu khung đáp ứng tốt hơn ở gan, tiếp theo là phổi và hạch. Tỷ lệ đáp ứng phụ thuộc vào số đợt hóa chất và tình trạng di căn. UTBMBT dạng dịch trong có tỷ lệ đáp ứng cao nhất chiếm 54,8%, dịch nhầy chiếm 38,5%. Chỉ số CA125 trong máu giảm tương ứng với đáp ứng khối u trên thực thể.

BN UTBMBT tái phát tăng CA125 có tỷ lệ hóa trị hỗ trợ cao hơn và phẫu thuật thấp hơn nhóm không tăng CA125, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$). Nghiên cứu của tác giả Richardson MT và cộng sự [14] cũng cho kết quả tương tự khi kết luận tỷ lệ phẫu thuật giảm khối thấp hơn ở BN UTBMBT tái phát có tăng CA125 ($p = 0,007$). Fleming và cộng sự ước tính thời gian giữa CA125 tăng và phẫu thuật giảm khối ngăn liên quan đến kết quả phẫu thuật giảm khối tối ưu (tổn thương tồn tại $< 0,5$ cm). Tác giả kết luận phẫu thuật giảm khối một tuần sau CA125 tăng làm giảm 3% khả năng phẫu thuật giảm khối tối ưu và giảm DFS và OS [15]. Tỷ lệ hóa trị hỗ trợ cao hơn ở nhóm ung thư tái phát tăng CA125 có thể do: (1) BN UTBMBT tái phát tăng CA125 thường là những BN có giải phẫu bệnh lý dịch trong, dạng NMTC, là những tít mô học tiên lượng tốt nên PFI dài và hóa trị thường được chỉ định đầu tay, (2) CA125 tăng giúp theo dõi đáp ứng hóa trị ở BN UTBMBT tái phát, và (3) BN UTBMBT tái phát tăng CA125 được chẩn đoán sớm hơn do đó với kích thước tổn thương nhỏ hơn nên hóa trị có thể là điều trị phù hợp, hạn chế phẫu thuật xâm lấn và BN có chất lượng cuộc sống tốt hơn.

5. KẾT LUẬN

Phần lớn BN UTBMBT tái phát tăng CA125 khi bệnh được chẩn đoán (74,6%) và nồng độ CA125 rất dao động. Tăng nồng độ CA125 ở BN UTBMBT tái phát liên quan đến nồng độ CA125 trước điều trị lần đầu và phương pháp điều trị của ung thư tái phát. Tuy vậy, cần thêm

những nghiên cứu với cỡ mẫu và thiết kế nghiên cứu tốt hơn để khảo sát vai trò của CA125 trong lựa chọn điều trị và tiên lượng sống còn bệnh nhân UTBMBT tái phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong FO, Narod SA, Akbari MR. CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers*. 2020;12(12).
2. Rustin GJS, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: A North Thames Ovary Group study. *Annals of Oncology*. 1996;7(4):361-4.
3. Tanner EJ, Chi DS, Eisenhauer EL, Diaz-Montes TP, Santillan A, Bristow RE. Surveillance for the detection of recurrent ovarian cancer: survival impact or lead-time bias? *Gynecologic oncology*. 2010;117(2):336-40.
4. Wang F, Ye Y, Xu X, Zhou X, Wang J, Chen X. CA-125-indicated asymptomatic relapse confers survival benefit to ovarian cancer patients who underwent secondary cytoreduction surgery. *Journal of ovarian research*. 2013;6(1):14.
5. Thăng VH. Sự đáp ứng của Pegylated Liposomal Doxorubicin trong ung thư buồng trứng tái phát, di căn Tạp chí Y học Việt Nam. 2015;5(2/2015).
6. Kheiri SA, Kunna A, Babiker AY, Alsuhaibani SA, Ahmed RY, Alsammani MA. Histopathological Pattern and Age Distribution, of Malignant Ovarian Tumor among Sudanese Ladies. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2018;6(2):237-41.
7. Fularz M, Adamiak P, Czepczyński R, Jarzabek-Bielecka G, Rewers A, Kędzia W, et al. Utility of PET/CT in the diagnosis of recurrent ovarian cancer depending on CA 125 serum level. *Nuklearmedizin Nuclear medicine*. 2015;54(4):158-62.
8. Ledermann JA, Kristeleit RS. Optimal treatment for relapsing ovarian cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010;21 Suppl 7:vii218-22.
9. Gadducci A, Cosio S. Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2009;71(1):43-52.
10. Gadducci A, Fuso L, Cosio S, Landoni F, Maggino T, Perotto S, et al. Are Surveillance Procedures of Clinical Benefit for Patients Treated for Ovarian Cancer?: A Retrospective Italian Multicentric Study. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2009;19(3):367.
11. Ushijima K. Treatment for recurrent ovarian cancer-at first relapse. *Journal of oncology*. 2010;2010:497429.
12. Gupta S, Nag S, Aggarwal S, Rauthan A, Warriar N. Maintenance therapy for recurrent epithelial ovarian cancer: current therapies and future perspectives - a review. *Journal of ovarian research*. 2019;12(1):103.
13. Chuang YT, Chang CL. Extending platinum-free interval in partially platinum-sensitive recurrent ovarian cancer by a non-platinum regimen: its possible

clinical significance. Taiwanese journal of obstetrics & gynecology. 2012;51(3):336-41.

14. Richardson MT, Routson S, Karam A, Dorigo O, Levy K, Renz M, et al. The role of asymptomatic screening in the detection of recurrent ovarian cancer. Gynecologic oncology reports. 2020;33:100595.

15. Fleming ND, Cass I, Walsh CS, Karlan BY, Li AJ. CA125 surveillance increases optimal resectability at secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. Gynecologic oncology. 2011;121(2):249-52.