



مقالات تحقیقی

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

حکیمہ

زمینه: از آنجا که بیش از ۲/۳ موارد سرطان‌های تخدان در زمان تشخیص در حفره شکم و لگن انتشار یافته‌اند و تقریباً غیرقابل درمان شده‌اند، همچنین بقای این بیماران در سه دهه اخیر پهبودی چشمگیری نداشته است؛ در عین حال روش‌های غربالگری در سرطان تخدان نیز مقرن 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 تخدان 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 تخدان در زنان جوان در محدوده سنی ۱۵ تا ۳۵ سال می‌باشد.

روش کار: در مطالعه مورد - شاهدی حاضر، از میان ۵۶۵۶۱ زنایی 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 و لیعصر در بیمارستان امام خمینی (ره) مورد مطالعه قرار گرفته و عالیم ثبت شده در پرونده بیماران، با عالیم ۱۰۰ نفر گروه شاهد مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته ۱۵: تعداد قابل توجهی از بیماران (۹۵٪) نسبت به گروه شاهد (۲۸٪)، حداقل از یک علامت در فاصله یک سال قبل از تشخیص رنج می‌بردند. عالیم به ترتیب شیوع عبارت بودند از: درد نامعمول شکمی یا پشت (۵۲٪)، احساس نامعمول فشار و پرسی در شکم و لگن (۳۷٪)، اعلایم گوارشی (۳۶٪) و احساس نامعمول کاهش انرژی (۲۲٪). نسبت این عالیم در گروه کنترل به ترتیب عبارت بود از ۱۱٪، ۱۲٪ و ۷٪. میزان خطر نسبی با فاصله اطمینان ۹۵٪ برای این عالیم به ترتیب عبارت بود از: (۳۵۵ و ۱۸۶) و (۴/۱۸۶ و ۷/۷۶۵) و (۲۲۸ و ۶۴) و (۵/۶۱۴ و ۰/۵۴۶)، (۹/۲۳۷ و ۰/۵۰۲) و (۱/۹۹۱ و ۰/۸) و (۱۸/۹۸۹ و ۱۸/۵۶۶).

نتیجه‌گیری: درد نامعمول شکم و پشت، احساس نامعمول فشار و پرسی در شکم و لگن، احساس نامعمول بیانرژی بودن، علایم ادراری، خون‌ریزی‌های غیرطبیعی واژینال و علایم آوارشی، یا بد نزان و بیشکان را بیشتر متوجه احتمال وجود سرطان تخدمان در زنان جوان یافند.

وازگان کلیدی: سر طان تخدان، علایم زودرس، زنان حوان

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

محله علمی سازمان نظام نسکن جمیعی اسلام این آن / ۲۴۰: ۰، شمسی، ۱۳۸۵، یاری

www.SID.ir

ژنیکولوژی- انکولوژی و لیعصر 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 تخدمان در این گروه سنی $\frac{۲۶.۹}{۱۰۰...}$ در یک سال بوده است. کلیه تومورهای بدخیم تخدمان در مطالعه ما وارد شدند.

حدود ۴۱٪ بیماران در I stage تشخیص داده شدند که بیماری محدود به تخدمانها بود. حدود ۵۹٪ با شواهدی از متاستاز یا دست اندازی خارج از تخدمان (II,III,IV stages) تشخیص داده شدند. برای هر بیمار، یک شاهد (کنترل) به صورت اتفاقی از میان زنان مراجعه کننده به درمانگاه که از نظر سنی، مدت مراجعتی 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 پروندها توسط آنالیز کنندگان، این لیست، بسط پیدا کرد، زیرا آنالیز کنندگان 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 تخدمان را در زنان جوانان ارزیابی کرده ایم و در عین حال با گروه شاهد سالمی هم مورد مقایسه قرار دادیم.

مقدمه

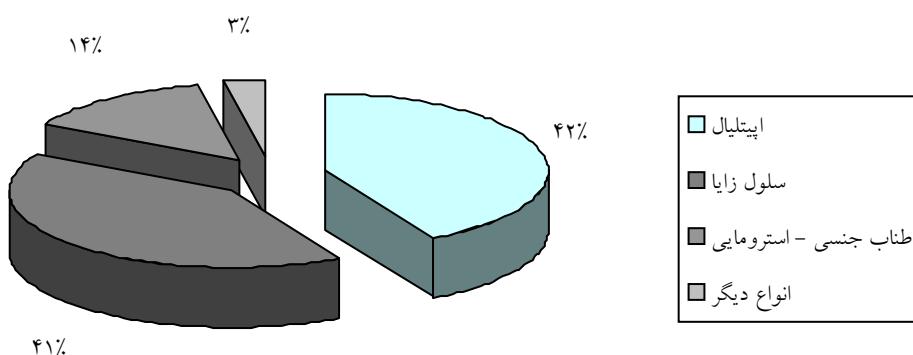
سرطان تخدمان یکی از مهم ترین علل مرگ در اثر سرطان در زنان در کشورهای پیشرفته می باشد. بروز این بیماری بین ۹ تا ۱۷ مورد جدید در هر ۱۰۰/۰۰۰ زن در یک سال می باشد [۱].

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 تخدمان در زنان یائسه از نوع اپی تیمال 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 تخدمان وجود ندارد، لذا تلاش هایی در راستای شناسایی علایم زودرس سرطان تخدمان 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 (I) را از ۲۵٪ به ۷۵٪ رساند، مرگ و میر ناشی از بیماری ۵۰٪ کاهش می یابد [۶]. بیشتر مطالعات، علایم بیماران را در

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 تخدمان ارجاعی به درمانگاه



نمودار ۱- زیرگروههای سرطان تخدمان در زنان جوان

تخدمان می‌باشد [۱۷]. در جمعیتی که شامل همه سنین باشد، ۳-۵٪ از سرطان‌های تخدمان، 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 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: ۲۴/۸۱، ۲۴ و ۵/۸۲ سال. تقریباً تمامی بیماران (۹۵٪) در مقایسه با گروه شاهد (۰٪۲۸) حداقل از

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

ثبت شده در پروندها را دخالت دادند. این دو موضوع واضح بود که بسیاری از این عالیم هیچ ارتباطی با سرطان تخدمان ندارند. از جمله این عالیم، عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی بود. سپس این لیست به ۴۱ علامت کاهش یافت. سپس بررسی عالیم 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 عالیمی 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

نتایج

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

سرطان غیراپیتیالی در زنان جوان قبل از بلوغ شایع ترین نوع سرطان

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. ۶/۹۶٪ از بیماران با I,II stage، حداقل از یک علامت شکایت داشتند، در حالی که این رقم در بیماران با II,IV stage ۳/۹۷٪ بود. احساس نا معمول کاهش انرژی، بیشتر در زنان با III,IV stage گزارش شد (۴/۹۳٪ و ۴/۸۶٪؛ CI=۰/۰۹-۰/۰۹). OR = ۲/۲۶۲ و P=۰/۰۹ (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 نازائی 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 [۱۶-۷]. علایم شکمی و گوارشی بیش از همه ذکر شده‌اند.

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

| جدول ۱ Stage سرطان تخمدان در زمان تشخیص در زنان جوان (۳۵) | |
|---|---------|
| مرحله تشخیص | فرابانی |
| 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 |

۴/۱۲۵ و ۱/۹۹۱٪؛ (OR = ۴/۱۲۵ و ۸/۵۴۶).

احساس نا معمول کاهش انرژی در ۲۲٪

از بیماران و ۷٪ از گروه کنترل دیده شد (۰/۲۳۷ و ۰/۵۲۰٪؛ CI=۰/۹۵-۰/۹۷٪).

علایم دیگر شیوع کمتری داشتند.

تکرر، سوزش و فوریت در ۲۱٪ بیماران،

قاعده‌گی 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 I stage یا II stage و ۳۸ نفر

stage III یا stage IV بودند (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 نا معمول

شکمی یا پشت بوده است که در ۵۲٪

آنها و ۱۱٪ از گروه شاهد، دیده شد

(OR=۸/۷۶۵ و ۱/۱۸۶٪؛ CI=۰/۹۵-۰/۳۵۵٪).

احساس نا معمول پری شکم و فشار

در شکم و لگن هم یافته شایعی بود که

در ۳۷٪ از بیماران و ۳٪ از گروه شاهد

دیده شد (۰/۶۴۲۲-۰/۵۶۱۴٪؛ CI=۰/۹۵-۰/۵۶۱۴٪).

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- عالیم بیماران با سرطان تخدمان و گروه شاهد سالم یک سال قبل از تشخیص ($P<0.05$) | | | | | | |
|---|-------|-----------------------|---------------|----------------------|---------------|--|
| خطر نسبی (OR) با فاصله اطمینان٪ | P | گروه بیمار (n=۱۰۰) | | گروه شاهد (n=۱۰۰) | | عالیم |
| | | درصد تعداد | درصد تعداد | درصد تعداد | درصد تعداد | |
| 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 |

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

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

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

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

ذکر این مسئله 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 شناسی باشند.

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

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

این سؤال کماکان وجود دارد که کدام

1 - Matching

جدول ۳- علایم با توجه به stage بندی FIGO

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

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 تخدمان توجه بیشتری مبذول دارند.

همان طور که دالی^۳ و اوزالس^۴ بیان کردند، ارتباط خوب میان پزشک و بیمار، با اهمیت می‌باشد و «تشخیص زودرس سرطان تخدمان 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.

case-series^۱ که در گذشته منتشر شده و بیانگر این موضوع می‌باشند که درد غیرمعمول شکم و پشت، احساس نا معمول پری و فشار در شکم و مشکلات گوارشی به ترتیب سه علامت اصلی و شایع در بیماران مبتلا به سرطان تخدمان، ماهها قبل از تشخیص می‌باشند را، تأیید می‌نماید [۱۱، ۱۲، ۲۰، ۲۱، ۲۴-۲۶].

در مطالعه ما، عدد زیادی از بیماران در مطالعه اولیه نیز، علایمی را ماهها قبل از تشخیص ذکر می‌کردند. برخلاف یافته‌های ما بعضی کتاب‌های مرجع انکولوژی بیان می‌دارند که سرطان تخدمان در مراحل اولیه، بدون علامت می‌باشد [۲۷]. 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، ۲۴، ۲۲].

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

1 - Flam
2 - L. Nelson

مراجع

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 Udaltssova, Lloyd 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 neoclassic. *Int J Gynecol Obstet* 1979;17:209-218
9. Flam F, Einhorn N, Sjovall 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. Luésley 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, Sjovall 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 VTJr, 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.