

DOI: <https://doi.org/10.59294/HIUJS.KHHT.2024.018>

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ BUỒNG TRỨNG TÁI PHÁT TẠI BỆNH VIỆN TỪ DŨ

Phạm Văn Mạnh^{1*}, Nguyễn Hồng Hoa² và Trần Minh Lộc³

¹Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

²Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

³Bệnh viện Từ Dũ

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư biểu mô buồng trứng (UTBMBT) tái phát có biểu hiện lâm sàng kém đặc hiệu, chẩn đoán chủ yếu dựa vào cancer antigen 125 (CA-125) và hình ảnh học. Đồng thời, phác đồ điều trị chưa đồng nhất nên chẩn đoán sớm và điều trị hiệu quả UTBMBT tái phát vẫn còn là thách thức. **Mục tiêu:** Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị UTBMBT tái phát tại Bệnh viện Từ Dũ. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả loạt ca hồi cứu 126 bệnh nhân UTBMBT tái phát tại bệnh viện Từ Dũ (BVTĐ) từ 01/01/2016 đến 30/06/2022. **Kết quả:** 35.9% bệnh nhân UTBMBT tái phát có triệu chứng cơ năng và 31.8% khám lâm sàng có bất thường. Nồng độ CA-125 trung bình 168 ± 362.7 U/mL. 94 bệnh nhân UTBMBT tái phát tăng nồng độ CA-125. Thời gian tái phát sinh hóa trung bình 1.9 ± 1.8 tháng. Trên siêu âm: Bướu tái phát tại vách chậu (36.5%), môm cắt âm đạo (31.8%), tỉ lệ tương ứng trên MRI là 41.9% và 48.4%. Kích thước bướu lớn nhất trung bình trên siêu âm là 47.6 ± 28.4 mm và MRI là 42.6 ± 26.3 mm. Về phương pháp điều trị ung thư tái phát: Hóa trị hỗ trợ (65.1%), phẫu thuật giảm khối (19.8%), hóa trị tân hỗ trợ (14.3%), chăm sóc giảm nhẹ (0.8%). Trong đó 76.2% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn với điều trị. **Kết luận:** Chẩn đoán UTBMBT tái phát chủ yếu dựa vào cận lâm sàng (CA-125, siêu âm, MRI), trong đó hình ảnh học là quan trọng nhất. Điều trị UTBMBT tái phát là kết hợp đa mô thức trong đó hóa trị nền tảng Platinum có vai trò quan trọng nhất.

Từ khóa: UTBMBT tái phát, thời gian không Platinum, CA-125

CLINICAL PRESENTATIONS, LABORATORY INVESTIGATIONS AND TREATMENTS OF RELAPSED EPITHELIAL OVARIAN CANCER AT TU DU HOSPITAL

Pham Van Manh, Nguyen Hong Hoa and Tran Minh Loc

ABSTRACT

Backgrounds: Clinical presentations of relapsed epithelial ovarian cancer (EOC) are unspecific, diagnosis essentially made by cancer antigen 125 (CA-125) and radiologic studies. Concurrently, management of relapsed EOC is in debatement, so that early diagnosis and efficient treatment remain a great challenge. **Objective:** Investigating clinical features, laboratory investigations and treatments of relapsed EOC at Tu Du hospital. **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:** 35.9% of relapsed EOC patients had signs and symptoms and 31.8% of patients had abnormal physical examination. Mean level of CA-125 was 168 ± 362.7 U/mL. 94 relapsed EOC patients had elevated CA-125 level and mean biochemical relapsed time was 1.9 ± 1.8 months. On pelvic ultrasound: relapsed tumor on pelvic (36.5%), on vaginal cuff (31.8%); 41.9% and 48.4% on MRI, correlatively. Mean maximum

* Tác giả liên lạc: Phạm Văn Mạnh, Email: manhpv@hiu.vn

(Ngày nhận bài: 10/03/2024; Ngày nhận bản sửa: 10/4/2024; Ngày duyệt đăng: 20/4/2024)

tumor diameter on pelvic ultrasound was 47.6 ± 28.4 mm, 42.6 ± 26.3 mm on MRI, correlatively. About management: Adjuvant chemotherapy (65.1%), surgery (19.8%), neoadjuvant chemotherapy (14.3%), palliative care (0.8%). In which, 76.2% of total patients responded to initial treatments. Conclusions: Relapsed EOC is primarily diagnosed by laboratory investigations (CA-125, ultrasound, MRI), in which imaging is essential. Management of relapsed EOC is multiple therapy, in which Platinum-based chemotherapy is the most essential treatment.

Keywords: relapsed epithelial ovarian cancer, Platinum-free interval, CA-125

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô buồng trứng (UTBMBT) là bệnh lí ác tính thường gặp hàng đầu ở nữ, bệnh thường được chẩn đoán ở giai đoạn trễ và tiên lượng xấu. Dù được điều trị tối ưu với phẫu thuật và hóa trị nền tảng Platinum, 70-85% UTBMBT tái phát trong vòng 3 năm đầu [1].

Theo dõi sau điều trị UTBMBT gồm khai thác các triệu chứng tái phát, khám lâm sàng và đo nồng độ CA-125 [2]. Tuy vậy, biểu hiện lâm sàng của UTBMBT tái phát kém đặc hiệu, khám lâm sàng ít có giá trị chẩn đoán. Kết quả này được báo cáo bởi nhiều tác giả trên thế giới như Feinberg J. [3], Chan K.K. [4], Joseph M. [5]. Hiệp hội ung thư Phụ khoa (Society of Gynecologic Oncology) và Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia (The National Comprehensive Cancer Network) chưa khuyến cáo sử dụng hình ảnh học (siêu âm - SA, CT Scan, cộng hưởng từ - MRI...) thường quy trừ khi lâm sàng hay nồng độ CA-125 có bất thường [6].

Tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về UTBMBT tái phát. Do đó, nghiên cứu này cần được thực hiện nhằm tìm hiểu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị UTBMBT tái phát và đưa ra cái nhìn tổng quát, giúp ích cho bác sĩ lâm sàng trong chẩn đoán và điều trị bệnh. Do đó, mục tiêu nghiên cứu này là khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị UTBMBT tái phát tại BVTD.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân (BN) UTBMBT tái phát tại BVTD trong khoảng thời gian từ 01/01/2016 đến 30/06/2022.

Tiêu chí chọn mẫu

- Ung thư tái phát lần đầu được phát hiện khi khám lâm sàng hoặc hình ảnh học như SA và MRI.
- UTBMBT lui bệnh hoàn toàn sau điều trị lần đầu.

Tiêu chí loại trừ

- Mặc thêm 1 hoặc các ung thư nguyên phát khác.
- Hồ sơ không đủ thông tin.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca hồi cứu.

Định nghĩa biến số

- Ung thư tái phát: Khám lâm sàng hay hình ảnh học thấy tổn thương trên BN đã lui bệnh hoàn toàn trước đó.
- Tăng CA-125: Nồng độ CA-125 ≥ 35 U/mL.
- 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 CA-125 tăng đến khi chẩn đoán ung thư tái phát.

Phương pháp thống kê

Nhập và lưu trữ dữ liệu bằng phần mềm EpiData 3.1. phân tích thống kê bằng phần mềm Stata 14.0.

Y đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua 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

Trong thời gian từ 01/01/2016 đến 30/06/2022. Có 126 BN UTBMBT tái phát nhập viện điều trị thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu.

3.1. Đặc điểm dịch tễ học BN UTBMBT tái phát

Tuổi: 81.8% BN > 45 tuổi, 2.4% BN <30 tuổi, trung bình 51.3 ± 9.7 tuổi. BN trẻ nhất 22 tuổi (1 ca) và lớn nhất 72 tuổi (1 ca).

Địa chỉ: 28.6% BN có địa chỉ ở Tp. Hồ Chí Minh, các tỉnh khác 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 lâm sàng

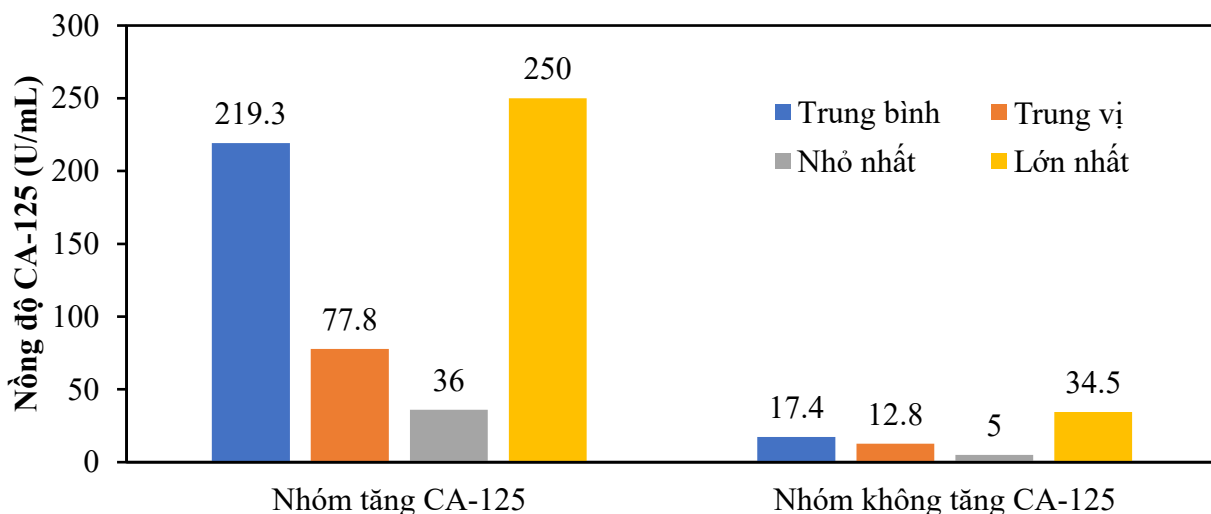
Triệu chứng cơ năng: Đau bụng gặp ở 11.1% BN, bụng to ở 5.6%. Các triệu chứng khó thở, rối loạn tiêu hóa, sờ thấy u, chán ăn sụt cân, đau hông lưng ít gặp với tỉ lệ 2.4-4.8%.

Triệu chứng thực thể: Khám thấy bướu ở mòm cắt âm đạo ở 21.4%, trên bụng 6.4%. 3.2% BN khám thấy báng bụng.

3.3. Đặc điểm cận lâm sàng

3.3.1. Nồng độ CA-125

Nồng độ CA-125 ở BN UTBMBT tái phát tăng và không tăng CA-125 được thể hiện trên Hình 1. Trong đó, nồng độ CA-125 trung bình: 168 ± 362.7 U/mL, trung vị 59.2 U/mL. Nồng độ nhỏ nhất và lớn nhất là 5 U/mL và 2915 U/mL. Có 94 BN UTBMBT tái phát tăng CA-125 (74.6%), thời gian tái phát sinh hóa trung bình 1.9 ± 1.8 tháng, trung vị 2 tháng, nhỏ nhất 0 tháng, lớn nhất 8 tháng.



Hình 1. Nồng độ CA-125 ở BN UTBMBT tái phát tăng và không tăng CA-125

3.3.2. SA và MRI bụng chậu

Tỉ lệ trị trí ung thư tái phát trên SA và MRI được thể hiện trên Hình 2. Đường kính bướu tái phát lớn nhất trung bình trên hình ảnh SA là 47.6 ± 28.4 mm và trên hình ảnh MRI 42.6 ± 28.4 mm.

Đặc điểm điều trị UTBMBT tái phát

Đáp ứng với hóa trị Platinum

PFI trung bình: 22.8 ± 16.7 tháng, trung vị 19 tháng. Ngắn nhất 3 tháng và dài nhất 96 tháng. 69.8% BN nhạy với hóa trị nền tảng Platinum, 16.7% nhạy 1 phần và 13.5% kháng hóa trị Platinum.

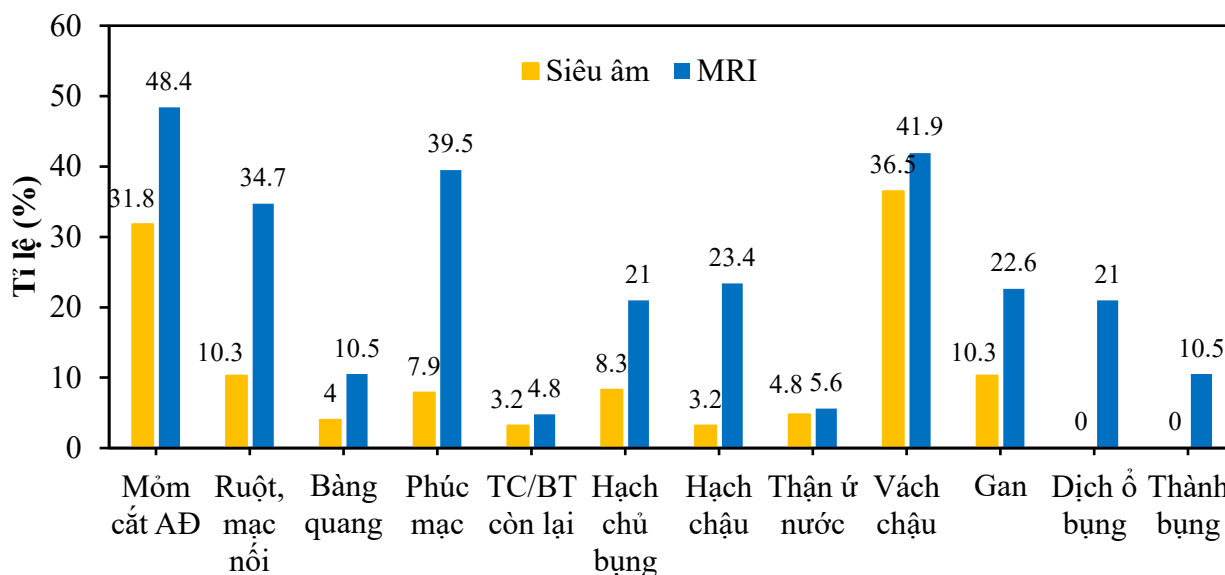
Phương pháp điều trị và đáp ứng điều trị

- 65.1% BN được hóa trị hỗ trợ, 19.8% được phẫu thuật giảm khối. Hóa trị hỗ trợ ở 14.3% BN, chỉ có 1 BN (0.8%) chăm sóc giảm nhẹ vì bệnh tiến triển không đáp ứng hóa trị.

- Đáp ứng với hóa trị Platinum: hoàn toàn (76.2%), 1 phần (18.3%), kháng (5.5%).

Phác đồ hóa trị

Phác đồ hóa trị đầu tay cho BN UTBMBT tái phát: Gemcitabin-carboplatin (44.4%), Paclitaxel-carboplatin (32.5%). Các phác đồ Ifosfamide-carbopatin, Paclitaxel tuần, Capecitabine, Topotecan, Chemodox-carboplatin ít được sử dụng với tỉ lệ 0.8%-7.9%.



Hình 2. Vị trí ung thư tái phát trên SA và MRI bụng chậu

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dịch tễ

Phần lớn BN UTBMBT tái phát trong nghiên cứu > 45 tuổi (81.8%). Tuổi trung bình 53.1 ± 9.7 . Nghiên cứu của tác giả Vũ Hồng Thăng [7] có tuổi trung bình 54.5 ± 9.8 . độ tuổi có tỉ lệ bệnh cao nhất là 40-60 với 63.5%. Nghiên cứu của các tác giả trên thế giới như Sumeya A. Kheiri (trung bình 52.36 ± 14.2 tuổi) [8], Yancik R [9] cũng cho kết quả tương tự.

BN đến từ các tỉnh Tây Nam Bộ, Đông Nam Bộ, miền Trung – Tây Nguyên chiếm đa số (71.4%). Điều này có thể là do BVTD 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.

Chỉ có 14.2% BN UTBMBT tái phát thừa cân, 6.4% béo phì. 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 [10] và chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của BMI trên BN UTBMBT tái phát.

4.2. Đặc điểm lâm sàng

67.4% BN không có bất kì triệu chứng cơ năng nào tại thời điểm chẩn đoán ung thư tái phát. Đau bụng thường gặp nhất với tần suất 11.1%. Các triệu chứng bụng to, chán ăn sụt cân, đau hông lưng, rối loạn tiêu hóa, khó thở, sờ thấy khối u ít gặp với tỉ lệ tương ứng là 5.6, 4.7, 4, 4, 2.4 và 0.8%. Các triệu chứng này kém đặc hiệu và khó phân biệt với những tình trạng khác như rối loạn tiêu hóa, rối loạn tiền mãn kinh nên dễ bị bỏ sót và chẩn đoán ung thư tái phát bị chậm trễ, nhất là ở bệnh nhân không tái khám định kì. Tư vấn kĩ BN những triệu chứng tái phát nhất là thay đổi về tần suất, cường độ triệu chứng và thăm khám kĩ lưỡng là yếu tố quan trọng để tránh bỏ sót chẩn đoán ung thư tái phát.

Chỉ 21.4% BN khám lâm sàng thấy bướu ở mỏm cắt tử cung, khám thấy bướu trên ổ bụng còn thấp hơn (6.4%). Khám thấy bàng quang và hạch chậu ít gặp với 3.2% và 0.8%. Tính chung, khám lâm sàng phát hiện được bất thường ở 38.3% BN. Tỉ lệ khám lâm sàng phát hiện u thực tế có thể thấp hơn 38.3% vì giới hạn của phương pháp thu thập số liệu. Một nghiên cứu hồi cứu cho thấy tỉ lệ khám phát hiện lâm sàng chỉ là 3.8% [10]. Theo Joseph M. và cộng sự, khám lâm sàng chẩn đoán UTBMBT tái

phát có độ nhạy thay đổi chỉ khoảng 34.9%. Khám lâm sàng đơn độc để chẩn đoán UTBMBT tái phát có giá trị chỉ 4.6% BN [5]. Nghiên cứu của Feinberg J và cộng sự, 33% BN có triệu chứng cơ năng, 14% BN khám vùng chậu có bất thường [3].

Nhìn chung biểu hiện lâm sàng của UTBMBT tái phát và khám lâm sàng có giá trị thấp trong chẩn đoán. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đồng với các tác giả trên thế giới. Khám lâm sàng dù phát hiện UTBMBT tái phát thì ít có ý nghĩa trong điều trị khi không thể đánh giá chính xác các đặc điểm của ung thư tái phát như vị trí tái phát, số lượng vị trí tái phát, mức độ xâm lấn của ung thư tái phát, khả năng phẫu thuật giảm khối.

4.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Nồng độ CA-125 trung bình BN UTBMBT tái phát là 168 ± 362.7 U/mL, trong đó 94 BN (74.6%) tăng CA-125. BN UTBMBT tái phát tăng CA-125. nồng độ trung bình 219.3 U/mL, trung vị 77.8 U/mL. BN không tăng CA-125 có nồng độ trung bình thấp hơn nhiều (17.4 U/mL) và ít dao động hơn với trung vị 12.8 U/mL. Nồng độ CA-125 trung bình BN UTBMBT tái phát theo nghiên cứu của tác giả Vũ Hồng Thăng là 247.5 U/mL, Fularz và cộng sự là 199.9 U/mL [11]. Kết hợp CA-125 và thăm khám lâm sàng chẩn đoán được 80-90% UTBMBT tái phát theo 1 số nghiên cứu [12]. Nồng độ CA-125 được cho là không liên quan đến vị trí cũng như số lượng vị trí tái phát trong 1 số nghiên cứu [13]. Thời gian tái phát sinh hóa trung bình trong nghiên cứu là 1.9 ± 1.8 tháng. Kết quả này khá tương đồng nghiên cứu của Gadducci và cộng sự (2-5 tháng) [14], thấp hơn so với nghiên cứu của Rustin và cộng sự (4.8 tháng) [15].

SA phát hiện ung thư tái phát chủ yếu ở vùng chậu với vách chậu (36.5%) và mòm cắt âm đạo (31.8%). Nhiều vị trí tái phát trong ổ bụng được phát hiện với tần suất thấp hơn. Tổn thương tái phát ở tầng bụng trên (ruột mạc nối, phúc mạc ổ bụng), hạch (gồm hạch chủ bụng và hạch chậu) ít gặp. Như vậy, ung thư tái phát chủ yếu ở vùng chậu và tái phát rải rác ở nhiều vị trí trong ổ bụng phù hợp với đặc tính quan trọng của UTBMBT là gieo rắc hơn là xâm lấn sâu trong ổ bụng. SA ngã âm đạo trong phát hiện UTBMBT tái phát có độ nhạy 45-85%, đặc hiệu 60-100% [14]. Giá trị của siêu âm trong phát hiện di căn hạch và phúc mạc ổ bụng có nhiều hạn chế [16].

Trên MRI, ung thư tái phát được phát hiện nhiều nhất ở mòm cắt âm đạo (48.4%), vách chậu (42%), ruột, mạc nối (34.7%). Ung thư tái phát ở gan, hạch ổ bụng, hạch chậu, có dịch ổ bụng tương tự nhau với 21-23.4%. Ung thư tái phát ở thành bụng, bàng quang, thận ứ nước, TC/BT còn lại ít gặp với tỉ lệ 4.8-10.5%. Nhìn chung, MRI có giá trị cao hơn trong chẩn đoán ung thư tái phát, nhất là ở phúc mạc, ruột, mạc nối, gan, hạch. MRI với độ phân giải cao với mô mềm nên đây là cận lâm sàng rất hữu ích trong đánh giá tổn thương nghi ngờ tái phát ở vùng chậu và di căn phúc mạc đồng thời giúp phân biệt một tổn thương là tái phát hay thay đổi sau điều trị. Độ nhạy, độ đặc hiệu và chính xác của MRI được báo cáo lần lượt là 91, 86 và 89% [17].

Đường kính trung bình ung thư tái phát trên SA là 47.6 ± 28.4 mm, trên MRI 42.6 ± 26.3 mm. Đường kính u ít có ý nghĩa trong điều trị. Các yếu tố vị trí của u, mức độ xâm lấn của u ra xung quanh có ý nghĩa quyết định trong hướng điều trị UTBMBT tái phát.

4.4. Đặc điểm điều trị

Thời gian không Platinum (PFI) trong nghiên cứu của chúng tôi là 22.8 ± 16.7 tháng, trung vị 19 tháng. Kết quả này tương đồng với tác giả Kimio U. (trung vị 18-24 tháng) [18], Daniela L. (trung bình 18 tháng) [19]. 69.8% BN trong nghiên cứu đáp ứng hóa trị Platinum (PFI > 12 tháng), chỉ có 13.5% BN kháng hóa trị Platinum (PFI < 6 tháng). Những BN kháng hóa trị Platinum có tiên lượng điều trị xấu, thường phải sử dụng nhiều phác đồ hóa trị khác nhau và tác dụng phụ hóa trị nhiều hơn. Nghiên cứu của Kimio U. [18] kết luận kết cục sống còn thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở BN kháng hóa trị Platinum.

Điều trị UTBMBT tái phát là đa mô thức, kết hợp hóa trị, phẫu thuật, điều trị nhắm trúng đích. Trong đó, hóa trị dựa trên nền tảng Platinum là chủ yếu [20]. Trong nghiên cứu, 65.1% BN được hóa trị hỗ trợ, 19.8% được phẫu thuật giảm khối và hóa trị hỗ trợ 14.3%. Phẫu thuật giảm khối được cân nhắc

ở BN tái phát trên hình ảnh học, lâm sàng có PFI ≥ 6 tháng. Một phân tích hệ thống cho thấy BN UTBMBT tái phát phẫu thuật giảm khối tối ưu cải thiện kết cục sống còn [21]. Nhất là ở BN không còn tổn thương tồn tại sau lần mổ đầu tiên, kích thước tổn thương nhỏ, không có dịch ổ bụng và tái phát còn nhạy với Platinum. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đáp ứng điều trị hoàn toàn trên 76.2% BN và đáp ứng 1 phần là 18.3%.

BN được hóa trị chủ yếu bởi phác đồ nền tảng Platinum: Gemcitabine-carboplatin (44.4%), Paclitaxel-carboplatin (32.5%). Các phác đồ không Platinum ít được sử dụng với tỉ lệ thấp: Topotecan (6.4%), Capecitabine (4%), Paclitaxel tuần (7.9%). Phác đồ không Platinum ít khi được sử dụng đầu tay, và thường được sử dụng trên những BN kháng hóa trị Platinum hoặc không đáp ứng hay không dung nạp được phác đồ Platinum do tác dụng phụ.

5. KẾT LUẬN

Triệu chứng lâm sàng UTBMBT tái phát ít gặp, kém đặc hiệu, khám lâm sàng chẩn đoán ít có giá trị. Chẩn đoán UTBMBT tái phát chủ yếu dựa vào cận lâm sàng (CA-125, SA, MRI), trong đó hình ảnh học là quan trọng nhất. Điều trị UTBMBT tái phát là kết hợp đa mô thức trong đó hóa trị nền tảng Platinum có vai trò quan trọng nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] P. Charkhchi, C. Cybulski, J. Gronwald, F. O. Wong, S. A. Narod, and M. R. Akbari, "CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review," (in eng), *Cancers (Basel)*, vol. 12. no. 12. Dec 11 2020.
- [2] J. A. Ledermann, F. A. Raja, C. Fotopoulou, A. Gonzalez-Martin, N. Colombo, and C. Sessa, "Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," (in eng), *Ann Oncol*, vol. 29. no. Suppl 4. p. iv259. Oct 1 2018.
- [3] J. Feinberg *et al.*, "Ovarian cancer recurrence detection may not require in-person physical examination: an MSK team ovary study," (in eng), *Int J Gynecol Cancer*, vol. 32. no. 2. pp. 159-164. Feb 2022.
- [4] K. K. Chan, K. F. Tam, K. Y. Tse, and H. Y. Ngan, "The role of regular physical examination in the detection of ovarian cancer recurrence," (in eng), *Gynecol Oncol*, vol. 110. no. 2. pp. 158-61. Aug 2008.
- [5] J. Menczer, A. Chetrit, S. Sadetzki, A. Golan, and T. Levy, "Follow-up of ovarian and primary peritoneal carcinoma: the value of physical examination in patients with pretreatment elevated CA125 levels," (in eng), *Gynecol Oncol*, vol. 103. no. 1. pp. 137-40. Oct 2006.
- [6] R. J. Morgan, Jr. *et al.*, "Ovarian cancer, version 2.2013." (in eng), *J Natl Compr Canc Netw*, vol. 11. no. 10. pp. 1199-209. Oct 1 2013.
- [7] V. H. Thăng, "Sự đáp ứng của Pegylated Liposomal Doxorubicin trong ung thư buồng trứng tái phát, di căn " (in VN), *Tạp chí Y học Việt Nam*, vol. 5. no. 2/2015. 2015.
- [8] S. A. Kheiri, A. Kunna, A. Y. Babiker, S. A. Alsuhaibani, R. Y. Ahmed, and M. A. Alsammani, "Histopathological Pattern and Age Distribution, of Malignant Ovarian Tumor among Sudanese Ladies," (in eng), *Open Access Maced J Med Sci*, vol. 6. no. 2. pp. 237-241. Feb 15 2018.
- [9] R. Yancik, L. G. Ries, and J. W. Yates, "Ovarian cancer in the elderly: an analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Program data," (in eng), *Am J Obstet Gynecol*, vol. 154. no. 3. pp. 639-47. Mar 1986.
- [10] M. Hall and G. Rustin, "Recurrent ovarian cancer: when and how to treat," (in eng), *Curr Oncol Rep*, vol. 13. no. 6. pp. 459-71. Dec 2011.
- [11] M. Fularz *et al.*, "Utility of PET/CT in the diagnosis of recurrent ovarian cancer depending on CA 125 serum level," (in eng), *Nuklearmedizin*, vol. 54. no. 4. pp. 158-62. 2015.

- [12] C. S. Marcus, G. L. Maxwell, K. M. Darcy, C. A. Hamilton, and W. P. McGuire, "Current approaches and challenges in managing and monitoring treatment response in ovarian cancer," (in eng), *J Cancer*, vol. 5. no. 1. pp. 25-30. Jan 1 2014.
- [13] J. A. Ledermann and R. S. Kristeleit, "Optimal treatment for relapsing ovarian cancer," (in eng), *Ann Oncol*, vol. 21 Suppl 7. pp. vii218-22. Oct 2010.
- [14] A. Gadducci and S. Cosio, "Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer," (in eng), *Crit Rev Oncol Hematol*, vol. 71. no. 1. pp. 43-52. Jul 2009.
- [15] G. J. S. Rustin, A. E. Nelstrop, M. K. Tuxen, and H. E. Lambert, "Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: A North Thames Ovary Group study," (in eng), *Annals of Oncology*, vol. 7. no. 4. pp. 361-364. 1996/04/01/ 1996.
- [16] L. Manganaro *et al.*, "Imaging strategy in recurrent ovarian cancer: a practical review," (in eng), *Abdom Radiol (NY)*, vol. 44. no. 3. pp. 1091-1102. Mar 2019.
- [17] C. K. Kim, B. K. Park, J. Y. Choi, B. G. Kim, and H. Han, "Detection of recurrent ovarian cancer at MRI: comparison with integrated PET/CT," (in eng), *J Comput Assist Tomogr*, vol. 31. no. 6. pp. 868-75. Nov-Dec 2007.
- [18] K. Ushijima, "Treatment for recurrent ovarian cancer-at first relapse," (in eng), *J Oncol*, vol. 2010. p. 497429. 2010.
- [19] D. Luvero, A. Milani, and J. A. Ledermann, "Treatment options in recurrent ovarian cancer: latest evidence and clinical potential," (in eng), *Ther Adv Med Oncol*, vol. 6. no. 5. pp. 229-39. Sep 2014.
- [20] S. Gupta, S. Nag, S. Aggarwal, A. Rauthan, and N. Warriar, "Maintenance therapy for recurrent epithelial ovarian cancer: current therapies and future perspectives - a review," (in eng), *J Ovarian Res*, vol. 12. no. 1. p. 103. Nov 4 2019.
- [21] R. J. Morgan, Jr. *et al.*, "Ovarian Cancer, Version 1.2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology," (in eng), *J Natl Compr Canc Netw*, vol. 14. no. 9. pp. 1134-63. Sep 2016.