

بررسی نسبت LH و FSH سرم به مایع کیست تخمدان در توده‌های تخمدانی

دکتر مریم السادات حسینی*، دکتر نادره معصومی کاشانی

گروه زنان و زایمان، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به شیوع و میزان مرگ و میر بالای توده‌های بدخیم تخمدانی و اهمیت مارکرها جهت تشخیص زودهنگام آنها و گزارش‌هایی از نسبت‌های گنادوتروپین‌های سرم به مایع توده تخمدانی با پاتولوژی توده‌های تخمدانی و شواهد ناکافی از تحقیقات آن و عدم گزارش تجربی آن در کشور، این تحقیق در بیمارستان امام حسین (ع) از سال ۱۳۸۷ تا ۱۳۸۹ انجام گرفت.

روش بررسی: تحقیق به روش مقطعی روی کلیه بیمارانی که با تشخیص توده تخمدانی تحت عمل جراحی قرار گرفتند، انجام گرفت. توده پس از جراحی از نظر نوع توده و پاتولوژی بررسی شد. میزان FSH و LH مایع داخل کیست و سرم بیمارانی در حین عمل بر اساس تکنیک Microparticle Enzyme Immunoassay در آزمایشگاه بیمارستان امام حسین (ع) سنجیده و نسبت آنها در گروه‌های چهارگانه پاتولوژی (کیست ساده، خوش‌خیم، بوردرلاین، بدخیم) با آزمون کروموسال-والیس و بین گروه‌های دوگانه با آزمون من ویتنی-U مورد قضاوت قرار گرفت.

یافته‌ها: طی مدت مورد بررسی، ۱۰۰ بیمار واجد شرایط وجود داشت که ۷۹ مورد از آنها توده تخمدانی اپیتلیالی و کیست ساده بودند. شایع‌ترین توده مربوط به کیست‌های ساده (۴۸/۱ درصد) و به ترتیب اپیتلیالی خوش‌خیم (۲۷/۸ درصد)، بدخیم (۵/۱۶ درصد) و بوردرلاین (۷/۶ درصد) بود. نسبت FSH سرم به مایع کیست به ترتیب در کیست‌های ساده $21/1 \pm 53/8$ ، اپیتلیالی خوش‌خیم $174/9 \pm 50/7$ ، بوردرلاین $1/7 \pm 1/5$ و بدخیم $1/9 \pm 1/9$ بود ($p < 0/001$) و نسبت LH سرم به مایع کیست در کیست‌های ساده $26/5 \pm 12/1$ ، اپیتلیالی خوش‌خیم $1/29 \pm 20$ ، بوردرلاین $2/3 \pm 2/6$ و بدخیم $3/7 \pm 2/8$ بود ($p < 0/002$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد نسبت FSH و LH سرم به مایع کیست می‌تواند به عنوان مارکری برای توده‌های تخمدانی باشد. پس از مشخص کردن حد مرزی میزان طبیعی و غیرطبیعی و نسبت‌ها در توده‌های فوق، قدرت آنها را در تشخیص توده‌های تخمدانی پیشنهاد می‌نماید.

واژگان کلیدی: تومور اپیتلیالی تخمدان، کیست ساده، گنادوتروپین، مایع کیست.

مقدمه

آن نیم درصد می‌باشد (۱). سونوگرافی نوعی روش آسان برای تشخیص توده‌های تخمدانی است، اما این سهولت باعث شده که یکی از مورفولوژی‌های فیزیولوژیک تخمدان یعنی فولیکول‌های کیستیک، به عنوان حالتی پاتولوژیک و بدون داشتن اندیکاسیون جراحی شوند (۱). از طرفی توده‌های بدخیم تخمدانی در میان بدخیمی‌های زنان بالاترین میزان مورتالیتی را به دلیل بدون علامت بودن و الگوی اختصاصی انتشار از طریق اتصال میکروتومورها به پریتونن دارند (۴-۲).

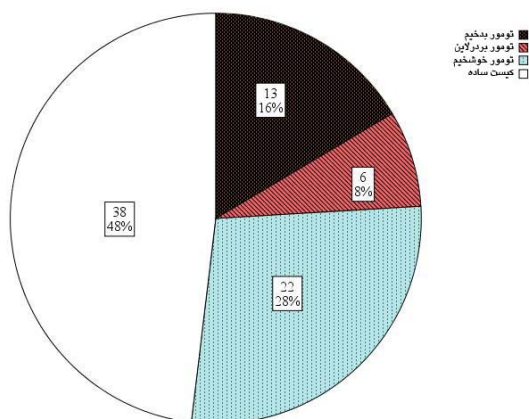
یکی از نگرانی‌ها در زنان دارای توده تخمدانی افتراق آنها از نظر وضعیت بدخیمی است. توده‌های بدخیم تخمدانی ۳ درصد از بدخیمی‌های زنان را تشکیل می‌دهند و خطر ابتلا به سرطان تخمدان در طول زندگی یک زن ۱ تا ۵/۱ درصد و مرگ ناشی از

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان امام حسین، بخش زنان و زایمان، دکتر مریم السادات حسینی (e-mail: hoseiny339@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۲/۲۸

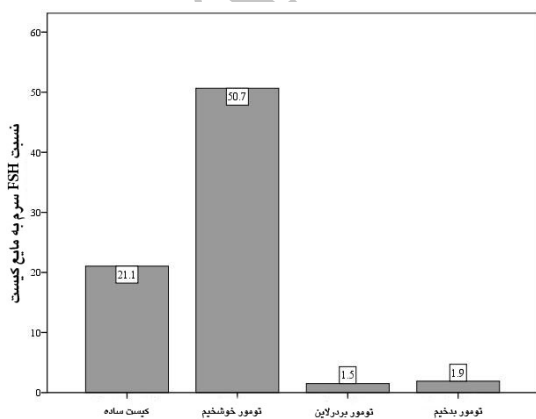
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۶/۲۴

تخمدانی آنها کیست اندومتیوتیک، کیست درموئید، استروما اوواری و سودوکیست بود، از مطالعه حذف شدند. در نتیجه تحقیق روی ۷۹ بیمار انجام گرفت. میانگین و انحراف معیار سن بیماران $44/5 \pm 14/6$ سال و حداقل سن ۱۸ و حداکثر ۸۷ سال بود. ۲۵ زن مونوپاز ($31/6$ درصد) و ۵۴ نفر پره مونوپاز ($68/4$ درصد) بودند. توزیع توده‌ها بر حسب نوع آنها در نمودار ۱ ارائه شده است و نشان می‌دهد که شایع‌ترین نوع پاتولوژی آنها کیست ساده ($48/1$ درصد) و سپس اپیتیلیالی خوش‌خیم ($27/8$ درصد)، بدخیم ($16/5$ درصد) و بوردرلاین ($7/6$ درصد) بود.



نمودار ۱- توزیع ۷۹ توده تخمدانی بر حسب پاتولوژی

نسبت FSH سرم به مایع کیست تخمدان بر حسب پاتولوژی تومور در نمودار ۲ ارائه شده است و نشان می‌دهد که در تومور خوش‌خیم بیشترین نسبت ($174/9 \pm 50/7$) وجود دارد و به دنبال آنها به ترتیب کیست‌های ساده ($21/1 \pm 53/8$)، بدخیم ($1/9 \pm 1/9$) و بوردرلاین ($0/7 \pm 1/5$) قرار می‌گیرند.



نمودار ۲- توزیع ۷۹ توده تخمدانی بر حسب نسبت FSH سرم به مایع کیست

یکی از مهم‌ترین پژوهش‌ها در توده‌های زنان، یافتن مارکرهایی به عنوان پیشگویی کننده نوع تومور می‌باشد (۵). یکی از این مارکرها نسبت FSH و LH سرم به مایع کیست است. اندازه‌گیری غلظت گنادوتروپین‌ها اولین بار بوسیله Reimer و همکارانش در سال ۱۹۹۷ گزارش شد (۶) و تا به حال در مقالات متعدد گزارش شده که گنادوتروپین‌های مایع کیست می‌تواند احتمالاً یک مارکر باشد (۵، ۷-۱۰). اما هنوز تأییدیه کافی برای این مارکرها وجود ندارد. به علاوه در ایران نیز گزارشی از وضعیت آنها ارائه نشده با در دسترس قرار نگرفته است. لذا به منظور تعیین نسبت LH و FSH سرم به مایع کیست تخمدانی، این تحقیق روی افراد دارای توده تخمدانی در بیمارستان امام حسین (ع) از سال ۱۳۸۷ تا ۱۳۸۹ انجام شد.

مواد و روشها

در این مطالعه تحلیلی مقطعی (Cross-Sectional) بیماران با تشخیص کیست یا توده تخمدانی که تشخیص نهایی آنها توسط متخصص جراحی زنان بر اساس علائم و شواهد سونوگرافی تأیید شده بود، مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران تحت لاپاراتومی قرار گرفتند، نمونه‌های ارسالی از سرم در روز عمل جراحی و مایع داخل کیست در حین عمل جراحی تهیه شد. تمام نمونه‌ها جهت تعیین LH و FSH به آزمایشگاه بیمارستان امام حسین (ع) ارسال شد. میزان LH و FSH با مقیاس mIU/ml بر اساس تکنیک Microparticle Enzyme Immunoassay تعیین شد. بررسی هیستولوژیک کیست تخمدان توسط گروه پاتولوژی بیمارستان امام حسین (ع) انجام شد. خصوصیات سن و وضعیت یائسگی با پرسش از بیماران، نتیجه گزارش پاتولوژی و نسبت FSH و LH سرم به مایع کیست در یک فرم اطلاعاتی ثبت گردید. کلیه کسانی که در پاتولوژی، توده‌های تخمدانی آنها کیست اندومتیوتیک، کیست درموئید، استروما اوواری و سودوکیست بود، از مطالعه خارج شدند.

تعیین نسبت FSH و LH سرم به مایع کیست در هر فرد انجام شد و مقدار آنها در گروه‌های چهارگانه پاتولوژی (کیست ساده، خوش‌خیم، بوردرلاین و بدخیم) مشخص گردید و با آزمون کروسکال والیس مورد قضاوت آماری قرار گرفت و نسبت‌های آنها در گروه‌ها به صورت دو به دو با آزمون من ویتنی U انجام شد.

یافته‌ها

طی مدت مطالعه ۱۰۰ بیمار با توده تخمدانی مورد بررسی قرار گرفتند، ولی ۲۱ مورد آنها به دلیل اینکه نتایج پاتولوژی توده‌های

جدول ۱- نسبت FSH و LH سرم به مایع کیست بر حسب نوع پاتولوژی توده و به تفکیک وضعیت یائسگی.

کیست ساده (۱)	تومور خوش خیم (۲)	تومور بوردرلاین (۳)	تومور بدخیم (۴)	p-value	۳ یا ۴	۲ یا ۴	۱ یا ۴	۲ یا ۳	۱ یا ۳	۱ یا ۲
FSH سرم به مایع										
مجموع	۱۲۱ ± ۸/۵۳	۵۰/۷ ± ۱۷۴/۹	۵/۱ ± ۷/۰	۹/۱ ± ۹/۱	NS	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۵	NS
مونوپاز	۸/۱۸ ± ۰/۴۶	۸۳/۸ ± ۱۹/۰	۷/۱ ± ۶/۰	۲/۱ ± ۷/۲	NS	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	NS	NS	NS
پره‌مونوپاز	۴۰/۲ ± ۵۴/۸	۱۷/۵ ± ۲۴۷/۹	۴/۱ ± ۰/۱	۷/۲ ± ۴/۰	NS	<۰/۰۰۶	NS	NS	<۰/۰۰۳	<۰/۰۰۴
LH سرم به مایع کیست										
مجموع	۱۲/۱ ± ۲۶/۵	۲۰/۰ ± ۲۹/۱	۶/۲ ± ۳/۲	۸/۲ ± ۷/۳	NS	<۰/۰۰۲	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۶	<۰/۰۰۲	<۰/۰۰۵
مونوپاز	۱۲/۲ ± ۸/۳	۱۰/۱ ± ۳۸/۰	۱/۴ ± ۷/۰	۶/۱ ± ۲/۵	NS	<۰/۰۰۳	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۶	NS	NS
پره‌مونوپاز	۱۱/۲ ± ۲۸/۰	۳۰/۰ ± ۱۰۰/۸	۸/۱ ± ۳/۴	۱/۴ ± ۰/۱	NS	<۰/۰۰۳	<۰/۰۰۷	<۰/۰۰۶	<۰/۰۰۳	<۰/۰۰۴

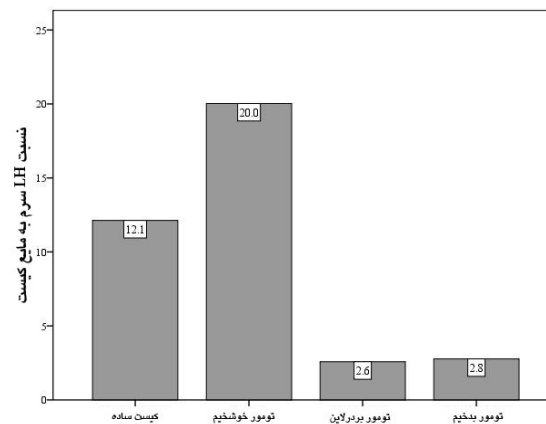
بدخیم و کیست ساده و بین بوردرلاین و خوش خیم و بین بوردرلاین و کیست ساده اختلاف معنی‌داری مشاهده شد، در حالی که بین سایر گروه‌ها اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. نسبت LH سرم به مایع کیست در توده‌ها اختلاف معنی‌داری داشت و نیز مقایسه دو به دو توده‌ها نیز به لحاظ آماری معنی‌دار بود. در گروه بیماران منوپاز، اختلاف بین توده‌های بدخیم و خوش خیم و بین بدخیم و کیست ساده معنی‌دار بود، اما در سایر گروه‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. در بیماران پره‌مونوپاز، بین گروه بدخیم و خوش خیم و بین بدخیم و کیست ساده و همچنین بین بوردرلاین و خوش خیم و نیز بین بوردرلاین و کیست ساده اختلاف معنی‌داری وجود داشت، اما در سایر گروه‌ها چنین حالتی مشاهده نشد.

بحث

این تحقیق نشان داد که نسبت‌های LH و FSH سرم به مایع کیست در چهار گروه پاتولوژی توده‌های تخمدانی متفاوت هستند، به این ترتیب که در توده‌های بدخیم و بوردرلاین به مراتب کمتر از گروه‌های ساده و خوش خیم بود.

هالپرین و همکارانش با هدف معرفی LH به عنوان یک تومور مارکر در سرطان‌های تخمدان مطالعه‌ای بر روی ۳۴ بیمار با کیست عملکردی، ۱۱ بیمار با تومور بوردرلاین، ۲۲ بیمار با سرطان تخمدان و ۱۵ بیمار با بدخیمی غیرتخمدانی انجام دادند (۵). آنها سطح LH سرم و مایع پریتون و مایع کیست تخمدان را در این بیماران اندازه‌گیری کردند. در مطالعه آنها سطح LH سرم تمام گروه‌ها تفاوتی با هم نداشت، ولی سطح LH مایع کیست تخمدان و مایع پریتون در بیماران با کانسر

نمودار ۳ نسبت LH سرم به مایع کیست به تفکیک پاتولوژی تومورها را نشان می‌دهد. بیشترین نسبت‌ها کماکان مربوط به تومور اپی‌تلیالی خوش خیم (۲۹/۱±۲۰) و سپس کیست‌های ساده (۲۶/۵±۱۲/۱) و سپس تومور بدخیم (۳/۷±۲/۸) و در نهایت بوردرلاین (۲/۳±۲/۶) بود.



نمودار ۳- توزیع ۷۹ توده تخمدانی بر حسب نسبت LH سرم به مایع کیست

نسبت FSH و LH سرم به مایع کیست به تفکیک پاتولوژی توده‌ها و وضعیت یائسگی در جدول ۱ ارائه شده است و نشان می‌دهد که نسبت FSH سرم به مایع کیست در توده‌ها اختلاف معنی‌داری دارند. آزمون من ویتنی U نشان داد مقایسه دو به دو توده‌ها نیز به لحاظ آماری معنی‌دار است و در گروه بیماران منوپاز بین گروه بدخیم و خوش خیم و بین بدخیم و کیست ساده معنی‌دار بود، اما بین سایر گروه‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. در گروه بیماران پره‌مونوپاز بین گروه‌های

مقایسه با گروه بوردرلاین به طور معنی‌داری پایین‌تر بود، در حالی که در مطالعه ما نسبت گنادوتروپین‌های سرم به مایع کیست بین گروه تومورهای بدخیم و بوردرلاین تفاوت معنی‌داری نداشتند. در مجموع در مطالعه ما، مشابه تحقیقات Rzepka، نسبت گنادوتروپین‌های سرم به مایع کیست در گروه تومورهای بدخیم و بوردرلاین در مقایسه با گروه تومورهای خوش‌خیم به طور مشخصی پایین‌تر بود.

اخیرا در مطالعه‌ای که توسط توماس انجام شد از ۱۰۳ بیمار با توده تخمدانی (۷۴ بیمار با توده خوش‌خیم و ۲۹ بیمار با توده بدخیم) نمونه مایع کیست و خون تهیه شده و غلظت LH و FSH آنها اندازه‌گیری شد (۱۲). در این مطالعه نظیر مطالعه ما و سایر مطالعات قبلی بیماران با تومور بدخیم سطح LH و FSH بالاتری در مقایسه با بیماران با تومور خوش‌خیم داشتند. همچنین غلظت LH و FSH با مرحله‌بندی (Stage) و میزان بدخیمی (Grade) تومور هماهنگی داشت. در مطالعه وی غلظت سرمی LH و FSH با غلظت آنها در مایع کیست در بیماران با تومور بدخیم خصوصا در زنان مونوپاز ارتباط قوی داشت، ولی در تومور خوش‌خیم این طور نبود. قابل قبول‌ترین توضیح در رابطه با این افزایش، افزایش نفوذپذیری این کیست‌ها می‌باشد. البته غلظت بالای VEGF (عامل رشد واسکولار اندوتلیال) در مایع کیست تومورهای بدخیم در مطالعه شیفن بائر در سال ۱۹۹۷ از این افزایش نفوذپذیری حمایت می‌کند (۱۳). چودکا در سال ۲۰۰۴ ارتباط آماری معنی‌داری بین LH و FSH سرم و کیست در بیماران با تومور بوردرلاین پیدا کرد، ولی هیچ ارتباط آماری معنی‌داری بین LH و FSH سرم و کیست در تومورهای بدخیم و خوش‌خیم پیدا نکرد (۷).

در مطالعه ما مقایسه‌ای بین غلظت گنادوتروپین‌ها بین سرم و مایع کیست با توجه به تعداد کم بیماران انجام نشده است و بهتر است این مقایسه در تعداد بیشتری از تومورهای بدخیم انجام شود.

اگرچه بر اساس مطالعه توماس و چودکا به نظر می‌رسد سد خونی-توموری غیر موثر که باعث انتشار گنادوتروپین‌ها می‌شود دلیل افزایش گنادوتروپین‌ها در داخل تومورهای بدخیم تخمدانی می‌باشد (۱۲، ۱۴)، ولی احتمال تولید اکتوپیک LH و FSH توسط بافت تومور بدخیم کاملا رد نمی‌شود.

از نقاط ضعف این تحقیق تعداد کم نمونه‌های توده‌های بوردرلاین و بدخیم می‌باشد. همچنین برخلاف بسیاری از شاخص‌ها، برای شاخص‌های مذکور در این مطالعه نقطه حد مرزی (cut off) مشخصی وجود ندارد. از دیگر نقاط ضعف،

بدخیم تخمدانی و بوردرلاین در مقایسه با کیست‌های خوش‌خیم و کیست‌های ساده به طور بارزی افزایش داشت. همچنین در بیماران با فیبروتکوما سطح LH مایع کیست و مایع پریتونئ در مقایسه با سایر توده‌های خوش‌خیم بالاتر بود. از نظر آنها سطح LH مایع کیست و مایع پریتونئ می‌تواند به عنوان یک تومور مارکر جهت شناسایی بیماران با تومور بدخیم و بوردرلاین به کار رود (۵). در مطالعه هالپرین در گروه کیست‌های خوش‌خیم، تومورهای غیراپیتلیالی نظیر درموئید و اندومتروپوما و تکوما و فیبروما هم وجود داشتند، در حالی که در مطالعه ما این توده‌ها حذف شدند. همچنین در مطالعه آنها وضعیت سنی بیماران و یائسگی آنها مشخص نشده بود. در مطالعه ما نسبت FSH و LH سرم به مایع کیست تعیین شده است که این نسبت کاربردی‌تر از غلظت گنادوتروپین‌ها در مایع پریتونئ و کیست بوده و از طرفی غیروابسته به سن می‌باشد.

چودکار و همکارانش سطح گنادوتروپین‌ها را در سرم و مایع کیست‌های اپی‌تلیالی تخمدان (خوش‌خیم، بوردرلاین و بدخیم) ۷۴ بیمار (۳۶ پره‌مونوپاز و ۳۸ پست مونوپاز) تعیین کردند (۷). آنها غلظت گنادوتروپین‌های سرم و مایع کیست تومورهای بدخیم را با سایر گروه‌ها (بوردرلاین و خوش‌خیم) مقایسه کردند و مشاهده نمودند که بین آنها اختلاف آماری معنی‌داری وجود دارد. آنها نتیجه گرفتند که سطح بالای LH و FSH در مایع کیست تومورهای اپی‌تلیالی بدخیم در جهت تایید این تئوری که گنادوتروپین‌ها در رشد تومورها موثرند، می‌باشد. در مطالعه فوق، غلظت گنادوتروپین‌ها در فاز فولیکولار سنجیده شده و وضعیت یائسگی بیماران مشخص شده بود. در مطالعه ما مقایسه‌ای بین غلظت گنادوتروپین‌ها در سرم و مایع کیست بین گروه‌ها انجام نشد و با توجه به اینکه در افراد پره‌مونوپاز در زمان خاصی از سیکل قاعدگی نمونه‌گیری انجام نشده بود، مقایسه غلظت آن ارزشمند نمی‌باشد.

در سال ۲۰۰۴ مطالعه دیگری توسط Rzepka و چودکا انجام شد که مشابه مطالعه ما بود (۱۱). آنها در ۱۲۶ بیمار با توده تخمدانی هم غلظت گنادوتروپین‌ها در مایع کیست و هم نسبت گنادوتروپین‌های سرم به مایع کیست را تعیین کردند. در مطالعه آنها تفاوت آماری معنی‌داری در غلظت گنادوتروپین‌های مایع کیست تومورهای بدخیم در مقایسه با تومورهای خوش‌خیم دیده شد و گنادوتروپین‌های سرم به مایع کیست در سرطان تخمدان در پایین‌ترین حد بود که در مطالعه ما این نسبت در تومورهای بوردرلاین و سپس در تومورهای بدخیم در پایین‌ترین حد بود. در مطالعه مذکور نسبت LH سرم به مایع کیست در گروه تومورهای بدخیم در

یک مارکر احتمالی باشند. اما مارکرها عموماً دارای نقطه حد مرزی هستند که جای خالی آن در این مطالعه حس می شود.

انحراف معیار بالای نسبت LH و FSH سرم به مایع کیست می باشد که از میانگین هم به مراتب بیشتر بود. با آنکه متغیرها واحد mIU/ml داشتند، ولی ما از آزمون کروسکال والیس و من وینتی U استفاده کردیم. در مقابل، این تحقیق محاسنی هم داشته است و آن اینکه به نوعی در ایران تجربه اول بوده است و در نهایت می توان گفت این نسبت ها می توانند

قدردانی و تشکر

از جناب آقای مهندس ناصر ولایی به دلیل نظرات ارزنده ایشان قدردانی می شود.

REFERENCES

1. Berek JS, Ed. Berek and Novak's gynecology. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
2. Rao BR, Slotman BJ. Ovarian tumors with endocrine manifestations. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997; 6: 260-62.
3. Berchuck A, Carney M. Human ovarian cancer of the surface epithelium. *Biochem Pharmacol* 1997; 54: 541-44.
4. Shoham Z. Epidemiology, etiology, and fertility drugs in ovarian epithelial carcinoma: where are we today? *Fertil Steril* 1994; 62: 433-48.
5. Halperin R. Luteinizing hormone in peritoneal and ovarian cyst fluids: as a predictor of ovarian carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110: 207-10.
6. Reimer T, Gerber B, Kunkel S, Luettich K. Estradiol, gonadotropins and tumor markers in ovarian cyst fluid. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 478-83.
7. Chudecka-Glaz A. Gonadotropin (LH, FSH) levels in serum and cyst fluid in epithelial tumors of the ovary. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 151-56.
8. Halperin R, Hadas E, Langer R, Bukovsky I, Schneider D. Peritoneal fluid gonadotropins and ovarian hormones in patients with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9: 502-505.
9. Chudecka-Glaz A, Rzepka-Gorska I, Kosmowska B, Glaz C. The level of selected hormones in serum and in ovarian cyst fluid at girls and young women. *Ginekol Pol* 1999; 70: 236-41.
10. Kramer S, Leeker M, Jager W. Gonadotropin levels in ovarian cyst fluids: a predictor of malignancy? *Int J Biol Markers* 1998; 13: 165-68.
11. Rzepka-Górska A. FSH and LH serum/tumor fluid ratios and malignant tumors of the ovary. *Endocrine-Related Cancer* 2004; 11: 315-21.
12. Thomas CM. Gonadotropins and female sex steroid hormones in cyst fluid and serum from patient with ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 468-72.
13. Schiffenbauer YS, Abramovitch R, Meir G, Nevo N, Holzinger M, Itin A, et al. Loss of ovarian function promotes angiogenesis in human ovarian carcinoma. *PNAS* 1997; 94: 13203-208.
14. Chudecka-Glaz A. Concentrations of follicle stimulating hormone are increased in ovarian tumor fluid: implications for the management of ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 37-42.