

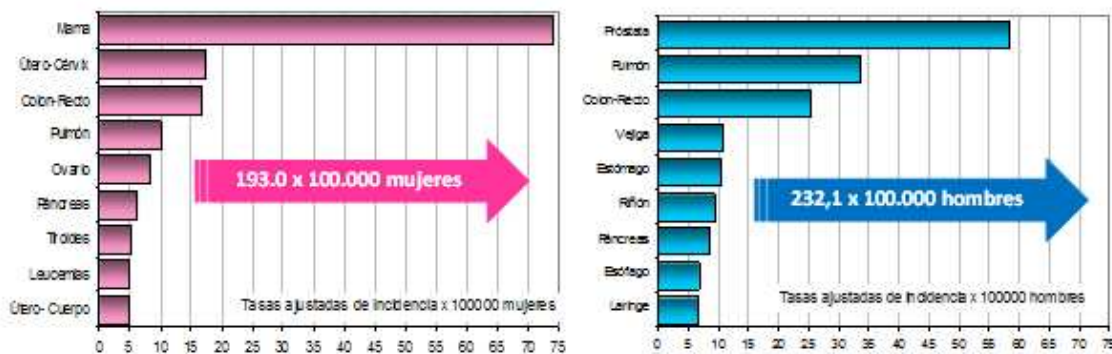
Introducción

La patología oncológica ovárica reúne distintas estirpes desde el punto de vista histológico. Estas recomendaciones son conceptuales y se pretende colaborar con su entendimiento, pero no eliminan el buen criterio clínico para la individualización de la terapia.

Incidencia

El cáncer de ovario es la novena causa de cáncer y la quinta causa de muerte en las mujeres, quienes tienen un riesgo de contraer la enfermedad de 1 en 71 y de morir por esta causa de 1 en 95 a lo largo de su vida.

En Estados Unidos se informan unos 21000 nuevos casos y 14000 muertes en forma anual. En la Unión Europea, los nuevos casos ascendieron a 42700 con una mortalidad anual de 12/100000 para 2004. En nuestro país, el reciente Instituto Nacional del Cáncer comienza a publicar estadísticas acerca de incidencia y mortalidad.



| | | |
|---------------|--------------------------------|------------------------|
| Copia N°: | Representante de la Dirección: | Fecha: |
| | <i>Revisó</i> | <i>Aprobó</i> |
| <u>Nombre</u> | Dr. Leonardo Gilardi | Dra. Patricia Giráldez |
| <u>Firma</u> | | |
| <u>Fecha</u> | 25/09 | 10/10 |

| Sitio tumoral | Ambos sexos | | | Hombres | | Mujeres | |
|------------------------|-------------------------|--------------|--------------------------|-------------------------|--------------|-------------------------|--------------|
| | Promedio anual de casos | % | Porcentaje acumulado (%) | Promedio anual de casos | % | Promedio anual de casos | % |
| Pulmon | 8969 | 15,6 | 15,6 | 6489 | 20,3 | 2478 | 9,7 |
| Colon-recto | 6675 | 11,6 | 27,2 | 3562 | 11,1 | 3111 | 12,1 |
| Mama | 5417 | 9,4 | 36,8 | 50 | 0,2 | 5367 | 21,0 |
| Prós tata | 3837 | 6,7 | 43,2 | 3837 | 12,0 | 0,0 | 0,0 |
| Pancreas | 3749 | 6,5 | 49,7 | 1813 | 5,7 | 1935 | 7,6 |
| Estómago | 2867 | 5,0 | 54,7 | 1811 | 5,7 | 1055 | 4,1 |
| Útero todos los sitios | 2521 | 4,4 | 59,1 | 0 | 0,0 | 2521 | 9,8 |
| SNC | 2362 | 4,1 | 63,2 | 1251 | 3,9 | 1111 | 4,3 |
| Esófago | 1780 | 3,1 | 66,3 | 1214 | 3,8 | 566 | 2,2 |
| Higado y v. biliares | 1749 | 3,0 | 69,3 | 989 | 3,1 | 760 | 3,0 |
| Leucemia | 1694 | 2,9 | 72,3 | 934 | 2,9 | 759 | 3,0 |
| Riñon y v. urinarias | 1652 | 2,9 | 75,1 | 1108 | 3,5 | 545 | 2,1 |
| Linfoma no Hodgkin | 1305 | 2,3 | 77,4 | 722 | 2,3 | 583 | 2,3 |
| Vejiga | 1282 | 2,2 | 79,6 | 976 | 3,1 | 306 | 1,2 |
| Vesícula | 1263 | 2,2 | 81,8 | 492 | 1,5 | 770 | 3,0 |
| Ovario | 1124 | 2,0 | 83,8 | 0 | 0,0 | 3373 | 13,2 |
| Laringe | 863 | 1,5 | 85,3 | 747 | 2,3 | 116 | 0,5 |
| Otros | 57602 | 14,7 | 100,0 | 5980 | 18,7 | 262 | 1,0 |
| Total | 57602 | 100,0 | | 31972 | 100,0 | 25618 | 100,0 |

Como factores de riesgo se citan la obesidad, la nuliparidad, la menarca temprana, la menopausia tardía y las mutaciones *BRCA-1* y *BRCA-2*. Como factores protectores se enumeran el uso de anticonceptivos orales y el amamantamiento.

Screening

A pesar de que se han elaborado diferentes estrategias para intentar detectar precozmente al cáncer de ovario, todavía ninguna de ellas ha demostrado reducir la mortalidad. Por lo tanto, no se recomienda el *screening* a la población general.

Patología

Esta guía se centra en los tumores epiteliales del ovario, que comprenden al 90% de todos los tumores del ovario. Estos tumores surgen del epitelio superficial ovárico o de los derivados mullerianos que incluyen a las trompas de Falopio y peritoneo.

La Organización Mundial de la Salud reconoce 6 estirpes mayores de tumores epiteliales del ovario: seroso, mucinoso, células claras, transicional, y escamoso. Estos, a su vez, se subdividen en benignos, malignos y de bajo potencial de malignidad (*borderline*); de acuerdo con sus características arquitecturales, se los clasifica en 3 grados según el crecimiento (sólido, glandular y papilar).

Diagnóstico

Los signos y síntomas de esta enfermedad están íntimamente relacionados con los órganos afectados; por lo tanto puede variar desde un leve discomfort abdominal hasta disnea clase funcional 4. Algunas de las manifestaciones que hacen sospechar cáncer de ovario comprenden discomfort, dolor abdominal vago, saciedad precoz, distensión abdominal, cambios en el ritmo evacuatorio, disnea, nódulo umbilical, adenopatías inguinales o hueco supraclavicular izquierdo, menstruaciones irregulares (si se trata de una paciente premenopáusica), dispareunia y torsión ovárica.

Estadificación

El método estándar continúa siendo la laparotomía por incisión mediana supra-umbilical para lograr la correcta exposición de la cavidad peritoneal. El procedimiento incluye biopsia del peritoneo diafragmático, goteras paracólicas, peritoneo pélvico, completa linfadenectomía o *sampling* ganglionar pélvico y paraaórtico, omentectomía, lavados peritoneales (al menos 4: diafragmático, pélvico y ambos lados del abdomen), apendicectomía (si la estirpe es mucinosa) y por supuesto anexohisterectomía total.

Estadificación de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)*

| | | | |
|---|---|--|--|
| ESTADIO I (confinado al ovario) | Ia: limitado al ovario, no ascitis maligna, cápsula y superficie ovárica indemne | Ib: limitado a ambos ovarios, no ascitis maligna, cápsula y superficie ovárica indemne | Ic: estadio Ia/Ib pero con cápsula o superficie comprometida, o ascitis o lavados (+) |
| ESTADIO II (confinado a la pelvis) | Ila: extensión o metástasis a trompas o útero | Ilb: extensión a otros tejidos pélvicos | Ilc: estadio IIa/Ilb pero con cápsula o superficie comprometida, o ascitis o lavados (+) |
| ESTADIO III (confinado al abdomen) | IIIa: tumor limitado a la pelvis, con ganglios negativos, pero con enfermedad microscópica en peritoneo, intestino delgado o mesenterio | IIIb: tumor en uno o en ambos ovarios, con ganglios negativos, pero con implantes menores a 2 cm | IIIc: implantes mayores a 2 cm en abdomen y/o ganglios positivos |
| ESTADIO IV (metástasis a distancia, en líquido pleural se debe obtener citología para confirmar) | | | |

Tratamiento en Estadios Tempranos (FIGO I-IIa)

Factores Pronósticos

Lo primero es establecer factores de riesgo, para, de esta manera, seleccionar una estrategia terapéutica adecuada. El estadio FIGO, el grado de diferenciación tumoral, el subtipo histológico, la ruptura del tumor antes o durante la cirugía, volumen de ascitis y edad del paciente son reconocidos como factores pronósticos. Vergote y colaboradores demostraron en una larga serie de pacientes que el factor pronóstico más poderoso para la supervivencia libre de progresión fue el grado histológico, seguido por la ruptura tumoral previa a la cirugía, la ruptura durante la cirugía, la bilateralidad del tumor y la edad de la paciente. Basado en estos factores pronósticos, se estratifica a las pacientes que fueron correctamente operadas en casos de bajo, intermedio y alto riesgo de recurrencia.

| | |
|-------------------|--|
| Bajo riesgo | Estadios Ia ó Ib grado 1 |
| Riesgo intermedio | Estadios Ia y Ib grado 2 |
| Riesgo alto | Estadio Ic todos los grados Estadios Ia o Ib grado 3 ó células claras |

Tratamiento Adyuvante

- En las pacientes de bajo riesgo se recomienda control.
- En las pacientes de grado intermedio no hay un consenso uniforme; algunas guías recomiendan control y otras proponen tratamiento con quimioterapia basada en platino de 3 a 6 ciclos.
- En las pacientes de alto riesgo, hay consenso en realizar tratamiento de quimioterapia basada en platino en este subgrupo de pacientes. La controversia se centra en la duración del tratamiento (3 ó 6 ciclos) y el esquema a aplicar (monoterapia con carboplatino *versus* carboplatino más paclitaxel).
- En síntesis, la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomienda en las pacientes de riesgo intermedio y alto la realización de tratamiento adyuvante con carboplatino (monodroga) por 6 ciclos. La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomienda carboplatino y paclitaxel de 3 a 6 ciclos.

Tratamiento de Estadios Avanzados (FIGO IIb – IIIC)

Cirugía

El tratamiento inicial en este grupo de pacientes debe ser la cirugía de citorreducción. El resultado puede derivar en tres posibilidades:

- Citorreducción completa (sin evidencia macroscópica de enfermedad remanente)
- Citorreducción óptima (enfermedad remanente menor o igual a 1 cm)
- Citorreducción subóptima (enfermedad remanente mayor a 1 cm)

Si no es factible llevar a cabo la cirugía de citorreducción como primera terapia, se deberá plantear una cirugía del intervalo, es decir, realizar 3 ciclos de quimioterapia, intentar cirugía de citorreducción máxima y complementar con otros 3 ciclos de quimioterapia.

Quimioterapia

Luego de la cirugía de citorreducción, el tratamiento del cáncer epitelial de ovario es la quimioterapia basada en platino. Desde 1996 (estudio GOG 111 de Mc Guire y colaboradores), la combinación de platino y paclitaxel es el estándar de tratamiento, al demostrar ventajas sobre la combinación cisplatino-ciclofosfamida en pacientes no tratadas en estadios III y IV. Posteriormente (estudio GOG 114, Ozol y colaboradores), el cisplatino fue reemplazado por el carboplatino al demostrar resultados equivalentes, con menor toxicidad y ventajas en la administración.

En los últimos años se han intentado diferentes estrategias para intentar mejorar los resultados del estándar. Una de ellas fue el agregado de una tercera droga. Un estudio del *Gynecologic Cancer Intergroup* ([GCIC]: GOG 0182 – ICON 5) incluyó 4312 pacientes en 5 ramas, en donde se combinaban 8 ciclos de tratamiento de 2 diferentes tripletes, dos dobles investigacionales a cuatro ciclos con otros 4 ciclos de la combinación estándar y una rama control de 8 ciclos de carboplatino-paclitaxel. Ninguna de las ramas investigacionales fue superior al tratamiento estándar. Otra estrategia fue prolongar el número de ciclos, con el consiguiente aumento de toxicidad sin beneficio en términos de supervivencia.

Por último, dada la habilidad del cáncer de ovario por diseminarse por la superficie peritoneal, se diseñaron varios estudios administrando parte del tratamiento en forma intraperitoneal. En 2006, Armstrong y colaboradores presentaron el GOG 172, en el cual se obtuvo aumento en la supervivencia global (65.6 contra 49.7 meses) a favor de la quimioterapia intraperitoneal, en pacientes con citorreducción completa u óptima. Este beneficio fue confirmado en un reciente metanálisis, motivo por el cual se incorporó esta estrategia como alternativa al actual estándar para pacientes en estadios III.



En resumen, luego de la cirugía de citoreducción, las pacientes deberán realizar tratamiento con quimioterapia basada en platino, optando por carboplatino-paclitaxel en forma intravenosa, o paclitaxel-cisplatino por vía intraperitoneal.

Tratamiento del Estadío IV

La estrategia se resume a realizar a la terapia basada en platino por vía intravenosa.

Seguimiento

El seguimiento de las pacientes con cáncer de ovario ha sufrido modificaciones en los últimos años. Las diferentes sociedades a nivel mundial recomiendan el examen físico en forma trimestral durante los primeros 2 años, cada 4 a 6 meses del tercer al quinto año y luego cada 6 meses o anual.

La determinación de CA125 es controversial; puede ser una adecuada herramienta en las pacientes respondedoras para detectar recurrencias tempranas de enfermedad, previa a la aparición de síntomas. Sin embargo, quedó demostrado por Rustin y colaboradores (*American Society of Clinical Oncology*, 2009) que comenzar quimioterapia en forma temprana no prolonga la supervivencia. La discusión se centra en aquellas mujeres en las que el marcador pueda detectar precozmente un sitio único de recurrencia que pueda ser rescatado en forma quirúrgica.

Con respecto a la utilización de imágenes, no están recomendadas en forma rutinaria, pero sí ante la sospecha de recurrencia. La tomografía computada o con emisión de positrones son alternativas válidas.

Tratamiento de la Recurrencia

El correcto enfoque terapéutico depende de la naturaleza de la recurrencia, y el tiempo transcurrido desde la quimioterapia. En aquellas pacientes con enfermedad sensible al platino y periodos prolongados (mayores a 24 meses), con recurrencias aisladas y buen estado clínico, debe considerarse la cirugía de citoreducción. Aquellas pacientes que progresan durante el tratamiento se definen como refractaria al platino; si la progresión se produce antes de los 6 meses de haber completado la quimioterapia, se consideran resistentes al platino. Las que recurren más allá de los 6 meses son sensibles al platino.

En las pacientes que presentan enfermedad sensible al platino se deben reiniciar tratamientos con base en platino, evaluando la mejor combinación para disminuir las



toxicidades. En la enfermedad refractaria o resistente, algunas de las drogas útiles son gemcitabina, doxorubicina liposomal, etopósido, topotecán, docetaxel, ifosfamida, trabectedina, letrozol, tamoxifeno y bevacizumab.

Bibliografía

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta, GA: American Cancer Society 2009.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics 2009. CA Cancer J Clin 2009;59: 225–249.
3. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. Ann Oncol 2005; 16: 481–488.
4. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast Cancer Linkage Consortium: breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Am J Hum Genet 1995;56: 265–271.
5. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. J Natl Cancer Inst 2002;94: 1365–1372.
6. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. Am J Hum Genet 1997; 60: 496–504.
7. Frank TS, Manley SA, Olopade OI et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. J Clin Oncol 1998; 16: 2417–2425.
8. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. N Engl J Med 1987; 316: 650–655.
9. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2001; 345: 235–240.
10. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA et al. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. JAMA 1993; 270: 2813–2818.
11. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002; 346: 1616–1622.
12. Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and a proposal. Int J Gynecol Pathol 1999; 18: 29–41.
13. Hart WR. Mucinous tumors of the ovary: a review. Int J Gynecol Pathol 2005; 24: 4–25.
14. Vang R, Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. Adv Anat Pathol 2009; 16: 267–282.
15. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. Int J Gynecol Pathol 2008; 27: 161–174.



16. Kurman RJ, Shih I. Pathogenesis of ovarian cancer: lesson from morphology and molecular biology and clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27:151–160.
17. Einhorn N, Sjövall K, Knapp RC et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 14–18.
18. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10: 327–340.
19. Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *Am J Roentgenol* 2010; 194: 311–321.
20. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250: 3072–3076.
21. Cass I, Li AJ, Runowicz CD, Fields AL et al. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* 2001 Jan; 80: 56–61.
22. Benedetti Panici PL, Maggioni A, Hacker N et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 560–566.
23. McGowan L, Leshner LP, Norris HJ, Barnett M. Misstaging of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 568–572.
24. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248–1259.
25. Wils J, Blijham A, Naus A et al. Primary or delayed debulking surgery and chemotherapy consisting of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide in stage III-IV epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1068–1073.
26. Jacob JH, Gershenson DM, Morris M et al. Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 146–150.
27. Neijt JP, Ten Bokkel Huinink WW, Van der Burg MEL et al. Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP5 vs. CP) in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1157–1168.
28. Lawton FG, Redman CWE, Luesley DM et al. Neoadjuvant (cytoreductive) chemotherapy combined with interval debulking surgery in advanced unresected epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 61–65.
29. Van der Burg MEL, Van Lent M, Buyse M et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 629–634.
30. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2008; 26:83–89.

31. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Torri V. The accuracy of staging: an important prognostic determinant in stage I ovarian carcinoma. A multivariate analysis. *Ann Oncol* 1998; 9: 1097–1101.
32. Zanetta G, Chiari S, Rota S et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1030–1035.
33. Childers JM, Lang J, Surwit E, Hatch KD. Laparoscopic surgical staging of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 25.
34. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE et al. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 263–273.
35. Sevelde P, Vavra N, Schemper M, Salzer H. Prognostic factors for survival in stage I epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1990; 65: 2349–2352.
36. Sjøvall K, Nilsson B, Einhorn N. Different types of rupture of the tumor capsule and the impact on survival in early ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4: 333–336.
37. Vergote J, De Brabanter, Fyles A et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 176–182.
38. Colombo N, Guthrie D, Chiari S et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with earlystage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 125–132.
39. Trope C, Kaern J, Hogberg T et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol* 2000; 11: 281–288.
40. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol* 1995; 6: 887–893.
41. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; issue 3: CD004706.
42. Bell J, Brady MF, Young RC et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 432–439.
43. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 (Suppl 1): S161–S192.
44. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 974–979.
45. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT et al. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 159–166.

46. Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 801–812.
47. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1–6.
48. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194–3200.
49. Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G et al: Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamidecisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Oncol* 2003, 13: 144–148.
50. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer InterGroup. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1419–1425.
51. Bertelsen K, Jakobsen A, Strøyer J et al. A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA). *Gynecol Oncol* 1993; 49: 30–36.
52. Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ et al. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 284–289.
53. Lambert HE, Rustin GJ, Gregory WM, Nelstrop AE. A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1997; 8: 327–333.
54. Armstrong D, Bundy B, Wenzel L et al. Phase III randomized trial of intravenous cisplatin and paclitaxel versus an intensive regimen of intravenous paclitaxel, intraperitoneal cisplatin and intraperitoneal paclitaxel in stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.
55. Hess LM, Benham-Hutchins M et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gyn Cancer* 2007; 17: 561–570.
56. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 265–274.
57. Markman M, Reichman B, Hakes T et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9: 389–393.
58. Cantu` MG, Buda A, Parma G et al. Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1232–1237.



59. The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/OVAR2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099–2106.
60. Pfisterer J, Plante M, Vergote I et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an Intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4699–4707.
61. Pujade-Lauraine E, Mahner S, Kaern J et al. A randomized, phase III study of carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (OC): CALYPSO study of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *J Clin Oncol* 2009;27: 185.
62. Bais JJ, Ansink AC, Schilthuis MS. Intestinal obstruction in advanced ovarian cancer. In Ledermann JA, Hoskins WJ, Kaye SB, Vergote I (eds): *Clinical Management of Ovarian Cancer*. London: Martin Dunitz Ltd 2001; 165–178.
63. Rustin GJ, van der Burg ME, on behalf of MRC and EORTC collaborators. A randomized trial in ovarian cancer of early treatment of relapse based on CA125level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). *J Clin Oncol* 2009; 27: 18s.
64. Fulham MJ, Carter J, Baldey A et al. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: a prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 462–468.