



Quimioterapia en cáncer germinal y epitelial de ovario

Raquel Gerson,* Alberto Serrano,* Alberto Villalobos**

RESUMEN

Genéricamente, el cáncer de ovario representa enfermedades con comportamientos clínicos distintos. Así, los tumores poco frecuentes de células germinales son tratados con éxito en la gran mayoría de las pacientes, mediante regímenes convencionales de quimioterapia. En contraste, en el cáncer epitelial, que representa el 90% de los casos, a pesar de que muestra sensibilidad a la quimioterapia, no se ha logrado alcanzar resultados satisfactorios. En la búsqueda de mejores respuestas para el tratamiento de la neoplasia epitelial de ovario, recientemente se han investigado nuevos fármacos como paclitaxel, doxorubicina liposomal, docetaxel, topotecan, gemcitabina y combinaciones de diferentes drogas, así como tratamientos con base en anticuerpos monoclonales que ofrecen una nueva esperanza. El objetivo de este trabajo es revisar y difundir las tácticas de tratamiento citotóxico disponibles para esta neoplasia.

Palabras clave: Quimioterapia, cáncer de ovario.

INTRODUCCIÓN

En México, el cáncer de ovario representa la tercera neoplasia más frecuente entre mujeres. El Registro Histopatológico de Neoplasias 1993-1996 de la Secretaría de Salud reportó 6,119 casos de carcinoma de ovario con una frecuencia calculada de 2.3%.¹ En los Estados Unidos de América, las estadísticas señalan una frecuencia anual de 22,000 casos, entre los cuales la mortandad por año es del 50%, con tasas de 15.7 x 100 mil habitantes en el grupo de 40 a 44 años de edad y de 54 por 100 mil entre los 75 y 79 años.

ABSTRACT

Generically, ovarian cancer represents a group of tumors with diverse biological and clinical behavior. Thus, germinal cells ovarian tumors, in the vast majority of patients are successfully treated utilizing traditional based cisplatin chemotherapy. Epithelial ovarian cancer, that accounts for 90% of these cases, although sensitive to chemotherapy has not shown satisfactory results. In the search of tumor response in the treatment of epithelial ovarian cancer, new drugs have emerged that promise good results, including paclitaxel, liposomal doxorubicine, docetaxel, topotecan and gemcitabine, both as single agents, or in combination with other therapies utilizing monoclonal antibodies. The objective of this work is to review and to comment about available tactics of cytotoxic treatment by this neoplasm.

Key words: Chemotherapy, ovarian cancer.

Existen diversos factores involucrados en el desarrollo de la enfermedad, entre ellos ambientales, endocrinos y hereditarios. Cuando las mujeres se ubican en el grupo de alto riesgo, historia familiar de cáncer ovárico, está indicado el seguimiento empleando el marcador tumoral CA-125, además de ultrasonografía pélvica, lo que proporciona especificidad de 99%.^{2,3}

Cuando el tumor se encuentra localizado, su curso es generalmente asintomático. La extensión loco-regional involucra la pelvis, en donde aparecen síntomas inespecíficos del aparato digestivo bajo o urinario. Por diseminación transcelómica se extiende al peritoneo, manifestando sensación de plenitud abdominal, dolor, ascitis; puede ocasionar hernia umbilical y derrame pleural. Para corroborar el diagnóstico y determinar su extensión, se sugiere el empleo de laparotomía exploradora, procedimiento útil en el manejo del tumor. La cirugía citorreductiva involucra histerectomía total, salpingooforectomía bilateral y omentectomía, aunadas a una exploración cui-

* Unidad de Quimioterapia, Hospital General de México.

** Departamento de Medicina Interna, Hospital ABC.

Recibido para publicación: 14/11/00. Aceptado para publicación: 28/11/00.

Dirección para correspondencia: Dra. Raquel Gerson C.

Torre Médica ABC. Sur 136 núm. 116-201. Col. Las Américas.
01120 México, D.F. Tels: 272-33-45, 272-2521. Fax: 272-8430.

dadosa de las superficies serosas, con toma de biopsias de áreas sospechosas y colección de líquido de ascitis, además de lavado peritoneal para estudios citológicos. Los requerimientos para llevar a cabo este procedimiento incluyen la evidencia de masa pélvica de aparición pre o posmenopausica mayor a 8 cm, de consistencia sólida o irregular, fija, bilateral, asociada a síntomas sugestivos de abdomen agudo o en presencia de ascitis, quistes complejos ováricos e incremento en el tamaño o persistencia de la masa durante dos a tres ciclos menstruales.^{2,3} Aunque el cáncer epitelial de ovario es aún una enfermedad difícil de controlar, existen distintas estrategias terapéuticas y nuevos fármacos que pueden resultar en mejoría substancial de las expectativas de vida.

Los factores pronóstico adversos ante esta neoplasia incluyen estadio avanzado, alto grado tumoral, presencia de enfermedad residual, edad avanzada, histología de células claras o mucinosas, sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico y amplificación del protooncogén C-erbB-2.³

El objetivo de este trabajo fue revisar las alternativas quimioterapéuticas para el tratamiento de las neoplasias de ovario, fundamentalmente germinales y epiteliales.

QUIMIOTERAPIA EN TUMORES GERMINALES

La utilización de los esquemas específicos con base en platino permite alcanzar mejores índices de respuesta en el manejo de tumores germinales de ovario. De manera conjunta con la cirugía apropiada que se integra a la quimioterapia, la mayoría de pacientes con tumores ováricos en etapas tempranas sobrevive a la enfermedad, así como de 50 a 60% de las pacientes en estadios avanzados, incluso cuando presentan histología desfavorable como el tumor de senos endodérmicos.²

El disgerminoma avanzado es particularmente sensible a la quimioterapia.⁴ El esquema que utiliza cisplatino, etopósido y bleomicina (BEP o BPV), con fundamento en los resultados del tratamiento de los tumores germinales de testículo,^{5,6} substituye al tratamiento basado en vincristina, dactinomicina y ciclofosfamida (VAC). Con este último régimen, sin disgerminoma que es el tipo histológico más sensible, menos del 50% experimenta supervivencia a largo plazo; mientras que con el esquema a base de cisplatino, hasta 70% puede alcanzar supervivencia a más de cuatro años.^{7,8}

Por su comportamiento biológico y quimiosensibilidad, el manejo quirúrgico de estos tumores exige alta preparación y criterio, así como ponderar con cuidado extremo las maniobras citorreductivas, puesto que, aun en condiciones de enfermedad avanzada, deberá pensarse en preservar un ovario para conservar la fertilidad en el grupo de mujeres que se encuentra en edad reproductiva.^{9,10}

QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

El cáncer epitelial de ovario es altamente sensible a la quimioterapia. Hasta 80% de las pacientes alcanzan respuestas temporales satisfactorias.¹¹ Desafortunadamente, frente a esta neoplasia la recurrencia suele ser frecuente, con la posibilidad posterior de desarrollar resistencia a los fármacos antitumoriales. Debe mencionarse, sin embargo, que en la enfermedad avanzada el pronóstico ha mejorado en virtud del reciente desarrollo de esquemas más efectivos con base en cisplatino, que permiten alcanzar hasta 30% de remisiones completas con periodo libre de enfermedad mayor a tres años y adecuada calidad de vida.¹²

Se encuentra en etapa de creciente desarrollo la investigación de la biología básica del cáncer de ovario, con importantes avances durante esta década en la terapia de los tumores epiteliales de ovario. El comportamiento biológico de este tipo de tumores varía considerablemente; esto se evidencia con los distintos factores clínico-patológicos que son utilizados como base pronóstico del posible comportamiento tumoral y, consecuentemente, de las decisiones alternativas que han de adoptarse para el tratamiento.¹³⁻¹⁵ Para las decisiones terapéuticas habrá que considerar contenido de ADN, fracción de proliferación, amplificación del oncogén "neu", clonogenicidad, neovascularidad, ritmo de descenso del marcador Ca 125 y la expresión de los receptores esteroideos, entre los factores primordiales.¹⁴ Dichos factores permiten analizar la combinación de variables pronóstico independientes y poder desarrollar índices que permitan la predicción del riesgo de recurrencia y, eventualmente, conducir a la individualización del tratamiento, para elevar la posibilidad de éxito.^{13,14}

La clasificación que propone la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) es la de mayor utilización y correlaciona directamente el estadio clínico con la evolución de la enfermedad y su pronóstico. En cada etapa existen diferencias

marcadas en la posibilidad de supervivencia de las pacientes. Por esta razón, resulta útil el manejo de subcategorías^{13,15} (Cuadro I). El tipo y diferenciación histológica también correlacionan con la supervivencia¹⁴ (Cuadros II y III).

La efectividad de la quimioterapia ante enfermedad avanzada deberá ser evaluada en un contexto de factores pronóstico cuando el régimen es administrado. Los factores más importantes son el estadio clínico, la diferenciación histológica y el volumen residual. Pocas pacientes en estadio IV son curadas con base solamente en la quimioterapia convencional. Después de la cirugía citorreductiva inicial, el volumen tumoral constituye la variable pronóstico de mayor importancia. En pacientes sin residual tumoral la supervivencia media alcanzará 39 meses, 29 meses con residual menor a 0.5 cm y 18 meses en casos de residual inferior a 1.5 cm. Las enfermas con volúmenes grandes han mostrado supervivencia media de 11 meses^{13,16}. En estadio III, también se establecen pronósticos dependientes del volumen tumoral residual a la cirugía citorreductora. La probabilidad de obtener remisión completa posterior a quimioterapia con base en platino resulta tres a cuatro veces superior, con residual inferior a 2 cm respecto de quienes exhiben mayor volumen tumoral residual.¹⁷

La edad es un factor pronóstico de especial importancia. Al momento del diagnóstico, se ha observado que la probabilidad de supervivencia decrece paulatinamente después de los 40 años.¹⁸ En mujeres jóvenes, cuando el tumor generalmente se en-

Cuadro I. Etapificación FIGO y pronóstico.

Estadio	Supervivencia a 5 años %
I	
a	72 - 85.7
b	62 - 73.0
c	50 - 83.0
II	
a	52.5 - 79.0
b	37.5 - 52.0
c	37.5 - 41.0
III	7 - 16
a	18
b	10
IV	2 - 8

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

Modificado de De Souza y Friedlander: *Hematol Oncol Clin Med NA* 1992; 6: 763.

Cuadro II. Variedad histológica y supervivencia.

Histología	Supervivencia a 5 años %
Tumor seroso	20 a 35
Tumor mucinoso	40 a 60
Tumor endometrioides	40 a 60
Tumor de células claras	50 a 70
Tumor indiferenciado	15 a 25
Tumor de Brenner	—
Tumor de células transicionales	83

Cuadro III. Diferenciación de estirpe epitelial y pronóstico.

Diferenciación	Supervivencia a 10 años %
Bien diferenciado (G1)	70
Moderadamente diferenciado (G2)	30
Poco diferenciado	5

cuentra en etapas tempranas, muestra mayor diferenciación, menor residual posquirúrgico y suelen poseer un comportamiento menos agresivo, respecto a mujeres de mayor edad. Por su parte, el estado físico funcional también contribuye significativamente a lograr un mejor pronóstico. La sensibilidad a la quimioterapia se manifiesta por respuestas superiores a 20% con varios agentes quimioterapéuticos.^{17,19} Los esquemas de quimioterapia que contienen platino, ofrecen índices de respuesta entre 60 y 80%, con supervivencia a cinco años de 25%.¹² El carboplatino, análogo de segunda generación, ha mostrado resultados semejantes al cisplatino, con índices de respuesta y supervivencia similares a los obtenidos con cisplatino, pero con menores efectos adversos renales, óticos, neurológicos y gastrointestinales. Calvert y colaboradores sugieren una fórmula basada en la función renal para individualizar la dosis recibida de carboplatino, lo que permite la utilización de dosis completas y aplicar los ciclos cada 21 en vez de 28 días, como convencionalmente se emplea para el cisplatino.²⁰ Las combinaciones con este agente muestran mejor índice terapéutico;²¹ sin embargo, produce mielosupresión, particularmente trombocitopenia. Estudios clínicos con nuevas citocinas, como IL-1alfa, IL-3 y PIXY 321, están en progreso para determinar de qué manera se puede eliminar la trombocitopenia y así permitir aumentos más significativos en las dosis de carboplatino.²²

En virtud de no producir incidencia importante en complicaciones, la combinación carboplatino-ciclofosfamida o cisplatino-ciclofosfamida se utilizó hasta el año de 1995 como el régimen de inducción estándar para pacientes con cáncer de ovario avanzado. Las dosis de carboplatino o cisplatino con ciclofosfamida, al ser empleadas con mayor intensidad, producen resultados más satisfactorios.^{18,23,24} Por razón del menor costo, en el Hospital General de México se emplea cisplatino; sin embargo, las pacientes requieren hospitalización para hidratación intravenosa antes de la administración del cisplatino. El agregar un tercer y cuarto fármacos al esquema antes mencionado no ha comprobado que ofrezca mejoría significativa.²⁵ Otras drogas como la hexametilmelamina y la ifosfamida son consideradas como rescate ante enfermedad recurrente.²⁶

La administración de la quimioterapia durante seis ciclos es la indicada.¹⁷ Entre 50 y 60% de las pacientes con enfermedad avanzada se encontrará sin evidencia clínica de actividad tumoral posterior a esquemas de inducción con base en platino, pero se advierte que un porcentaje elevado puede enfrentar recaída y sólo entre 20 y 25% se beneficia al alcanzar mayor supervivencia.

Cuando se presenta recurrencia con esquemas basados en platino durante un periodo superior a seis meses, existe la probabilidad de que estas enfermas aún sean positivamente sensibles a este fármaco y que nuevamente experimenten respuesta satisfactoria.²⁷⁻²⁹ Cuando el lapso es superior a 24 meses, la probabilidad de respuesta se incrementa hasta 77%.²⁸ Pacientes sin respuesta o con respuesta de corta duración a la terapia inductiva con cisplatino mostrarán mal pronóstico. Las respuestas a drogas de segunda línea, como ifosfamida y hexametilmelamina, se reportan entre 10 y 20%.

El paclitaxel ha surgido como un medicamento efectivo para el cáncer de ovario. Ofrece índices de respuesta de 36%, incluso con pacientes previamente tratadas,²⁰ pero los resultados se alteran por la magnitud de la dosis y la duración del periodo de administración, siendo las más frecuentes desde 125 a 250 mg/m² en infusión de 24 horas, o de tres horas, cada tres semanas.²⁰ Dicho taxano pudiera producir severas reacciones de hipersensibilidad, por lo que con el uso de premedicación con antihistamínicos y esteroides se reduce el riesgo.³⁰ El efecto secundario más común, dosis-dependiente, es la neuropatía periférica, siendo tolerables dosis hasta de 250 mg/m².³⁰ Otro efecto adverso reportado en los estudios inicia-

les es la posible cardiotoxicidad, manifestada por diversas alteraciones eléctricas, pero es la bradicardia sinusal asintomática la más frecuente, 68%, y no se traduce en repercusión clínica.³¹

El uso de paclitaxel parece retrasar la reparación de las lesiones en el ADN que producen los fármacos como el platino y la ciclofosfamida.³² Actualmente, se reconoce que el régimen con base en paclitaxel/cisplatino (135 mg/m² y 75 mg/m², durante seis ciclos) es el esquema sugerido de primera línea para el tratamiento del cáncer de ovario.^{33,34} En un estudio comparativo efectuado por el Gynecology Oncology Group de los Estados Unidos de América, se observó que induce mayor índice de respuesta respecto a ciclofosfamida/cisplatino (750 mg/m² y 75 mg/m², durante seis ciclos), 77 vs 64%, respectivamente; incrementa el tiempo libre de recurrencia, 18 vs 12.9 meses; así como el tiempo global de supervivencia, 37.5 vs 24.4 meses.³⁵ Con la combinación paclitaxel/carboplatino, la dosis máxima tolerada es de 175 mg/m² para el primero y el carboplatino calculado a un AUC de 5-6, sin que se presente interferencia entre ambos agentes.³⁶

En la década pasada se inició la administración de la quimioterapia por vía intraperitoneal, la cual puede ser útil ante neoplasias con pequeño volumen intraperitoneal, < 0.5 cm; y en quienes presentan mínimo volumen medido una vez que se completó el tratamiento de primera línea.³⁷ Recientemente se ha iniciado la administración intraperitoneal de paclitaxel, ya que tiene la capacidad de difundirse en las serosas y permanecer sin ser eliminado por ser una molécula grande de lenta eliminación. Esto tiene la potencialidad de administrar dosis más intensas, ante enfermedad macroscópica de pequeño volumen (< 0.5 cm),³¹ utilizando dosis desde 125 hasta 200 mg/m² en forma semanal. El paclitaxel muestra la propiedad farmacológica de poder incrementar la concentración peritoneal (314 Mmol/L) y ser lentamente eliminado.^{30,38} Los estudios se dirigen ahora hacia nuevos métodos para reducir la formación de adherencias y mejorar la penetración de la droga en el combate al tumor.

El docetaxel, que es un taxano semisintético, ha mostrado tener mayor potencia y efectos adversos similares al paclitaxel, con predominio de edema periférico, derrame pleural y neutropenia. Con el empleo de este fármaco a dosis de 100 mg/m² durante una hora y administrado cada tres semanas, se han conseguido índices de respuesta de 23.6%, periodo libre de recurrencia de 3.9 meses y supervivencia global de 8.4 meses. En algunos estudios, al utilizar doce-

taxel, la premedicación para reacciones de hipersensibilidad con base en corticoesteroides logra evitar el edema periférico asociado al docetaxel. Nuevos estudios se llevan a cabo para valorar la combinación de este taxano con cisplatino.³⁹

Los esquemas de quimioterapia bajo investigación, con administración de altas dosis de platino, aun cuando muestran beneficio en estadios III con citorreducción óptima, no son satisfactorios en etapas III con citorreducción subóptima o IV. La alta toxicidad es la problemática a enfrentar. Al respecto, se encuentra en estudio el uso de compuestos protectores de mielosupresión y neuropatía periférica y las investigaciones acerca del transplante de médula ósea muestran resultados halagüeños en casos multitratados, pero con alta morbilidad en determinados grupos de pacientes.^{40,41}

Nuevos agentes antitumorales se encuentran bajo estudio. Entre ellos la adriamicina liposomal,⁴² la cual posee comportamiento farmacológico diferente a la tradicional adriamicina, ya que se asocia con menor frecuencia de efectos secundarios hematológicos y menor alopecia; sin embargo, es común observar eritrodisestesia palmo-plantar y mucositis; este medicamento se ha reportado para inducir respuesta de 22 a 26%.⁴³ En una serie de 62 pacientes, estudiada en Nueva York, se observó respuesta objetiva en 29% con intensidad de dosis de 11.4 mg/m²/semana.⁴⁴

La gemcitabina (2'-2'difluorodeoxicitidina), análogo de nucleósidos, tiene la capacidad de inhibir la replicación y reparación del ADN, lo que lo hace un fármaco atractivo para ser combinado con otras drogas antineoplásicas, así como con radioterapia para el manejo de diversos tumores.⁴⁵ Este medicamento se emplea recientemente en el tratamiento de las neoplasias de ovario cuando han mostrado resistencia al platino y paclitaxel e induce índices de respuesta entre 15 y 23% con duración de la respuesta de tres a 12 meses. Sin embargo, el tamaño de la muestra en estos estudios es aún reducido, por lo que se requiere de mayor población y tiempo de seguimiento para una mejor precisión.⁴⁶

El topotecan, que es un inhibidor de la topoisomerasa I, induce daño a las cadenas del ADN.^{47,48} Con series cortas se ha empleado en el tratamiento del cáncer de ovario, refractario a esquemas con platino y/o paclitaxel. Como monodroga alcanza índices de respuesta del 16% y en forma combinada con paclitaxel hasta 40%. Induce moderados a severos efectos tóxicos, entre ellos neu-

tropenia y trombocitopenia.^{49,50} Recientemente, en Holanda, se ha evaluado la aplicación intraperitoneal de este medicamento en un reducido número de pacientes, pero se logró confirmar su efectividad y seguridad.⁵¹

Recientemente, se han empleado anticuerpos monoclonales murinos con el fin de generar células T capaces de reconocerlos como antígenos, a efecto de dirigir la respuesta inmune celular del huésped contra el tumor. Pueden ser empleados como monoterapia o en combinación con agentes antineoplásicos, toxinas y/o radionúclidos. El inconveniente de esta terapia consiste en el desarrollo potencial de una antiglobulina tumoral que limita el tratamiento con varios ciclos. Los resultados hasta el momento son alentadores, pero se requiere de mayores tiempos de seguimiento y número de pacientes para evaluar sus beneficios.^{52,53,54}

En el futuro cercano está el desarrollo de drogas o mecanismos que logren circunvalar la resistencia creada por el tumor a la quimioterapia. La investigación sobre el funcionamiento de mecanismos genéticos que afectan la resistencia y su manipulación molecular, así como la terapia génica está en marcha.^{43,54}

De acuerdo a las mutaciones ahora descubiertas en los genes BRCA-1 y BRCA-2 en pacientes y familias con cáncer de ovario y mama, se podrá actuar con tiempo en la prevención, detección y el tratamiento genético dirigido a pacientes con cáncer de ovario.

CONCLUSIONES

Los tumores germinales de ovario, disgerminomas, son altamente sensibles a la quimioterapia con esquemas basados en platino. La respuesta puede alcanzar hasta 75% a largo plazo. Para proteger la fertilidad en las mujeres, cuando la paridad no ha sido satisfecha, aun ante casos avanzados, es recomendable la cirugía conservadora.

El cáncer epitelial de ovario avanzado es sensible a las combinaciones con platino y muestra respuestas entre 60 y 80%, pero menos de la tercera parte de pacientes logra remisión a largo plazo. Actualmente, el esquema paclitaxel/platino es aceptado como régimen de primera línea en el tratamiento de estas neoplasias. La recurrencia suele ser frecuente con desarrollo ulterior de resistencia a quimioterapia. Las nuevas posibilidades de tratamiento se fincan en el manejo de la biología molecular de estos tumores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaría de Salud. Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Departamento de Epidemiología de la Secretaría de Salud. 1996: 3-12.
2. Gershenson DM, Kavarnaugh JJ, Copeland LJ et al. Treatment of malignant non disgerminomatous germ cell tumors of the ovary with vinblastine, bleomycin and cisplatin. *Cancer* 1986; 57: 1731-1737.
3. Gajewski W, Legare RD. Ovarian Cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 1998; 7 (2): 17-33.
4. Williams SD. Germ cell tumors: Hemat/Oncol Clin North Am 1992; 6: 967-974.
5. Gerson R, García Irigoyen C, García González H et al. Quimioterapia en cáncer testicular de alto riesgo. Experiencia en el grupo uro-oncológico del Hospital General SS (1976-1990). *Rev Med Hosp Gen Mex* 1993; 56: 66-74.
6. Williams SD. Ovarian germ cell tumors: An update. *Sem Oncol* 1998; 25 (3): 407-13.
7. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG et al. Vincristine, dactinomycin and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ-cell tumors of the ovary: a gynecologic/oncologic group of study. *Cancer* 1985; 56: 243-248.
8. Williams SD, Blessing JA, Moore DH et al. Cisplatin, Vinblastine and bleomycin in recurrent ovarian germ cell tumors. *Ann Int Med* 1989; 11: 22-27.
9. Gershenson DM. Menstrual and reproductive function after treatment with combination for malignant ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988; 6: 270-275.
10. Abu-Rustum NR, Aghajanian C. Management of malignant germ cell tumors of the ovary. *Sem Oncol* 1998; 25 (2): 235-42.
11. Ozols RF. Chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer. *Hemat/Oncol Clin North Am* 1992; 6: 879-894.
12. Neijt JR. Treatment of advanced ovarian cancer: 10 years of experience. *Ann Oncol* 1992; 3: 17-27.
13. Swenerton KD, Hislop TG, Spinelli J et al. Ovarian carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 264-69.
14. De Souza PL, Fredlander ML. Prognostic factors in ovarian cancer. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1992; 6: 761-781.
15. Klein B, Folkson G, Smit CF. Advanced ovarian carcinoma. Factor influencing survival. *Cancer* 1985; 55: 1829-1834.
16. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. Symposium on ovarian carcinoma. *Nat Cancer Inst Monog* 1975; 42: 101-104.
17. Ozols RF, Rubin SC, Denbo AS et al. Epithelial ovarian cancer, in Hoskins WJ; JP Lippincott, Philadelphia 1992: 731-782.
18. Levin L, Hryniuk WM. Doses intensity analysis of chemotherapy regimens in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 756-767.
19. Ozols RF. Ovarian cancer treatment. *Curr Prob Cancer* 1992; 16: 67-126.
20. Ozols RF. Carboplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *Sem Oncol* 1995; 22 (3): 78-83.
21. ten Bokkel Huinink WW, Vander Burg MEL, van Oosterom AT et al. Carboplatin in combination in therapy for ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 1988; 15: 9-15.
22. Ozols RF. Treatment of ovarian cancer: Current status. *Sem Oncol* 1994; 21 (2): 1-9.
23. Haisworth JD, Grosh WW, Burnett LS et al. Advanced ovarian cancer: Long-term results of treatment with intensive cisplatin based chemotherapy of brief duration. *Ann Inter Med* 1988; 108: 165-170.
24. Ozols RF, Ostchega Y, Curt G et al. High dose carboplatin in refractory ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 1987; 5: 197-201.
25. Bertelsen K, Jacobsen A, Andersen JE et al. A randomized study of cyclophosphamide and cisplatin with or without doxorubicin in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1987; 28: 161-169.
26. Markman M. Rationale for examining the combination of paclitaxel and Ifosfamide in the treatment of advanced ovarian cancer. *Sem Oncol* 1995; 22 (3): 88-89.
27. Gershenson DM, Kavannaugh JJ, Coppeland LJ et al. Re-treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer with cisplatin based chemotherapy. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 798-801.
28. Markman M, Rothman R, Hakes T et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9: 389-393.
29. Sabbatini P, Spriggs D. Salvage therapy of ovarian cancer. *Oncology* 1998; 12 (6): 833-843.
30. Caldas C, William P, McGuire III. Taxol in epithelial ovarian cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 1993; 15: 155-159.
31. Gerson R, Serrano A, Villalobos A et al. Toxicidad con paclitaxel en infusión de 24 horas. *Rev Inst Nac Cancerología* 1995; 41: 215-221.
32. Reed E, Kohn EC, Sarosy G et al. Paclitaxel, carboplatin and cyclophosphamide in human ovarian cancer: molecular rationale and early clinical results. *Sem Oncol* 1995; 22 (3): 90-96.
33. Schink JC. Current initial therapy of stage III and IV ovarian cancer: challenges for managed care. *Sem Oncol* 1999; 26 (supl 1): 2-7.
34. McGuire WP, Ozols RE. Chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Sem Oncol* 1998; 25 (6): 340-8.
35. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. Taxol and cisplatin (TP) improves outcome in advanced ovarian cancer (AOC) as compared to cytoxan and cisplatin (CP). *Proc ASCO* 1995; 14: 771 (abstract).
36. ten Bokkel Huinink W, Veenhof C, Helmerhorst T et al. Paclitaxel plus carboplatin in the treatment of ovarian cancer. *Sem Oncol* 1995; 22 (3): 97-100.
37. Markman M. Intraperitoneal therapy of ovarian cancer. *Sem Oncol* 1998; 25(3): 356-60.
38. Markman M, Francis P, Rowinsky E, Hoskins W. Intrapерitoneal paclitaxel: a possible role in management of ovarian cancer? *Sem Oncol* 1995; 22 (3): 84-87.
39. Piccart MJ, Gore M, ten Bokkel Huinink W et al. Doce-taxel: an active new drug for the treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *J Natl Can Inst* 1995; 87 (9): 676-681.
40. Kemp GM, Glover TJ, Shein PS. The role of WR-27-21 in the reduction of combined cisplatin and cyclophosphamide toxicity. *Proc ASCO* 1990; 9: 67, 259.
41. Herrin VE, Thigpen JT. High-dose chemotherapy in ovarian carcinoma. *Sem Oncol* 1999; 26 (supl 1): 99-105.
42. Muggia FM. Clinical efficacy and prospects for use of pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of ovarian and breast cancer. *Drugs* 1997; 54 (supl 4): 22-29.
43. McGuire WP III. Epithelial ovarian cancer. *ASCO, Educational Book*, 2000: 541-546.

44. Hensley M, Hooper B, Leon L et al. Clinical use of liposomal doxorubicin in platinum refractory ovarian cancer: predictors of response in pre-treated patients. Proc ASCO 2000; 1555: 393.
45. Kaye SB. Gemcitabine: Current status of phase I and II trials. J Clin Oncol 1994; 12 (8): 1527-1531.
46. Millward MJ, Rischin D, Toner GC et al. Activity of gemcitabine in ovarian cancer patients resistant to paclitaxel. Proc ASCO 1995; 14 776: 277.
47. Rowinsky EK, Verweij J. Review of phase I clinical studies with topotecan. Sem Oncol 1997; 24 supl. 20: 3-10.
48. Kollmannsberger C, Mross K, Jakob A et al. Topotecan- A novel topoisomerase I inhibitor: pharmacology and clinical experience. Oncology 1999; 56 (1): 1-12.
49. Coleman RL, Miller DS. Topotecan in the treatment of gynecologic cancer. Sem Oncol 1997; 24 supl. 20: 55-63.
50. Arbuck SG, Takimoto CH. An overview of topoisomerase I targeting agents. Sem Hematol 1998; 35 (supl 4): 3-12.
51. Hofstra LS, Bos M, de Vries EG et al. Intraperitoneal topotecan with standard IV carboplatin and paclitaxel in ovarian cancer is feasible. Proc ASCO 2000; 1548: 391.
52. Mutto MG, Kassis AJ. Monoclonal antibodies used in the detection and treatment of epithelial ovarian cancer. Cancer 1995; 76: 2016-2027.
53. Kosmas C, Epenetos AA, Courtenay-Luck NS. Activation of cellular immunity after intracavitary monoclonal antibody therapy of ovarian cancer. Cancer 1994; 73: 3000-3010.
54. Gomez-Navarro J, Siegal GP, Alvarez RD et al. Gene therapy: ovarian cancer as the paradigm. Am J Clin Pathol 1998; 109 (4): 444-467.