



Carcinosarcoma primario de ovario. Reporte de ocho casos

RESUMEN

Antecedentes: el carcinosarcoma o tumor mixto mulleriano maligno está formado por un componente epitelial y otro mesenquimal, ambos malignos, y constituye 1% de las neoplasias malignas del ovario.

Objetivo: reportar la experiencia del Departamento de Ginecología del Instituto Nacional de Cancerología en el tratamiento de pacientes con carcinosarcoma de ovario o tumor mixto mulleriano maligno primario de ovario.

Método: revisión retrospectiva de ocho casos de carcinosarcoma o tumor mixto mulleriano maligno primario de ovario de pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología de enero de 2005 a diciembre de 2008.

Resultados: se encontraron ocho casos de pacientes con carcinosarcoma que representan 4.1% de todos los tumores malignos. El inicio de los síntomas fue con dolor y distensión abdominal, ambos en 62.5%, masa palpable y sangrado transvaginal en 25%, en dos pacientes (25%) se realizó cirugía con un residual tumoral menor de 1 cm, en 4 (50%) se administró quimioterapia. Tres pacientes (37.5%) permanecieron libres de enfermedad en el seguimiento a 42 meses, 1 (12.5%) con enfermedad estable y 4 (50%) fallecieron por enfermedad.

Conclusiones: el carcinosarcoma primario de ovario es una neoplasia poco frecuente, que casi siempre se diagnostica en etapas avanzadas; su curso clínico es agresivo y es indistinguible del cáncer epitelial de ovario; los resultados del tratamiento son pobres.

Palabras clave: neoplasia maligna del ovario, tumor mixto mulleriano maligno, carcinosarcoma.

Primary ovarian carcinosarcoma. Report of eight cases

ABSTRACT

Background: The carcinosarcoma, or Mixed Mullerian Malign Tumors, represent 1% of malignant ovarian neoplasm, they are formed by a component epithelium and another mesenchymal malignant both.

Objective: Report the experience of the Gynecological Department of the Instituto Nacional de Cancerología (Mexico) in the treatment of patients with ovarian carcinosarcoma or primary malignant of the ovary.

Methods: A retrospective of 8 cases of carcinosarcoma primary of ovary at National Institute of Cancerology, from January, 2005 to December, 2008.

Gonzalo Montalvo-Esquivel¹
José Gregorio Chanona-Vilchis²
Ángel Herrera-Gómez¹
Antelmo Abelardo Meneses-García²
David Isla-Ortiz¹

¹ Servicio de Ginecología Oncológica.

² Servicio de Patología.

Instituto Nacional de Cancerología, México.

Recibido: diciembre 2013

Aceptado: enero 2014

Correspondencia

Dr. Gonzalo Montalvo Esquivel
Instituto Nacional de Cancerología
Subdirección de Cirugía
Avenida San Fernando 22
14080 México DF.
drmonty@yahoo.com.mx
islasurgery@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Montalvo-Esquivel G, Chanona-Vilchis JG, Herrera-Gómez A, Meneses-García AA, Isla-Ortiz D. Carcinosarcoma primario de ovario. Reporte de ocho casos. Ginecol Obstet Mex 2014;82:483-489.

Results: The carcinosarcoma or Mixed Mullerian Malign Tumors appeared in 4.1 % of all the malignant primary tumors of ovary, the clinical initial presentation was with pain and abdominal expansion both in 62.5 % and mass palpable and bled vaginal in 25 % of the patients. In 2/8 (25%) patients there was achieved a residual tumor minor of 1 cm, in 4/8 (50%) cases one administered chemotherapy. In 3/8 (37.5%) they were kept free of disease in the follow-up of 42 months, 1/8 (12.5%) with stable disease and 4/8 (50%) they died for disease.

Conclusions: Ovarian carcinosarcoma is a rare tumor, the clinical of this neoplasm is aggressive, usually presenting in advanced stages, with a poor prognosis with existing medical treatment.

Key words: Malignant Ovarian Neoplasm, Mixed Mullerian Malign Tumor, Carcinosarcoma.

ANTECEDENTES

El carcinosarcoma o tumor mixto mulleriano maligno de ovario constituye 1% de las neoplasias ováricas. En la bibliografía están reportados 400 casos.¹ Desde el punto de vista histopatológico el carcinosarcoma está formado por un componente epitelial y otro mesenquimal, ambos malignos. El último puede tener elementos homólogos (tejido normalmente encontrado en el ovario) o heterólogos (elementos no encontrados normalmente en el ovario). También se han denominado como sarcoma mixto mesodérmico cuando hay un carcinoma con componentes mesenquimales heterólogos y carcinosarcoma cuando existe un carcinoma con componentes mesenquimales homólogos (Figuras 1 y 2).² La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo clasifica como un subtipo de los tumores epiteliales, casi siempre de alto grado.³

En el grupo de los sarcomas primarios de ovario, el carcinosarcoma o tumor mixto mulleriano maligno es el más frecuente.⁴ No se han descrito factores predisponentes para este tipo de neoplasia en el ovario. Para su caracterización se han utilizado parámetros clínico-patológicos

e inmunohistoquímicos, como p53 y Ki67, útiles para su identificación⁵ al igual que queratina, vimetina y focalmente actina, que son fuertemente positivos (Figuras 1 y 2).⁶

El carcinosarcoma o tumor mixto mulleriano maligno se distingue por su curso clínico agresivo y porque al diagnóstico se encuentra en etapas avanzadas.⁷ Son indistinguibles de las neoplasias epiteliales malignas de ovario. Algunos autores refieren como dato distintivo la coexistencia de ascitis hemorrágica en etapas avanzadas. Los marcadores tumorales, como CA 125 y la deshidrogenasa láctica (DHL) son inespecíficos. Su pronóstico siempre es pobre.^{8,9}

Al igual que en las neoplasias epiteliales del ovario, en el carcinosarcoma la cirugía es la piedra angular del tratamiento y la citorreducción óptima es un factor preponderante en el pronóstico.¹⁰

Se han propuesto diferentes esquemas con quimioterapia, sobre todo con cisplatino en combinación con otros citotóxicos, opción que ha dado buenos resultados en los tumores epiteliales; sin embargo, en el carcinosarcoma los resultados son muy variables y desalentadores;

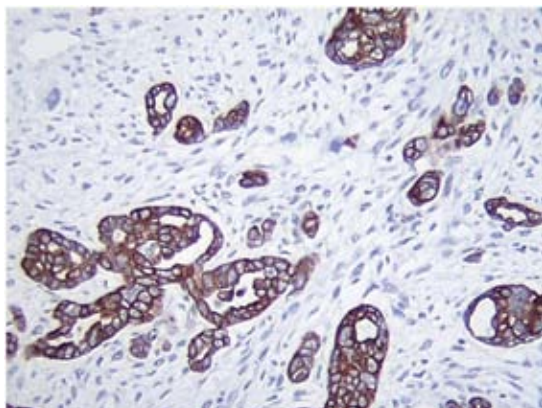


Figura 1. Inmunotinción AE1/AE3 positiva en el componente epitelial glandular (100x).

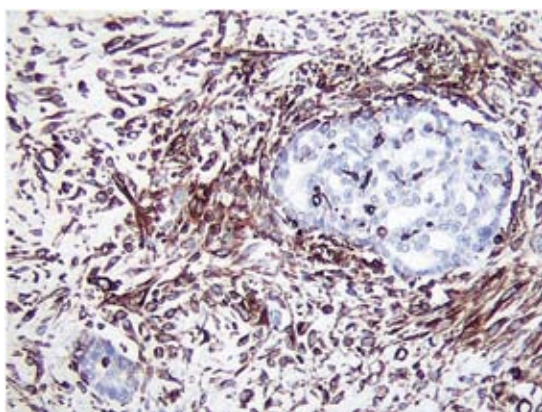


Figura 2. Inmunotinción para vimentina positiva en el componente epitelial glandular (100x).

esto y la rareza de la neoplasia han impedido efectuar estudios prospectivos.¹¹ El objetivo de este estudio es reportar la experiencia del Departamento de Ginecología del Instituto Nacional de Cancerología en la atención de pacientes con esta neoplasia.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo efectuado en pacientes atendidas en el Departamento de Ginecología

Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología, México, en quienes se estableció el diagnóstico de neoplasias malignas primarias de ovario. A todas las pacientes estudiadas se les realizaron estudios de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, tiempo parcial de tromboplastina y tiempo de trombina, CA 125) y de imagen (radiografía de tórax y tomografía axial computada).

A todas las pacientes se les realizó laparotomía exploradora, citorreductora y etapificadora con un abordaje abdominal por la línea media, supra e infra umbilical, lavado peritoneal, histerectomía tipo I, salpingooforectomía bilateral, omentectomía infracólica, linfadenectomía pélvica bilateral y paraaórtica, y múltiples biopsias peritoneales (en ausencia de enfermedad extraovárica) efectuadas por cirujanos oncólogos y ginecólogos oncológicos adscritos al Departamento de Ginecología. En la cirugía, el residual tumoral se clasificó como: óptimo (menor de 1 cm) y subóptimo (mayor de 1 cm). En todos los casos se planteó el tratamiento con quimioterapia postoperatoria con carboplatino (6AUC) y taxol (175 mg/m²). En todos los casos la revisión histopatológica la efectuaron dos patólogos oncólogos del Departamento de Patología, expertos en la revisión de tumores ginecológicos.

RESULTADOS

Se identificaron 16 pacientes con sarcomas primarios de ovario y tumores metastásicos al ovario, de estos en 8 (4.1%) se estableció el diagnóstico de carcinosarcoma o tumor mixto mulleriano maligno. Cinco de las 8 pacientes se operaron, inicialmente, en otra institución. La frecuencia de carcinosarcoma o tumor mixto mulleriano maligno en esta serie fue de 4.1% entre todos los tumores malignos primarios de ovario. La media de edad de las ocho pacientes fue de 51.1 años (mediana, 51 años; límites 20 y 67 años). Los síntomas clínicos iniciales fueron: dolor y distensión abdominal en 62.5%, masa

palpable y sangrado transvaginal en 25% de las pacientes, con una duración promedio de los síntomas de 4.68 meses (límites 0.5 y 12 meses). La determinación de CA 125 fue de 1.7 a 693 u/mL se estableció en seis casos (promedio 259.8 u/mL); en los dos casos restantes no se encontró el registro en el expediente.

El 62.5% de las pacientes (5/8) llegaron al Instituto operadas de forma incompleta, por eso luego de seguir el protocolo de estudio se operaron para completar la cirugía etapificadora y citorreductora, como tratamiento inicial en nuestra institución. Las etapas posteriores a la cirugía fueron: (etapa I: 2 pacientes; etapa II: 1 paciente; etapa III: 2 pacientes, etapa IV (por metastásis pulmonares); y 1 paciente no fue etapificada. De las pacientes EC III, una quedó con residual óptimo, otra con residual subóptimo. Dos pacientes en etapa IV y la que no fue etapificada por malas condiciones generales no se operaron. Ninguna de las pacientes operadas tuvo complicaciones quirúrgicas mayores que retrasaran su estancia hospitalaria ni el tratamiento con quimioterapia.

En el estudio histopatológico de las piezas operatorias y de la revisión de laminillas se estableció el diagnóstico de carcinosarcoma o tumor mixto mulleriano maligno primario de ovario; el componente epitelial maligno fue de tipo glandular, aunque puede ser de tipo no glandular; los más frecuentes son el carcinoma escamoso y el carcinoma indiferenciado. El componente glandular suele ser de tipo endometroide; sin embargo, el carcinoma seroso papilar o de células claras también puede presentarse. El componente sarcomatoso puede ser homólogo u heterólogo. En los primeros el componente mesenquimatoso corresponde a un sarcoma indiferenciado, leiomioma o sarcomas del estroma endometrial. Cuando el componente mesenquimatoso es de tipo heterólogo, con más frecuencia corresponde a cartílago o músculo

estriado maligno en forma de rhabdomioblastos; sin embargo, puede haber cualquier tipo de diferenciación. (Figuras 3 y 4)

Ambos componentes, mesenquimatoso y epitelial, se identifican fácilmente en el estudio histológico y se encuentran bien demarcados; no obstante, en algunos casos puede observarse transición entre ambos componentes.

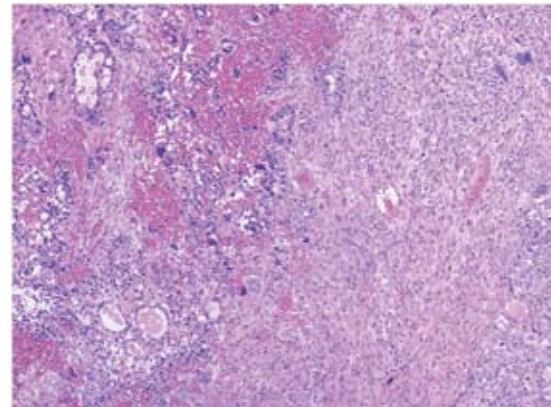


Figura 3. Neoplasia bifásica constituida por áreas de condrosarcoma y adenocarcinoma poco diferenciado. (100x)

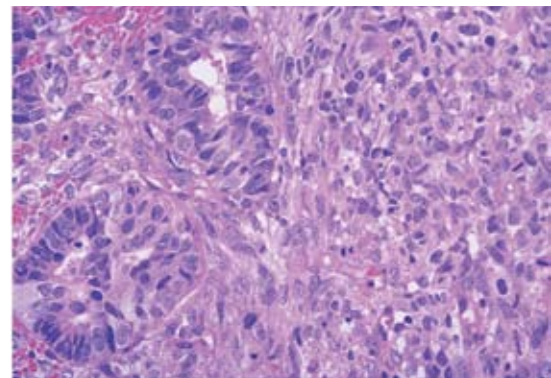


Figura 4. Detalle de cartílago con atipias nucleares y adenocarcinoma (400x).



Por estudios de inmunohistoquímica, los elementos epiteliales son positivos a citoqueratinas y los mesenquimatosos para vimetina. En las neoplasias heterólogas otros marcadores de inmunohistoquímica pueden resultar positivos, dependiendo del tipo de diferenciación. La positividad de ambos componentes para TP53 apoya el origen monoclonal de uno y otro. (Figuras 1 y 2) El componente homólogo coexistió en cinco pacientes y el heterólogo en tres. En todos los casos se propuso la quimioterapia, pero sólo cuatro la aceptaron (EC III: 2 pacientes; EC IV: 1 paciente y no clasificable: 1 paciente) con carboplatino-taxol. Se administraron seis ciclos; adyuvante en dos casos y paliativa en dos por enfermedad metastásica pulmonar y por enfermedad no clasificable. En ninguno de los casos se reportó el grado de toxicidad.

El intervalo del seguimiento fue de: 1 a 42 meses (promedio 24 meses); cuatro pacientes permanecen en seguimiento con supervivencia libre de enfermedad a 42 meses de 37.5%; (etapa I: 2, Etapa II: 1 y Etapa III: 1), tres pacientes con actividad tumoral (EC III: 2 pacientes), dos pacientes fallecieron; la paciente que no fue estapificada y la de etapa IV.

DISCUSIÓN

El carcinosarcoma de ovario es una neoplasia rara que aparece en 1% de los tumores malignos del ovario. En nuestra serie la frecuencia fue de 4.1%, y la edad promedio de las pacientes fue de 51.1 años, casi 15 años más jóvenes que lo reportado en la bibliografía, que es de mayores de 65 años.¹¹

Entre los factores pronóstico más importantes está el residual tumoral, como resultado de la cirugía inicial. El objetivo más importante en el procedimiento quirúrgico es el retiro de los implantes visibles. Silasi y su grupo reportaron 22 pacientes con diagnóstico de carcinosarcoma

en etapas avanzadas, cuando se logró una citorreducción óptima (residual tumoral menor de 1 cm) la supervivencia fue de 46 meses, mientras que cuando fue subóptima (residual tumoral mayor de 1 cm) fue de 26 meses.¹² De nuestra serie tres pacientes (62.5%) se operaron en etapas tempranas (EC I: 2, EC II: 1) y tres en etapas avanzadas (EC III: 3), de estas últimas en dos se logró citorreducción óptima (75%) y en una subóptima. El 25% quedó sin residual tumoral y se realizó citorreducción óptima y sólo en un caso quedó con residual subóptimo.

Sood y sus colaboradores, en un estudio de 47 casos de carcinosarcoma, en el análisis multivariado la citorreducción tuvo un valor de $p < 0.001$ y fue el factor más significativo seguido por el subtipo histológico ($p < 0.02$). Encontraron una diferencia en supervivencia de 25 vs 8 meses entre citorreducción óptima y subóptima, respectivamente.³ Para algunos otros autores la citorreducción óptima se ha asociado con aumento del periodo libre de recaída ($p = 0.001$), pero no de la supervivencia.¹³

A pesar del tamaño de nuestra serie sí existió correlación entre el residual y la supervivencia.

En etapas tempranas (I y II) ésta fue estadísticamente mayor que en las pacientes en etapas avanzadas (III y IV). En nuestra serie se observó la misma tendencia, aunque el número de casos es pequeño para llegar a conclusiones válidas. En el carcinosarcoma de ovario la etapa temprana es el factor pronóstico más significativo; en la bibliografía son pequeñas por la rareza de la neoplasia y esta aseveración se toma de las neoplasias epiteliales del ovario;¹⁴ nuestras pacientes en etapas tempranas tuvieron mayor supervivencia.

En la serie de Harris y su grupo, que es la más grande de una sola institución (40 pacientes), la supervivencia fue de 32.9 meses; el grupo lo

integraron pacientes en etapas tempranas de la enfermedad.¹⁵ Existen diferentes reportes que proponen la existencia de componentes homólogos o heterólogos que modifican el pronóstico de las pacientes. Cicin y sus colaboradores reportaron que, en relación con los componentes homólogos y heterólogos existe diferencia significativa en supervivencia media (50 meses vs 9.7 meses) con $p=0.042$ y el intervalo libre de progresión (25 vs. 7.7 meses) y de $p=0.05$.¹⁴ En nuestros casos, independientemente del componente homólogo u heterólogo la supervivencia fue de 42 meses (37.5%); aunque es una serie pequeña en donde los resultados deben analizarse cuidadosamente.

En 53% de las pacientes de Zorzou y su grupo, en su serie de nueve pacientes, se sobreexpresó p53, y se observó incremento en la supervivencia, aunque no en forma estadísticamente significativa ($p=0.6$). Por inmunohistoquímica se ha utilizado Ema, S100, vimetina, Ki67 y CD45RO; sin embargo, no son indicadores pronósticos significativos.¹⁶ Para identificar la neoplasia en 50% de los casos se utilizó inmunohistoquímica.

En algunos otros estudios el análisis multivariado considera, como factores pronóstico, el componente estromal ($p=0.02$), la citorreducción subóptima ($p=0.01$), edad ($p=0.01$), y el componente epitelial seroso ($p=0.05$).¹⁷

En la bibliografía se han reportado casos de carcinosarcoma de ovario asociados con mutación del gen BRCA-2 y con base en esto se ha sugerido que ambos elementos del tumor (epitelial y mesenquimal) pueden tener un origen común.¹⁸

En porcentaje de efectividad en este tipo de neoplasia la quimioterapia es mucho menor que en los tumores epiteliales; siguen probándose diferentes citotóxicos. La adriamicina, como monofármaco, no ha sido efectiva; en varios

estudios los esquemas que han utilizado platino tienen una respuesta global de 64-85%.

Cicin y sus coautores, en su revisión de 26 casos, observaron que los esquemas con platino (platino-taxol y platino-ifosfamida) incrementaron estadísticamente la supervivencia (36 vs 9.7 meses) ($p=0.04$).¹⁴ El esquema ideal de quimioterapia sigue sin conocerse.¹⁹

En los pacientes con carcinosarcoma de ovario el platino tiene una actividad definida; en 3 de 4 pacientes de nuestra serie se observó respuesta completa a la quimioterapia con platino. Hace falta que en el futuro se investiguen nuevos citotóxicos que hasta ahora no se han obtenido por lo poco frecuente de la neoplasia.²⁰ El platino y la ifosfamida dan un nuevo horizonte a los taxanos; sin embargo, deben esperarse nuevos ensayos.²¹

Sood y sus colegas, en 1998, reportaron 80% de respuesta con regímenes de platino, y sin platino solo 20% de respuesta;³ sin embargo, en la serie de Brown y sus coautores, de 70 casos, se obtuvo una respuesta al platino de 25%, inferior a la reportada en la bibliografía.²²

Se han intentado otras opciones, como la quimioterapia intra-peritoneal. Xanthoulis y su grupo reportaron dos casos de pacientes con citorreducción óptima con doxorubicina intra-peritoneal; permanecieron libres de enfermedad durante dos y tres años.²³ Intrason y sus colaboradores encontraron que las pacientes menores de 65 años tenían mayor supervivencia que las mayores de 65 años ($p=0.02$);²⁴ en nuestra serie solo una paciente era mayor de 65 años.

En conclusión el carcinosarcoma o tumor mixto mulleriano maligno primario de ovario es una neoplasia rara, biológicamente agresiva. El tratamiento de esta neoplasia es primordialmente quirúrgico y la citorreducción óptima es el factor pronóstico más importante, similar al



cáncer epitelial de ovario. La quimioterapia debe contemplarse como un tratamiento adicional en todas las etapas clínicas, debido a la histología de mal pronóstico.

REFERENCIAS

- Varras M, Akrivis Ch, Antoniou N, Tolis C, Stefanaki S, Salamalekis E. Primary Ovarian Carcinosarcoma: A Case Report and Review of the Literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:653-656.
- Morrow CP, d'Ablaing G, Brady LW, Blessing JA, Hreshchyshyn MM. Clinical and Pathologic Study of 30 cases of Malignant Mixed Epithelial and Mesenchymal Ovarian Tumors: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* 1984;18:278-292.
- Sood AK, Sorosky JI, Gelder MS, Buller RE, Anderson B, Wilkinson EJ, et al. Primary Ovarian Sarcoma. Analysis of Prognostic Variables and the Role of Surgical Cytoreduction. *Cancer* 1998;2:1731-1737.
- Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Malignant Mixed Mesodermal Ovarian Tumor Treatment and Prognosis: A 20 year experience. *Gynecology Oncology* 1997;65:237-240.
- Ariyoshi K, Kawauchi S, Kaku T, Nakano H, Tsuneyoshi M. Prognostic Factors in Ovarian Carcinosarcoma: A Clinico-Pathological and Immunohistochemical Analysis of 23 cases. *Histopathology* 2000;37:427-436.
- Fowler JM, Nathan L, Nieberg RK, Berek JS. Case Report: Mixed Mesodermal Sarcoma of the Ovary in a Young Patient. *Eur Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1996;65:249-253.
- Wei LH, Huang CY, Cheng SP, Chen CA, Hsieh CY. Carcinosarcoma of Ovary associated with previous radiotherapy. *Int J Gynecol* 2001;11:81-84.
- Mano MS, Rosa DD, Azambuja E, Ismael G, Braga S, D'Hondt V, et al. Current Management of Ovarian Carcinosarcoma. *Int Gynecol Cancer* 2007;17:316-324.
- Chang J, Sharpe JC, A'Hern RP, Fisher C, Blake P, Shepherd J, et al. Carcinosarcoma of the Ovary: Incidence, Prognosis, Treatment and Survival of patients. *Ann Oncol* 1995;6:755-763.
- Jonson AL, Bliss RL, Truskinovsky A, Judson P, Argenta P, Carlson L, et al. Clinical Features and Outcome of Uterine and Ovarian Carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2006;100:561-564.
- Leiser AL, Chi DS, Ishill NM, Tew WP. Carcinosarcoma of the Ovary Treated with Platinum and Taxane: The Memorial Sloan Kettering Cancer Center Experience. *Gynecology Oncology* 2007;105:657-661.
- Silasi DA, Illuzzi JL, Kelly MG, Rutherford TJ, Mor G, Azodi M, et al. Carcinosarcoma de Ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:22-29.
- Duska LR, Garrett A, Eltabbakh GH, Oliva E, Penson R, Fuller AF. Paclitaxel and Platinum Chemotherapy for Malignant Mixed Mullerian Tumors of the Ovary. *Gynecologic Oncology* 2002;85:459-463.
- Cicin I, Saip P, Eralp Y, Selam M, Topuz S, Ozluk Y, et al. Ovarian Carcinosarcomas: Clinico-pathological Prognostic Factors and Evaluation of Chemotherapy Regimens Containing Platinum. *Gynecologic Oncology* 2008;108:136-140.
- Harris MA, Delap LM, Sengupta PS, Wilkinson PM, Welch RS, Swindell R, et al. Carcinosarcoma on the Ovary. *British Journal of Cancer* 2003;88:654-657.
- Zorzou MP, Markaki S, Rodolakis A, Kastritis E, Bozas G, Dimopoulos MA, et al. Clinico-pathological Features of Ovarian Carcinosarcomas: A Single Institution Experience. *Gynecologic Oncology* 2005;96:136-142.
- Athavale R, Thomakos N, Godfrey K, Kew F, Cross P, de Barros Lopes A, et al. The Effect of the Epithelial and Stromal Tumors Components on FIGO Stage III and IV Ovarian Carcinosarcomas Treated with Primary Surgery and Chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:1025-1030.
- Sonoda Y, Saigo P, Federici M, Boyd J. Carcinosarcoma of the Ovary in a Patient with Germline BRCA 2 Mutation: Evidence for Monoclonal Origin. *Gynecologic Oncology* 2000;76:226-229.
- Rutledge TL, Gold MA, McMeekin DS, Huh WK, Powell MA, Lewin SN, et al. Carcinosarcoma of the Ovary- A Case Series. *Gynecologic Oncology* 2006;100:128-132.
- Tate Thigpen J, Blessing JA, DeGeest K, Look KY, Homesley HD. Cisplatin as Initial Chemotherapy in Ovarian Carcinosarcomas: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecology Oncology* 2004;93:336-339.
- Melilli GA, Di Vagno G, Cormio G, Greco P, Fontana A, Carriero C, et al. Chemotherapy in the Treatment of Ovarian Carcinosarcoma. *Minerva Ginecol* 1990;51:445-448.
- Brown E, Stewart M, Rye T, Al-Nafussi A, Williams AR, Bradburn M, et al. Carcinosarcoma of the Ovary 19 years. Prospective Data from a Single Center 2004;100:2148-2153.
- Xanthoulis A, Mirelis C, Markakidis S, Bougioukas I, Bekiariadou K, Tsalkidou E, et al. Complete Cytoreduction combined with early post-operative Intra-peritoneal chemotherapy for ovarian carcinosarcoma. Report of Two Cases. *Gynecol Obstet Invest* 2006;62:100-102.
- Intrasorn P, Beale P, Dalrymple C, Carter J. Malignant Mixed Mullerian Tumour of the Ovary: Prognostic Factor and Response of Adjuvant Platinum-Based Chemotherapy. *Aust. NZJ Obstet Gynecol* 2003;43:61-64.