

ONCO, guía

Cáncer Epitelial de Ovario

Dolores Gallardo Rincón, Gonzalo Montalvo Esquivel, Aarón González Enciso, David F. Cantú de León, David Isla Ortíz, David E. Muñoz González, Juan U. Robles Flores, Gilberto Solorza Luna, Daniel Flores Alatraste, Andrea Ortega Rojo, Aida Mota García, Flavia Morales Vázquez, M. Lucely Cetina Pérez, Jaime Alberto Coronel Martínez y Ángel Herrera Gómez

Correspondencia:

David F. Cantú de León

Instituto Nacional de Cancerología. San Fernando #22. Col. Sección XVI, Tlalpan. C.P. 14080. México D.F.

e-Mail: dcantude@yahoo.com

Introducción

En el mundo se diagnostican cerca de 205,000 nuevos casos, de los cuales mueren 125,000 mujeres por año, los países que tienen una mayor frecuencia son los europeos, EUA y Canadá; seguidos por México, Colombia, Uruguay y Australia; en tercer lugar de frecuencia, se encuentran Brasil y Argentina; es menos común en los países africanos y del sur de Asia. En México el cáncer de ovario tiene una frecuencia del 4.5% de las neoplasias ginecológicas (1,2).

El CEO constituye 80 a 90% de todos los tumores malignos del ovario, de estos, 5 a 10% de ellos se encuentran dentro de los síndromes hereditarios. El diagnóstico suele realizarse posterior a la menopausia, la edad promedio de presentación es a los 63 años, 16% se diagnostica entre los 40 y 44 años. La supervivencia a cinco años se ha modificado de 37% en 1976 y 41% en 1985 a 53% en el año 2000, esto como resultado de mejores técnicas diagnósticas y quirúrgicas, así como de quimioterapia más efectiva (3).

Diagnóstico y síntomas

Etapas tempranas

Síntomas: Suelen ser inespecíficos o asintomáticos.

Signos: Presencia de una tumoración anexial compleja.

Etapas avanzadas

Síntomas: Malestar y distensión abdominal (más comunes), seguidos de sangrado vaginal, síntomas gastrointestinales y urinarios.

Signos: Distensión abdominal ocasionado por ascitis, tumor pélvico y tumoración abdominal difusa.(3)

Laboratorio

Es necesario solicitar:

Biometría hemática, química sanguínea (de 26 elementos) CA 125, CA 19.9, antígeno carcinoembrionario (ACE).

El nivel del antígeno CA 125 es de utilidad para la orientación en el diagnóstico, sin embargo, es importante mencionar que es inespecífico ya que otras patologías tanto benignas como malignas lo pueden

elevar. Este antígeno se eleva en etapas clínicas tempranas en menos de la mitad de casos y se encuentra elevado en más de 80% de las etapas avanzadas. Las concentraciones basales de CA 125 pueden ser útiles para decidir si se realiza cirugía de inicio o se proporciona quimioterapia de inducción. Cuando se encuentran valores de 1000 u/ml o superiores la probabilidad de citorreducción óptima se encuentra en el rango del 50% por tanto se decide primero dar quimioterapia (5). La mayor utilidad de la determinación del CA 125 es para detectar la recurrencia de la enfermedad y evaluar respuesta a la quimioterapia.

El antígeno CA19.9 puede incrementarse en los tumores mucinosos, mientras que el ACE es de utilidad en el estudio de una paciente con una lesión anexial que se considera metastásica.

Imagen

En etapas tempranas el estudio de elección es el USG pélvico endovaginal y en etapas avanzadas TAC abdomino-pélvica contrastada. En casos específicos se puede optar por la resonancia magnética.

Además se deberá solicitar: Placa de tórax (PA, lateral) y mamografía.

En caso de enfermedad no reseca se puede planear una biopsia percutánea guiada por tomografía o ultrasonido con la finalidad de tener un diagnóstico y optar por iniciar con quimioterapia (6).

La TAC es superior al ultrasonido para evaluar tumoraciones ováricas, así como para la determinación de sitios metastásicos. En presencia de tumor peritoneal voluminoso, la tomografía predice cuando la cirugía citorréductora puede ser incompleta (6,7).

Algunos criterios de predicción de no citorreducción óptima son: enfermedad en el compartimento supracólico, alrededor del bazo y el estómago, fosa de la vesícula biliar, enfermedad en la arteria mesentérica superior, presencia de ascitis masiva, implantes del peritoneo parietal y afección importante del epiplón (Omental Cake).

Criterios radiológicos de irsecabilidad por tomografía:

- Enfermedad en la raíz del mesenterio.
- Afección de la porta hepatis.
- Afección ganglionar retroperitoneal voluminosa por arriba de los vasos renales.

La radiografía de tórax ayuda a detectar derrame pleural que se presenta en 15% de las pacientes, la enfermedad metastásica pulmonar es muy rara. La mamografía puede realizarse preoperatoriamente para descartar cáncer de mama (3).

Estadificación

La estadificación del CEO es quirúrgica debiendo ser realizada siempre por un oncólogo (8), el objetivo final debe ser lograr la estadificación y la citorreducción óptima definiéndose como la ausencia de enfermedad macroscópica (9, 10), la estadificación se realiza de acuerdo con la última revisión de la FIGO en el año 2009 tal como se muestra en el Cuadro 1 (11), se estima que solo el 15% de los casos se encuentra como enfermedad localizada a los ovarios, 17% como enfermedad locorregional y 62% presenta enfermedad a distancia (9).

Tratamiento Quirúrgico

El tratamiento inicial en esta neoplasia tanto para fines de diagnóstico, estadificación y tratamiento es la Cirugía Estadificadora Citorreductora, como se ha mencionado previamente debe ser realizada por un especialista en oncología (8-10), requiere realizarse: incisión media supra e infraumbilical, inspección y palpación meticolosa de cavidad abdominal, aspirado de líquido de ascitis o lavado peritoneal, protección de bordes de incisión, estudio transoperatorio del tumor para determinar la estirpe y hacer diagnóstico, omentectomía infracólica, panhisterectomía, biopsia de serosas, linfadenectomía pélvica, muestreo ganglionar paraaórtico y apendicectomía solo en histología mucinosa o cuando exista afección de la misma (9).

Las mujeres que desean preservar la fertilidad, deben cumplir con lo siguiente: tumor limitado a un

ovario que sea grado I con cápsula íntegra (en caso de carcinomas invasores) o en tumores limitofes. La estadificación quirúrgica completa debe ser negativa para enfermedad en ambos casos.

El volumen de la enfermedad residual posterior a la laparotomía exploradora y citorreductora influye en la supervivencia; en el momento actual se considera una citorreducción óptima cuando hay ausencia de enfermedad residual macroscópica posterior a la cirugía (9, 12) en el Instituto Nacional de Cancerología se considera como citorreducción óptima cuando existe enfermedad residual menor de 1cm.

La cirugía primaria puede ser retrasada en pacientes con cáncer de ovario avanzado EC IIIC y EC IV, que se consideran inicialmente irsecables o con pocas po-

Cuadro 1 ■
Estadificación del Cáncer de Ovario

Etapa	Descripción
I	Crecimiento limitado a los ovarios.
IA	Un ovario, sin ascitis, cápsula intacta, sin tumor en la superficie externa.
IB	Afectación de ambos ovarios, sin ascitis, cápsula intacta, sin tumor en la superficie externa.
IC	Uno o ambos ovarios, con tumor en la superficie del ovario o ruptura de la capsula o ascitis o lavado peritoneal con presencia de células malignas.
II	Extensión pélvica.
IIA	Afectación del útero y/o trompas de falopio.
IIB	Afectación de otros tejidos pélvicos.
IIC	IIA ó IIB con tumor en la superficie del ovario o ruptura de la cápsula o ascitis o lavado peritoneal con presencia de células malignas.
III	Implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios inguinales o ganglios retroperitoneales.
IIIA	Limitado predominante a la pelvis verdadera, ganglios negativos, siembra microscópica del peritoneo abdominal.
IIIB	Implantes de peritoneo abdominal menores de 2 cm, ganglios negativos.
IIIC	Implantes abdominales mayores de 2 cm y/o ganglios retroperitoneales positivos o inguinales
IV	Metástasis a distancia.
	Incluyendo metástasis hepáticas parenquimatosas, el derrame pleural debe ser positivo para considerarlo etapa 4.

sibilidades de lograr citorreducción óptima, en estos casos se proporciona quimioterapia de inducción por tres o cuatro ciclos, para posteriormente evaluar cirugía de intervalo, que tiene como objetivo primario lograr la citorreducción óptima (CO), pudiendo incluir resección visceral y/o tumorectomía ganglionar (13).

Los casos no susceptibles a tratamiento quirúrgico son:

- Pacientes con nivel de actividad igual o mayor de 2 (Karnofsky de 70% o menos).
- Ascitis a tensión (> 5 litros).
- CA 125 > 1000 u/ml.
- Fondo de saco de Douglas con datos de afectación por la neoplasia.

Quimioterapia

• Quimioterapia de inducción

Reservada para aquellas pacientes no candidatas a laparotomía citorreductora y estadificadora en forma inicial. El esquema a utilizar es el mismo que para adyuvancia, solo que se administran tres/cuatro ciclos. Posterior a esto requerirá una evaluación para cirugía citorreductora y proporcionar dos o tres ciclos más de quimioterapia (12,14).

• Quimioterapia Adyuvante

El esquema de quimioterapia adyuvante aceptado es:

- Carboplatino AUC 5-6.
- Paclitaxel 175 mg/m² administrado en una infusión de 3 horas.

La administración de la quimioterapia es cada 3 semanas por 6 ciclos ya sea posterior a cirugía o divididos en inducción (3-4 ciclos) y complementaria (2-3 ciclos). Las respuestas clínicas que se alcanzan con un régimen basado en platino y taxano en pacientes con enfermedad avanzada son de 80%. Se considera que las pacientes con cirugía estadificadora completa y sin evidencia de enfermedad residual macroscópica con EC IA y IB grados 1 y 2 no requieren quimioterapia adyuvante (10)

• Terapias Biológicas

Se han presentado resultados preliminares del uso de bevacizumab combinado con carboplatino y pa-

clitaxel en diferentes escenarios (GOG 218 y ICON 7). Aun cuando los datos en supervivencia libre de progresión son favorables, los beneficios relacionados con supervivencia aún son inmaduros. (15)

Otros esquemas de quimioterapia en terapia de primera línea

La comparación de carboplatino AUC 5-6 con paclitaxel 175 mg/m² o con docetaxel 75 mg/m² sugiere eficacia equivalente tanto en respuestas objetivas como supervivencia libre de progresión (SVLP), con un incremento discreto en la neuropatía en el grupo de pacientes tratadas con paclitaxel (16).

En un estudio reciente, las dosis densas en terapia de primera línea de paclitaxel, empleando dosis de 80 mg/m² semanal más carboplatino AUC 5-6 cada tres semanas para cáncer de ovario avanzado comparado con el esquema tradicional de paclitaxel más carboplatino cada tres semanas, ha demostrado ventaja con una mediana de SVLP de 28.2 meses vs 17 meses y una supervivencia global (SG) de 72% vs 65% (17).

No obstante la citorreducción óptima y la eficacia del tratamiento adyuvante en etapas avanzadas, entre 30 y 50% de los pacientes presentaran recaída en los primeros dos años (9,18).

Quimioterapia intraperitoneal

La quimioterapia intraperitoneal administrada en pacientes con citorreducción sin residual macroscópico ya sea primaria o de intervalo, puede ser adoptada como opción válida de tratamiento, basándonos en el estudio GOG 172 que incluye paclitaxel 135 mg/m² en 24h día 1, cisplatino 100 mg/m² IP día 2 y paclitaxel 60 mg/m² IP día 8, repetido cada tres semanas. Este esquema muestra una supervivencia libre de progresión (SVLP) de 23.8 meses con una supervivencia total (ST) de 65.6 meses cuando se emplea la vía intraperitoneal contra una SVLP de 18.3 meses y una ST de 49 meses cuando se emplea la vía intravenosa (19).

Antes de la infusión de cisplatino intraperitoneal, se requiere prehidratar con al menos 1 L de solución salina

intravenosa, asegurando una diuresis de por lo menos 100 ml/h. También es necesaria la hidratación IV posterior, debiéndose evitar la deshidratación secundaria al vómito para evitar el daño renal. Debido a la toxicidad y complicaciones que se pueden presentar con la administración peritoneal como son: mayor mielosupresión, efectos gastrointestinales y metabólicos, peritonitis, infección del catéter, perforación intestinal, obstrucción intestinal y del flujo, así como a la complejidad técnica de su administración es recomendable su administración en centros con experiencia (20)

Siempre se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones para minimizar las complicaciones: asegurar el cierre de la vagina para evitar pérdida de líquido, es preferible iniciar con quimioterapia intravenosa y luego de uno o dos ciclos continuar con la quimioterapia intraperitoneal (QTIP), se aconseja colocar un sistema con reservorio subcutáneo conectado a un catéter de silicón de una sola luz no fenestrado de calibre ancho (9.6 french), que tienen menor tendencia a obstruirse o a provocar fibrosis y obstrucción intestinal. El fármaco que se emplea se debe disolver en un litro de solución salina, un segundo litro de solución salina permite mayor difusión intraperitoneal de la quimioterapia, salvo que la mayor distensión produzca síntomas locales intolerables. Debido a que la administración intraperitoneal requiere experiencia en la instalación del catéter y manejo del catéter, y no está exento de complicaciones, se recomienda que se cuente con un protocolo clínico (21).

Enfermedad recurrente

El estudio de imagen PET-CT o laparoscopia exploradora es útil especialmente en estas pacientes cuando no se ha podido demostrar enfermedad por algún otro método de imagen y existe elevación de marcador tumoral.

En caso de enfermedad recurrente, la decisión de proporcionar tratamiento se basa no sólo en la elevación del CA 125, que puede no ser suficiente para dar tratamiento, sino en la demostración de enfermedad en un estudio de imagen (10).

Por otro lado la presencia de síntomas atribuibles a la enfermedad por sí mismo justifica el inicio de tratamiento, los síntomas tienen que ser evaluados en conjunto con la enfermedad medible y el título del CA 125 y no de manera aislada.

Cirugía de cito-reducción secundaria: Es la cirugía que se practica al documentarse enfermedad recurrente o recaída. Para ser considerada se debe tomar en cuenta el tiempo a la progresión de la enfermedad, siendo las mejores candidatas a este procedimiento aquellas pacientes que tienen periodo libre de enfermedad mayor o igual a 12 meses. El objetivo debe ser llevar a citorreducción sin evidencia de enfermedad macroscópica (22).

Peritonectomia con quimioterapia más hipertermia: Se reserva para pacientes en recaída, tomando en cuenta la carga tumoral y factibilidad de llevar a citorreducción óptima, siguiendo los criterios para HIPEC en otras neoplasias (23, 24).

Tratamiento con quimioterapia: Está indicada en las pacientes no susceptibles de rescate con cirugía, un aspecto fundamental es el periodo libre de enfermedad consiguiéndose mejores respuestas de manera proporcional al mayor tiempo transcurrido después del tratamiento inicial.

Se considera enfermedad susceptible de volver a ser tratada con el mismo esquema inicial cuando han transcurrido al menos seis meses del último ciclo de quimioterapia, identificándose a estas pacientes como portadoras de enfermedad sensible a platino.

Aquellas pacientes que recaen en un periodo menor de seis meses o que progresan durante el tratamiento se consideran pacientes con enfermedad recurrente refractaria y resistente a platino. (25)

El retratamiento con carboplatino-paclitaxel tiene un impacto favorable en la supervivencia, es posible que la terapia secuencial con los mismos fármacos pueda dar un resultado similar al inicial. El carbopla-

tino se administra como monoterapia en pacientes con un nivel de desempeño de 2 o más (10).

Otros fármacos que son activos en cáncer de ovario recurrente son: la gemcitabina y la doxorubicina liposomal combinados con carboplatino para pacientes con enfermedad recurrente sensible a platino, con diferentes perfiles de toxicidad y eficacia similar, pueden ser una elección cuando el uso de paclitaxel es una limitante por la presencia de neurotoxicidad (26).

También el topotecan ha sido combinado con carboplatino en estudios fase II en población recurrente tanto sensible y resistente, demostrando ser un fármaco activo (27).

Para pacientes que no responden al retratamiento con carboplatino o paclitaxel o que desarrollan resistencia a estos fármacos, se puede emplear manejo con monoterapia basada en fármacos del tipo del topotecan, etopósido oral, gemcitabina, doxorubicina liposomal y vinorelbina con respuestas esperadas menores (20 a 30%) mismas que son de corta duración (10).

La respuesta a terapia hormonal con agentes progestacionales y antiestrógenos ha sido del 10 al 15% (28).

El uso de radioterapia en CEO es debatible y puede considerarse en pacientes no candidatas a cirugía con enfermedad en la cúpula vaginal que presentan sangrado.

Seguimiento

Pacientes con respuesta completa (10):

- Seguimiento cada 2-4 meses por 2 años, posteriormente cada 3-6 meses por 3 años y anualmente después del 5to año de seguimiento.

En cada visita se recomienda realizar:

- Interrogatorio dirigido en búsqueda de síntomas de recaída. Exploración física completa y exploración pélvica incluyendo exploración recto-vaginal.
- CA125 sérico es el biomarcador más utilizado durante la vigilancia de pacientes con COE y el nivel sérico de CA125 es independiente de la etapa al diagnóstico para todas las pacientes.

- Otros marcadores tumorales que se hayan elevado al diagnóstico (antígeno carcinoembrionario y/o CA 19-9 en estirpes mucinosas).

Solo ante la sospecha de recaída y de acuerdo a los síntomas, se recomienda realizar:

- Estudios de laboratorio (Biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático, química sanguínea).
- Telerradiografía de tórax.
- Tomografía computada (TC) de tórax– abdomen – pelvis, resonancia magnética (RNM) o tomografía por emisión de positrones (PET) con tomografía computada (PET-CT).
- Consejo genético en caso de no contar con él.

Referencias

1. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005; 20:207-225 ▪
2. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. 2003. Compendio de cáncer. México, D.F. ▪
3. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian cancer diagnosis. *Cancer.* 2000; 89(10):2068-2075 ▪
4. Cannistra SA. 2004. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 351:2519-2529 ▪
5. Martínez-Saíd H, Rincón DG, Montes de Oca MM, Ruiz GC, Ponce JL, López-Graniel CM. Predictive factors for irresectability in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2004; 14(3):423-430 ▪
6. Spencer JA. A multidisciplinary approach to ovarian cancer at diagnosis. *Br J Radiol.* 2005; 78: S94-S102 ▪
7. Gemer O, Gdalevich M, Ravid M, Piura B, Rabinovich A, Gasper T, Khashper A, Voldarsky M, Linov L, Ben Shachar I, Anteby EY, Lavie O. A multicenter validation of computerized tomography models as predictors of non-optimal primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35(10): 1109-1112 ▪
8. Earle CC, Schrag D, Neville BA, Yabroff KR, Topor M, Fahey A, Trimble EL, Bodurka DC, Bristow RE, Carney M, Warren JL. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(3): 172-180 ▪

- 9.** Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(3):183-203 ▪
- 10.** Morgan RJ, Alvarez RD, Armstrong DK, Boston B, Burger RA, Chen LM, Copeland L, Crispens MA, Gaffney DK, Gershenson D, Gray H, Greer BE, Grigsby PW, Havrilesky LJ, Johnston C, Lancaster JM, Lele S, Markman M, Matulonis U, O'Malley D, Penson RT, Remmenga D, Schilder RJ, Schink J, Teng N. Ovarian cancer. Clinical practice guidelines in oncology v.2.2010, National Comprehensive Cancer Network (2010), pp. 766–794 ▪
- 11.** FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(1):3-4 ▪
- 12.** Bristow RE, Chi DSI. Platinum-based neoadjuvant Chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis: *Gynecol Oncol* 2006;103: 1070-1076 ▪
- 13.** Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, Chi DSI. 2007. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: A systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol* 104: 480-490 ▪
- 14.** Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg ME, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GC, Pecorelli S, Reed NS; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363(10): 943-953 ▪
- 15.** Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Walker JL, Homesley HD, Fowler J, Monk BJ, Greer BE, Boente M, Liang SX. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2010, 28 (18 suppl): LBA1 ▪
- 16.** Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, Parkin D, Paul J, Hay A, Kaye SB; Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(22):1682-91 ▪
- 17.** Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, Tsuda H, Sugiyama T, Kodama S, Kimura E, Ochiai K, Noda K; Japanese Gynecologic Oncology Group. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9698):1331-1338 ▪
- 18.** Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: an overview. *Am Fam Physician.* 2009;80(6):609-616 ▪
- 19.** Marth C, Walker JL, Barakat RR, Casado A, Gadducci A, Miller B, Odicino F, Pujade-Lauraine E, Sehouli J, Tropé C, Wenzel L, Zeimet AG. Results of the 2006 Innsbruck International Consensus Conference on intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Cancer.* 2007;109(4):645-649 ▪
- 20.** Zeimet AG, Reimer D, Radl AC, Reinhaller A, Schauer C, Petru E, Concin N, Braun S, Marth C. Pros and cons of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2009;29(7):2803-2808 ▪
- 21.** Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA; Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Eng J Med.* 2006; 354 (1): 34-43 ▪
- 22.** Cantú de León D. Cirugía Citorreductora Secundaria. *Cancerología;* 2007; 2(Supl. 1): s43-s46 ▪
- 23.** Fagotti A, Costantini B, Vizzielli G, Perelli F, Ercoli A, Gallotta V, Scambia G, Fanfani F. HIPEC in recurrent ovarian cancer patients: Morbidity-related treatment and long-term analysis of clinical outcome. *Gynecol Oncol.* 2011;122(2):221-225 ▪
- 24.** Cotte E, Passot G, Gilly FN, Glehen O. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. *World J Gastrointest Oncol.* 2010;2(1):31-35 ▪
- 25.** Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, Oza A, Hirte HW, Bryson P. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol.* 2007;14(5):195-208 ▪
- 26.** Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebiski V, Heywood M, Vasey PA, Volgger B,

Vergote I, Pignata S, Ferrero A, Sehouli J, Lortholary A, Kristensen G, Jackisch C, Joly F, Brown C, Le Fur N, du Bois A. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 2010;28(20): 3323-3329▪

27. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W; Doxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival ad-

vantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;95(1):1-8▪

28. Papadimitriou CA, Markaki S, Siapkarakas J, Vlachos G, Efstathiou E, Grimani I, Hamilos G, Zorzou M, Dimopoulos MA. Hormonal therapy with letrozole for relapsed epithelial ovarian cancer. Long-term results of a phase II study. *Oncology.* 2004;66(2):112-117▪