

Quimioterapia neoadyuvante en cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados

Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Epithelial Ovarian Cancer

Juan Avendaño¹, Giancarlo Buitrago², Pedro Ramos³, Óscar Suescún¹

1 Grupo de Ginecología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

2 Grupo de Investigaciones Clínicas. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

3 Grupo de Oncología Clínica. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

Resumen

Objetivo: Describir la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología (INC) en el manejo de la quimioterapia neoadyuvante como tratamiento primario para el cáncer epitelial de ovario en pacientes que se encuentran en estadios IIIc y IV. **Métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo (tipo serie de casos) de las pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario en estadios IIIc y IV, atendidas en el INC entre el 1º de enero del 2003 y el 31 de diciembre del 2006 y que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante como tratamiento primario. Se describen características demográficas y desenlaces clínicos. **Resultados:** Se encontraron 17 pacientes que cumplieron los criterios mencionados. Al finalizar la quimioterapia neoadyuvante, 5 pacientes (29,4%) alcanzaron una respuesta clínica completa o parcial; 4 (23,8%) presentaron una enfermedad estable y 8 (47,6%) mostraron una enfermedad en progresión. Se realizó cirugía de intervalo en pacientes con respuesta objetiva. Se logró la citorreducción óptima en 5 pacientes (100%); se documentó la primera recaída a los 18 meses de seguimiento; 2 (40%) sobrevivían sin enfermedad en diciembre del 2007; 8 (49%) reportaron algún grado de toxicidad asociada a la quimioterapia, pero ninguna fue severa. No hubo mortalidad asociada a la quimioterapia, no se presentaron complicaciones posquirúrgicas y nadie requirió manejo de soporte avanzado. **Conclusiones:** La quimioterapia neoadyuvante, seguida de una cirugía de intervalo óptima en pacientes seleccionadas, puede ser una alternativa de tratamiento para cáncer epitelial de ovario avanzado en mujeres con irreseccabilidad o críticamente enfermas. Se necesitan estudios con mejores diseños para confirmar estos hallazgos.

Palabras clave: neoplasias ováricas, terapia neoadyuvante, estudios observacionales.

Abstract

Objective: To describe the experience at the National Cancer Institute (NCI) on the use of neoadjuvant chemotherapy as primary treatment for epithelial ovarian cancer among patients in stages IIIc and IV. **Methods:** We conducted a descriptive retrospective study (case series type) of patients diagnosed with epithelial ovarian cancer in stages IIIc and IV, treated at the NCI from January 1, 2003 to December 31, 2006, who underwent neoadjuvant chemotherapy as primary treatment. Demographic characteristics and clinical outcomes are described.

Correspondencia

Juan Diego Avendaño. Grupo de Ginecología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología. Av. 1ª N° 9-85. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (571) 334 1111.

Correo electrónico: jdaga@hotmail.com

Fecha de recepción: 30 de diciembre del 2008. Fecha de aprobación: 1º de diciembre del 2009.

Results: Seventeen patients who fulfilled the abovementioned criteria were selected. Once neoadjuvant chemotherapy ended, 5 patients (29.4%) achieved complete or partial clinical response; 4 (23.8%) remained in stable condition, and 8 (47.6%) showed signs of progressive illness. Interval debulking surgery was performed on objective response patients. Maximum cytoreduction was achieved in 5 patients (100%); first relapse was reported at month 18 of follow-up; 2 disease-free survivors were identified in December, 2007; 8 (49%) reported some degree of non-severe chemotherapy-related toxicity. No mortality was related to chemotherapy, no postsurgical complications were observed and no patient required advanced support management. **Conclusions:** Neoadjuvant chemotherapy, followed by optimal interval debulking surgery among selected patients, can be an alternative treatment for advanced epithelial ovarian cancer among women with irresectability or the critically ill. Further studies with improved design are required to confirm these findings.

Key words: Ovarian neoplasms, neoadjuvant therapy, observational studies.

Introducción

El diagnóstico y el manejo del cáncer de ovario avanzado se cuentan entre los más grandes retos en oncología ginecológica: aproximadamente la mitad de las pacientes con cáncer de ovario mueren por la enfermedad, y eso la hace la más letal de las neoplasias malignas ginecológicas. A pesar del avance de los medios diagnósticos, el 65% de los casos continúan siendo diagnosticados en estadios III y IV, cuando tienen compromiso del abdomen superior o se extienden fuera de éste.

El tratamiento convencional para estas pacientes es la cirugía, con la intención de remover la mayor cantidad posible de tumor, y el tratamiento adyuvante con quimioterapia basada en platinos, con el cual se intenta prolongar el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global. Pese al manejo agresivo, las pacientes en los estadios III y IV tienen una supervivencia de 10 a 20% a cinco años, y sólo en el 60% de los casos se logra realizar una citorreducción óptima (enfermedad residual < 2 cm) (1-3).

La quimioterapia neoadyuvante ha sido propuesta como una estrategia terapéutica relativamente nueva para el tratamiento de tumores sólidos, cuando la paciente presenta una alta probabilidad de tener un resultado subóptimo, o las condiciones clínicas no permiten una citorreducción primaria agresiva. La quimioterapia neoadyuvante es reconocida como modalidad terapéutica en varias enfermedades malignas avanzadas; en el caso de cáncer epitelial de ovario la

quimioterapia basada en platinos tiene una buena respuesta, y en algunos estudios se producen ventajas estadísticamente significativas en cuanto al aumento en la sobrevida, comparado con esquemas sin platino (4,5).

Los dos tratamientos disponibles para el manejo de pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado son la citorreducción primaria y la quimioterapia inicial, con los que se busca mejorar las condiciones para una cirugía de intervalo óptima.

La quimioterapia adyuvante es aquella que se administra a pacientes con alto riesgo de recurrencia o con enfermedad residual luego de una citorreducción quirúrgica primaria. La quimioterapia neoadyuvante es la que se utiliza como primera opción de tratamiento sistémico, previo a la cirugía; para el propósito de este trabajo la quimioterapia neoadyuvante fue definida como la administración de quimioterapia, con previa verificación histológica de cáncer epitelial de ovario por biopsia y sin ningún intento de cirugía citorrreductora. Después de haber recibido tres ciclos de quimioterapia sistémica una citorreducción es propuesta por laparotomía de intervalo si la paciente ha tenido alguna respuesta (3,6,7).

El objetivo del presente estudio es describir la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología sobre la aplicación de quimioterapia neoadyuvante para el manejo de pacientes con cáncer epitelial de ovario en estado avanzado.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo, tipo serie de casos, de las pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario estadios III y IV, atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia entre el 1° de enero del 2003 y el 31 de diciembre del 2006, y que recibieron quimioterapia neoadyuvante como tratamiento primario de su enfermedad. El seguimiento se realizó hasta diciembre del 2007.

Se hizo una búsqueda en los registros del Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo de observación. Durante dicho periodo se valoró y diagnosticó a 588 pacientes con cáncer de ovario. Se revisaron todas las historias clínicas de estas pacientes para determinar cuáles cumplían con los criterios de inclusión (cáncer de ovario en estadio avanzado y manejo con quimioterapia neoadyuvante). La respuesta a la quimioterapia se valoró aplicando criterios RECIST (8).

Se diseñó una ficha de recolección de información, que fue diligenciada con la historia clínica de cada paciente. Esta información se ingresó en una base de datos en Microsoft® Office Access 2003. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y de Investigaciones Institucionales. Se realizó un análisis descriptivo de las características demográficas de las pacientes y de los desenlaces clínicos. El análisis descriptivo fue realizado en Stata 9.0.

Resultados

Características epidemiológicas

De las 588 historias clínicas revisadas de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario, 17 cumplieron los criterios de inclusión de la serie. La edad de las pacientes con cáncer epitelial de ovario que recibieron quimioterapia neoadyuvante presentó una distribución normal y tuvo un rango entre los 25 y los 78 años, con una media de 54 años. El 70% de las pacientes provenían del área urbana, y la mayoría (58%) pertenecían al régimen vinculado; cinco más (36%), al régimen subsidiado; y una (6%), al contributivo.

La historia clínica fue revisada completamente para 10 pacientes (59%), en el archivo general del Instituto Nacional de Cancerología. Las historias faltantes (41%) fueron revisadas parcialmente, debido a que estas pacientes fueron enviadas a otras instituciones para terminar o continuar el tratamiento (causa del sistema de aseguramiento).

Características clínicas

En el momento del diagnóstico 11 pacientes (64%) presentaron un ECOG de 2; 5 pacientes (29,4%), ECOG de 1; y una paciente (6,4%), ECOG normal. Se encontró a 12 pacientes (70,6%) en estadio IV, y a 5 (29,4%), en estadio III C. En la Tabla 1 se presentan las características clínicas de las pacientes.

En cinco pacientes (29,4%) se hallaron imágenes radiográficas torácicas compatibles con enfermedad metastásica y el TAC abdominopélvico mostró compromiso hepático en siete (41,1%); en dos (11,8%), compromiso esplénico; y en ocho (47,1%), compromiso mesentérico. El valor promedio de la albúmina fue de 1,58 g/dL; el del hematocrito, de 33,6%; el de la hemoglobina, de 10,9 g/dL; y el de leucocitos, de 10.700. La presencia de ascitis se documentó en la totalidad de las pacientes.

El diagnóstico histológico se realizó por biopsia o con citologías de líquido ascítico o pleural. El valor promedio del CA 125 en el momento del diagnóstico fue de 1.865. Aunque su cuantificación fue muy irregular (no se realizó en todas las pacientes para todos los ciclos), según se observó, en las pacientes que fueron llevadas a cirugía de intervalo se logró la negativización del marcador a los tres ciclos de quimioterapia neoadyuvante, lo cual sirvió como guía en el seguimiento de las pacientes, y se documentó como hallazgo su elevación en el diagnóstico de recaída. Se encontró respuesta completa en tres pacientes (17,7%); respuesta parcial, en cuatro (23,5%); enfermedad estable, en dos (11,8%); y enfermedad en progresión, en ocho (47%).

Una sola paciente (5,9%) presentó asociada trombosis venosa profunda; no se presentaron complicaciones médicas ni quirúrgicas, y no existió necesidad de transfusión documentada.

Tabla 1. Características demográficas y resultados clínicos de las pacientes

Id	Edad	Procedencia	Régimen de seguridad social	ECOG⁺	FIGO	RespRecist[*]	Histología
1	48	Rural	Vinculado	2	IV	Parcial	Seroso G3
2	57	Rural	Subsidiado	2	IV	Progresión	No se hizo
3	59	Urbano	Vinculado	2	IIIC	Progresión	Seroso G3
4	61	Rural	Vinculado	2	IV	Completa	Endometrio G3
5	44	Urbano	Vinculado	2	IIIC	Completa	Seroso G2
6	69	Urbano	Vinculado	2	IV	Progresión	No se hizo
7	48	Urbano	Subsidiado	2	IV	Parcial	No se hizo
8	45	Urbano	Vinculado	2	IV	Progresión	No se hizo
9	25	Urbano	Subsidiado	1	IV	Progresión	No se hizo
10	54	Urbano	Subsidiado	2	IV	Parcial	No se hizo
11	46	Urbano	Vinculado	2	IIIC	Progresión	No se hizo
12	60	Rural	Vinculado	1	IV	Estable	Seroso G3
13	73	Urbano	Contributivo	2	IIIC	Progresión	Endometrio G3
14	42	Urbano	Vinculado	1	IIIC	Completa	Endometrio G3
15	66	Rural	Subsidiado	1	IV	Progresión	No se hizo
16	50	Urbano	Vinculado	0	IV	Parcial	Seroso G3
17	78	Urbano	Subsidiado	1	IV	Estable	No se hizo

* Respuesta al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.

+ Índice ECOG: 0: Normal. 1: Tareas de tipo sedentario. 2. Cuida de sí mismo sin otro tipo de trabajo. 3. Acostado o sentado más del 50%. 4. Incapacidad total.

El tipo histológico se pudo documentar en ocho pacientes; en cinco (29,4%), seroso papilar; y en tres (17,7%), endometriode. El grado de diferenciación en siete pacientes (87,5%) fue mal diferenciado, y en una sola (12,5%) fue moderadamente diferenciado.

De las pacientes que suspendieron la quimioterapia, dos (16,7%) recibieron un ciclo y abandonaron por problemas administrativos; en 10 pacientes (83,3%) se documentó suspensión: cinco por progresión, y cinco (50%), por abandono; de estas pacientes, una (10%) en el primer ciclo; cuatro (40%), en el segundo; y cinco (50%), en el tercer ciclo.

En ocho pacientes se documentó toxicidad asociada a la administración de quimioterapia; tres de ellas (38%), hematológica; dos (28%), gastrointestinal; y tres (38%), otro tipo de toxicidad. La toxicidad en siete pacientes (86%) se presentó durante el primer ciclo.

De acuerdo con los desenlaces clínicos, se identificaron tres grupos de pacientes:

1. El grupo que tuvo respuesta parcial o completa, y en el que se realizó cirugía de intervalo (cinco pacientes, 29,4%).

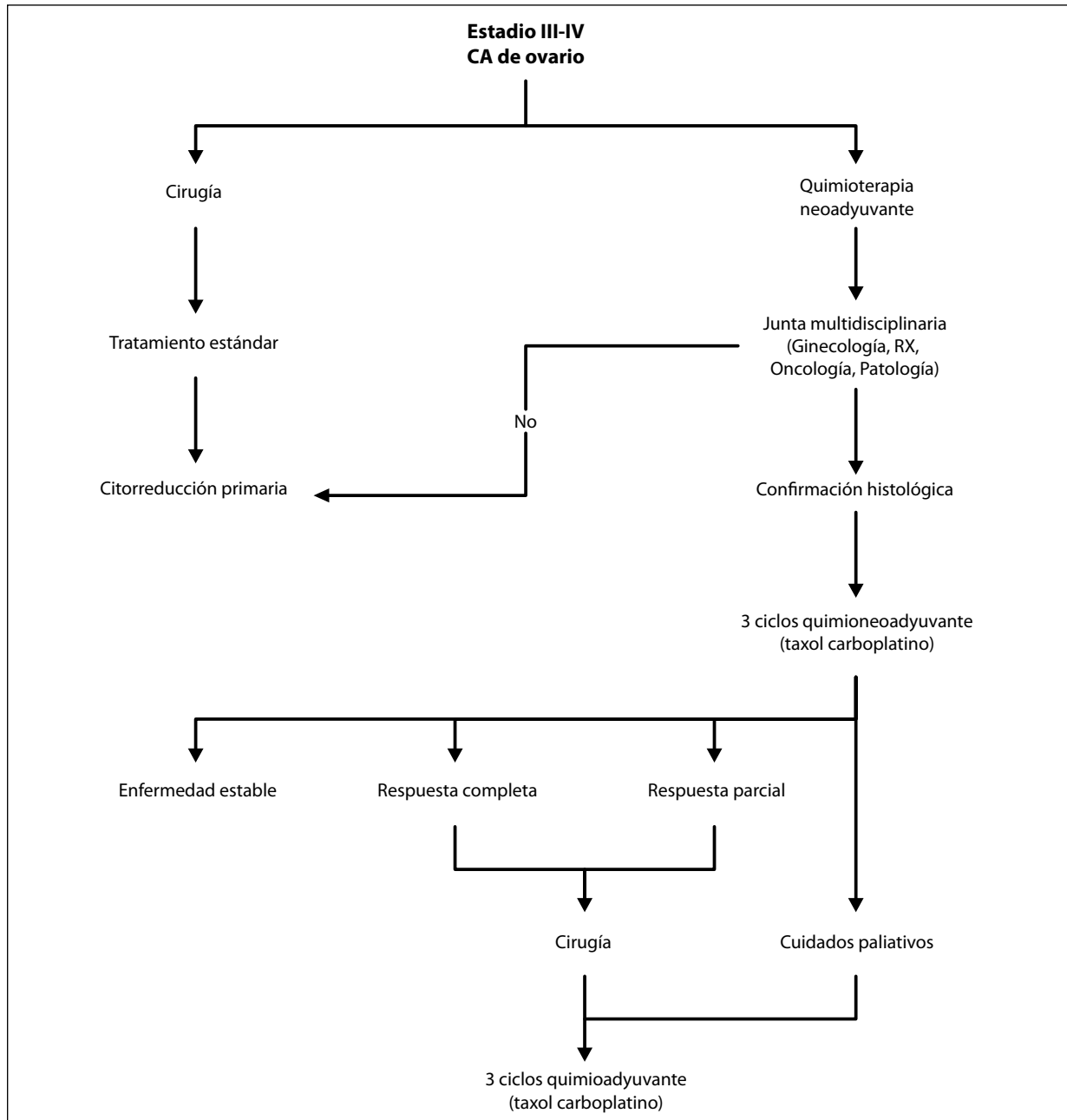
2. Las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante, y que tuvieron progresión o estabilidad de la enfermedad (siete pacientes, 44%).
3. Las pacientes que abandonaron (cinco pacientes, 29,4%).

En cuanto a la respuesta a la quimioterapia, dos pacientes (11,8%) presentaron enfermedad estable; ocho pacientes (47,6%), enfermedad en progresión; tres (38%), respuesta completa; y cuatro (23,5%), respuesta parcial; de estas últimas, dos abandonaron por problemas administrativos. Otras dos pacientes con enfermedad en progresión recibieron esquemas de quimioterapia de segunda línea.

A cinco pacientes se les realizó cirugía de intervalo, y en estas pacientes la estancia hospitalaria promedio fue tres días, sin ingreso a unidad de cuidado intensivo. En todas las pacientes con cirugía de intervalo se logró citorreducción óptima, y en todas las pacientes se documentó respuesta completa al tratamiento.

Durante el seguimiento realizado a estas pacientes se documentó recaída clínica en tres pacientes, y de estas, dos con recaída serológica. Durante el

Figura 1. Flujograma de manejo del cáncer epitelial de ovario avanzado en el Instituto Nacional de Cancerología



seguimiento, 10 pacientes presentaron muerte asociada a la enfermedad, 4 se perdieron del seguimiento y 3 permanecían vivas, sin evidencia de recaída, hasta el 31 de diciembre del 2007. Esto puede explicarse porque dos de estas pacientes terminaron el tratamiento a finales del 2006 y el seguimiento se realizó hasta diciembre del 2007. El tiempo libre de recaída mínimo fue de 18 meses en una paciente.

Discusión

Los tratamientos quimioterapéuticos actuales para el cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados consiguen respuestas de entre el 60% y el 80%; la respuesta completa está dada por el examen clínico negativo, la normalización del CA 125 y la ausencia de imágenes patológicas. La quimioterapia neoadyuvante se ha propuesto como un modelo terapéutico

para el tratamiento de tumores epiteliales de ovario cuando se prevé que la enfermedad no va a ser erradicada en la cirugía primaria (4-6).

Respecto a lo anterior se expone una amplia variedad de argumentos: por ejemplo, que la administración de quimioterapia neoadyuvante ha mostrado evidencias de disminuir el sangrado operatorio y el tiempo de estancia hospitalaria (1,9,10). Al realizarse la cirugía de intervalo, se ha observado una reducción en el número de resecciones intestinales y peritoneales (9). La respuesta parcial se detectó en el 73,4%, y la completa, en el 2,2%, dentro de una serie de 45 pacientes (11).

En otro estudio se informó que la citorreducción óptima se consiguió en el 77,8% de aquellas pacientes tratadas con paclitaxel y carboplatino neoadyuvante durante 3 ciclos (12). Respecto a la evidencia reciente, se dispone de 26 estudios publicados en inglés, con un total de 1.336 pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante; los estudios encontrados con mayor frecuencia son análisis retrospectivos (12 estudios), 8 estudios retrospectivos de casos y controles, 4 estudios en fase I, y 2, en fase II. Toda esta información, con nivel de evidencia 3 (3,13).

La enfermedad maligna diseminada peritoneal ha sido objeto de importantes estudios relacionados con el comportamiento biológico de estos tumores y la respuesta clínica frente a diversas modalidades terapéuticas. Sugarbaker ha liderado los trabajos más innovadores en el campo de la investigación básica de la carcinomatosis peritoneal, así como su posterior aplicación a la práctica asistencial (9,11,14,15).

La utilización de una cirugía citorreductora radical dirigida a eliminar toda la enfermedad abdomino-peritoneal visible macroscópicamente, y la erradicación del tumor microscópico residual poscirugía mediante un tratamiento quimioterápico regional —potenciado por el efecto de la hipertermia—, es la base de un complejo abordaje multidisciplinario, que ha demostrado beneficios importantes de supervivencia cuando ha sido aplicado en grupos seleccionados de pacientes. Actualmente este abordaje combinado terapéutico está siendo utilizado en numerosos centros oncológicos como la única opción terapéutica “potencialmente curable” de estas enfermedades (1,4,11,16,17).

En el manejo terapéutico de las carcinomatosis peritoneales existen 3 principios fundamentales:

1. El clínico debe seleccionar a las pacientes que han aislado la enfermedad distribuida sobre las superficies de estructuras abdominales y pélvicas. Las pacientes tratadas de implantes peritoneales que tienen la enfermedad persistente en otros sitios sacarán poco o ningún provecho del tratamiento quirúrgico radical.
2. En el tratamiento de esta enfermedad debe conseguirse reducción de masa tumoral al máximo posible, según procedimientos de peritonectomía y resecciones de órganos afectados.
3. La quimioterapia intraperitoneal y la sistémica son utilizadas para erradicar la enfermedad de la superficie peritoneal, así como para controlar el tumor primario o recurrente (9,16,18,19).

La evidencia disponible en cirugía ultraradical en cáncer de ovario avanzado es contradictoria en cuanto al impacto final en sobrevida y periodo libre de enfermedad, y se necesitará mayor evidencia sobre el tema, con diseños epidemiológicos más sólidos.

La cirugía de intervalo consecutiva a una citorreducción subóptima no parece tener impacto apreciable en la sobrevida; consecuentemente, para este subgrupo de pacientes son necesarias estrategias de tratamiento alternativas, y el esfuerzo citorreductor primario máximo permanece como el estándar de manejo en pacientes con cáncer de ovario avanzado, con base en la relación del mínimo residuo y su relación con el aumento en la sobrevida y con representar una opción viable para el limitado grupo de pacientes que no son tributarias de citorreducción primaria óptima (1,5,9,10,17,20).

A pesar de la muestra pequeña, en nuestro estudio se vio una tendencia hacia mejores resultados en pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante con posterior cirugía de intervalo: dos de las cinco pacientes descritas tuvieron respuesta completa y permanecieron libres de enfermedad durante el seguimiento.

En este estudio se evidenciaron, igualmente, problemas del aseguramiento de las pacientes para

diagnóstico, tratamiento y seguimiento óptimo y adecuado. Más de la mitad de las pacientes abandonaron por problemas administrativos, y sólo se pudo realizar un seguimiento óptimo en el 39% de las pacientes. Eso limitó la obtención de una muestra más amplia (2,7,12,13,21,22).

En el presente estudio se encontró una estancia hospitalaria corta, sin requerimiento de unidad de cuidado intensivo, y ninguna de las pacientes sometidas a cirugía de intervalo recibió terapia transfusional.

Según lo observado en nuestro trabajo, habría una mejoría en los resultados finales en cuanto a supervivencia y periodo libre de enfermedad en las pacientes estudiadas respecto a las pacientes con similares características clínicas y que recibieron citorreducción primaria. En el presente estudio la cantidad de pacientes revisadas es muy pequeña, pero los resultados obtenidos en dichas pacientes son esperanzadores en cuanto al beneficio real de mejoría de las condiciones clínicas y del resultado final.

Un metaanálisis publicado recientemente analizó 22 cohortes, que suman 835 pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante o cirugía citoreductora primaria. Tal estudio determinó que la cirugía de intervalo logró un residual tumoral menor a 2 cm en el 68,2% de los casos; menor a 1,5 cm, en 4,5%; y menor a 1 cm, en el 27,3%.

En dicho análisis se observó un aumento en la supervivencia de 1,9 meses por cada 10% en la proporción de pacientes sometidos a citorreducción de intervalo (IC95% 0,23-3,5 meses, $p=0,027$). Tal como se esperaba, aquellas mujeres en quienes no se logró la citorreducción de intervalo tuvieron menor supervivencia en comparación con las operadas sin residual tumoral (12,5 *vs.* 31 meses); también se detectó que la expectativa de supervivencia se reduce, en promedio, de 4,1 meses por cada ciclo de quimioterapia (IC95% 8,1) a -0,1 meses; $p=0,046$ (13).

Los tratamientos quimioterapéuticos actuales para el cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados consiguen respuestas de entre el 60% y el 80%. La respuesta completa está dada por el examen clínico negativo, la normalización del CA 125 y ausencia de imágenes patológicas.

El impacto en el aumento de la supervivencia en pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante, con posterior cirugía de intervalo, aún no ha sido aclarado. Estudios clínicos prospectivos aleatorizados puestos en marcha por el GOG y el EORTC, con resultados próximos a publicarse, aclararán este panorama.

La quimioterapia neoadyuvante podría ser una alternativa, de acuerdo con lo encontrado en el presente estudio, para el tratamiento inicial del cáncer epitelial de ovario avanzado. A pesar de la débil metodología y de las pocas inferencias posibles a partir de ella, según lo encontrado, esta terapia tendría efecto en la estancia hospitalaria, la necesidad de unidad de cuidado intensivo, la necesidad de transfusiones y el riesgo de complicaciones intraoperatorias.

Es clara la necesidad de estudios que aporten un mayor nivel de evidencia. Esperamos que el estudio que el EORTC conduce actualmente (prospectivo aleatorizado —EORTC 55971— comparando la quimioterapia neoadyuvante con la citorreducción primaria) nos proporcione mejor información.

Referencias

1. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2006;103(3):1070-6.
2. Dowdy SC, Mullany SA, Brandt KR, Huppert BJ, Cliby WA. The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. *Cancer.* 2004;101(2):346-52.
3. Hegazy MA, Hegazi RA, Elshafei MA, Setit AE, Elshamy MR, Eltatoongy M, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in advanced ovarian carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2005;3:57.
4. Mazzeo F, Berliere M, Kerger J, Squifflet J, Duck L, D'Hondt V, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy in patients with primarily unresectable, advanced-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;90(1):163-9.
5. Morrison J, Swanton A, Collins S, Kehoe S. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD005343.

6. Lee SJ, Kim BG, Lee JW, Park CS, Lee JH, Bae DS. Preliminary results of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin in patients with advanced epithelial ovarian cancer who are inadequate for optimum primary surgery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2006; 32(1):99-106.
7. Martinez-Said H, Rincon DG, Montes de Oca MM, Ruiz GC, Ponce JL, Lopez-Graniel CM. Predictive factors for irresectability in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2004;14(3):423-30.
8. Nelson BE, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol.* 1993;11(1):166-72.
9. Cliby W, Dowdy S, Feitoza SS, Gostout BS, Podratz KC. Diaphragm resection for ovarian cancer: technique and short-term complications. *Gynecol Oncol.* 2004;94(3):655-60.
10. Schwartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, Kohorn EI, Thiel RP. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival. *Gynecol Oncol.* 1999;72(1):93-9.
11. 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(5):1248-59.
12. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin WC, Pisani AL, Peticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2003;90(2):390-6.
13. Earle CC, Schrag D, Neville BA, Yabroff KR, Topor M, Fahey A, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(3):172-80.
14. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2006;107(1):77-85.
15. Ansquer Y, Leblanc E, Clough K, Morice P, Dauplat J, Mathevet P, et al. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable ovarian carcinoma: a French multicenter study. *Cancer.* 2001;91(12):2329-34.
16. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Poyner EA, Aghajanian C, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;103(3):1083-90.
17. Schwartz PE, Chambers JT, Makuch R. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1994;53(1):33-7.
18. Magtibay PM, Adams PB, Silverman MB, Cha SS, Podratz KC. Splenectomy as part of cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;102(2):369-74.
19. Mancini N, Bellati F, Muzii L, Calcagno M, Alon SA, Pernice M, et al. Splenectomy during secondary cytoreduction for ovarian cancer disease recurrence: surgical and survival data. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(12):1717-23.
20. Morice P, Dubernard G, Rey A, Atallah D, Pautier P, Pomel C, et al. Results of interval debulking surgery compared with primary debulking surgery in advanced stage ovarian cancer. *J Am Coll Surg.* 2003;197(6):955-63.
21. Aletti GD, Gostout BS, Podratz KC, Cliby WA. Ovarian cancer surgical resectability: relative impact of disease, patient status, and surgeon. *Gynecol Oncol.* 2006;100(1):33-7.
22. Inciura A, Simavicius A, Juozaityte E, Kurtinaitis J, Nadi-sauskiene R, Svedas E, et al. Comparison of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in the management of advanced ovarian cancer: a retrospective study of 574 patients. *BMC Cancer.* 2006;6:153.