

LA CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE NEL CARCINOMA EPITELIALE DELL'OVAIO STADIO III E IV

Vera Loizzi, Gennaro Cormio, Nicola Fattizzi, Paola Magazzino, Mario Vicino,
Luigi Selvaggi

Dipartimento di Scienze Chirurgiche Generali e Specialistiche Sezione di Ginecologia e Ostetricia "A"
Universita' di Bari - Piazza Giulio Cesare, 11 - 70124 Bari, Italy

Indirizzo per corrispondenza: Dott.ssa Vera Loizzi,
Viale Kennedy 80 - 70124 Bari
tel: +39 349 7923765; fax: +39 080 5592007; e-mail: vloizzi@tiscali.it

ABSTRACT

The aim of this study was to compare the outcome of patients with advanced ovarian carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy with those treated conventionally with primary debulking surgery. From 1994 to 2003, all consecutive cases of advanced stage epithelial ovarian carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy at the University of Bari were identified. A well-balanced group of women who underwent primary debulking surgery followed by platinum-based chemotherapy was selected as controls. Kaplan-Meier and Cox proportional hazards analyses were used to determine the predictors for survival. Thirty women with advanced stage epithelial ovarian carcinoma were treated with neoadjuvant chemotherapy and were compared to 30 patients who underwent primary debulking surgery. Patients in the neoadjuvant chemotherapy were significantly older and had a poorer performance status compared to the controls. However, no statistical difference was observed in overall disease-specific survival ($p=0.66$) and disease-free survival ($p=0.25$) between the two groups. In conclusion, this treatment modality does not compromise survival. Prospective randomised trials comparing neoadjuvant chemotherapy to conventional treatment to determine the quality of life and cost/benefit outcomes are now appropriate for women presenting advanced epithelial ovarian cancer.

Key words: *ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy.*

RIASSUNTO

Lo scopo di questo studio è di paragonare gli esiti delle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio in stadio III-IV, trattate con chemioterapia neoadiuvante, con quelli di pazienti trattate convenzionalmente con chirurgia citoriduttiva. Dal 1994 al 2003 sono stati identificati presso il Dipartimento di Scienze Chirurgiche Generali e Specialistiche, Sezione di Ginecologia e Ostetricia "A", dell'Università di Bari, tutti i casi di carcinoma epiteliale dell'ovaio trattati con chemioterapia neoadiuvante. È stato selezionato un gruppo controllo ben bilanciato composto da donne sottoposte a chirurgia primaria citoriduttiva e a chemioterapia adiuvante. Trenta donne con carcinoma epiteliale dell'ovaio in stadio III-IV sono state trattate con chemioterapia neoadiuvante e paragonate ad un uguale numero di pazienti sottoposte a chirurgia citoriduttiva. Le donne trattate con chemioterapia neoadiuvante erano di età più avanzata e con performance status più scadente rispetto ai controlli. Tuttavia, non è stata osservata nessuna differenza statistica tra i due gruppi in termini di sopravvivenza generale ($p = 0.66$) e tempo libero da malattia ($p = 0.25$). Pertanto, dai dati del nostro studio si evince che la chemioterapia neoadiuvante non influisce sulla sopravvivenza. Sono, però, necessari studi prospettici randomizzati sulla terapia neoadiuvante che analizzino la qualità di vita e il rapporto costo/beneficio del trattamento in pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato.

Parole chiave: *carcinoma ovarico, chemioterapia neoadiuvante*

INTRODUZIONE

Il carcinoma epiteliale dell'ovaio, uno dei tumori ginecologici più letali, causa approssimativamente 14.500 morti ogni anno. Con un'incidenza annuale di 26.600 casi in America, il rischio di carcinoma epiteliale ovarico nell'arco della vita è di 1 su 70 casi e quello di morte di 1 su 100 (1). La chirurgia primaria citoriduttiva, seguita da chemioterapia adiuvante a base di platino, rappresenta il trattamento standard per le pazienti con carcinoma ovarico. Nonostante l'80% delle donne risponda a tale strategia terapeutica, molte presenteranno una recidiva o moriranno per complicanze associate a progressione

della malattia (1, 3). Numerosi studi hanno dimostrato che quanto più è efficace la procedura chirurgica citoriduttiva nella rimozione delle masse tumorali, tanto migliore risulta la prognosi (4, 5).

Un'alternativa al trattamento classico potrebbe essere la chemioterapia neoadiuvante, soprattutto quando le pazienti non siano indirizzabili al trattamento chirurgico poiché affette da malattie cardiache, obesità, compromissione polmonare, o quando l'estensione della malattia nella cavità addominale superiore o nel torace non consenta un'ottimale riduzione della massa con la chirurgia.

La chemioterapia neoadiuvante nel carcinoma ovarico è stata descritta, finora, in studi retrospettivi che non hanno evidenziato alcun van-

taggio rispetto al trattamento convenzionale (6, 7).

In questo studio riportiamo la nostra esperienza con la chemioterapia neoadiuvante nelle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio in stadio III e IV, paragonate con un gruppo controllo di pazienti sottoposte a chirurgia citoriduttiva, seguita da chemioterapia adiuvante.

MATERIALI E METODI

Dal febbraio 1994 all'ottobre 2003, tutti i casi di carcinoma epiteliale dell'ovaio in stadio III-IV, trattati con chemioterapia neoadiuvante (NACT), sono stati identificati presso il Dipartimento di Scienze Chirurgiche Generali e Specialistiche, Sezione di Ginecologia e Ostetricia "A", dell'Università di Bari.

Le pazienti del gruppo NACT erano risultate inoperabili per condizioni generali scadenti (performance status secondo ECOG ≥ 3) (10) o per punteggio ASA (Società Americana di Anestesiologia) ≥ 3 , o per malattia pelvica e addominale valutata non radicabile alla tomografia assiale computerizzata (TAC), o per abbondante versamento ascitico o pleurico. Tutte le pazienti in chemioterapia neoadiuvante erano state sottoposte ad esami ginecologici, strumentali e citologici, tramite agobiopsia, che valutavano la presenza di tumore ovarico.

Per la classificazione della malattia è stato usato il sistema della Federazione Internazionale di Ostetricia e Ginecologia (FIGO) (8). In tutti i casi, la chemioterapia neoadiuvante consisteva in un trattamento a base di platino con cicli ripetuti ogni tre settimane; la risposta alla chemioterapia neoadiuvante veniva valutata tramite indagini di laboratorio e strumentali (dosaggio del CA 125, TAC torace-addome-pelvi). Le pazienti che avevano ottenuto una risposta completa o parziale venivano poi sottoposte a chirurgia citoriduttiva. Tuttavia, la sola riduzione o normalizzazione sierologica del CA 125, senza un riscontro radiologico o clinico, non consentiva di ottenere una risposta completa o parziale.

È stato selezionato un gruppo controllato di donne, con carcinoma epiteliale dell'ovaio in stadio III e IV, che erano state sottoposte a chirurgia citoriduttiva presso la Ginecologia Oncologica del nostro Dipartimento.

La stadiazione chirurgica includeva: laparostereotomia con annessiectomia bilaterale (LIAB), citologia peritoneale, omentectomia, biopsia omentale, biopsie peritoneali e biopsie dei linfonodi pelvici e periaortici, quando necessarie (9).

Le pazienti sono state suddivise in due gruppi, sulla base della presenza di tumore residuo dopo trattamento chirurgico: pazienti con debulking ottimale (tumore residuo ≤ 1 cm) e subottimale (tumore residuo > 1 cm). La classificazione utilizzata era quella della Organizzazione Mondiale della Sanità (9).

Le condizioni generali delle pazienti sono state valutate, prima di iniziare il trattamento chemioterapico, secondo la classificazione della Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (10). I dati clinici sono stati rilevati dalle cartelle cliniche e dalle schede ambulatoriali. Il Chi-square test è stato usato per l'analisi delle differenze statistiche nei due gruppi; le curve di sopravvivenza sono state valutate attraverso le curve di Kaplan-Meier e le loro differenze con il Log-Rank test. Tutti i test con valori $p < 0.05$ sono stati considerati significativi.

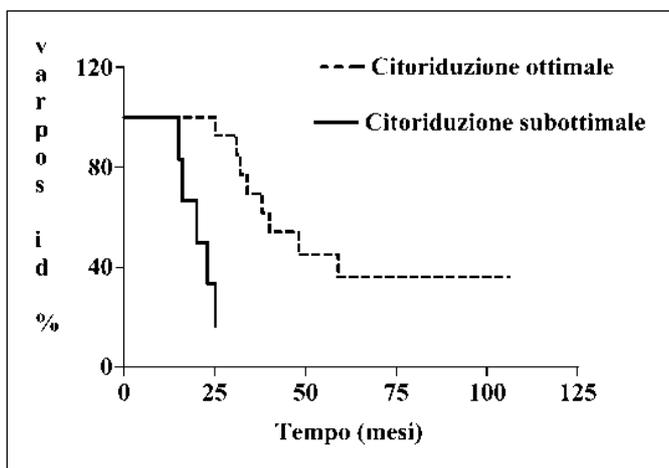
RISULTATI

Trenta pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio in stadio III e IV sono state trattate con chemioterapia neoadiuvante presso il Dipartimento di Scienze Chirurgiche Generali e Specialistiche, Sezione di Ginecologia e Ostetricia "A", dell'Università di Bari. L'età

media delle pazienti NACT alla diagnosi era di 64 anni (± 11.35). Il 90% era in menopausa e nessuna donna faceva uso di terapia ormonale sostitutiva. Il 77% si trovava allo stadio IIIC, il 23% allo stadio IV. L'istotipo più comune, riscontrato nel 77% delle pazienti, era il siero-papillare; l'istotipo endometrioidale è stato trovato in cinque pazienti e quello mucinoso solo in due. Il 47% della popolazione arruolata presentava un performance status secondo ECOG ≥ 3 .

La chemioterapia neoadiuvante a base di platino è stata ripetuta ogni tre settimane con una media di 4.1 (± 1.80) cicli. Delle trenta pazienti, 12 sono state trattate con chemioterapia a base di ciclofosfamide e cisplatino, le restanti 18 con taxolo e carboplatino. In tutti i casi la chemioterapia è stata somministrata per via endovenosa. Diciannove donne (63%) hanno avuto una risposta parziale alla NACT, sei (20%) una stabilità di malattia e cinque (17%) una progressione. Le cinque donne che avevano presentato una progressione di malattia sono decedute entro sei mesi dal completamento della chemioterapia neoadiuvante. Le restanti venticinque (83%), che avevano avuto una risposta parziale o una stabilità di malattia dopo la NACT, sono state sottoposte a chirurgia citoriduttiva, comprendente isterectomia totale semplice e annessiectomia bilaterale, dissezione bilaterale dei linfonodi pelvici con campionamento dei linfonodi periaortici, lavaggio del peritoneo pelvico ed omentectomia o biopsia omentale. Delle 25 pazienti, 19 (76%) hanno avuto una citoriduzione ottimale, con tumore residuo inferiore ad 1cm. Tutte le venticinque pazienti hanno ricevuto chemioterapia adiuvante, che includeva sia regime platino/paclitaxel, sia platino/ciclofosfamide. Venti donne hanno avuto una risposta completa, due una stabilità di malattia, le restanti tre una progressione. La media della sopravvivenza generale e dell'intervallo libero da malattia era rispettivamente di 32 (2-106) e 21 (6-102) mesi. Le pazienti sottoposte a chirurgia citoriduttiva ottimale avevano una sopravvivenza media di 48 (6-106) mesi, paragonata ai 21 (15-25) mesi di quelle che avevano avuto una citoriduzione subottimale ($p < 0.001$) (Figura 1). Il 44% delle pazienti NACT aveva una sopravvivenza a tre anni.

Figura 1. Analisi di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza generale delle pazienti NACT sottoposte a chirurgia citoriduttiva ottimale e subottimale.



Al momento dell'ultimo follow-up, 18 donne (60%) erano decedute per cause connesse alla loro patologia, mentre 5 (17%) vivevano con malattia e le restanti 7 (23%) vivevano senza evidenza di tumore. Il follow-up medio di queste pazienti era di 34 (2-106) mesi. Abbiamo paragonato la popolazione in esame con il gruppo control-

lo, costituito da trenta donne sottoposte alla convenzionale chirurgia citoriduttiva, seguita da chemioterapia. I gruppi risultavano comparabili per data di diagnosi, istotipo e stadio della malattia (Tabella I); si differenziavano invece per età e performance status: infatti, l'età media delle pazienti trattate con chemioterapia neoadiuvante era di 64 anni (± 11.35), rispetto ai 58 anni (± 10.57) di quelle del gruppo controllo ($p=0.03$).

Inoltre, il 53% (16/30) delle donne trattate con NACT presentava un performance status < 3 , paragonato all' 80% (24/30) dei controlli ($p=0.02$) (Tabella I). La chirurgia citoriduttiva ottimale era stata otte-

Tabella I: Caratteristiche delle pazienti del gruppo NACT rispetto al gruppo controllo.

VARIABILI	NACT (n. 30)	CONTROLLI (n. 30)	VALORE P
Età media ($\pm DS$)	64 (± 11.35)	58 (± 10.57)	0.03
Menopausa	27 (90%)	26 (87%)	
CA-125 positivo alla diagnosi	28 (93%)	29 (97%)	
Stadio sec. FIGO			1.00
IIIc	23 (77%)	23 (77%)	
IV	7 (23%)	7 (23%)	
Istologia			1.00
Siero-papillare	23 (77%)	23 (77%)	
Endometrioidale	5 (17%)	5 (17%)	
Mucinoso	2 (6%)	2 (6%)	
Performance status sec. ECOG			0.02
PS < 3	16 (53%)	24 (80%)	
PS ≥ 3	14 (47%)	6 (20%)	

nuta nel 76% delle pazienti del gruppo NACT e nel 60% dei controlli ($p=0.17$). Tutte le pazienti di entrambi i gruppi avevano rice-

Tabella II: Trattamento e risultati del gruppo delle pazienti NACT rispetto al gruppo controllo.

Variabili	NACT	Controlli	Valore p
Chirurgia citoriduttiva ottimale	76% (19/25)	60% (18/30)	0.67
Cicli di chemioterapia adiuvante (media \pm DS)	4.2 (± 1.60)	5.9 (± 0.95)	< 0.0001
Risposta alla chemioterapia	80% (20/25)	67% (21/30)	0.77
Risposta completa	68% (17/25)	60% (18/30)	
Risposta parziale	12% (3/25)	10% (3/30)	
Sopravvivenza media (mesi)(range)	32 (2-106)	40 (7-82)	0.66*
Sopravvivenza media in base allo stadio di malattia			
Stadio IIIc	32 (2-106)	40 (7-82)	0.57*
Stadio IV	34 (4-34)	36 (15-40)	0.84*
Sopravvivenza media sulla base del tumore residuo (mesi) (range)			
tumore residuo ≤ 1 cm	48 (6-106)	40 (14-82)	0.38*
tumore residuo > 1 cm	21 (15-25)	30 (7-67)	0.14*
Sopravvivenza a tre anni	44%	50%	
Intervallo libero da malattia (mesi) (range)	21 (6-102)	16 (3-52)	0.25*

* Log rank test

vuto chemioterapia adiuvante a base sia di platino/paclitaxel, sia di platino/ciclofosfamide.

Sebbene il nostro studio includesse pazienti trattate prima e dopo l'inizio dell'uso di paclitaxel, non si sono evidenziate differenze significative tra il numero di pazienti del gruppo NACT e quello dei controlli che avevano ricevuto chemioterapia a base di paclitaxel ($p=0.16$). Inoltre, non c'erano differenze statistiche tra i due gruppi nel numero medio di cicli di chemioterapia ricevuti dopo la chirurgia iniziale ($p < 0.0001$) (Tabella II).

Le pazienti del gruppo NACT presentavano una risposta clinica generale alla chemioterapia adiuvante dell' 80%, paragonata al 70% del gruppo controllo ($p = 0.77$). Il 68% delle donne del gruppo NACT presentava risposta completa ed il 12% risposta parziale, mentre, nel gruppo controllo, il 60% presentava risposta completa ed il 10% risposta parziale (Tabella II).

La media della sopravvivenza generale e dell' intervallo libero da malattia era rispettivamente di 32 (2-106) e 21 (6-102) mesi nel gruppo delle pazienti in chemioterapia neoadiuvante e di 40 (7-82) e 16 (3-52) mesi nel gruppo controllo (sopravvivenza generale: $p=0.66$; intervallo libero da malattia: $p=0.25$) (Tabella II) (Figure 2, 3). Inoltre, la sopravvivenza a tre anni era del 44% nel gruppo della chemioterapia neoadiuvante e del 50% nel gruppo controllo. Nessuna differenza statistica in termini di sopravvivenza è stata osservata tra i due gruppi suddivisi per stadio di malattia. Infatti, nel gruppo della chemioterapia neoadiuvante, la

Figura 2: Analisi di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza generale delle pazienti NACT rispetto al gruppo controllo.

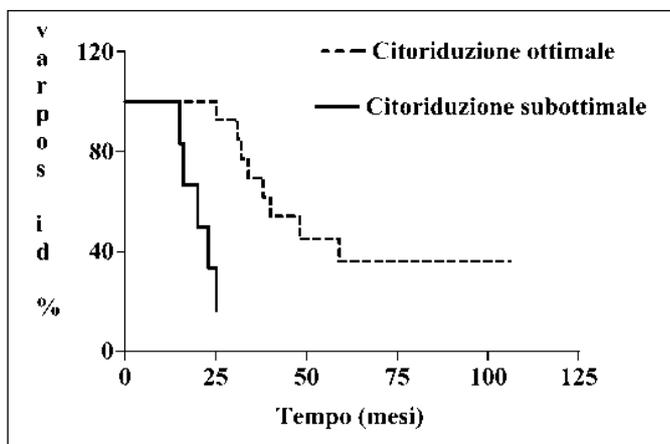
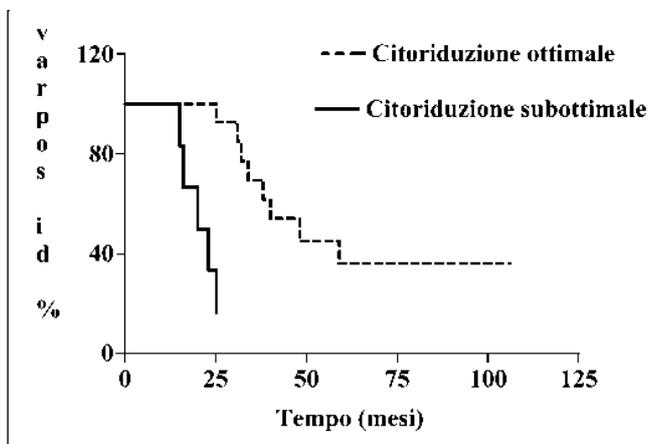


Figura 3: Analisi di Kaplan-Meier sul Tempo libero da malattia nelle pazienti NACT rispetto al gruppo controllo.



sopravvivenza media per le pazienti allo stadio IIIC e per quelle allo stadio IV era di 32 (2-106) e 34 (4-34) mesi, mentre nel gruppo controllo era rispettivamente di 40 (7-82) e 36 (15-40) mesi (stadio IIIC: $p=0.57$; stadio IV: $p=0.84$).

Allo stesso modo, nessuna differenza statistica è stata osservata tra le pazienti dei due gruppi che erano state sottoposte ad una citoriduzione ottimale. Infatti, le pazienti del gruppo NACT avevano una media di sopravvivenza di 48 (6-106) mesi, paragonata ai 40 (14-82) mesi del gruppo di controllo ($p=0.38$). Il follow-up medio per tutte le pazienti era di 34 (2-106) mesi.

Allo scopo di valutare quale fosse il numero ottimale di cicli nel gruppo della chemioterapia neoadiuvante, abbiamo valutato gli esiti nelle pazienti sottoposte ad un numero di cicli ≤ 3 e quelli nelle pazienti sottoposte ad un numero di cicli > 3 . Nessuna differenza statistica è stata osservata tra i due gruppi in termini di estensione della chirurgia citoriduttiva, di risposta alla chemioterapia neoadiuvante e di sopravvivenza generale (Tabella III).

Tabella III: Risultati delle pazienti trattate con NACT sulla base dei cicli di chemioterapia.

	NACT ≤ 3 cicli	NACT > 3 cicli	valore p
<i>Numero delle pazienti</i>	18	12	
<i>Risposta parziale alla NACT</i>	12 (67%)	7 (58%)	0.82
<i>Chirurgia citoriduttiva ottimale</i>	11 (61%)	9 (75%)	0.95
<i>Risposta generale alla chemioterapia</i>	12 (67%)	8 (67%)	0.92
<i>Risposta completa</i>	10 (56%)	7 (58%)	
<i>Risposta parziale</i>	2 (11%)	1 (9%)	
<i>Sopravvivenza media (mesi) (range)</i>	34 (3-102)	25 (6-106)	0.74 [†]
* Log-Rank test			

DISCUSSIONE

La chirurgia citoriduttiva seguita da chemioterapia con platino è il trattamento standard per le pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio. La chemioterapia neoadiuvante potrebbe ridurre la massa tumorale e permettere una più semplice e completa eradicazione chirurgica. Poiché questo approccio è ampiamente accettato per la maggior parte delle pazienti seriamente compromesse, è ragionevole sperimentare il suo possibile utilizzo per tutte le pazienti con malattia in evidente stadio avanzato.

Alla luce di queste osservazioni, abbiamo riesaminato i nostri dati sulla chemioterapia neoadiuvante ed abbiamo paragonato le pazienti così trattate con quelle sottoposte a terapia convenzionale. Malgrado le pazienti trattate con chemioterapia neoadiuvante fossero statisticamente più anziane e presentassero un performance status più scadente all'inizio del trattamento, la sopravvivenza media e quella generale non erano statisticamente differenti. Inoltre, anche il tempo libero da malattia non differiva tra i due gruppi.

Attualmente, il numero ottimale di cicli di chemioterapia neoadiuvante non è stato definito, anche se l'esecuzione di tre cicli, seguiti da chirurgia, è diventato il procedimento standard. Infatti, usando come cut-off un numero di cicli pari a tre e dividendo la nostra popolazione in due gruppi, non abbiamo riscontrato differenze di risultato nell'attuazione di un numero di cicli ≤ 3 o > 3 .

Molti autori hanno dimostrato come questa strategia di trattamento sia particolarmente indicata per la cura del carcinoma epiteliale dell'ovaio in stadio IV (11). I risultati di studi di fase II hanno evidenziato che gli esiti nelle donne con carcinoma ovarico allo stadio IV, trattate con chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia (in pazienti selezionate con una persistente malattia pelvica), sono esattamente uguali agli esiti ottenuti trattando le pazienti con chirurgia citoriduttiva seguita da chemioterapia.

Un'analisi retrospettiva fatta da Schwartz et al (7) ha paragonato gli esiti di 59 pazienti, trattate con chemioterapia neoadiuvante tra il 1979 ed il 1996, con quelli di 206 pazienti sottoposte a chirurgia citoriduttiva per tumore allo stadio IIIC e IV. La diagnosi di carcinoma ovarico era stata verificata per aspirazione o mediante biopsia con ago sottile. La sopravvivenza media delle pazienti trattate convenzionalmente e di quelle sottoposte a chemioterapia neoadiuvante non si è dimostrata statisticamente differente.

Allo stesso modo Kayikcioglu et al (12), paragonando gli esiti di 45 pazienti che avevano ricevuto chemioterapia neoadiuvante per carcinoma ovarico avanzato, con quelli di 158 pazienti trattate con chirurgia citoriduttiva e chemioterapia adiuvante, hanno dimostrato che la sopravvivenza totale non era statisticamente differente tra i due gruppi (30% contro 24% a 5 anni).

Nonostante la chirurgia citoriduttiva venga considerata il gold standard nel trattamento del carcinoma ovarico, la chemioterapia neoadiuvante in un gruppo selezionato di pazienti non sembra peggiorare la prognosi.

Kuhn et al (13) hanno analizzato i risultati ottenuti in 31 pazienti con carcinoma ovarico allo stadio IIIC ed abbondante versamento ascitico (>500 ml), trattate con tre cicli di chemioterapia neoadiuvante, seguiti da chirurgia citoriduttiva e da tre cicli di chemioterapia adiuvante, paragonandoli con quelli ottenuti in 32 pazienti sottoposte a terapia convenzionale, basata su chirurgia citoriduttiva e sei cicli di chemioterapia adiuvante. Lo studio non ha evidenziato differenze tra i due gruppi in relazione ai tempi chirurgici, al numero di trasfusioni, alla morbilità e mortalità, dimostrando i benefici della chemioterapia neoadiuvante in termini di radiceabilità oncologica e sopravvivenza media.

In un altro studio retrospettivo multicentrico Ansquer et al (14) hanno analizzato 54 pazienti con carcinoma ovarico avanzato, nelle quali non era possibile una radiceabilità chirurgica, trattate con 3-6 cicli di chemioterapia neoadiuvante a base di platino. Quarantatré pazienti (80%) hanno risposto alla chemioterapia neoadiuvante e in 39 pazienti è stato possibile asportare il tumore

con riduzione ottimale (tumore residuo < 2cm).

In accordo con i nostri risultati, una citoriduzione ottimale della massa tumorale dopo chemioterapia neoadiuvante può essere acquisita in un'alta percentuale di casi. Infatti, delle 25 pazienti del gruppo NACT sottoposte a chirurgia, 19 (76%) hanno avuto citoriduzione ottimale, definendo ottimale la presenza di tumore residuo \leq 1 cm.

Pur basandosi sull'analisi di un numero limitato di pazienti, il nostro studio ha dimostrato che donne trattate con chemioterapia neoadiuvante, anche se di età più avanzata e con performance status più scadente, hanno la stessa sopravvivenza generale di quelle trattate convenzionalmente con chirurgia citoriduttiva, seguita da chemioterapia con platino. Inoltre, non sono state rilevate differenze in termini di sopravvivenza, dopo stratificazione per stadio di malattia ed entità del tumore residuo, a seguito della chirurgia citoriduttiva.

Una limitazione del nostro studio si identifica nell'aspetto non randomizzato dei gruppi e nel ridotto numero di pazienti. Certamente il confronto tra chirurgia citoriduttiva, seguita da chemioterapia, e chemioterapia neoadiuvante necessita di un approccio più ampio nel contesto di un trial clinico controllato, in cui siano presi in considerazione sopravvivenza, morbilità, mortalità, qualità di vita e costi del trattamento. Solo in questo modo sarà possibile determinare se questo approccio possa essere utilizzato in modo selettivo o come standard terapeutico.

Si dovrà definire, inoltre, il momento più adatto per il trattamento chirurgico ed il numero ottimale di cicli di chemioterapia. Fino ad allora, il ruolo di questo trattamento, così potenzialmente importante nella cura del carcinoma epiteliale dell'ovaio, resterà incerto.

BIBLIOGRAFIA

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al. *Cancer statistics. CA Cancer J Clin* 2001; 51:15-36.
2. Cannistra SA. *Cancer of the ovary. N Engl J Med* 1993; 329:1550-9.
3. Thigpen JT, Vance RB, Khansur T. *Second-line chemotherapy for recurrent carcinoma of the ovary. Cancer* 1993; 71:1559-64.
4. Jacob JH, Gershenson DM, Morris M, et al. *Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking for advanced epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol* 1991; 42:146-50.
5. Hoskins WJ. *Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. Cancer* 1993; 71:1534-40.
6. Surwit E, Childers J, Atlas I, et al. *Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. Int J Gyn Cancer* 1996; 6:356-61.
7. Schawartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, et al. *Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival. Gynecol Oncol* 1999; 72:93-9.
8. *Changes in definitions of clinical staging for carcinoma of the cervix and ovary: International Federation of Gynecology and Obstetrics. Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:263-4.
9. Serov SF, Scully R, Sobin LH. *Histological typing of ovarian tumors. In: Organization WH, ed. World Health Organization. International histological classification of tumors Geneva, 1973:17-8.*
10. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol.* 1982; 5:649-55.
11. Vermorken JB, Pecorelli S. *Clinical trials in patients with epithelial ovarian cancer: past, present and future. Eur J Surg Oncol* 1996; 22:455-66.
12. Kayikcioglu F, Kose MF, Boran N, et al. *Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in advanced epithelial ovarian carcinoma. Int J Gynecol Cancer* 2001; 11:466-70.
13. Kubn W, Rutke S, Spathe K, et al. *Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIIC ovarian carcinoma. Cancer* 2001; 92:2585-91.
14. Ansquer Y, Leblanc E, Clough K, et al. *Neoadjuvant chemotherapy for unresectable ovarian carcinoma: a French multicenter study. Cancer* 2001; 91:2329-34.