

CIRUGÍA CITORREDUCTORA POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE: EN CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO AVANZADO

VÍCTOR ZENZOLA, JORGE SÁNCHEZ L., FERNANDO HIDALGO, GUSTAVO SOTO, JORGE CASTILLO, ALAN ANDRADE, GIOVANNI VENTO, MARCOS CHACÓN, JESÚS VÁSQUEZ, FRANCISCO MEDINA.

SERVICIO DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA LUIS RAZETTI, CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la capacidad de la quimioterapia neoadyuvante para lograr citorreducción óptima en cáncer epitelial de ovario avanzado y relacionarla con la sobrevida global y libre de enfermedad. **MÉTODO:** 22 pacientes con cáncer epitelial avanzado de ovario fueron elegidas en base a los criterios de Vergote: enfermedad voluminosa, implantes múltiples, enfermedad metastásica parenquimatosa; se administró 3 ó 4 ciclos de quimioterapia con carboplatino-taxanos, y posterior cirugía. **RESULTADOS:** Todas las pacientes fueron catalogadas como estadio III-C o IV según la clasificación de la FIGO. El tipo histológico predominante fue el adenocarcinoma sin especificación con el 45,5 %. El 63,6 % eran tumores poco diferenciados. Todas las pacientes respondieron a la quimioterapia neoadyuvante, incluso en 5 pacientes se reportó respuesta patológica total. Se logró cirugía citoreductora óptima en 81,8 % de los pacientes. Para un seguimiento promedio de 18 meses: 20 pacientes están vivas (90,9 %), 14 libres de enfermedad. En 4 se produjo recidiva, 4 presentaron persistencia y fallecieron 2 de ellas. La morbilidad perioperatoria fue mínima. La sobrevida libre de enfermedad registró una media de 11,45 meses. El único factor relacionado con sobrevida libre de enfermedad fue la capacidad de realizar cirugía óptima ($P= 0,006$). **CONCLUSIONES:** La cirugía citoreductora primaria sigue siendo la primera opción en cáncer de ovario epitelial avanzado, la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo es una opción válida en un subgrupo de pacientes con factores de riesgo adversos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, ovario, tratamiento, cirugía de intervalo, quimioterapia.

SUMMARY

OBJECTIVE: To determine the feasibility of optimal cytoreduction after neoadjuvant chemotherapy in epithelial advanced ovarian cancer and relation it with the global survival and disease free survival. **METHOD:** 22 patients with advanced epithelial cancer of ovary selected according Vergote's indications: bulky disease, multiply implants, and parenchyma disease metastasis, it administered 3 or 4 cycles of chemotherapy with carboplatin-taxans and after interval surgery. The statistical analysis was based on porcentual relations, variable analysis and Pearson variable correlation test. **RESULTS:** All the patients were catalogued as stage III-C or IV by FIGO classification. Adenocarcinoma without specification was the most important histological subtype with the (45.5 %). 63.6 % were poor differentiation tumors. All the patients responded to neoadjuvant chemotherapy, even there was a complete pathological response in five. Optimal cytoreduction surgery was achieved in 81.8 % of the patients. The median in follow up was 18 months, 20 patients are lived (90.9 %) and 14 without disease. In 4 patients had persistence of the disease, 2 of them died because of these, in 4 patients recurrent disease was described, Disease free survival registers a media of 11.45 months. The unique factor relationated with disease free survival was the capacity to realize optimal cytoreductive surgery ($P= 0.006$). **CONCLUSIONS:** The primary cytoreductive surgery is still the gold standard in treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma, neoadjuvant chemotherapy and interval debulky surgery is a valid option in a subgroup of patients with adverse prognostic factors.

KEY WORDS: Cancer, ovarian, treatment, interval surgery, chemotherapy.

Recibido: 10/07/2004 Revisado: 25/02/2005
Aceptado para Publicación: 16/04/2005

Correspondencia: Dr. Víctor Zénzola
Av. El Rosario Doral Los Chorros Apto 12-E. Urb. Los
Chorros, Caracas, Venezuela.
E-mail: victorzenzola@mipunto.com.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los inmensos avances en quimioterapia para el cáncer de ovario en los últimos veinte años, la resección quirúrgica sigue siendo la piedra angular en el tratamiento eficaz de la enfermedad. Este esfuerzo quirúrgico inicial debe seguirse de un curso, variable en número, de quimioterapia adyuvante, en la actualidad basada en compuestos derivados del platino y taxanos ⁽¹⁾.

Uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer epitelial de ovario es la magnitud de la enfermedad residual luego de la cirugía citorreductora primaria. Diversos estudios retrospectivos han confirmado que la citorreducción óptima se traduce en una mayor sobrevida libre de enfermedad, así como, en la sobrevida global ⁽²⁻⁴⁾. Varios criterios se han utilizado para definir el término citorreducción óptima. La definición más ampliamente aceptada en la actualidad es la del *Gynecologic Oncology Group* ⁽²⁾, que establece que el diámetro máximo del tumor residual debe ser menor de un 1 cm.

A pesar de los avances en cirugía, cuidados anestésicos y posoperatorios, en la mayoría de los pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado (estadios III y IV de la FIGO), las tasas de cirugía primaria óptima son apenas de un 20 % - 30 % ^(5,6). Estas cifras pueden llegar hasta un 60 % en centros especializados en ginecología oncológica ⁽⁷⁾. Estas pacientes solo se benefician de un curso limitado de quimioterapia y eventualmente morirán de su enfermedad.

El concepto de quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía citorreductora de intervalo surgió justamente en este grupo de pacientes. Fue en 1989, cuando Vergote y col. ⁽⁷⁾, comenzaron a utilizar quimioterapia neoadyuvante seguida por cirugía de intervalo en pacientes en quienes no se podía establecer cirugía citorreductora primaria óptima, ya sea por un intento

quirúrgico fallido o por evaluación de factores de riesgo predictores de una cirugía primaria subóptima, o de sobrevida pobre, a pesar de un esfuerzo quirúrgico inicial óptimo. Estos factores, determinados por varios autores y por su propia observación ⁽⁷⁻⁹⁾, fueron considerados como indicaciones de quimioterapia neoadyuvante, seguida de cirugía de intervalo: a. Estadio IV (a excepción de derrame pleural). b. Metástasis de más de un gramo en sitios de reseabilidad difícil, como pedículo hepático y arteria mesentérica superior. c. Metástasis peritoneales en más de cien o incontables. d. Grandes metástasis (más de 10 g) en diafragma. e. Peso total de la enfermedad de más de 1 kg intra y retroperitoneal. f. Ascitis de más de cinco litros. g. Pobre status clínico.

Actualmente, el concepto de quimioterapia primaria o neoadyuvante, seguida de cirugía de intervalo, abarca dos escenarios diferentes: El primero, en el que la quimioterapia es aplicada luego de cirugía primaria subóptima y, el segundo, a la aplicación de la misma luego de únicamente la verificación histológica de la enfermedad ⁽¹⁰⁾. Se comienza con dos o tres ciclos de quimioterapia y luego se procede a citorreducción durante la laparotomía de intervalo. A continuación se completa el tratamiento con quimioterapia. Varios estudios han demostrado una notable mejoría en las tasas de sobrevida global siguiendo este abordaje terapéutico, comparado con el estándar de someter a la paciente a determinados ciclos de quimioterapia como tratamiento definitivo, luego de cirugía subóptima en carcinoma de ovario avanzado ⁽¹¹⁾.

El objetivo primordial de este trabajo es determinar el porcentaje de citorreducción óptima en pacientes sometidos a cirugía de intervalo luego de quimioterapia neoadyuvante, así como, el impacto de este abordaje terapéutico sobre la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.

MÉTODOS

Desde enero de 2001 hasta enero de 2004 fueron analizados en forma prospectiva los datos de pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado (estadios III y IV de la FIGO). Las pacientes fueron elegidas en base a los siguientes criterios: a. Enfermedad metastásica parenquimatosas en hígado y/o pulmón. b. Implantes peritoneales en sitios de reseccabilidad difícil como pedículo hepático, tronco celíaco. c. Implantes incontables en peritoneo parietal o visceral. d. Enfermedad considerada voluminosa. e. Contraindicación médica para cirugía de gran amplitud.

La elegibilidad de cada paciente se basa en la evaluación integral clínica y paraclínica lo que incluye el antígeno CA 125, ultrasonido transvaginal y tomografía axial computarizada (TAC) abdominopélvica con doble contraste, así como, radiografía del tórax (Figura 1).



Figura 1. TAC abdominopélvica que demuestra una gran masa abdominal en una paciente de 62 años con sospecha firme de carcinoma de ovario

Para completar la selección del paciente se procede en todos los casos a laparoscopia diagnóstica con técnica abierta de Hasson con

trocar de inserción de óptica variable según cada paciente o, en su defecto, a minilaparotomía media supra o infraumbilical, a manera de determinar la extensión exacta de la enfermedad y para obtener muestras para diagnóstico histológico (Figura 2).



Figura 2. Mini-laparotomía. Es posible observar y evaluar la gran masa tumoral al fondo.

Si en esta fase se determinaba que la enfermedad no reunía los criterios, se excluía a la paciente y se procedía a citorreducción primaria. Todas las pacientes fueron sometidas, previamente, a estudios endoscópicos digestivos superior e inferior. Se incluyeron en nuestro estudio pacientes referidas de otros centros con cirugía subóptima siempre y cuando el informe médico precisara información detallada que permitiera definir a la paciente como elegible.

Una vez seleccionada la paciente se administran 3 ó 4 ciclos de quimioterapia cada 21 días a base de carboplatino (57 mg/m^2 de superficie corporal) y paclitaxel (175 mg/m^2 de superficie corporal), con evaluación clínica semanal. Luego del último ciclo se procede a evaluación clínica y paraclínica, a través del examen físico, CA 125 y TAC abdominopélvica con doble contraste. Las pacientes con progresión de la

enfermedad eran excluidas. Las de respuesta favorable se someten a cirugía citoreductora de intervalo. Definimos como cirugía óptima cuando el máximo diámetro tumoral residual era menor de 1 cm.

Como respuesta patológica total se definió a la paciente sin evidencia de enfermedad macroscópica ni microscópica en el momento de la cirugía de intervalo. La sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global se calculan a partir del último ciclo de quimioterapia luego de la cirugía de intervalo. Toda cirugía subóptima luego de quimioterapia de inducción se consideró persistencia de enfermedad. Luego del acto quirúrgico la paciente es sometida a tres ciclos adicionales de quimioterapia como mínimo. A partir del último ciclo, la paciente es seguida cada tres meses con examen físico y CA 125 por dos años. Luego los controles se establecen cada 6 meses por tres años y luego anual. Los estudios por imágenes sólo se solicitan anualmente o si existe alteración en la clínica o en la determinación del CA 125.

Para el análisis estadístico se utilizaron relaciones porcentuales y análisis de variables según el programa SPSS 10 para Windows®. Se utilizó el test de Pearson para la correlación de variables.

RESULTADOS

Treinta y dos pacientes cumplieron con los criterios de selección. De estas, seis recibieron más de 4 ciclos de quimioterapia y fueron excluidas. No se registraron más datos de cuatro pacientes en su historia clínica, por lo que tampoco pudieron ser estudiadas. En total fueron evaluados 22 pacientes. Las características generales de las mismas se resaltan en el Cuadro 1.

De las 22 pacientes, 14 fueron manejados en forma primaria en nuestro centro, de las cuales diez fueron sometidas a laparoscopia diagnóstica y cuatro a minilaparotomía, cuando el instrumental para laparoscopia no estaba

Cuadro 1. Características de los pacientes seleccionados para cirugía de intervalo.

Edad media en años	60,55 (rango 41-75).
Estadio según FIGO	N (%)
III-A	0
III-B	0
III-C	16 (72,7 %)
IV	6 (27,3 %)
Tipo Histológico	N (%)
ADC (SOE)	10 (15,5 %)
Seroso papilar	9 (40,9 %)
Endometriode	2 (9,1 %)
ADC neuropapilar	1 (4,5 %)
Grado de diferenciación	N (%)
Bien diferenciado	4 (18,2 %)
Mod. diferenciado	4 (18,2 %)
Poco diferenciado	14 (63,6 %)
Calidad de citorreducción	N (%)
Cirugía óptima	8 (81,8 %)
Cirugía subóptima	4 (18,2 %)
Evolución	N (%)
Vivos sin enfermedad	14 (63,6 %)
Persistencia	4 (18,2 %)
Recidiva	4 (18,2 %)
Muertos	2 (9,09 %)

SOE: Sin otra especificación

RPT: Respuesta patológica total

disponible. El resto consistía en pacientes referidas de otro centro.

Con una edad media de 60,55 años, el mayor porcentaje de pacientes fue catalogado como III-C (16 con el 72,7 %), seguido por el estadio IV con 6 pacientes (27,3 %). De estas, cuatro por efusión pleural y dos con metástasis parenquimatosa hepática. El tipo histológico predominante fue el adenocarcinoma sin especificación, es decir, sin poder establecer

subtipo (10 casos para un 45,5 %). Le siguió el adenocarcinoma seroso papilar con 9 pacientes (40,9 %). El 63,6 % de estos tumores eran poco diferenciados. En las 22 pacientes se asociaban como criterios de selección la presencia de implantes peritoneales incontables, ya sea parietal o visceral y enfermedad voluminosa. En dos de ellas, se añadía la presencia de enfermedad parenquimatosa hepática y, en una, la presencia de patología médica consistente en hipertensión arterial no controlable a corto plazo. Ninguna paciente fue elegida en base a implantes en sitios de reseabilidad prohibitivos.

A 18 pacientes se les pudo realizar cirugía óptima mientras que 4 permanecieron con enfermedad residual, en todos los casos de más de 10 cm de diámetro. Estas últimas fueron catalogadas como enfermedad persistente y entraron a esquemas de quimioterapia paliativa. La mediana en cuanto al seguimiento fue de 18 meses con desviación estándar de 7,11 y rango de 3 a 26 meses. Luego de quimioterapia neoadyuvante hubo respuesta patológica total en 5 pacientes (22,7 %) (Figura 3). En el resto, había enfermedad en el momento de la cirugía de intervalo, ya sea macro o microscópicamente. Del total de cirugías citorreductoras, sólo se necesitó en una paciente un procedimiento de resección intestinal (4,5 %), y consistió en resección segmentaria de sigmoides. La estancia hospitalaria luego de cirugía de intervalo registró una mediana de 3,32 días. Las complicaciones fueron medidas hasta el egreso de la paciente luego de cirugía de intervalo. Solo se presentó una complicación mayor, una fístula estercorácea durante la quimioterapia de inducción en una paciente evaluada a través de mini-laparotomía.

Para el momento del corte del estudio (enero de 2004) y con un seguimiento promedio de 18 meses, 20 pacientes (90,9 %) continúan vivas. El intervalo libre de enfermedad registró una media de 11,45 meses y una mediana de 10 meses, con desviación estándar de 9,13 (rango de 0-26 meses).

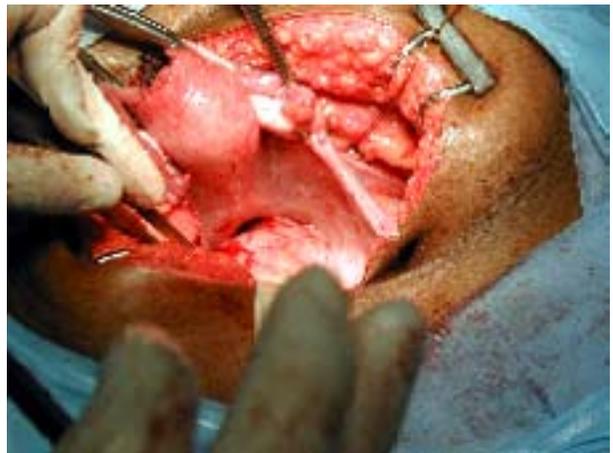


Figura 3. Cirugía de intervalo con excelente respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Sólo se observan algunos implantes necróticos en fundus uterino y tejido cicatrizal en el fondo de saco de Douglas que resultó no tumoral.

De las 22 pacientes, 14 siguen hasta la fecha vivas sin presencia de enfermedad, cuatro con persistencia de la misma (los del grupo de cirugía subóptima), de los cuales 2 fallecieron a consecuencia de su enfermedad con obstrucción intestinal. Ambas tenían entre sus criterios de selección enfermedad parenquimatosa hepática. Hubo recidiva en cuatro pacientes, tres con enfermedad pélvica y una con enfermedad en ganglios inguinales como sitio único de enfermedad. Estas cuatro pacientes siguen vivas con diferentes esquemas de tratamiento.

Se utilizó el estudio de correlación bivariable de Pearson para identificar los factores que afectan significativamente la sobrevida libre de enfermedad. Así, ésta se correlacionó en forma directa con las siguientes variables: estadio de la enfermedad, tipo histológico, grado de diferenciación, respuesta a la quimioterapia y citorreducción óptima. Sólo la citorreducción óptima guardó relación estadística significativa ($P= 0,006$).

DISCUSIÓN

Fueron evaluados 22 pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado en las que se consideró la citorreducción primaria óptima como improbable o imposible en base a una serie de criterios ya expuestos. Todas respondieron en mayor o menor grado a la quimioterapia neoadyuvante. Luego de quimioterapia de inducción se logró citorreducción óptima en el 81,8 % de nuestros pacientes.

El porcentaje de cirugía citorreductora óptima luego de quimioterapia neoadyuvante en estadios III-C y IV varía ampliamente según los centros y se ubica entre 30 % y 91 % ⁽¹⁰⁾. Por otro lado, las tasas de citorreducción primaria óptima en estadio IV, en centros altamente especializados en ginecología oncológica generalmente no pasan del 50 % ⁽¹²⁾. En estas series fueron necesarias, ocasionalmente, para realizar la cirugía óptima resecciones intestinales, resecciones de parénquima hepático o *stripping* peritoneal.

En nuestro caso, sólo una paciente requirió resección intestinal. La morbilidad peroperatoria fue mínima con una estadía hospitalaria reducida. Debe recalarse que, la citorreducción óptima es el principal objetivo en el cáncer epitelial de ovario. Numerosos estudios, si bien todos retrospectivos, destacan que a mayor citorreducción mayor sobrevida global y libre de enfermedad ^(2-4,13).

En nuestro estudio, el único factor que se relacionaba significativamente con la sobrevida libre de enfermedad fue la capacidad de citorreducción óptima, y la quimioterapia neoadyuvante, en nuestro grupo seleccionado, ayudó en gran medida a que ésta fuera posible. Por otro lado, Hoskins y col. ⁽²⁾, del GOG (*Gynecology Oncology Group*), establecieron que para cualquier diámetro tumoral residual de más de 2 cm (considerado para el estudio como subóptimo), el pronóstico era el mismo, por lo que consideraron que no existe ninguna ventaja

en la citorreducción si no se logra establecer cirugía óptima.

El estudio comparativo Canadiense Americano demostró que la sobrevida luego de cirugía subóptima es similar a sólo tomar biopsia, independientemente del tratamiento posoperatorio ⁽¹⁴⁾. Sin embargo, esto sigue siendo un hecho controversial, y algunos centros todavía continúan estableciendo cirugía reductora inicial (primaria) independientemente del volumen tumoral o del resultado final esperado en la cirugía. El principal argumento es que la quimioterapia es inefectiva en masas tumorales de gran volumen por su pobre perfusión central o por la creación de clones tumorales resistentes a las drogas ⁽¹⁵⁾.

Todas nuestras pacientes respondieron de alguna forma a la quimioterapia. Si bien, no medimos la respuesta en forma objetiva, en la mayoría de los casos la enfermedad luego de quimioterapia era de poca cuantía, lo que facilitó en gran medida la citorreducción. Incluso en 5 pacientes (22,7 %) no encontramos evidencia de enfermedad macroscópica ni microscópica al enviar las piezas del protocolo al departamento de anatomía patológica. Pensamos que es hora de cambiar los conceptos acerca de la quimioterapia y cáncer epitelial avanzado de ovario, a pesar de que la cirugía siga siendo la piedra angular. En nuestro estudio se logró una sobrevida global del 90,9 % y una sobrevida libre de enfermedad de 11,45 meses para un seguimiento promedio de 18 meses. Si bien el seguimiento es corto y el número de pacientes es aún muy reducido, las cifras son alentadoras y nos estimulan a seguir esta aproximación terapéutica. Empeñarnos en una cirugía inicial agresiva en nuestro grupo de pacientes, aún en el contexto de lograr una cirugía óptima, se hubiera traducido sin duda alguna en una gran morbilidad perioperatoria.

En conclusión, todavía la cirugía citorreductora primaria es la primer arma terapéutica a elegir, y sólo deben ser considerados candidatos

a quimioterapia de inducción el subgrupo de pacientes en el cual la cirugía óptima es improbable, o que para lograrla la morbilidad operatoria sea prohibitiva. Por otro lado, si la quimioterapia neoadyuvante tiene impacto sobre la sobrevida en cáncer epitelial avanzado de ovario, es una pregunta por responder. Ésta y otras dudas podrán ser respondidas cuando se conozcan los resultados del estudio prospectivo fase III de la rama de ginecología oncológica de la Organización Europea para la Búsqueda y Tratamiento del Cáncer (EORTC 55971), que comenzó en 1999 y que compara 2 grupos con

cáncer epitelial de ovario estadio III-C o IV, cada uno asignado en forma aleatoria a cirugía primaria o a quimioterapia neoadyuvante más cirugía de intervalo.

Cada caso debe ser evaluado exhaustivamente, a fin de su selección para cirugía primaria vs. quimioterapia neoadyuvante. Igualmente, recomendamos la laparoscopia diagnóstica, que con las variantes técnicas expuestas, es la mejor herramienta disponible en la evaluación diagnóstica. No hubo complicaciones en su manejo y, hasta ahora no se han producido recidivas en los puertos de entrada.

REFERENCIAS

1. Randall TC, Rubin SC. Cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Surg Clin North Am.* 2001;81(4):871-883.
2. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(4):974-980.
3. Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: Primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol.* 1998;25(3):326-334.
4. Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol.* 1997;67(2):208-214.
5. Hunter RW, Alexander ND, Soutter WP. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: Is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(2):504-511.
6. Voest EE, van Houwelingen JC, Neijt JP. A meta-analysis of prognostic factors in advanced ovarian cancer with median survival and overall survival (measured with the log (relative risk) as main objectives. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1989;25(4):711-720.
7. Vergote I, De Wever I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: A retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol.* 1998;71(3):431-436.
8. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 1983;61(4):413-420.
9. Webb MJ. Cytoreduction in ovarian cancer: Achievability and results. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1989;3(1):83-94.
10. Gallo A, Frigerio L. Neoadjuvant chemotherapy and surgical considerations in ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003;15(1):25-31.
11. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med.* 1995;332(10):629-634.
12. Dauplat J, Le Bouedec G, Pomel C, Scherer C. Cytoreductive surgery for advanced stages of ovarian cancer. *Semin Surg Oncol.* 2000;19(1):42-48.
13. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1975;42:101-104.
14. LoCoco S, Covens A, Carney M, Franssen E, Dogde R, Rosen B, et al. Does aggressive therapy improve survival in suboptimal stage IIIc/IV ovarian cancer? A Canadian-American comparative study. *Gynecol Oncol.* 1995;59(2):194-199.
15. Skipper HE. Thoughts on cancer chemotherapy and combination modality therapy (1974). *JAMA.* 1974;230(7):1033-1035.