

# Chemotherapie des Ovarialkarzinoms

Stefan Aebi<sup>a</sup>, Bernhard C. Pestalozzi<sup>b</sup>, Beat Thürlimann<sup>c</sup>



Maligne Tumoren des Ovars sind in der Regel epitheliale Karzinome. Andere histologische Typen sind vergleichsweise selten und nicht Gegenstand dieser Übersicht. Ihre Behandlung ist wenig standardisiert, und die Chemotherapie nimmt, mit Ausnahme der Keimzelltumoren, keine wichtige Stellung ein. Auch bei Ovarialtumoren von geringem malignem Potential, so genannten Borderline-Tumoren, gehört die Chemotherapie nicht zur Routinebehandlung.

Das invasive epitheliale Ovarialkarzinom, im folgenden Ovarialkarzinom genannt, ist eine häufige Neoplasie: Jährlich erkranken in der Schweiz etwa 600 Patientinnen [1]. Mangels einer effektiven Präventions- und Früherfassungsmethode werden in der Schweiz [2] wie in allen westlichen Ländern drei Viertel der Diagnosen erst in den fortgeschrittenen Stadien FIGO III und IV gestellt.

Über 70% der Ovarialkarzinome sprechen auf eine Chemotherapie an [3–5]. Vollständige Remissionen, die mit «second look»-Laparotomie und histologischer Untersuchung dokumentiert worden sind, beobachtet man selbst bei grossen postoperativen Tumorresiduen (>1 cm maximaler Durchmesser) bei einem Viertel der Patientinnen [3]. Trotz offensichtlicher Wirksamkeit der Chemotherapie sind Rezidive sehr häufig. Die vorliegende Übersicht fasst den gegenwärtigen Stand der Chemotherapie zusammen und zeigt, in welchen Gebieten Verbesserungen der Behandlung dringend nötig sind.

## Chemotherapie bei frühen Stadien

Patientinnen mit frühen Stadien des Ovarialkarzinoms haben eine relativ gute Prognose: Weniger als 10% der Patientinnen im Stadium FIGO Ia mit gut differenziertem Tumor erleiden ein Rezidiv innert 10 Jahren. Tumoren mit mässiger und schlechter Differenzierung und höhere Stadien (>Ib) haben bereits ein Rezidivrisiko von mindestens 20% [6]. Ob eine Chemotherapie die relativ günstige Prognose der frühen Stadien noch verbessern kann, war bis vor kurzem unklar. In zwei randomisierten kontrollierten Studien wurde diese Frage untersucht: ICON1 war offen für Patientinnen, bei denen der behandelnde Arzt nicht sicher war, ob eine Chemotherapie indiziert sei; auf eine

exakte Definition der Stadien wurde verzichtet. Entsprechend wurden zu 98% Patientinnen der Stadien I und IIa eingeschlossen. ACTION erfasste Patientinnen, die mit einem Stadium I oder IIa erkrankt waren. In beiden Studien teilte man die Patientinnen entweder einer Kontrollgruppe oder einer Chemotherapiegruppe zu. Als Chemotherapie wurde ein Cisplatin- oder Carboplatin-haltiges Regime über 4 bis 6 Zyklen eingesetzt. Es zeigte sich, dass eine Chemotherapie das Rezidivrisiko nach 5 Jahren um 11% (von 35% auf 24%), das Sterberisiko um 7% (von 25% auf 18%) verringerte [7]. Grundsätzlich besteht also wenig Zweifel an der Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie; entsprechend wird für alle Stadien ab FIGO Ic und für alle wenig differenzierten Tumore unabhängig vom Stadium eine adjuvante Therapie empfohlen. Zu ergänzen ist, dass so genannte klarzellige Karzinome, deren Prognose ähnlich den undifferenzierten Karzinomen ist [6], gleich wie die wenig differenzierten (Grad 3) behandelt werden. Bei der Therapieempfehlung und -wahl spielen die Präferenzen der Patientin ebenso wie ihr Alter und ihr Allgemeinzustand eine wesentliche Rolle.

## Postoperative systemische Chemotherapie bei fortgeschrittenen Stadien

Cisplatin (Platinol®) ist seit Jahren als wesentliches Medikament bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms etabliert [8, 9]. Carboplatin (Paraplatin®), ein weniger toxisches Analog von Cisplatin, formt die gleichen Addukte in der DNA wie Cisplatin und ist beim Ovarialkarzinom gleich wirksam wie Cisplatin [9]. Denselben Befund ergeben auch neuere vergleichende Studien von Cis- und Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel [10–12]. Für praktische Zwecke ist also Carboplatin wegen der geringeren Toxizität dem Cisplatin vorzuziehen.

Die *Dosierung* von Cisplatin wurde in mehreren Studien untersucht: Die Mehrzahl der Studien ergab eine ähnliche Wirkung von 50 mg/m<sup>2</sup> und 100 mg/m<sup>2</sup> bei dreiwöchentlicher Therapie. Aufgrund der wichtigen schottischen Studie [13], in der – bei vermehrter Toxizität – die höhere Dosis wirksamer war, gelten 75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen als Standarddosis. In ähnlicher Weise hat sich für Carboplatin eine Dosis ent-

### Abkürzungen

- FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique  
 CTX: Cyclophosphamide  
 cDDP: Cisplatin  
 CBDCA: Carboplatin  
 PTX: Paclitaxel  
 CAP: Cyclophosphamide + Doxorubicin + Cisplatin

<sup>a</sup> Brust- und Tumorzentrum, Institut für Medizinische Onkologie und Universitäts-Frauenklinik, Inselspital, Bern

<sup>b</sup> Abteilung für Onkologie, Departement Innere Medizin, Universitätsspital, Zürich

<sup>c</sup> Medizinische Onkologie, Departement Innere Medizin und Senologiezentrum Ostschweiz, Kantonsspital, St. Gallen

Korrespondenz:  
 PD Dr. Stefan Aebi  
 Institut für Medizinische Onkologie  
 Inselspital  
 CH-3010 Bern

[stefan.aebi@insel.ch](mailto:stefan.aebi@insel.ch)

sprechend einer geplanten Fläche unter der Zeit-Konzentrationskurve (AUC) von 5 bis 6 mg/ml · Minute etabliert [14, 15].

Die *Dauer der Therapie* mit Platin-Derivaten wurde in mehreren Studien untersucht [16]. Mehr als 6 Therapiezyklen sind nicht von Vorteil. Die optimale Therapiedauer einer Kombination mit Paclitaxel (Taxol®) steht noch nicht fest. Eine randomisierte Studie, in der nach einer initialen Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin eine Erhaltungstherapie mit Paclitaxel während 12 Monaten mit einer dreimonatigen Behandlung verglichen wurde, ergab eine Verlängerung der Zeit bis zum ersten Rezidiv. Die Überlebenszeit war aber bei noch kurzer Beobachtungsperiode nicht verlängert [17]. Aktuell ist es gebräuchlich, die Chemotherapie um 2 bis 3 Zyklen zu verlängern, wenn nach 6 Zyklen Hinweise auf eine weitere Regression des Tumors bestehen.

Die *wirksamste Chemotherapie* ist umstritten: Bis Mitte der 90er Jahre war eine Kombination von Cis- oder Carboplatin mit Cyclophosphamid (Endoxan®) üblich, gelegentlich ergänzt mit Doxorubicin (Adriblastin®). Dieser Standard musste aufgrund mehrerer randomisierter Studien revidiert werden.

In der Studie ICON2 [18] wurden 1526 Patientinnen randomisiert zwischen Carboplatin als Monotherapie und einer Kombination von Cisplatin, Cyclophosphamid und Doxorubicin (CAP). Weder die Zeit zum Rezidiv noch die Überlebenszeit war bei kombinierter Behandlung länger als nach einer Monotherapie mit Carboplatin. Carboplatin hatte aber ein weit günstigeres Nebenwirkungsprofil als die Kombinationstherapie.

In den Studien GOG111 [3] und einer europäisch-kanadischen Studie, OV10 [5], wurden 386 respektive 680 Patientinnen mit Cisplatin und Cyclophosphamid oder mit Cisplatin und Paclitaxel behandelt. In GOG111 wurden nur Patientinnen mit postoperativen Tumorresiduen >1 cm aufgenommen. In beiden Untersuchungen war der Ersatz von Cyclophosphamid durch Paclitaxel von Vorteil und verlängerte die mediane Dauer bis zum ersten Rezidiv

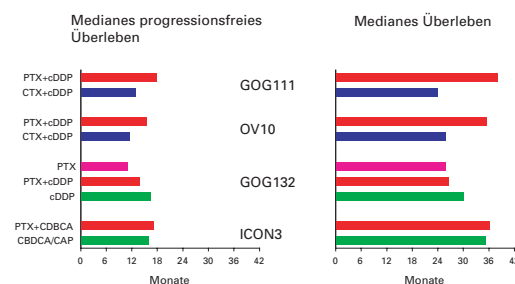
um 4 bis 5 Monate und die Überlebenszeit um 10 bis 14 Monate. Cyclophosphamid wurde angesichts der erheblich besseren Wirkung von Paclitaxel obsolet.

Verschiedene Studienergebnisse stellten in den letzten Jahren die Kombination von Cisplatin oder Carboplatin mit Paclitaxel als beste Therapie in Frage: Der Vergleich von Cisplatin als Monotherapie mit Paclitaxel als Monotherapie und der Kombination beider Medikamente in der Studie GOG132 zeigte einerseits, dass man auf ein Platinderivat nicht verzichten kann: Die Patientinnen, die nur Paclitaxel erhalten hatten, erlitten früher Rezidive. Andererseits war aber die Monotherapie mit Cisplatin der Kombination überlegen [4]. Einzuschränken ist, dass viele Patientinnen, die gemäss Studienprotokoll nur mit Cisplatin hätten behandelt werden sollen, bereits vor der Progression auch Paclitaxel erhalten hatten. Es ist also denkbar, dass zum Teil ein ungewollter Vergleich erfolgte zwischen einer simultanen Anwendung der beiden Medikamente und einer sequentiellen. Wichtiger ist die kürzlich veröffentlichte Studie ICON3: Diese ist mit über 2000 Patientinnen annähernd doppelt so gross wie GOG111 und OV10 zusammen. Die beiden äquivalenten Behandlungen CAP und Carboplatin wurden verglichen mit einer Kombination von Carboplatin und Paclitaxel. Die teilnehmenden Zentren konnten auswählen, welche Standardtherapie (Carboplatin oder CAP) sie verwenden wollten. Der Einsatz von Paclitaxel war in dieser Studie nicht von Vorteil: Rezidivfreiheit und Überleben waren von gleicher Dauer, und es gelang nicht, eine Subpopulation von Patientinnen zu definieren, die von Paclitaxel profitiert hätten. Die Kombination war – wie erwartet – toxischer als die Monotherapie mit Carboplatin [19].

Auf den ersten Blick sind die Resultate der genannten Studien GOG111 und OV10, mit GOG 132 sowie ICON2 und -3 nicht konsistent: Die erstgenannten belegen die Überlegenheit einer kombinierten Therapie mit Paclitaxel, die letzteren bestätigen diesen Schluss nicht. Mehrere Interpretationen könnten neben dem Spiel des Zufalls diese Diskrepanzen erklären:

- Die Überlegenheit von Paclitaxel in GOG111 und OV10 könnte weniger durch den Einsatz von Paclitaxel als durch das Weglassen von Cyclophosphamid bedingt sein. Dass Cyclophosphamid zumindest wenig wirksam ist, zeigt die Studie ICON2.
- Der kombinierte Einsatz von Carboplatin und Paclitaxel führt zu einer unerwartet milden Knochenmarkstoxizität. Ob nicht auch in Ovarialkarzinomzellen Paclitaxel und Carboplatin antagonistisch wirken, bleibt Spekulation. Die Sequenz von Carboplatin und einem Taxan wurde bisher nicht systematisch mit dem kombinierten Einsatz verglichen.

**Abbildung 1.**  
Primäre postoperative systemische Chemotherapie beim Ovarialkarzinom in fortgeschrittenen Stadien: Überlebensdauer in randomisierten Studien.



CTX: Cyclophosphamid. cDDP: Cisplatin. CBDCA: Carboplatin.  
PTX: Paclitaxel. CAP: Cyclophosphamid+Doxorubicin+Cisplatin.

- Die Überlebensdauer in den Kontrollarmen (Therapie ohne Paclitaxel) ist von Studie zu Studie stark unterschiedlich (Abb. 1). Ein direkter Vergleich der Studien ist damit nur mit Vorsicht möglich. Die Daten sind kompatibel mit der Hypothese, dass Paclitaxel besonders bei Patientinnen mit hohem Sterberisiko von Vorteil ist, während es bei Patientinnen, wie sie in ICON3 behandelt wurden, weniger nützt. In GOG111 wurden ja nur Patientinnen mit postoperativen Residuen >1 cm, einem ungünstigen prognostischen Faktor, behandelt.

Eine statistische Reanalyse der obigen Studien kommt zum Schluss, dass eine suboptimale Therapie im Kontrollarm, d.h. die Kombination mit Cyclophosphamid, die Resultate erklärt, während andere Hypothesen nicht zu belegen sind [20].

Gegenwärtig gelten die Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel ebenso wie die Monotherapie mit Carboplatin als Standard.

Docetaxel, ein neueres Taxan, das sich durch geringere Neurotoxizität aber höhere Myelotoxizität vom Paclitaxel unterscheidet, ist etwa gleich wirksam wie Paclitaxel [21].

Der Zusatz von Epirubicin erhöht die Toxizität, aber nicht die Wirkung von Carboplatin und Paclitaxel [22]. Studien sind im Gang, in denen die Wirkung von neueren Zytostatika (Gemcitabine, Topotecan, liposomales Doxorubicin) und von moderneren therapeutischen Prinzipien wie Epithelial-Growth-Factor-Rezeptor-Kinase-Inhibitoren untersucht werden.

### Postoperative intraperitoneale Chemotherapie

Der Einsatz von Zytostatika direkt im Peritoneum ist theoretisch attraktiv, weil eine hohe Konzentration von Zytostatika direkt im Peritoneum, dem bevorzugten Ausbreitungsgebiet des Ovarialkarzinoms, wirken kann. Tierversuche haben gezeigt, dass Cisplatin weniger als 5 mm in Tumorknoten eindringen kann [23]. Jedoch wird das Medikament absorbiert und kommt auch systemisch zur Wirkung. In mehreren randomisierten Studien verglich man die intravenöse mit der intraperitonealen Applikation von Zytostatika: Der direkte Vergleich von Cisplatin intravenös mit derselben Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> intraperitoneal, jeweils kombiniert mit Cyclophosphamid, ergab bei Patientinnen im Stadium FIGO III eine überlegene Wirkung der intraperitonealen Therapie [24]: Das mediane Überleben verlängerte sich um 8 auf 49 Monate bei vergleichbarer Toxizität der Therapie. Zwei weitere randomisierte Studien mit Paclitaxel ergaben viel versprechende Resultate zu Gunsten der intraperitonealen Thera-

pie, aber beide Studien sind limitiert durch unterschiedliche Dosierungen und Medikamente in den beiden Behandlungsarmen [25, 26]. Die intraperitoneale Therapie bleibt, solange definitive Studien fehlen, zu sehr mit den Nachteilen eines Peritonealkatheters belastet, um auf breiter Basis eingeführt zu werden.

### Präoperative («neoadjuvante») Chemotherapie

Die präoperative Chemotherapie wird eingesetzt, wenn bei Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium III oder IV ein chirurgischer Eingriff mit Aussicht auf «optimales» Ergebnis (Tumorresiduen mit einem Maximaldurchmesser von 1 cm) unmöglich erscheint. Mehrere retrospektive Serien lassen darauf schliessen, dass die Prognose mit dem «neoadjuvanten» Vorgehen der Prognose beim konventionellen postoperativen Vorgehen ebenbürtig ist [27, 28]. Ob und wie eine präoperative Chemotherapie generell, d.h. auch bei wahrscheinlich «optimal» operierbaren Patientinnen, eingesetzt werden soll, ist Gegenstand klinischer Studien.

### Palliative Chemotherapie

Kommt es bei einem Ovarialkarzinom zu einem Rezidiv, liegt in aller Regel ein inkurables Leiden vor. Das Ziel der Therapie ist Palliation – und an diesem Ziel hat sich der Einsatz der Mittel auszurichten.

Seit Jahren bekannt ist die Unterscheidung zwischen «Platin-refraktären» und «Platin-sensitiven» Rezidiven [29, 30]. Je später das Rezidiv manifest wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf Cisplatin: Rezidive innert 5 Monaten nach Abschluss der primären Therapie sprechen bei etwa 10% der Patientinnen an, während späte Rezidive, nach über 2 Jahren, zu über 50% auf eine erneute Cisplatinexposition ansprechen. Ähnliches wurde mit Paclitaxel beobachtet, und die höchsten Ansprechraten fanden sich bei Patientinnen, die nach einem langen therapiefreien Intervall mit einer platinbasierten Therapie behandelt wurden [31, 32]. Es ist aus diesem Grund vernünftig, Patientinnen, die auf Cisplatin oder Carboplatin gut angesprochen hatten, im Rezidivfall mit denselben Medikamenten zu therapieren. Ob zusätzlich ein Taxan eingesetzt werden soll, ist noch unsicher. Diese Frage war Gegenstand der Studie ICON4, deren Ergebnisse in den nächsten Monaten veröffentlicht werden.<sup>1</sup>

So genannt Platin-refraktäre Ovarialkarzinome sind nicht nur gegenüber konventionellen Dosen von Cis- und Carboplatin resistent, son-

<sup>1</sup> Erschienen nach Redaktionsschluss des Artikels: Paclitaxel verlängert das Überleben bei Patientinnen mit Rezidiv eines Ovarialkarzinoms (Lancet 2003;361:2099–106).

dern auch gegen zahlreiche andere Zytostatika (Tab. 1). Der molekulare Mechanismus dieser breiten Resistenz gegen Zytostatika ist bisher unbekannt.

Zahlreiche Zytostatika sind wirksam beim Ovarialkarzinom im Rezidiv [33–53]; die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens liegt aber, mit Ausnahme der erwähnten Platinverbindungen,

um 20% (eine unvollständige Zusammenfassung findet sich in Tabelle 2). Die wenigen randomisierten Studien, in denen verschiedene Zytostatika bei der palliativen Behandlung des Ovarialkarzinoms verglichen wurden, ergeben eine ähnliche Wirksamkeit von Paclitaxel, Topotecan und liposomalem Doxorubicin [33, 34].

Kombinierte Chemotherapien wurden in zahlreichen Studien untersucht. Hohe Ansprechraten wurden unter anderem gefunden beim Einsatz sehr hoher Dosierungen von Cisplatin [35]. Vergleichende Studien von Kombinationen fehlen aber ebenso wie Vergleiche zwischen kombiniert und sequentiell eingesetzten Zytostatika. Der Einsatz der Chemotherapeutika bei Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom ist also nicht standardisiert: Die Indikation und die Auswahl der Medikamente muss sich nach dem Allgemeinzustand und den Präferenzen der Patientin zur Lebensqualität richten sowie nach der Wahrscheinlichkeit des Ansprechens (Tab. 2) und den erwarteten Nebenwirkungen (eine unvollständige Übersicht findet sich in Tabelle 3).

Das Ovarialkarzinom ist ein chemosensitiver Tumor. Trotz zunächst guter Wirkung führt die Zytostatikatherapie oft nicht zur Heilung und bei Rezidiven ist die Heilung in der Regel unmöglich. Verbesserungen der Therapie sind nötig und können in weiteren klinischen Studien erreicht werden. In den nächsten Monaten werden Patientinnen in der Schweiz wieder klinische Studien zur Verfügung stehen, in denen neuere Therapiekonzepte evaluiert werden.

**Tabelle 1. Platin-refraktäre Ovarialkarzinome: Kreuzresistenz gegen andere Zytostatika.**

Zytostatikum	Ansprechrate (Platin-refraktär versus -sensitiv)	Studie Phase	Referenz
Paclitaxel (Taxol®)	6,7 % vs. 20%	III	[33]
Topotecan (Hycamtin®)	6,5 % vs. 28% 13% vs. 28%	III	[33, 34]
PEG-liposomales Doxorubicin (Caelyx®)	12% vs. 28%	III	[34]

**Tabelle 2. Aktivität von Monosubstanzen beim Rezidiv des Ovarialkarzinoms.**

Substanz	Ansprechrate	Referenz
PEG-liposomales Doxorubicin (Caelyx®)	12*–30% *Phase III	[34, 36–39]
Oxaliplatin (Eloxatin®)	6*–27% *Randomisierte Phase II	[40–42]
Paclitaxel in wöchentlicher Anwendung (Taxol®)	25%	[43]
Docetaxel (Taxotere®)	19–25%	[44, 45]
Topotecan (Hycamtin®)	6–18%	[33, 34, 46]
Gemcitabine (Gemzar®)	13–19%	[47–49]
Etoposid oral (Vepesid®)	21–27%	[50, 51]
Vinorelbin (Navelbin®)	21%	[52, 53]

**Tabelle 3. Charakteristische unerwünschte Wirkungen von Monosubstanzen bei der Behandlung des Ovarialkarzinomrezidivs.**

Substanz	Charakteristische unerwünschte Arzneimittelwirkungen
PEG-liposomales Doxorubicin (Caelyx®)	Palmo-plantare Dysästhesie (Hand-Fuss-Syndrom, 45%), Stomatitis (40%), Alopezie (15%)
Oxaliplatin (Eloxatin®)	Akute reversible Polyneuropathie an Extremitäten, perioral und im Rachen mit Kälteempfindlichkeit (>70%)
Paclitaxel in wöchentlicher Anwendung (Taxol®)	Alopezie (>90%, kann aber mit Kühlhaube oft verhindert werden), Polyneuropathie nach längerer Therapie, allergische Reaktionen
Docetaxel (Taxotere®)	Alopezie (40–80%), Leukopenie, Ödeme
Topotecan (Hycamtin®)	Alopezie (50%), Hämatoxizität (>75%)
Gemcitabine (Gemzar®)	Exantheme (25%), Leukopenie, Ödeme
Etoposid oral (Vepesid®)	Nausea (35%), Alopezie (66%), Hämatoxizität
Vinorelbin (Navelbin®)	Leukozytopenie (25%), Phlebitis

## Quintessenz

- Patientinnen mit frühen Stadien eines Ovarialkarzinoms können von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren.
- Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom sollten mit einer Chemotherapie behandelt werden, die Carboplatin enthält.
- Bei Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom hängt die optimale Behandlung ab vom Intervall zur Ersttherapie, den Symptomen der Erkrankung und von den Präferenzen der Patientin.

## Literatur

- Schüler G, Bopp M. Atlas der Krebsmortalität in der Schweiz. Teil C: Krebssterblichkeit. Basel: Birkhäuser Verlag;1997.
- Balli S, Fey MF, Hänggi W, Zwahlen D, Berclaz G, Dreher E, et al. Ovarian cancer: an institutional review of patterns of care, health insurance, and prognosis. *Eur. J. Cancer.* 2000;36:2061–8.
- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady ME, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1–6.
- Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G, Niemann TH, Lentz SL, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2000; 18:106–15.
- Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Randomized Intergroup Trial of Cisplatin-Paclitaxel Versus Cisplatin-Cyclophosphamide in Women With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Three-Year Results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:699–708.
- Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevela P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357:176–82.
- ICON1, EORTC-ACTION: International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm Trial: Two Parallel Randomized Phase III Trials of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early-Stage Ovarian Carcinoma. *JNCI Cancer Spectrum* 2003;95: 105–12.
- Advanced Ovarian Cancer Trialist Group. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: An overview of randomised clinical trials. *BMJ* 1991;303:884–93.
- Aabo K, Adams M, Adnitt P, Alberts DS, Athanazziou A, Barley V, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. *Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. Br J Cancer* 1998;78:1479–87.
- du Bois A, Lueck HJ, Meier W, Moebus V, Costa SD, Bauknecht T, et al. Cisplatin/Paclitaxel vs Carboplatin/Paclitaxel in Ovarian Cancer: Update of an Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Trial. [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1999;18: 356a.
- Ozols RF, Bundy BN, Fowler J, Clarke-Pearson D, Mannel R, Hartenbach EM, et al. Randomized phase III study of cisplatin (CIS)/paclitaxel (PAC) versus carboplatin (CARBO)/paclitaxel (PAC) in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC): A Gynecologic Oncology Group trial (GOG 158) [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1999;18:356a.
- Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3084–92.
- Kaye SB, Paul J, Cassidy J, Lewis CR, Duncan ID, Gordon HK, et al. Mature results of a randomized trial of two doses of cisplatin for the treatment of ovarian cancer. *Scottish Gynecology Cancer Trials Group. J Clin Oncol* 1996;14:2113–9.
- Thigpen JT. Dose-intensity in ovarian carcinoma: hold, enough? *J Clin Oncol* 1997;15:1291–3.
- Gore M, Mainwaring P, A'Hern R, MacFarlane V, Slevin M, Harper P, et al. Randomized trial of dose-intensity with single-agent carboplatin in patients with epithelial ovarian cancer. *London Gynaecological Oncology Group. J Clin Oncol.* 1998;16:2426–34.
- Bertelsen K, Grenman S, Rustin GJS. How long should first-line chemotherapy continue? *Ann. Oncol.* 1997;10 Suppl 1:S17–20.
- Markman M, Liu PY, Wilczynski S, Monk BJ, Copeland L, Alberts DS. Phase 3 randomized trial of 12 vs. 3 months of single agent paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer who attained a clinically-defined complete response to platinum/paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *Proc Ann Meet Soc Gynecol Oncol.* 2002;33:1.
- ICON Collaborators. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. *ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. Lancet* 1998;352:1571–6.
- International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002;360:505–15.
- Sanderson J, Parmar MKB, Qian W. First-line treatment for advanced ovarian cancer: paclitaxel, platinum and the evidence. *Br J Cancer* 2002;87:815–24.
- Vasey PA, on behalf of the Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. Survival and longer-term toxicity results of the SCOTROC study: docetaxel-carboplatin (DC) vs. paclitaxel-carboplatin (PC) in epithelial ovarian cancer (EOC). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21: 202a.
- Kristensen G, Vergote I, Stuart G, Izquierdo Delso M, Mirza MR, Aavall-Lundquist E, et al. First line treatment of ovarian cancer FIGO stages IIb-IV with paclitaxel/epidoxin/carboplatin (TEC) vs. paclitaxel/carboplatin (TC). Interim results of an NSGO-EORTC-NCIC CTG Gynecological Cancer Intergroup phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21:202a.
- Los G, Mutsaers PH, Lenglet WJ, Baldew GS, McVie JG. Platinum distribution in intraperitoneal tumors after intraperitoneal cisplatin treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;25:389–94.
- Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV,

- O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950-5.
- 25 Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-7.
- 26 Armstrong DK, Bundy BN, Baergen R, Lele SB, Copeland LJ, Walker J, et al. Randomized phase III study of intravenous (IV) paclitaxel and cisplatin versus IV paclitaxel, intraperitoneal (IP) cisplatin and IP paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC): a Gynecologic Oncology Group trial (GOG 172). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:201a.
- 27 Schwartz PE, Rutherford TJ, Cambers JT, Kohorn EI, Thiel RP. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: Long-term survival. *Gynecol Oncol* 1999;72:93-9.
- 28 Vergote I, De Wever I, Decloedt J, Tjalma W, Van Gramberen M, Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 2000;27:31-6.
- 29 Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:389-93.
- 30 Markman M, Reichman B, Hakes T, Jones W, Lewis JL, Jr., Rubin S, et al. Responses to second-line cisplatin-based intraperitoneal therapy in ovarian cancer: influence of a prior response to intravenous cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:1801-5.
- 31 Rose PG, Fusco N, Fluellen L, Rodriguez M. Second-line therapy with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16:1494-7.
- 32 Cantu MG, Buda A, Parma G, Rossi R, Floriani I, Bonazzi C, et al. Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. *J Clin Oncol* 2002;20:1232-7.
- 33 ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, Gordon A, Malfetano J, Hudson I, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2183-93.
- 34 Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001;19:3312-22.
- 35 van der Burg MEL, de Wit R, van Putten WLJ, Logmans A, Kruit WHJ, Stoter G, et al. Weekly cisplatin and daily oral etoposide is highly effective in platinum pre-treated ovarian cancer. *Br J Cancer* 2002;86:19-25.
- 36 Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, Miller P, Groshen S, Tan M, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997;15:987-93.
- 37 Gordon AN, Granai CO, Rose PG, Hainsworth J, Lopez A, Weissman C, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum- and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3093-100.
- 38 Safra T, Groshen S, Jeffers S, Tsao-Wei DD, Zhou L, Muderspach L, et al. Treatment of patients with ovarian carcinoma with pegylated liposomal doxorubicin: analysis of toxicities and predictors of outcome. *Cancer* 2001;91:90-100.
- 39 Campos SM, Penson RT, Mays AR, Berkowitz RS, Fuller AF, Goodman A, et al. The clinical utility of liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;81:206-12.
- 40 Chollet P, Bensmaine MA, Brienza S, Deloche C, Cure H, Caillet H, et al. Single agent activity of oxaliplatin in heavily pretreated advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 1996;7:1065-70.
- 41 Piccart MJ, Green JA, Lacave AJ, Reed N, Vergote I, Benedetti-Panici P, et al. Oxaliplatin or paclitaxel in patients with platinum-pretreated advanced ovarian cancer: A randomized phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynecology Group. *J Clin Oncol* 2000;18:1193-202.
- 42 Dieras V, Bougnoux P, Petit T, Chollet P, Beuzeboc P, Borel C, et al. Multicentre phase II study of oxaliplatin as a single-agent in cisplatin/carboplatin +/- taxane-pretreated ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 2002;13:258-66.
- 43 Markman M, Hall J, Spitz D, Weiner S, Carson L, Van Le L, et al. Phase II trial of weekly single-agent paclitaxel in platinum/paclitaxel-refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:2365-9.
- 44 Kaye SB, Piccart M, Aapro M, Francis P, Kavanagh J. Phase II trials of docetaxel (Taxotere) in advanced ovarian cancer - an updated overview. *Eur J Cancer* 1997;33:2167-70.
- 45 Katsumata N, Tsunematsu R, Tanaka K, Terashima Y, Ogita S, Hoshiai H, et al. A phase II trial of docetaxel in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer: a Japanese cooperative study. *Ann Oncol* 2000;11:1531-6.
- 46 Creemers GJ, Bolis G, Gore M, Scarfone G, Lacave AJ, Guastalla JP, et al. Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study. *J Clin Oncol* 1996;14:3056-61.
- 47 Lund B, Hansen OP, Theilade K, Hansen M, Neijt JP. Phase II study of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) in previously treated ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1530-3.
- 48 Friedlander M, Millward MJ, Bell D, Bugat R, Harnett P, Moreno JA, et al. A phase II study of gemcitabine in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 1998;9:1343-5.
- 49 Markman M, Kennedy A, Webster K, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, et al. Trial of single-agent gemcitabine (GEM) in platinum (PLAT)/paclitaxel (PAC) refractory ovarian cancer (ROC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:204a.
- 50 Hoskins PJ, Swenerton KD. Oral etoposide is active against platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:60-3.
- 51 Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:405-10.
- 52 Bajetta E, Di Leo A, Biganzoli L, Mariani L, Cappuzzo F, Di Bartolomeo M, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with pretreated advanced ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1996;14:2546-51.
- 53 Sorensen P, Hoyer M, Jakobsen A, Malmstrom H, Havsteen H, Bertelsen K. Phase II study of vinorelbine in the treatment of platinum-resistant ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001;81:58-62.