

## Il carcinoma ovarico avanzato: ruolo della chemioipertermia intraperitoneale

M. FILIPPESCHI<sup>1</sup>, F. ROVIELLO<sup>2</sup>, E. PINTO<sup>2</sup>, D. MARRELLI<sup>2</sup>, G. FIORENTINI<sup>3</sup>,  
I. MONCINI<sup>3</sup>, P. FLORIO<sup>1,4</sup>

**RIASSUNTO:** Il carcinoma ovarico avanzato: ruolo della chemioipertermia intraperitoneale.

M. FILIPPESCHI, F. ROVIELLO, E. PINTO, D. MARRELLI, G. FIORENTINI, I. MONCINI, P. FLORIO

*La diagnosi del carcinoma ovarico nella maggior parte dei casi avviene quando la neoplasia è ormai in fase avanzata e dunque, indipendentemente dall'estensione agli organi vicini e/o dalla metastatizzazione, in una fase in cui il peritoneo risulta essere coinvolto in maniera estesa. La strategia terapeutica migliore in tali casi è quella della massima citoreduzione chirurgica, con una migliore sopravvivenza quando il residuo neoplastico è inferiore ai 3 cm. Rimane da discutere il ruolo della micro-disseminazione peritoneale, quindi della persistenza della malattia sul peritoneo. La somministrazione di farmaci anti-blastici direttamente nella cavità peritoneale ha permesso di ottenere concentrazioni 20-100 volte superiori rispetto ai protocolli sistemici "ad alte dosi", esponendo direttamente le cellule neoplastiche residue all'azione dei chemioterapici. La chemioterapia intraperitoneale in ipertermia è una tecnica innovativa che combina la somministrazione di chemioterapici ad elevate temperature alla chirurgia citoreduzione. La chemioipertermia intraperitoneale eseguita dopo chirurgia citoreduzione del cancro ovarico incrementa sia la sopravvivenza a 2 anni, rallentando la progressione tumorale, sia l'intervallo libero da malattia.*

**SUMMARY:** Advanced ovarian cancer: the role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

M. FILIPPESCHI, F. ROVIELLO, E. PINTO, D. MARRELLI, G. FIORENTINI, I. MONCINI, P. FLORIO

*The diagnosis of ovarian cancer in most cases occurs when the tumor has a great diffusion and, independently from its extension to neighboring organs and/or metastasis, in a phase in which the peritoneum is involved extensively. The best therapeutic strategy in these cases is the maximum surgical cytoreduction, with better survival when the residual neoplastic lesion is less than 3 cm. It remains to discuss the role of micro-peritoneal dissemination, and the persistence of the disease on the peritoneum also after the better surgical cytoreduction. Administration of anticancer drugs directly into the peritoneal cavity has resulted in concentrations 20-100 times higher than "high doses" systemic protocols. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is an innovative technique that combines the intraperitoneal administration of chemotherapy at high temperatures to cytoreductive surgery. The hyperthermic intraperitoneal chemotherapy performed after cytoreductive surgery in ovarian cancer increases survival at 2 years, slowing tumor progression, and disease-free interval.*

**KEY WORDS:** Carcinosi peritoneale - Cancro ovarico - Linfonodi - Metastasi - Chirurgia citoreduzione - Chemioipertermia intraperitoneale. Peritoneal carcinosis - Ovarian cancer - Lymph nodes - Metastasis - Cytoreductive surgery - Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

### Introduzione

Il carcinoma dell'ovaio rappresenta la quinta neoplasia per incidenza del sesso femminile e la principale cau-

sa di morte per neoplasia ginecologica (1, 2). Dal momento che la sintomatologia ed il quadro clinico sono poco significativi nelle fasi iniziali della malattia, la diagnosi del carcinoma ovarico nella maggior parte dei casi (65-75%) avviene quando la neoplasia è ormai in fase avanzata quindi, secondo la classificazione della FIGO, negli stadi III o IV (3). In tali stadi, appare evidente che la malattia, indipendentemente dall'estensione agli organi vicini e/o dalla metastatizzazione più o meno evidente ai linfonodi extra-pelvici e/o loco-regionali, appare essere una malattia in cui il coinvolgimento del peritoneo costituisce l'elemento che determina e

<sup>1</sup> Ospedale "San Giuseppe", Azienda USL 11, Empoli  
U.O.C. Ginecologia ed Ostetricia

<sup>2</sup> Università degli Studi di Siena  
Dipartimento di Patologia Umana ed Oncologia

<sup>3</sup> AUSL 11, Empoli  
Dipartimento Oncologico

<sup>4</sup> Università degli Studi di Siena  
Dipartimento di Pediatria, Ostetricia e Medicina della Riproduzione,  
Sezione di Ginecologia ed Ostetricia

caratterizza gli stadi III e IV a prognosi peggiore (4, 5). Ciò ha portato a considerare il tumore ovarico allo stadio III o IV come una malattia principalmente ad interessamento peritoneale, in cui *i*) la carcinosi peritoneale è da ritenersi una delle vie di diffusione più comuni della malattia, e *ii*) l'evoluzione è letale con sopravvivenza ridotta anche dopo trattamento chemioterapico convenzionale. Dunque, nel caso degli stadi avanzati del carcinoma ovarico, l'approccio alle pazienti con carcinosi peritoneale è tutt'ora un problema aperto, non solo per le considerazioni di cui sopra, ma anche per la difficoltà di stadiazione pre-operatoria (6).

### Fattori influenzanti la sopravvivenza

La propagazione tumorale per continuità è considerata un processo secondo il quale la migrazione di cellule tumorali avviene attraverso percorsi costituiti da loci di minor resistenza, come per esempio gli spazi vascolari o peri-neurali, dunque secondo un modello di una diffusione tumorale peri-focale non orientata (6). La traduzione di ciò sul piano clinico ha portato ad adottare come trattamenti chirurgici per il controllo locale della malattia neoplastica due approcci particolarmente aggressivi (7): *i*) la resezione d'organo radicale; *ii*) l'escissione tumorale ampia.

Nel primo caso, la strategia chirurgica della *resezione d'organo radicale* si basa sulla rimozione macroscopica della neoplasia ovarica, per un'estensione più o meno ampia in base all'estensione tumorale. L'*ampia escissione tumorale*, invece, descrive la resezione del tumore circondato da un insieme di tessuti non coinvolti, che rientrano comunque nei limiti dell'organo e che sono più soggetti, da un punto di vista probabilistico, alla diffusione tumorale peri-focale non orientata. In ogni caso, entrambi i tipi di intervento sono combinati con la dissezione linfonodale, al fine di ottenere il controllo locale del tumore.

Accanto a tali concetti, la pratica clinica ha ampiamente dimostrato che nel carcinoma ovarico avanzato la strategia vincente è quella della massima citoriduzione chirurgica (7-9): Bristow nella sua meta-analisi del 2002 su 6.885 pazienti in stadio III e IV ha dimostrato che una citoriduzione in cui il residuo neoplastico è compreso tra 3 e 0.5 cm aumenta la sopravvivenza e che il periodo di sopravvivenza è direttamente proporzionale alla percentuale massima di citoriduzione ottenibile con la chirurgia (Fig. 1) (8).

Accanto alla citoriduzione chirurgica, di estrema importanza ai fini della sopravvivenza è la chemioterapia di prima linea a base di platino e taxolo (10-12), e soprattutto la presenza di co-morbilità (13, 14), cioè di quelle condizioni cliniche in grado di interferire con la resistenza della paziente alle terapie (insufficienza car-

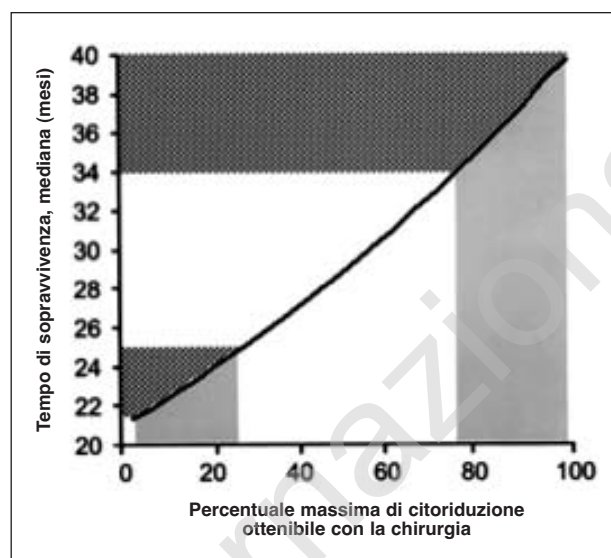


Fig. 1 - Più è estesa la riduzione della massa neoplastica, maggiore è la sopravvivenza mediana nelle pazienti con stadi avanzati della neoplasia ovarica epiteliale [tratta da Bristow *et al.*, 2002 (Ref. 8)].

diaca; compromissione polmonare; pregressa embolia polmonare; trombosi venosa profonda; BMI >35). Al contrario, di ridotta importanza appaiono le considerazioni chirurgiche relative all'aggregabilità della malattia ovarica e peritoneale. In poche parole, quelle che una volta potevano essere considerati criteri, se non di esclusione, comunque limitanti la sopravvivenza (metastasi epatiche intra-parenchimali >2 cm; metastasi a livello della porta epatica >2 cm; metastasi a livello dell'arteria mesenterica >2 cm; metastasi extra-addominali-ostruzione piccolo intestino), costituiscono attualmente fattori relativi, in quanto l'abilità e l'atteggiamento chirurgico di scuole più aggressive sono tali da permettere il superamento di tali limiti in maniera abbastanza disinvolta (15).

Nelle pazienti in cui invece non sia possibile ottenere una citoriduzione ottimale, appare opportuno un trattamento chemioterapico neo-adiuvante (2-3 cicli) con lo scopo di riportare nei limiti della chirurgia una neoplasia altrimenti non resecabile (16-18). Tale strategia terapeutica ha il suo razionale clinico nel fatto che con tale approccio è possibile ottenere, con la successiva terapia chirurgica, tumori residui microscopici (quindi a migliore prognosi). Inoltre, la chemioterapia neo-adiuvante permette una chirurgia meno estensiva e demolitiva (17); la riduzione delle complicanze emorragiche intra-operatorie; una ridotta morbilità e mortalità post-operatorie; la riduzione del periodo di ospedalizzazione; ed, infine, il miglioramento della qualità di vita della paziente (18).

Un altro argomento che pesa sul piatto della bilancia della sopravvivenza dopo chirurgia radicale è quel-

lo relativo alla recidiva, dal momento che nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato e *second-look* negativo, la recidiva della malattia colpisce circa il 75% dei soggetti. Inoltre, la metà dei tumori ovarici avanzati con remissione completa, confermata anche istopatologicamente dopo chirurgia e chemioterapia di prima linea, recidivano entro 2 anni (6, 11, 12, 19).

Un cenno a parte merita invece la problematica relativa alla slatentizzazione delle neoplasie platino-resistenti o platino-refrattarie, che si otterrebbe con la chemioterapia neo-adiuvante. Infatti, alla recidiva la probabilità di risposta al ri-trattamento con platino dipende dall'intervallo libero tra il precedente trattamento con platino e la recidiva della malattia, così che se tale intervallo di tempo risulta essere inferiore a 6 mesi, siamo di fronte ad una malattia platino-resistente, cosa che rappresenta un ulteriore problema relativo alla sopravvivenza (13, 20-24). Quando l'intervallo libero da malattia è superiore a 6 mesi dopo la fine del trattamento, siamo di fronte ad una patologia platino-sensibile, per la quale la sopravvivenza globale mediana risulta essere di circa 29 mesi, con sopravvivenza libera da malattia mediana di 13 mesi ed aumento del rischio di tossicità neurologica periferica cumulativa (20-25).

Rimane da discutere il fatto che la persistenza di malattia peritoneale anche dopo risposta apparentemente completa costituisce una realtà clinica concreta, in grado di influenzare la sopravvivenza insieme alla chemioresistenza ed alla citoriduzione chirurgica (20, 26).

## **La chemioterapia intraperitoneale**

La microdisseminazione peritoneale ha portato a considerare il ruolo della chemioterapia intraperitoneale (27). Il razionale alla base di tale approccio terapeutico risiede non soltanto nel fatto che il destino biologico della neoplasia è tale che ne garantisce comunque la persistenza a livello peritoneale, ma anche e soprattutto che la somministrazione di farmaci antitumorali direttamente nella cavità peritoneale permette di ottenere concentrazioni 20-100 volte superiori rispetto ai protocolli sistemici ad "alte dosi", esponendo direttamente le cellule neoplastiche residue all'azione dei chemioterapici (28, 29). Dunque, l'approccio intraperitoneale, al di là dei numeri, è in grado di garantire un miglioramento della sopravvivenza globale di tali pazienti, ma anche dell'intervallo di tempo libero da malattia (29). Ma malgrado una mediana di 15 mesi di sopravvivenza totale, la ricorrenza della malattia rimane pur sempre del 65%, con le limitazioni che i protocolli comportano, e che sono legate: all'occorrenza di eventi avversi a causa del catetere intraperitoneale con il quale somministrare i chemioterapici; alla bassa percentuale di trattamenti completi; alla tossicità

dei trattamenti; ed, infine, alla mancata indicazione nelle malattie molto avanzate (29, 30, 31).

## **La chemioterapia loco-regionale in ipertermia (HIPEC)**

La chemioterapia intraperitoneale in ipertermia è una tecnica innovativa che combina la somministrazione di chemioterapici ad elevate temperature alla chirurgia citoriduttiva. Si basa sui principi della chemioterapia intraperitoneale, insieme all'effetto citotossico dell'ipertermia nei confronti delle cellule tumorali annidate a livello peritoneale. Infatti, il solo lavaggio peritoneale non è in grado di alterare la matrice cellulare di tali cellule e, dunque, di rimuoverle staccandole, ed inoltre la chemioterapia effettuata direttamente sul peritoneo, simultaneamente alla chirurgia citoriduttiva, può trattare il residuo microscopico all'origine della recidiva del carcinoma ovarico. L'antesignano della chemioipertermia intraperitoneale è stato il chirurgo Sugarbaker, il quale per primo ha studiato gli effetti dell'associazione tra chirurgia citoriduttiva estesa e chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC) (32). Tale trattamento è stato proposto inizialmente in pazienti con recidiva della malattia dopo chirurgia, con dati incoraggianti dal momento che Hager nel 2001 ha dimostrato una sopravvivenza media a cinque anni del 16% in pazienti con spiccata chemio-resistenza (33), dati ulteriormente confermati anche sulla popolazione italiana (34). Dunque, l'HIPEC eseguita dopo chirurgia citoriduttiva (residuo neoplastico <2.5 mm) nel cancro ovarico incrementa la sopravvivenza a 2 anni, rallentando la progressione tumorale (35), così che pazienti con residuo neoplastico R1 (non evidenza macroscopica di malattia) sottoposte a HIPEC hanno un incremento significativo dell'intervallo libero da malattia rispetto a pazienti R2a (residuo macroscopico <2.5 mm) o R2b (residuo macroscopico >2.5 mm) (35, 36).

L'analisi della letteratura rivela che il trattamento chemioterapico locoregionale in ipertermia è stato applicato nella maggioranza dei casi nelle carcinosi peritoneali da tumore ovarico recidivo, mentre scarsi sono i dati riguardanti il trattamento del tumore ovarico primitivo con diffusione peritoneale. Lo studio più cospicuo rimane quello di Ryu (37), il quale nel 2004 ha valutato l'effetto dell'HIPEC in 117 pazienti con carcinoma ovarico in stadio Ic-III, di cui una parte trattata convenzionalmente, l'altra con chirurgia citoriduttiva ed HIPEC. I dati hanno dimostrato che la sopravvivenza media a 5 anni era significativamente maggiore nel gruppo trattato con HIPEC e, considerando soltanto i casi avanzati (stadi III e IV), tale differenza era quasi del doppio a favore del gruppo con chemioipertermia intraperitoneale.

## HIPEC in pazienti con carcinosi peritoneale da tumore ovarico primitivo e secondario

Gli incoraggianti risultati di Ryu hanno rappresentato lo stimolo per valutare l'efficacia dell'HIPEC associata alla citoriduzione in 53 pazienti (età tra 28 e 72 anni) con carcinomatosi peritoneale di origine ovarica, nelle quali veniva eseguita una citoriduzione costituita dall'isterectomia con l'annessectomia bilaterale, la peritonectomia (parziale, estesa o totale), la resezione intestinale allargata, la splenectomia (38). In funzione della storia clinica, le pazienti sono state suddivise in tre gruppi: nel Gruppo A (n=31) erano comprese le donne che avevano eseguito chemioterapia neo-adiuvante; nel gruppo B (n=14), *debulking* primario; nel gruppo C (n=8) venivano valutate pazienti con recidiva di tumore ovarico. La strategia terapeutica è schematizzata nella Figura 2: le pazienti che rispondevano alla chemioterapia di prima linea venivano ri-stadiate, indirizzate alla chirurgia con citoriduzione ottimale, quindi a *debulking*, peritonectomia e HIPEC. Nel caso in cui la citoriduzione risultava essere non ottimale (residuo neoplastico >4 mm), le pazienti eseguivano chemioterapia di prima linea e, quindi, una nuova stadiazione. L'HIPEC veniva eseguita ad addome chiuso, con anastomosi intestinale effettuata dopo il trattamento, e consisteva in una infusione a 41-42°C di mitomicina 20 mg/m<sup>2</sup> e cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup>. Seguiva un periodo di lavaggio e di abbassamento delle temperature di circa 10-15 minuti. La procedura chirurgica veniva effettuata entro 30-40 giorni dal completamento del trattamento chemioterapico, con associata l'eventuale peritonectomia secondo le linee guida di Su-

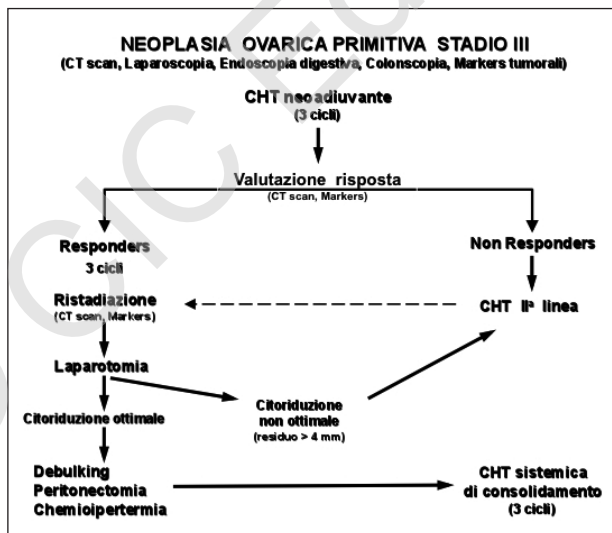


Fig. 2 - Strategia terapeutica utilizzata nelle pzienti affette da neoplasia ovarica primitiva, stadio III.

garbaker. In particolare, è risultato fondamentale classificare la peritonectomia secondo il numero di regioni rimosse in 3 tipologie di entità progressiva (parziale, totale, estesa) a seconda del numero di distretti anatomici peritoneali coinvolti (9 distretti), utilizzando il *Peritoneal Cancer Index* stabilito da Sugarbaker (cioè studiando quali regioni presentavano la neoplasia e le dimensioni degli impianti peritoneali della stessa) (Fig. 3). La completezza della citoriduzione invece è stata valutata sulla base del *Completeness of CytoReduction (CCR o CC) score*, ovvero in funzione delle dimensioni della malattia residua, secondo cui: CCR 0, nessun residuo; CCR 1, ≤2.5 mm; CCR 2, 2.5 mm – 2.5 cm; CCR 3 >2.5 cm.

I risultati ottenuti sono stati molto confortanti: con un *follow-up* mediano a 27 mesi abbiamo osservato una sopravvivenza a 5 anni pari al 55.0% circa (Fig. 4), che risultava essere direttamente correlata al residuo

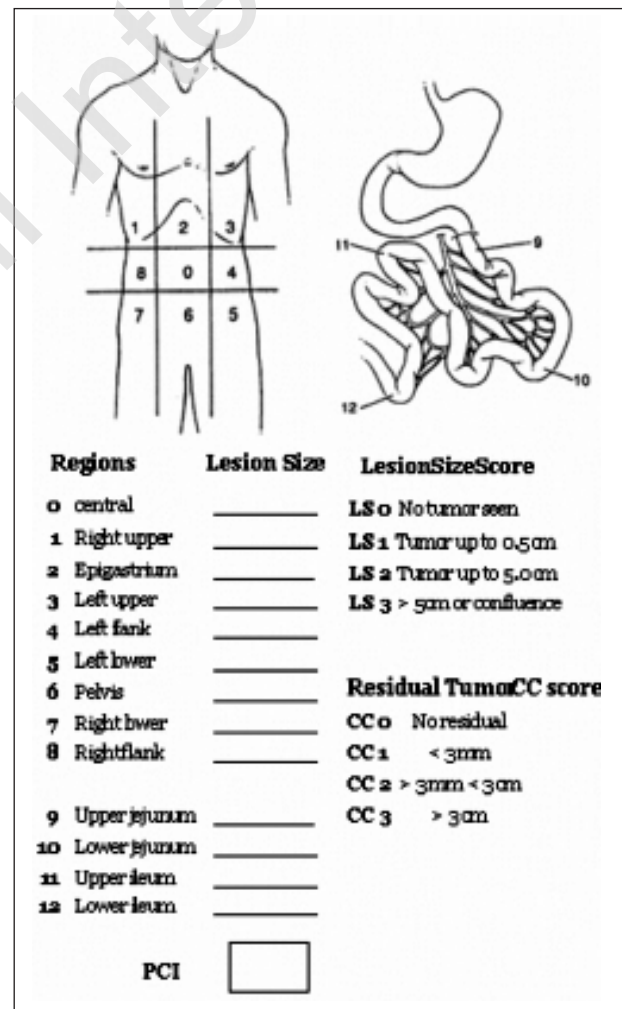


Fig. 3 - Rappresentazione grafica relativa alla compilazione del *Peritoneal Cancer Index*, come da raccomandazioni di Sugarbaker PH (Ref. 32).



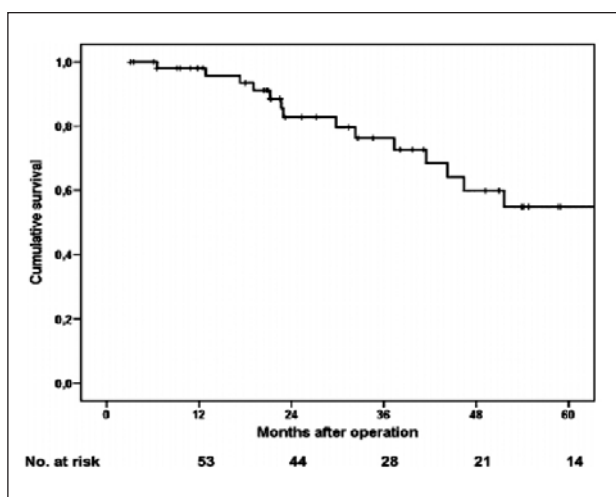


Fig. 4 - Curva di sopravvivenza relativa alle pazienti trattate: con un follow-up mediano a 27 mesi è stata riscontrata una sopravvivenza a 5 anni pari al 55.0% circa (Ref. 38).

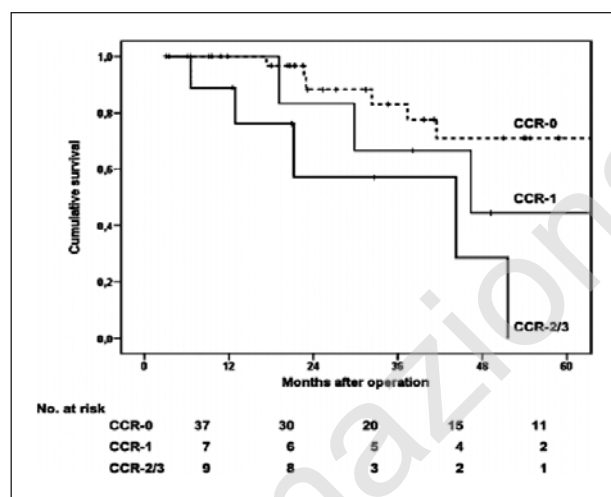


Fig. 5 - Sopravvivenza mediana direttamente proporzionale al minor residuo tumorale (CCR), dunque massima per CCR-0, minima per CCR-2/3 (Ref. 38).

tumorale (massima per CCR-0, minima per CCR-2/3; Fig. 5), ed all'indice peritoneale (sopravvivenza massima per PCI 0, minima per PCI >6; Fig. 6), con una ricorrenza del 54% circa in pazienti senza malattia residua.

## Conclusioni

I dati ottenuti suggeriscono la validità della combinazione HIPEC e chirurgia citoriduttiva come primo approccio al tumore ovarico negli stadi avanzati, non solo perchè efficace nei confronti della malattia a livello peritoneale (39), ma anche perchè:

- la chemioterapia neoadiuvante identifica precocemente, dopo i primi cicli di terapia, le forme *responders* da quelle *non-responders* a prognosi sfavorevole;
- la retro-stadiazione della carcinosi peritoneale agevola la peritonectomia, senza lisi di aderenze (minori complicanze);
- la retro-stadiazione permette di ottenere un maggior numero di casi R0, in quanto la stadiazione è intra-operatoria;
- alla peritonectomia con HIPEC giungono pazienti con prognosi più favorevole;
- la HIPEC dopo retro-stadiazione e demolizione chirurgica va proprio ad agire su quanto è più congeniale a questa tecnica, cioè la micro-disseminazione peritoneale.

In conclusione, si può affermare che l'HIPEC è in grado di migliorare la sopravvivenza a distanza in assenza di malattia neoplastica, permettendo di prevenire, più che trattare, la recidiva. Va sottolineato comunque che l'HIPEC rimane una procedura complessa con possibili complicanze, che necessita di essere effettuata in centri specializzati con un approccio multidisciplinare e dopo adeguata selezione delle pazienti.

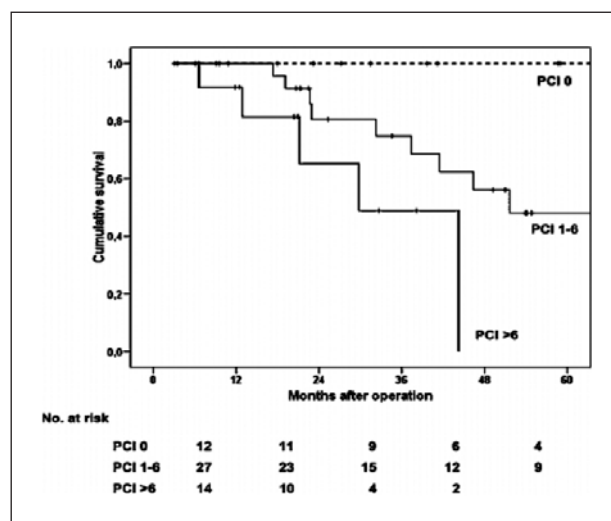


Fig. 6 - Sopravvivenza mediana direttamente proporzionale all'Indice Peritoneale (PCI), dunque all'estensione della malattia peritoneale (sopravvivenza massima per PCI= 0, minima per PCI >6) (Ref. 38).

## Bibliografia

1. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *SOBest Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:207.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74
3. Daly M, Orams GI. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998;25:255.
4. Burghardt E, Pickel H, Lahousen M, Stettner H. Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:315.
5. Chen SS, Lee L. Incidence of para-aortic and pelvic lymph node metastases in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1983;16:95.
6. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS, Sindelar WF, Edwards BK, Smith JP. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983;250:3072.
7. Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol* 1998;25:326.
8. 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;20:1248.
9. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS. 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;170:974.
10. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, Miller A, Park R, Major F Jr. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990;322:1021.
11. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S, Beller U. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95:S161.
12. Lee CK, Pires de Miranda M, Ledermann JA, Ruiz de Elvira MC, Nelstrop AE, Lambert HE, Rustin GJ, Trask CW. Outcome of epithelial ovarian cancer in women under 40 years of age treated with platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 1999;35:727.
13. Chi DS, Palayekar MJ, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Awtrey CS, Huh J, Eisenhauer EL, Barakat RR, Kattan MW. Nomogram for survival after primary surgery for bulky stage IIIC ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;108:191.
14. Polverino G, Parazzini F, Stellato G, Scarfone G, Cipriani S, Bolis G. Survival and prognostic factors of women with advanced ovarian cancer and complete response after a carboplatin-paclitaxel chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2005;99:343.
15. Helm CW, Bristow RE, Kusamura S, Baratti D, Deraco M. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with and without cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2008;98:283-90.
16. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006;103:1070.
17. Zang RY, Zhang ZY, Cai SM, Li ZT, Chen J, Tang MQ, Liu Q. Cytoreductive surgery for stage IV epithelial ovarian cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 1999;18:449.
18. Kang S, Nam BH. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2315.
19. Gadducci A, Cosio S, Zola P, Sostegni B, Ferrero AM, Teti G, Cristofani R, Sartori E. The clinical outcome of epithelial ovarian cancer patients with apparently isolated lymph node recurrence: a multicenter retrospective Italian study. *Gynecol Oncol* 2010;116:358-63.
20. Doyle C, Crump M, Pintilie M, Oza AM. Does palliative chemotherapy palliate? Evaluation of expectations, outcomes, and costs in women receiving chemotherapy for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1266.
21. Markman M, Markman J, Webster K, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. *J Clin Oncol* 2004;22:3120.
22. Gallion H, Christopherson WA, Coleman RL, DeMars L, Herzog T, Hosford S, Schellhas H, Wells A, Sevin BU. Progression-free interval in ovarian cancer and predictive value of an ex vivo chemoresponse assay. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:194.
23. Thigpen JT, Vance RB, Khansur T. Second-line chemotherapy for recurrent carcinoma of the ovary. *Cancer* 1993;71:1559.
24. Vergote I, Rustin GJ, Eisenhauer EA, Kristensen GB, Pujade-Lauraine E, Parmar MK, Friedlander M, Jakobsen A, Vermorken JB. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [ovarian cancer]. *Gynecologic Cancer Intergroup. J Natl Cancer Inst* 2000;92:1534.
25. Rose PG, Tian C, Bookman MA. Assessment of tumor response as a surrogate endpoint of survival in recurrent/platinum-resistant ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010;117:324.
26. Pignata S, Ferrandina G, Scarfone G, Scollo P, Odicino F, Selvaggi L, Katsaros D, Frigerio L, Mereu L, Ghezzi F, Manzione L, Lauria R, Breda E, Marforio G, Ballardini M, Lombardi AV, Sorio R, Tumolo S, Costa B, Magni G, Perrone F, Favalli G, SOCRATES and MITO investigators. Extending the platinum-free interval with a non-platinum therapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Results from the SOCRATES Retrospective Study. *Oncology* 2006;71:320.
27. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol* 1991;18:248.
28. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA, Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34.
29. Fiorentini G, Filippeschi M, Turrisi G, Mambriani A, Giannesi PG, D'Alessandro M, Rossi S, Dentico P, Guadagni S, Cantore M, Madrigali A. Advanced cancer of the ovary: intraperitoneal chemotherapy as a new therapeutic option. *In Vivo* 2009;23:317-21.
30. Makhija S, Leitao M, Sabbatini P, Bellin N, Almadrones L, Leon L, Spriggs DR, Barakat R. Complications associated with intraperitoneal chemotherapy catheters. *Gynecol Oncol* 2001;81:77.
31. Kothari R, Nagel C, Koopmeiners JS, Ivy JJ, Geller M, Salani R, Argenta PA. The effect of age on the tolerability of intraperitoneal chemotherapy, complication rate, and survival in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;119:491.
32. Sugarbaker PH. Comprehensive management of peritoneal surface malignancy using cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the Washington Cancer Institute approach. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1965-77.

33. Hager ED, Dziambor H, Höhmann D, Mühe N, Strama H. Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy of patients with chemotherapy-resistant peritoneal disseminated ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:57-63.
34. Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC, de Souza GA, Ditto A, Zanaboni F, Younan R, Baratti D, Mariani L, Laterza B, Deraco M. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: The experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:671-5.
35. Deraco M, Rossi CR, Pennacchioli E, Guadagni S, Somers DC, Santoro N, Raspagliesi F, Kusamura S, Vaglini M. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion in the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer: a phase II clinical study. *Tumori* 2001;87:120-6.
36. Reichman TW, Cracchiolo B, Sama J, Bryan M, Harrison J, Pliner L, Harrison LE. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemoperfusion for advanced ovarian carcinoma. *J Surg Oncol* 2005;90:51-6.
37. Ryu KS, Kim JH, Ko HS, Kim JW, Ahn WS, Park YG, Kim SJ, Lee JM. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:325-32.
38. Roviello F, Pinto E, Corso G, Pedrazzani C, Caruso S, Filippeschi M, Petrioli R, Marsili S, Mazzei MA, Marrelli D. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010;102:663-70.
39. Roviello F, Pinto E, Corso G, Pedrazzani C, Caruso S, Filippeschi M, Petrioli R, Marsili S, Mazzei MA, Marrelli D. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010;102:663-70.