

Janina Markowska¹, Mariusz Bidziński², Zbigniew Kojs³, Jan Kotarski⁴

Trabectedyna w leczeniu raka jajnika

Trabectedin for the treatment of ovarian cancer

¹ Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

² Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Warszawa, Polska

³ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Krakowie, Kraków, Polska

⁴ I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Janina Markowska, Oddział Ginekologii – Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań, e-mail: jmarkmed@poczta.onet.pl

¹ Department of Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland

² Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw, Warsaw, Poland

³ Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Krakow, Krakow, Poland

⁴ I Department of Gynecologic Oncology and Gynecology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

Correspondence: Professor Janina Markowska, MD, PhD, Department of Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań, Poland, e-mail: jmarkmed@poczta.onet.pl

Streszczenie

W pracy opisano postępowanie terapeutyczne standardowo stosowane u chorych na raka jajnika, oparte m.in. na rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej. Terapia obejmuje postępowanie operacyjne i systemowe leczenie cytostatykami (standardowo: pochodnymi platyny i paklitakselu w pierwszej linii leczenia). Istotnym elementem leczenia operacyjnego jest całkowita, ewentualnie optymalna cytoredukcja. Również odpowiedź na pierwszą linię adiuwantowej chemioterapii stanowi ważny czynnik prognostyczny. Podawanie bevacyzumabu w pierwszej linii leczenia chemicznego i w platynowrażliwym nawrotowym raku jajnika jest skutecznym sposobem terapii. U pacjentek ze wznową (w czasie 6–12 miesięcy po pierwszej linii chemioterapii) raka jajnika – częściowo platynowrażliwego – skutecznym lekiem okazała się trabectedyna (Yondelis). Stosowana z pegylowaną liposomalną doksorubicyną, wydłużyła znamiennie czas wolny od progresji (9,2 vs 7,2 miesiąca, $p = 0,017$) w stosunku do stosowanej wyłącznie liposomalnej doksorubicyny. Wykazano też wydłużenie całkowitego przeżycia (22,4 vs 18,9 miesiąca, $p = 0,835$), choć statystycznie różnica nie była znamienna. Zaletami trabectedyny stosowanej we wznowie raka jajnika są zwiększenie wrażliwości guza na preparaty platyny oraz niska toksyczność.

Słowa kluczowe: rak jajnika, operacje raka jajnika, chemioterapia, trabectedyna

Abstract

The paper describes standard therapeutic management used in patients with ovarian cancer, which is based, among other things, on the recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society. Therapeutic management encompasses surgical treatment and systemic therapy with cytostatic drugs (typically derivatives of platinum and paclitaxel as first-line therapy). Total or optimal cytoreduction is an important element of surgical treatment. Additionally, the response to first-line adjuvant chemotherapy is a highly significant prognostic factor. Bevacizumab is an effective treatment in the first-line chemotherapy and in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. Trabectedin (Yondelis) used in patients with relapsed ovarian cancer (partially platinum-sensitive) (relapse within 6–12 months after first-line chemotherapy) proved to be an effective drug. Used in combination with pegylated liposomal doxorubicin, the drug significantly improved progression-free survival (time to progression ranging between 9.2 vs. 7.2 months, $p = 0.017$) as compared to pegylated liposomal doxorubicin alone. Improvement of overall survival was also demonstrated (22.4 vs. 18.9 months, $p = 0.835$), however, it was insignificant. In addition, trabectedin used in relapsed ovarian cancer increased sensitivity to platinum and exhibited low toxicity.

Keywords: ovarian cancer, surgery in ovarian cancer, chemotherapy, trabectedin

STANDARDOWE TERAPIE W RAKU JAJNIKA

Raki jajnika stanowią ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika i są główną przyczyną zgonów kobiet chorych na nowotwory ginekologiczne.

Według ostatnich polskich danych epidemiologicznych w roku 2012 na raka jajnika zachorowały 3544 kobiety (współczynnik standaryzowany 10,8) – to 4,6% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet. Około 75% raków jajnika jest wykrywanych dopiero w III i IV stopniu zaawansowania, a odsetek 5-letnich przeżyć wynosi odpowiednio 39% i 17%^(1,2).

Terapia raka jajnika obejmuje postępowanie skojarzone: leczenie chirurgiczne oraz chemioterapię, ewentualnie leczenie celowane.

LECZENIE CHIRURGICZNE⁽³⁻⁵⁾

Celami pierwotnego leczenia chirurgicznego są:

- potwierdzenie rozpoznania raka jajnika;
- określenie stopnia zaawansowania;
- całkowita lub optymalna cytoredukcja nowotworu.

Najistotniejszym celem operacji jest całkowita cytoredukcja – usunięcie makroskopowo widocznych ognisk choroby. W przypadku braku takiej możliwości należy wykonać cytoredukcję optymalną (pozostawienie resztek raka <1 cm średnicy). Jeżeli i to jest niemożliwe, u części chorych trzeba rozważyć ograniczenie zakresu operacji do usunięcia zmienionej sieci i ewentualnie dużych guzów przydatków. Wykazano, że optymalne zabiegi istotnie wydłużają zarówno czas do wystąpienia progresji (*progression-free survival*, PFS), jak i całkowity czas przeżycia (*overall survival*, OS). Pacjentki, które nie rokują uzyskania co najmniej optymalnej cytoredukcji z uwagi na zaawansowanie choroby, są kandydatkami do chemioterapii neoadiutantowej, a po trzech lub czterech kursach – do przeprowadzenia operacji odroczonej (*interval debulking surgery*, IDS) i kontynuacji chemioterapii do zaplanowanej liczby kursów^(6,7).

CHEMIOTERAPIA

Większość chorych na raka jajnika ma wskazania do leczenia chemicznego. Jedynie w nielicznej grupie pacjentek z rakiem w stopniu IA lub IB (według International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) o zróżnicowaniu histologicznym G1 i G2 – czyli w grupie dobrego rokowania – po pełnej chirurgicznej ocenie stopnia zaawansowania (wykonana limfadenektomia miednicza i okołoaortalna) możliwa jest ścisła obserwacja bez stosowania chemioterapii.

U wszystkich pozostałych chorych w stopniu I i w wyższych stopniach zaawansowania raka jajnika obowiązuje adiuwantowa chemioterapia, stosowana co 21 dni oraz

STANDARD THERAPY IN OVARIAN CANCER

Ovarian cancers account for 95% of ovarian malignancies and are the main cause of mortality among patients with gynecologic neoplasms.

According to recent Polish epidemiological data, 3,544 women (standardized rate 10.8) were diagnosed with ovarian cancer in 2012, accounting for 4.6% of all cases of female malignancies. About 75% of ovarian cancers are detected as stage III and IV disease, with 5-year survival rates of 39% and 17%, respectively^(1,2).

Therapeutic management in ovarian cancer involves combination therapy: surgical treatment and chemotherapy or targeted therapy.

SURGICAL TREATMENT⁽³⁻⁵⁾

The goal of primary surgical treatment is to:

- confirm the diagnosis of ovarian cancer;
- determine the stage of disease;
- ensure total or optimal cytoreduction of the tumor.

Total cytoreduction, i.e. removal of macroscopically visible tumor, is the primary goal of surgical treatment. If this is not possible, optimal cytoreduction should be performed (leaving residual disease <1 cm in tumor diameter). If this is also not possible, a surgery limited to the removal of omentum and, alternatively, large uterine appendage tumors should be contemplated in some patients. It has been demonstrated that optimal procedures significantly improve both progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). Patients who are unlikely to achieve optimal cytoreduction due to advanced stage of disease are candidates for neoadjuvant chemotherapy and, after three or four courses, for interval debulking surgery (IDS) and completion of all planned chemotherapy courses^(6,7).

CHEMOTHERAPY

Chemotherapy is indicated in most patients with ovarian cancer. A close follow-up without chemotherapy is possible only in a small group of patients with FIGO stage IA/IB and grade 1–2 (G1/G2) ovarian cancer, i.e. a group with good prognosis, following a full surgical staging procedure (pelvic and para-aortic lymphadenectomy).

Adjuvant chemotherapy with platinum compounds (carboplatin or cisplatin) and paclitaxel at 21-day intervals is obligatory in all other patients with stage I or more advanced stage of disease^(3,8,9).

Intraperitoneal treatment in combination with systemic therapy is effective in the group of patients with residual tumor <1 cm in diameter^(9,10). Bevacizumab, antiangiogenic antibody, is used in stage III disease with residual tumor >1 cm and stage IV disease^(3,11).

zawierająca pochodne platyny (karboplatinę lub cisplatinę) i paklitaksel^(3,8,9).

W grupie pacjentek z pozostawionymi po cytoredukcji zmianami o średnicy <1 cm skuteczną terapią jest leczenie dootrzewnowe w skojarzeniu z systemowym^(9,10). W przypadku stopnia III z resztkami raka >1 cm oraz stopnia IV stosuje się leczenie przeciwciałem antyangiogennym – bewacyzumabem^(3,11).

OCENA WYNIKÓW LECZENIA

Po zakończeniu pierwszej linii chemioterapii analizuje się wyniki leczenia na podstawie:

- badania ogólnego i ginekologicznego;
- badań podstawowych krwi i moczu;
- badania stężeń markerów w surowicy;
- badań obrazowych (tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy mniejszej, tomografii komputerowej klatki piersiowej). Obrazową ocenę wyników należy oprzeć na kryteriach RECIST 1.1. Mimo że w wyniku leczenia operacyjnego i chemioterapii u większości chorych (50–70%) uzyskuje się całkowitą odpowiedź, u około 80% pacjentek występuje wznowa choroby^(3,12,13).

CHEMIOTERAPIA W PRZYPADKU NAWROTÓW

Podstawą wyboru schematu chemioterapii drugiej linii są: wrażliwość na uprzednie leczenie pochodnymi platyny, efekt leczenia pierwszego rzutu i czas, jaki upłynął od jego zakończenia. Dodatkowym istotnym czynnikiem jest tolerancja chemioterapii pierwszej linii^(9,14).

Odpowiedź na leczenie pochodnymi platyny można określić jako:

- platynoniewrażliwość – progresja nowotworu występuje w trakcie pierwszej linii leczenia (5,3% pacjentek);
- platynooporność – nawrót choroby stwierdza się w czasie do 6 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia (17,2% pacjentek);
- częściowa platynowrażliwość – progresja następuje w okresie 6–12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia (20–40% pacjentek);
- platynowrażliwość – nawrót choroby jest stwierdzany po 12 miesiącach od zakończenia pierwszej linii leczenia (33,5% pacjentek).

Najliczniejszą grupę stanowią zatem pacjentki częściowo platynowrażliwe oraz platynowrażliwe^(15,16). Możliwości leczenia chemicznego w tej grupie chorych przedstawiono w tab. 1.

Kojarzenie leczenia cytostatykami z podawaniem bewacyzumabu istotnie wydłuża OS u pacjentek platynowrażliwych (42,2 vs 37,3 miesiąca); u większości kobiet z grupy prezentowanej przez Colemana i wsp.⁽¹⁷⁾ występowały jednak objawy uboczne, co oznacza konieczność ścisłej selekcji chorych do tej terapii⁽¹⁸⁾.

ASSESSMENT OF TREATMENT OUTCOMES

First-line chemotherapy is followed by an assessment of treatment outcomes based on:

- general and gynecologic examination;
- urinalysis and blood tests;
- serum marker assays;
- imaging (abdominal and pelvic computed tomography or magnetic resonance imaging, chest computed tomography).

Imaging assessment should be based on RECIST 1.1 criteria. Although a full response to treatment is achieved in most patients (50–70%) as a result of surgical treatment and chemotherapy, cancer recurrence affects up to 80% of women^(3,12,13).

CHEMOTHERAPY IN RECURRENT DISEASE

The choice of second-line chemotherapy regimen is based on the sensitivity to previous treatment with platinum compounds, the effect of first-line therapy as well as time elapsed since its completion. Tolerance of first-line chemotherapy is an additional important factor^(9,14).

Response to platinum-based treatment may be defined as:

- platinum-refractory – tumor progression during first-line therapy (5.3% of patients);
- platinum-resistant – recurrence within 6 months of completing first-line therapy (17.2% of patients);
- partially platinum-sensitive – progression within 6–12 months of completing first-line therapy (20–40% of patients);
- platinum-sensitive – recurrence after 12 months of completing first-line therapy (33.5% of patients).

Therefore, patients partially sensitive and sensitive to platinum are the largest group^(15,16). Chemotherapy options for this group of patients are presented in Tab. 1.

Cytostatics combined with bevacizumab significantly improve OS in platinum-sensitive patients (42.2 vs. 37.3 months); however, adverse effects were observed in most women in the group presented by Coleman et al.⁽¹⁷⁾, indicating the need for careful selection of patients for this therapy⁽¹⁸⁾.

TRABECTEDIN

Despite the use of many systemic therapies (including the gold standard), neoadjuvant therapy or intraperitoneal treatment, the rate of 5-year survival is, as already mentioned, very low⁽²⁾.

Trabectedin belongs to therapies with long PFS, which are used in the treatment of recurrent partially platinum-sensitive (recurrence within 6–12 months of completing first-line chemotherapy) ovarian cancer⁽¹⁹⁾. This cytostatic agent of marine origin, originally isolated from the ascidian

Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny Response to platinum compounds	Chemioterapia Chemotherapy
<p>Pierwotna niewrażliwość (refractory) Primary platinum-refractory</p> <p>Platynoooporność (resistance) Platinum-resistant</p>	<p>Udział w badaniach klinicznych Participation in clinical trials</p> <p>Liposomalna doksorubicyna Liposomal doxorubicin</p> <p>Topotekan Topotecan</p> <p>Gemcytabina Gemcitabine</p> <p>Paklitaksel w rytmie co 7 dni Paclitaxel every 7 days</p> <p>Liposomalna doksorubicyna lub topotekan, lub paklitaksel w rytmie co 7 dni + bewacyzumab Liposomal doxorubicin or topotecan, or paclitaxel every 7 days + bevacizumab</p>
<p>Częściowa wrażliwość na platynę Partially platinum-sensitive</p> <p>Wrażliwość na platynę Platinum-sensitive</p>	<p>Udział w badaniach klinicznych Participation in clinical trials</p> <p>Karboplatyna/cisplatyna + paklitaksel Carboplatin/cisplatin + paclitaxel</p> <p>Karboplatyna/cisplatyna + gemcytabina Carboplatin/cisplatin + gemcitabine</p> <p>Karboplatyna + liposomalna doksorubicyna Carboplatin + liposomal doxorubicin</p> <p>Karboplatyna + gemcytabina + bewacyzumab Carboplatin + gemcitabine + bevacizumab</p> <p>Karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab</p> <p>Karboplatyna w monoterapii Carboplatin monotherapy</p>

Tab. 1. Rodzaj odpowiedzi na platynę a chemioterapia drugiej linii (z zaleceń Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej⁽³⁾)
Tab. 1. Response to platinum and second-line therapy (according to the recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society⁽³⁾)

TRABEKTEDYNA

Mimo stosowania wielu terapii systemowych (w tym „złoto standardu”), terapii neoadiuwantowej albo leczenia dootrzewnowego odsetek 5-letnich przeżyć jest, jak już wspomniano, bardzo niski⁽²⁾.

Do terapii z długim PFS stosowanych we wznowie częściowo platynowrażliwego raka jajnika (wznowa w okresie 6–12 miesięcy po pierwszej linii chemioterapii) należy trabectedyna⁽¹⁹⁾. Cytostatyk ten, pierwotnie wyizolowany z organizmu morskiego, osłonicy *Ecteinascidia turbinata*, obecnie produkowany jest syntetycznie. Według Monka i wsp.⁽²⁰⁾ PFS w ramieniu trabectedyna + pegylowana liposomalna doksorubicyna (PLD) wynosi 9,2 miesiąca, a w ramieniu z PLD – 7,2 miesiąca ($p = 0,017$).

Analiza przedstawiona podczas spotkania European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) w 2011 roku wykazała, że OS pacjentek leczonych trabectedyną i PLD wynosiło 22,4 miesiąca ($p = 0,835$), a pacjentek leczonych tylko PLD – 18,9 miesiąca⁽²¹⁾.

Największą korzyść (3,2 miesiąca) odniosły chore z grupy częściowo wrażliwych na platynę (wznowa między 6. a 12. miesiącem po pierwszej linii chemioterapii)⁽²¹⁾.

Badania Kaye’a i wsp.⁽¹⁹⁾ wykazały, że stosowanie trabectedyny we wznowie raka jajnika prowadzi do wzrostu wrażliwości na platynę jako następną chemioterapię po trabectedynie + PLD.

Ecteinascidia turbinata, is currently produced synthetically. According to Monk et al.⁽²⁰⁾ the PFS was 9.2 months in the trabectedin/pegylated liposomal doxorubicin (PLD) arm and 7.2 months in the PLD arm ($p = 0.017$).

An analysis presented during the conference of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) in 2011 showed that the OS was 22.4 months ($p = 0.835$) in patients treated with trabectedin plus PLD and 18.9 months in patients receiving PLD alone⁽²¹⁾.

The highest benefit (3.2 months) was demonstrated for patients partially sensitive to platinum (recurrence between 6 and 12 months after first-line chemotherapy)⁽²¹⁾.

Kaye et al.⁽¹⁹⁾ demonstrated that trabectedin used in recurrent ovarian cancer increased sensitivity to platinum as the next chemotherapy after trabectedin + PLD.

Beneficial toxicity profile (only cases of neutropenia and increased transaminase levels were reported) is an additional advantage of trabectedin⁽²²⁾.

The use of platinum compounds is associated with hypersensitivity and allergic reactions. These are observed in 6.5% of patients during six cycles, and 22% of patients receiving more than 7 cycles. The total rate of hypersensitivity reactions increases up to 44% in third-line therapy⁽²³⁾.

Why should trabectedin be used in the group of patients partially sensitive to platinum with recurrence between month 6 and 12 after first-line therapy? Because:

Dodatkową zaletą trabectedyny jest korzystny profil toksyczności: odnotowano jedynie przypadki neutropenii i zwiększonego poziomu transaminaz⁽²²⁾.

Z kolei przyjmowanie pochodnych platyny wiąże się z występowaniem reakcji nadwrażliwości i reakcji uczuleniowych. W czasie sześciu cykli spotyka się je u 6,5% chorych, a stosowanie więcej niż 7 cykli zwiększa ten odsetek do 22%. W trzeciej linii leczenia całkowity odsetek uczuleń na pochodne platyny wzrasta do 44%⁽²³⁾.

Dlaczego trabectedyna powinna być stosowana w grupie chorych częściowo wrażliwych na platynę, u których wznowa wystąpiła między 6. a 12. miesiącem po chemioterapii pierwszej linii? Ponieważ:

- cytowane wyżej badania kliniczne wskazują, że omawiany lek wydłuża zarówno PFS, jak i OS w tej grupie pacjentek^(20,21);
- stosowanie trabectedyny z PLD uwrażliwia na pochodne platyny podawane w kolejnych liniach leczenia⁽¹⁹⁾;
- trabectedynę cechuje niska toksyczność^(20,22);
- lek ten można stosować w przypadku uczulenia na pochodne platyny⁽²⁴⁾.

Najbardziej interesującą analizę przedstawili Poveda i wsp.⁽²⁵⁾, których badanie dotyczyło pacjentek częściowo platynowrażliwych. W grupie otrzymującej trabectedynę w połączeniu z PLD uzyskano wydłużenie mediany PFS o 1,9 miesiąca w porównaniu z grupą przyjmującą tylko PLD. Jednocześnie odnotowano redukcję ryzyka progresji choroby o 35% (współczynnik ryzyka – *hazard ratio*, HR = 0,65; 95-procentowy przedział ufności – *confidence interval*, 95% CI 0,45–0,92; $p = 0,015$). W analizie końcowej odnotowano znamienne statystycznie wydłużenie OS o 6 miesięcy w grupie chorych częściowo platynowrażliwych leczonych terapią skojarzoną trabectedyna + PLD w porównaniu z monoterapią PLD (mediana wyniosła odpowiednio 22,4 i 16,4 miesiąca). Zaobserwowano także 36-procentową redukcję ryzyka zgonu w tej grupie pacjentek (HR = 0,64; 95% CI 0,47–0,86; $p = 0,002$).

Obecnie zalecanym sposobem leczenia w grupie kobiet z częściowo platynowrażliwym rakiem jajnika są schematy oparte na karboplatynie w skojarzeniu z gemcytabiną lub paklitaksem⁽²⁶⁾.

Według danych końcowych próby OVA-301 trabectedyna z PLD wydłużyła PFS o 3 miesiące i OS o 9,7 miesiąca, a zarazem korzystnie wpłynęła na jakość życia (*quality of life*, QoL)⁽²⁶⁾.

W 2017 roku ukazała się praca oceniająca retrospektywnie leczenie wznów raka jajnika⁽²⁴⁾. Uwzględniono 42 pacjentki leczone z powodu wznowy wyłącznie trabectedyną (monoterapia) – w ramach drugiej lub trzeciej (12% chorych), czwartej lub piątej (43%) bądź co najmniej szóstej linii (45%). Stwierdzono, że 45% pacjentek było platynoopornych. Średnio podawano sześć cykli leczenia. Całkowitą odpowiedź (*complete response*, CR) odnotowano u 19% kobiet, częściową odpowiedź (*partial response*, PR) – u 29%, stabilizację choroby (*stable disease*, SD) – u 33%, a progresję choroby (*progressive disease*, PD) – u 19%. Mediana PFS

- the above cited clinical trials show that the discussed drug improves both PFS and OS in this group of patients^(20,21);
- the use of trabectedin with PLD increases sensitivity to platinum used in subsequent lines of therapy⁽¹⁹⁾;
- trabectedin shows low toxicity^(20,22);
- the drug may be used in patients with allergy to platinum compounds⁽²⁴⁾.

The most interesting analysis was presented by Poveda et al.⁽²⁵⁾, who included patients partially sensitive to platinum in their study. Improvement in PFS by 1.9 months compared to PLD alone was achieved in the group receiving trabectedin plus PLD. At the same time, a 35% reduction in the risk of disease progression (*hazard ratio*, HR = 0.65; 95% confidence interval, CI 0.45–0.92; $p = 0.015$) was observed. Final analysis revealed statistically significantly increased OS by 6 months in the group of partially platinum-sensitive patients treated with trabectedin plus PLD compared to PLD monotherapy (the median was 22.4 and 16.4, respectively). Also, a 36% reduction in the risk of death was reported in this group of patients (HR = 0.64; 95% CI 0.47–0.86; $p = 0.002$).

Carboplatin-based regimens combined with gemcitabine or paclitaxel are currently recommended for patients with partially platinum-sensitive ovarian cancer⁽²⁶⁾.

Final data of the OVA-301 trial indicate that trabectedin plus PLD increased PFS by 3 months and the OS by 9.7 months, as well as improved the quality of life (QoL)⁽²⁶⁾.

A paper presenting a retrospective evaluation of treatment in patients with recurrent ovarian cancer was published in 2017⁽²⁴⁾. A total of 42 patients treated with trabectedin alone (monotherapy) due to cancer recurrence as a three- (12% of patients), four- or five- (43%) or at least six-line (45%) therapy were included in the study. A total of 45% of patients were resistant to platinum. Six treatment cycles were administered on average. Complete response (CR) was reported in 19%, partial response (PR) – in 29%, stable disease (SD) – in 33%, and progressive disease (PR) – in 19% of women. Median PFS was 4.3 months and OS was 16.2 months. The authors observed good treatment tolerance. The MITO15 project demonstrated that trabectedin belongs to moderately emetogenic cytostatics⁽²⁷⁾.

Recent data (2017) indicate that trabectedin is a treatment option in patients with BRCAness^(28,29).

It appears that considering the use of trabectedin as monotherapy or in combination with liposomal doxorubicin is an appropriate management for recurrent ovarian cancer in partially platinum-sensitive patients.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

wynosiła 4,3 miesiąca, a OS – 16,2 miesiąca. Autorzy zaobserwowali dobrą tolerancję leczenia. W projekcie MITO15 oceniono, że trabectedyna należy do średnio emetogennych cytostatyków⁽²⁷⁾.

Jedne z ostatnich danych, pochodzące z 2017 roku, wskazują na opcję leczenia trabectedyną u chorych z deficytem *BRCA* (*BRCAness*)^(28,29).

Wydaje się, że rozważenie zastosowania trabectedyny w monoterapii lub w połączeniu z liposomalną doksorubicyną jest właściwym postępowaniem w przypadku terapii nawrotowego raka jajnika u pacjentek z nowotworem częściowo platynowrażliwym.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2014.
2. Survival Rates for Ovarian Cancer, by Stage. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.
3. Basta A, Bidziński M, Bienkiewicz A et al.: Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15: 5–23.
4. Wallace S, Kumar A, Mc Gree M et al.: Efforts at maximal cytoreduction improve survival in ovarian cancer patients, even when complete gross resection is not feasible. *Gynecol Oncol* 2017; 145: 21–26.
5. Raspagliesi F, Bogani G, Ditto A et al.: Implementation of extensive cytoreduction resulted in improved survival outcomes for patients with newly diagnosed advanced-stage ovarian, tubal, and peritoneal cancers. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 3396–3405.
6. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA et al.: Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (8): CD007565.
7. Shih KK, Chi DS: Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. *J Gynecol Oncol* 2010; 21: 75–80.
8. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al.: Gynecologic Oncology Group: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194–3200.
9. Eskander RN, Tewari KS: American Society of Clinical Oncology 2013: summary of scientific advancements in gynecologic cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 13–18.
10. Wright AA, Cronin A, Milne DE et al.: Use and effectiveness of intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2841–2847.
11. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C et al.: ESMO Guidelines Working Group: Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi24–vi32.
12. Chen J, Wang J, Zhang Y et al.: Observation of ovarian cancer stem cell behavior and investigation of potential mechanisms of drug resistance in three-dimensional cell culture. *J Biosci Bioeng* 2014; 118: 214–222.
13. Craveiro V, Yang-Hartwich Y, Holmberg JC et al.: Phenotypic modifications in ovarian cancer stem cells following Paclitaxel treatment. *Cancer Med* 2013; 2: 751–762.
14. Friedlander M, Trimble E, Tinker A et al.: Gynecologic Cancer InterGroup: Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 771–775.
15. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al.: Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234–1244.
16. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E et al.: Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3323–3329.
17. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ et al.: Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 779–791.
18. Bilgetekin I, Cetin B, Ozet A: Antiangiogenic therapy in ovarian cancer – for whom and when? *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15: 78–85.
19. Kaye SB, Colombo N, Monk BJ et al.: Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays third-line chemotherapy and prolongs the platinum-free interval. *Ann Oncol* 2011; 22: 49–58.
20. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB et al.: Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3107–3114.
21. Azvolinsky A: ESGO: Role for Trabectedin Plus Pegylated Doxorubicin in Advanced Ovarian Cancer, OVA-301 Final Results Presented at ESGO – September 16, 2011. Available from: <http://www.cancernetwork.com/ovarian-cancer/esgo-role-trabectedin-plus-pegylated-doxorubicin-advanced-ovarian-cancer-ova-301-final-results>.
22. Krasner CN, Poveda A, Herzog T et al.: Health-related quality of life/patient-reported outcomes in relapsed ovarian cancer: results from a randomized phase III study of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD alone. 45th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, abstr. 5526.
23. Sliesoraitis S, Chikhale PJ: Carboplatin hypersensitivity. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 13–18.
24. Adam JP, Boumedien F, Letarte N et al.: Single agent trabectedin in heavily pretreated patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017; 147: 47–53.
25. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S et al.: Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6–12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol* 2011; 22: 39–48.
26. Fisher M, Gore M: Cost-effectiveness of trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of women with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer in the UK: analysis based on the final survival data of the OVA-301 trial. *Value Health* 2013; 16: 507–516.
27. Di Napoli M, Della Pepa C, Arenare L et al.: Emesis and nausea related to single agent trabectedin in ovarian cancer patients: a sub-study of the MITO15 project. *Support Care Cancer* 2017; 25: 1743–1748.
28. Monk BJ, Lorusso D, Italiano A et al.: Trabectedin as a chemotherapy option for patients with BRCA deficiency. *Cancer Treat Rev* 2016; 50: 175–182.
29. Lorusso D, Perotto S: Ovarian cancer treatment in mutation carriers/BRCAness. *Minerva Ginecol* 2016; 68: 566–578.