

Effectiveness of 2nd line chemotherapy in the treatment of ovarian cancer using gemcitabine- or ifosfamide- and etoposide-based protocols – experience of the Department of Chemotherapy of the Centre of Oncology at Cracow, Poland

Efektywność chemioterapii II rzutu w leczeniu raka jajnika schematami opartymi na gemcytabinie lub kombinacji ifosfamidu z etopozydem – ocena na podstawie materiału Kliniki Chemioterapii Centrum Onkologii w Krakowie

Эффективность химиотерапии второй линии в процессе лечения рака яичника при использовании схем основанных на гемцитабине или комбинации ифосфамида и этопосида – оценка на основании материалов Клиники Химиотерапии Центра Онкологии в гор. Краков

Klinika Chemioterapii, Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie. Kierownik Kliniki: dr med. J. Rolski
Adres do korespondencji: Klinika Chemioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków, tel.: 012 423 10 34, faks: 012 423 15 89, e-mail: krzemieniecki@plusnet.pl
Source of financing: Department own sources

Summary

Introduction: Continuous increase of the incidence of ovarian cancer and poor treatment outcomes has prompted many clinical trials dealing with this problem. Chemotherapy based on the so-called golden standard (paclitaxel combined with platinum derivatives) did not result in any breakthrough in long-term survival rates and treatment outcomes. The use of topotecan or liposomal doxorubicin as 2nd line therapy of ovarian cancer has significantly increased treatment costs paralleled by relatively poor response rates. **Aim of the study:** Evaluation of effectiveness and toxicity of gemcitabine and of a combination of ifosfamide+etoposide in patients with ovarian cancer as 2nd line chemotherapy, implemented as an alternative systemic treatment modality after failure of platinum-based chemotherapy. **Material and method:** 97 patients were enrolled in this study; 72 thereof received a combination of ifosfamide and etoposide and the remaining 25 – gemcitabine. **Results:** Both protocols proved similarly active and resulted in clinical response in about 1/3 of patients. Response duration and time to progression were similar in both groups of patients. The use of gemcitabine was more demanding and bothersome, both in terms of administration schedule and toxicity profile. **Conclusion:** Ifosfamide- and etoposide+gemcitabine-based protocols may be an alternative to more expensive protocols of systemic treatment, resulting in a similar antineoplastic activity. Gemcitabine may be particularly useful in the elderly, in poor-grade patients and in those, who can be treated in the out-patient setting only.

Key words: ovarian cancer, ifosfamide, etoposide, gemcitabine

Streszczenie

Wstęp: Ciągły wzrost zachorowalności na raka jajnika oraz niezadowolające wyniki jego leczenia są przyczynami dużej liczby badań klinicznych poświęconych temu problemowi. Chemioterapia opierająca się na tzw. złotym standardzie (paklitaksel w kombinacji z pochodną platyny) nie przyniosła przełomu w zakresie wieloletnich przeżyć po leczeniu. Zastosowanie topotekanu lub liposomalnej doksorubicyny w drugiej linii chemioterapii raka jajnika znacząco zwiększyło koszty terapii przy relatywnie niskim odsetku odpowiedzi na leczenie. **Cel pracy:** Ocena skuteczności i toksyczności leczenia gemcytabiną oraz kombinacją ifosfamidu z etopozydem u chorych

na raka jajnika w drugiej linii chemioterapii jako alternatywnej formy leczenia systemowego, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. **Materiał i metoda:** Do leczenia zakwalifikowano 97 chorych, z czego 72 pacjentki otrzymały kombinację ifosfamidu z etopozydem, a pozostałe 25 – gemcytabinę. **Wyniki:** Oba schematy okazały się aktywne i pozwoliły na uzyskanie odpowiedzi klinicznej u około 1/3 chorych. Obserwowany czas trwania odpowiedzi oraz czas do progresji był zbliżony w przypadku obu form terapii. Zastosowanie gemcytabiny było leczeniem mniej obciążającym zarówno ze względu na sposób podawania, jak i obserwowany profil toksyczności. **Wnioski:** Chemioterapia oparta na ifosfamidzie i etopozydzie lub gemcytabinie może być alternatywą dla innych kosztownych form leczenia systemowego przy podobnej aktywności przeciwnowotworowej. Gemcytabinę można rekomendować szczególnie u osób starszych, w gorszym stanie ogólnym oraz w tych przypadkach, w których możliwe jest leczenie wyłącznie w warunkach ambulatoryjnych.

Słowa kluczowe: rak jajnika, ifosfamid, etopozyd, gemcytabina

Содержание

Введение: Непрерывный рост заболеваний рака яичника и неудовлетворительные результаты его лечения являются причиной большого количества клинических исследований посвященных рассматриваемой проблеме. Химиотерапия основанная на так наз. золотом стандарте (применение паклитаксела с производной платины) не принесла перелома в области многолетнего периода жизни после лечения. Применение топотекана или липосомального доксорубина во второй линии химиотерапии рака яичника значительно увеличило стоимость терапии при относительно небольшом проценте ответа на проводимое лечение. **Цель работы:** Оценка эффективности и токсичности лечения при использовании гемцитабина и комбинации ифосфамида и этопозида у больных страдающих раком яичника во второй линии химиотерапии в качестве альтернативной формы системного лечения, после неудачи химиотерапии основанной на производных платины. **Материал и методика:** Для лечения квалифицированы 97 больных, из которых 72 получали комбинацию ифосфамида и этопозида, а остальные 25 гемцитабин. **Результаты:** Оказалось, что обе схемы активны и дали возможность получить клинический ответ от около 1/3 больных. Наблюдаемое время получения ответа и время прогрессии были близкими при одной и другой форме терапии. Применение гемцитабина было лечением, которое меньше обременяло как способ подачи, так и наблюдаемый профиль токсичности. **Выводы:** Химиотерапия основанная на применении ифосфамида и этопозида или гемцитабина может быть альтернативой для других дорогостоящих методов системного лечения при схожей активности направленной против появления новообразований. Гемцитабин можно рекомендовать особенно больным пожилого возраста, при худшем общем состоянии, а также в таких случаях, когда возможно лечение исключительно в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: рак яичника, ифосфамид, этопозид, гемцитабин

INTRODUCTION

Rising tendency in ovarian cancer morbidity and not satisfying treatment results are the reason for a big amount of clinical studies, dedicated to this problem. In spite of the high percentage of responses, obtained with taxanes combined with platinum, it is still not achieved significant overall survival prolongation in ovarian cancer patients. More and more reports about the topotecan and liposomal doxorubicin efficacy in the second line treatment of ovarian cancer appear. High expense of this kind of treatment, with relatively low percentage of remissions, made us to the own treatment results of the second line chemotherapy in ovarian cancer with gemcitabine and ifosfamide and etoposide combination reassume.

OBJECTIVE

The aim of the study is the assessment of the efficacy and toxicity of gemcitabine and ifosfamide/etoposide combination, as the second line chemotherapy in recur-

WSTĘP

ciągły wzrost zachorowalności na raka jajnika oraz niezadowalające wyniki jego leczenia są przyczynami dużej liczby badań klinicznych poświęconych temu problemowi. Pomimo wysokiego odsetka odpowiedzi uzyskiwanych podczas leczenia kombinacją paklitakselu z pochodnymi platyny, wciąż nie udało się uzyskać znamiennego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego chorych na raka jajnika. Pojawiają się coraz liczniejsze doniesienia o skuteczności topotekanu oraz liposomalnej doksorubicyny w drugiej linii chemioterapii tego nowotworu. Wysoki koszt takiej terapii przy relatywnie niskim odsetku remisji skłonił nas do podsumowania własnych wyników leczenia drugiego rzutu raka jajnika za pomocą schematów opartych na gemcytabinie lub kombinacji ifosfamidu z etopozydem.

CEL PRACY

Celem pracy jest ocena skuteczności i toksyczności leczenia gemcytabiną lub kombinacją ifosfamidu z eto-

rent ovarian cancer, after the treatment with platinum derivatives.

MATERIAL AND METHOD

Between January 1999 and March 2004, 97 patients with recurrent ovarian cancer after the first line chemotherapy with platinum derivatives at Chemotherapy Department of Centre of Oncology in Crakow were qualified. Among this group 72 patients were treated with ifosfamide/etoposide combination, 25 patients with gemcitabine. Lesser recruitment for the gemcitabine group was connected with more difficult regimen availability. The patient's characteristic is presented in the table 1. Patients with platinum derivatives resistance, with the disease progression during the treatment, or the recurrence before 6 months after the treatment termination, were qualified to the treatment. Gemcitabine was applied intravenously in the dose of 1000 mg/m², during the 1st, 8th and 15th day of each treatment cycle. Each cycle was repeated every 4 weeks. Etoposide was administered per mouth in the dose of 50 mg every day, during the 1st-7th day of each cycle of chemotherapy. Ifosfamide was applied intravenously in the dose of 5000 mg/m², during the 1st day of the cycle in the 4 hour infusion after the previous patient's irrigation. As the urinary protective treatment intravenous mesna, averaged 50% of ifosfamide dose, was applied simultaneously. Additional mesna doses, averaged 20% of ifosfamide dose, were

pozydem u chorych na raka jajnika w drugiej linii chemioterapii, po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny.

MATERIAŁ I METODA

W okresie od stycznia 1999 do marca 2004 roku zakwalifikowano do leczenia w Klinice Chemioterapii Centrum Onkologii w Krakowie 97 chorych na raka jajnika, z niepowodzeniem po chemioterapii opartej na związkach platyny. Spośród tej grupy 72 pacjentki otrzymały kombinację ifosfamid z etopozydem, a pozostałe 25 kobiet gemcytabinę. Mniejszy nabór w grupie leczonej gemcytabiną był związany z mniejszą dostępnością tego leku. Charakterystykę chorych przedstawiono w tabeli 1. Do leczenia kwalifikowano chore z opornością na pochodne platyny, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie leczenia lub wznowę procesu nowotworowego przed upływem 6 miesięcy od zakończenia terapii. Gemcytabinę pacjentki otrzymywały dożylnie w dawce 1000 mg/m² w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu leczenia. Cykle powtarzano co 4 tygodnie. Etopozyd podawany był doustnie w dawce 50 mg dziennie w dniach 1.-7. każdego cyklu chemioterapii. Ifosfamid stosowano dożylnie w dawce 5000 mg/m² w 1. dniu cyklu w 4-godzinny wlew dożylny, po uprzednim nawodnieniu chorych. Jednocześnie jako leczenie uroprotekcyjne stosowano dożylnie mesnę w dawce wynoszącej 50% dawki ifosfamid. Dodatkowe dawki mesny, wynoszące 20% dawki ifosfamid,

Parameter Parametr	Gemcitabine Gemcytabina	Ifosfamide/etoposide Ifosfamid z etopozydem
Number of patients Liczba chorych	25	72
Medium age Średni wiek chorych	71 years 71 lat	65 years 65 lat
Platinum derivatives therapy resistance Oporność na zw. platyny	60%	75%
Performance status = 0 – 1 Stan sprawności = 0 – 1	76%	85%
Performance status = 2 Stan sprawności = 2	24%	15%
Histological type: Typ histologiczny:		
Adenoca papillare serosum	60%	71%
Clear cell carcinoma	12%	7%
Carcinoma endometriale	8%	7%
Carcinoma mucocellulare	8%	5%
Mixed cancer's type Typ mieszany raka	12%	10%

Table 1. Patients characteristic

Tabela 1. Charakterystyka chorych

Таблица 1. Характеристика больных

applied immediately after the ifosfamide application and then, twice in four hours interval. Chemotherapy treatment was repeated every 3 weeks.

Standard antiemetic treatment with ondansetron in dose of 8 mg intravenously and dexamethasone in dose of 8 mg, half an hour, before the planned cytostatic agent application, was performed. Next doses of antiemetic drugs were repeated every 8 hours or in case of clinical indications.

The percentage of clinical responses and toxicity according to the World Health Organization (WHO) criteria was evaluated. The medium time to progression (time from the treatment beginning to the progression confirmation) and the medium response time (time from the noted remission to the time of progression) in both treated groups was analysed. For the treatment effectiveness evaluation imaging studies (USG, computed tomography) and the Ca 125 serum concentration measurement was used.

RESULTS

During the first chemotherapy course in two patients treated with ifosfamide and etoposide and in one patient treated with gemcitabine fast progression was noted. These patients were excluded from the treatment effectiveness evaluation; however they were analysed in aspect of the treatment toxicity. Among patients treated with ifosfamide and etoposide objective clinical response (RR) were ascertained in 24 (35%) patients – in 2 patients (3%) total remission (CR), and in 22 patients (32%), partial remission (PR) was observed. The medium

podawano bezpośrednio po zakończeniu aplikowania ifosfamidu i jeszcze dwukrotnie, w odstępach czterogodzinnych. Chemioterapię powtarzano co 3 tygodnie.

Prowadzono standardowe leczenie przeciwwymiotne obejmujące ondansetron w dawce 8 mg dożylnie oraz deksametazon w dawce 8 mg dożylnie na pół godziny przed planowanym podaniem cytostatyków. Następne dawki antiemetyków powtarzano co 8 godzin lub w razie klinicznej potrzeby.

Oceniono odsetek odpowiedzi na leczenie oraz toksyczność stosowanych leków, opierając się na kryteriach Światowej Organizacji Zdrowia. Przeanalizowano średni czas do progresji (czas od rozpoczęcia leczenia do chwili stwierdzenia progresji) i średni czas trwania odpowiedzi na leczenie (czas od chwili odnotowania remisji do chwili wystąpienia progresji) w obu leczonych grupach. Do oceny efektu terapii stosowano badania obrazowe (USG, tomografię komputerową) oraz pomiar stężenia markera Ca 125.

WYNIKI

U dwóch chorych leczonych ifosfamidem z etopozydem oraz u jednej pacjentki, której podawano gemcytabinę, doszło do szybkiej progresji już podczas pierwszego cyklu leczenia chemioterapii. Kobiety te wyłączono z oceny skuteczności leczenia, kontynuowano natomiast analizę pod kątem toksyczności. Spośród ocenianych chorych leczonych ifosfamidem z etopozydem obiektywne odpowiedzi kliniczne (RR) stwierdzono u 24 pacjentek (35%), w tym u 2 z nich (3%) całkowitą remisję (CR), a u 22 kobiet (32%) zaobserwowano częściową remisję choro-

Response <i>Odpowiedź</i>	Gemcitabine <i>Gemcytabina</i>	Ifosfamide/etoposide <i>Ifosfamid z etopozydem</i>
Total response percentage (RR) <i>Całkowity odsetek odpowiedzi (RR)</i>	32%	35%
Total responses (CR) <i>Całkowite odpowiedzi (CR)</i>	8%	3%
Partial responses (PR) <i>Częściowe odpowiedzi (PR)</i>	24%	32%
Stabilization (NC) <i>Stabilizacja (NC)</i>	28%	49%
Progression (PD) <i>Progresja (PD)</i>	40%	16%
Medium remission time <i>Średni czas trwania remisji</i>	6.9 months <i>6,9 miesiąca</i>	8.2 months <i>8,2 miesiąca</i>
Medium time to progression <i>Średni czas do progresji</i>	5.5 months <i>5,5 miesiąca</i>	6.6 months <i>6,6 miesiąca</i>

Table 2. Treatment results

Tabela 2. Wyniki leczenia

Таблица 2. Результаты лечения

response duration was 6.6 month, the time to progression – 8.2 month.

Among the patients treated with gemcitabine RR was achieved in 8 (32%) patients, – CR in 2 (8%), PR in 6 (24%) patients. The medium response duration was 6.9 month, and the time to progression 5.5 month. The comparative configuration of achieved treatment results in both groups is illustrated in the table 2 and figures 1 and 2. During the treatment with ifosfamide and etoposide the haematological complications were observed in almost half of the group (46%), among them grade G_{1-2} in 21 patients (29%), and grade G_3 in 12 patients (17%). In spite of using antiemetic drugs, vomiting was observed in 60% of patients. Alopecia grade 2 (G_2) was noted in 54 patients (75%). Also moderate intensity (G_{1-2}) neurological complications (confusion, vision disorders, motion coordination disorders) were observed in 4 (5,6%) patients. These symptoms appeared during the 4-8 hours after the ifosfamide application and disappeared spontaneously in next few hours. Their intensity did not require the methylene blue application. In 9 patients (12,5%) temporary urinary bladder disorders with microscopic haematuria were noted. Usually symptoms appeared during the second twenty four hours after the ifosfamide application and disappeared in all patients after the additional mesna application, combined with intense irrigation.

In patients treated with gemcitabine the haematological complication concerned 16 (64%) patients, among them grade G_{1-2} – 13 patients (52%), and grade G_3 – 3 patients (12%). Regardless of prophylactic antiemetic drugs using, vomiting were observed in 11 (44%) patients. In about one third of patients (9 cases) temporary alopecia was observed. Drug-induced skin lesions macular rash type were observed in 2 cases (8%), and disappeared after the local corticosteroids application. The comparative configuration of observed side effects in both groups is illustrated in the table 3.

DISCUSSION

The implementation of paclitaxel and platinum derivatives combination improved the percentage of remissions in ovarian cancer patients. The extension of the time to progression, and unfortunately, only not significant overall survival prolongation⁽¹⁾ has been observed. Almost two third of patients as our material, demonstrated the platinum derivatives therapy resistance. In these cases the disease progression appears earlier, than in 6 months after the treatment. This group has not good prognosis as to life, and hardly few percent of patients survive 5 years. The intensive searching of the effective second line chemotherapy schemes in ovarian cancer patients, especially in cases of platinum based therapy resistance, are still continuing. Some reports about the effectiveness of the gemcitabine⁽²⁻⁵⁾, etoposide⁽⁶⁾ and combination of

by (PR). Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie wyniósł w tej grupie 6,6 miesiąca, a czas do progresji – 8,2 miesiąca.

W grupie leczonej gemcytabiną uzyskano RR u 8 chorych (32%), w tym CR u 2 z nich (8%), PR u 6 pacjentek (24%). Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił 6,9 miesiąca, czas do progresji – 5,5 miesiąca. Zestawienie porównawcze wyników uzyskanych w obu grupach przedstawiono w tabeli 2 oraz na rysunkach 1 i 2. W trakcie leczenia ifosfamidem z etopozidem obserwowano powikłania hematologiczne u blisko połowy chorych (46%), z czego w stopniu G_{1-2} u 21 pacjentek (29%), a w stopniu G_3 – u 12 kobiet (17%). Wymioty, pomimo profilaktycznego stosowania antiemetyków, pojawiły się u 60% chorych. Nasiloną utratę włosów (G_2) odnotowano u 54 pacjentek (75%). U 4 chorych (5,6%) wystąpiły także objawy neurologiczne o umiarkowanym nasileniu, tj. G_{1-2} (splątanie, zaburzenia widzenia, zaburzenia koordynacji ruchów). Symptomy te pojawiły się po 4-8 godzinach od podania ifosfamidu i ustępowały samistnie po kilku godzinach. Ich nasilenie nie wymagało stosowania błękitu metylenowego. W przypadku 9 pacjentek (12,5%) miały miejsce przejściowe dolegliwości ze strony pęcherza z mikroskopowym krwinkomoczem. Objawy występowały zwykle w drugiej dobie po podaniu ifosfamidu i ustąpiły u wszystkich chorych po dodatkowych dawkach mesny skojarzonych z intensywnym nawadnianiem.

U kobiet leczonych gemcytabiną powikłania hematologiczne dotyczyły 16 chorych (64%), w tym 13 pacjentek (52%) w stopniu G_{1-2} i 3 chorych (12%) w stopniu G_3 . Pomimo profilaktycznego stosowania środków przeciwwymiotnych, wymioty obserwowano u 11 kobiet (44%). U około jednej trzeciej chorych (9 przypadków) doszło do przejściowej utraty włosów. Zmiany skórne o typie plamistej osutki polekowej zaobserwowano w 2 przypadkach (8%), ale ustąpiły one po miejscowym stosowaniu kortykosteroidów. Porównawcze zestawienie odnotowanych powikłań w obu grupach terapeutycznych przedstawia tabela 3.

DYSKUSJA

Wprowadzenie kombinacji paklitakselu z pochodną platyny do terapii raka jajnika zwiększyło odsetek chorych odpowiadających remisją na leczenie. Zaobserwowano wydłużenie czasu do progresji i tylko nieznaczne, niestety, wydłużenie czasu przeżycia całkowitego⁽¹⁾. Blisko dwie trzecie chorych, jak wykazano w naszym materiale, jest oporna na związki platyny i dochodzi u nich do niepowodzenia leczenia w czasie krótszym niż 6 miesięcy od jego przeprowadzenia. Grupa ta rokuje źle i zaledwie kilka procent pacjentek przeżywa 5 lat. Trwają intensywne poszukiwania skutecznych schematów w II rzucie leczenia raka jajnika, zwłaszcza w grupie chorych opornych na związki platyny. Pojawiły się doniesienia o skutecz-

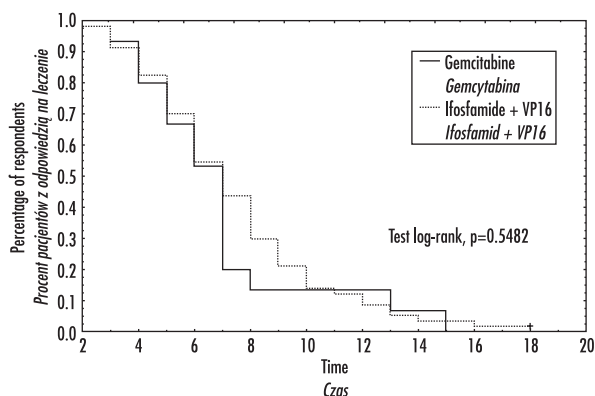


Fig. 1. Response duration

Rys. 1. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Рис. 1. Время получения ответа на лечение

etoposide and ifosfamide^(7,8) schemes in ovarian cancer therapy have appeared. We took up the test of using these drugs in advanced ovarian cancer, after the therapy with platinum derivatives failure. The obtained results are a little bit better than in the literature⁽⁷⁻¹⁰⁾, and the differences may come from the differences of the patient's profile (in half of patients only Ca 125 was elevated, without the other symptoms), and the small amount of patients treated with chemotherapy with paclitaxel, during the first line treatment. The treatment with ifosfamide and etoposide combination or gemcitabine gives a chance for about 30% of patients for a significant clinical remission in described clinical situation. For comparison, in the group of patients, where the disease recurrence took place during the period longer than 6 months after therapy with platinum derivatives, about 60% of objective responses were observed⁽⁵⁾. The clinical trials with the new gener-

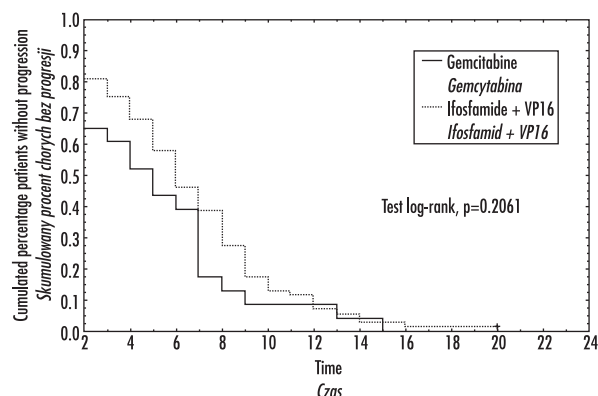


Fig. 2. Time to progression

Rys. 2. Czas do progresji

Рис. 2. Время прогрессии

ności gemcytabiny⁽²⁻⁵⁾, etopozydu⁽⁶⁾ oraz kombinacji etopozydu z ifosfamidem^(7,8) w leczeniu nowotworu jajnika. Podjęliśmy próbę zastosowania tych leków u chorych na zaawansowanego raka jajnika po niepowodzeniu chemioterapii opartej na związkach platyny. Uzyskane wyniki są nieco lepsze niż podawane w literaturze⁽⁷⁻¹⁰⁾, a różnice mogą wynikać z innego doboru chorych (połowa pacjentek miała jedynie znamienne podwyższony poziom Ca 125 bez innych zmian mierzalnych) i małej liczby pacjentek leczonych chemioterapią z udziałem paklitakselu w pierwszym rzucie chemioterapii. Zastosowanie kombinacji ifosfamid z etopozydem lub gemcytabiny stwarza szansę dla około 30% chorych w opisanej sytuacji klinicznej na istotną remisję kliniczną. Dla porównania w grupie pacjentek, u których nawrót choroby wystąpił później niż 6 miesięcy od zakończenia terapii opartej na pochodnych platyny, obserwuje się blisko 60% obiek-

Type of complications Rodzaj powikłań	Gemcitabine Gemcytabina	Ifosfamide/etoposide Ifosamid z etopozydem
Haematological G ₃ Hematologiczne G ₃	3 (12%)	12 (17%)
Haematological G _{1,2} Hematologiczne G _{1,2}	13 (52%)	21 (29%)
Vomiting Wymioty	11 (44%)	43 (60%)
Cutaneous lesions Zmiany skórne	2 (8%)	0
Alopecia G ₂	9 (36%)	54 (79%)
Disurinary Dysuryczne	0	9 (12.5%)
Neurological Neurologiczne	0	4 (5.6%)

Table 3. The side effects of delivered chemotherapy

Tabela 3. Powikłania po stosowanej chemioterapii

Таблица 3. Осложнения после применяемой химиотерапии

ation drugs, especially topotecan in the second line chemotherapy of ovarian cancer are undertaken^(11,12). Especially, the connection of gemcitabine and liposomal doxorubicin, may be interesting⁽¹³⁾, and in the group of patients not treated with taxanes, during the first line chemotherapy, connection of gemcitabine and paclitaxel⁽¹⁴⁾. Independently of the drug combination and the increased response percentage during the second line chemotherapy in ovarian cancer, the prognosis is still not good, and long survival is referring to case reports. Therefore, trials of first line chemotherapy intensifying, through including of new drugs for therapeutic schemes, or doses enlargement with simultaneous bone marrow supporting, appear⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Some hopes are connected with guided molecular therapy, which might find its place also in advanced ovarian cancer treatment^(18,19).

CONCLUSIONS

1. Ifosfamide/etoposide combination in the second line therapy of ovarian cancer offers comparable response duration and the time to progression.
2. Gemcitabine therapy in the examined group was less toxic and it may be recommended in elderly patients set, as well as in these cases, where out-patient's chemotherapy is the only available treatment option.

BIBLIOGRAPHY: PIŚMIENNICTWO:

1. McGuire W.P., Markman M.: Primary ovarian cancer chemotherapy: current standards of care. *Br. J. Cancer* 2003; 89 (supl. 3): S3-8.
2. Hansen S.W.: Gemcitabine in the treatment of ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2001; 11 (supl. 1): 39-41.
3. Orlando M., Mandachain M.: Gemcitabine in ovarian cancer. *Semin. Oncol.* 2001; 28 (supl. 10): 62-69.
4. Ozols R.F.: Gemcitabine and carboplatin in second-line ovarian cancer. *Semin. Oncol.* 2005; 32 (supl. 6): S4-8.
5. Bookman M.A.: Gemcitabine monotherapy in recurrent ovarian cancer: from the bench to the clinic. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2005; 15 (supl. 1): 12-17.
6. Ozols R.F.: Oral etoposide for the treatment of recurrent ovarian cancer. *Drugs* 1999; 58 (supl 3): 43-49.
7. Aravantinos G., Dimopoulos M.A., Kosmidis P. i wsp.: Ifosfamide plus oral etoposide salvage chemotherapy for platinum-resistant paclitaxel-pretreated ovarian cancer. *Ann. Oncol.* 2000; 11: 607-612.
8. Trope C.G., Kiscic J., Vergote I.: Prognostic factors in platinum-resistant ovarian carcinoma treated with ifosfamide-etoposide. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2000; 21: 255-259.
9. Alberts D.S.: Treatment of refractory and recurrent ovarian cancer. *Semin. Oncol.* 1999; 26 (supl. 1): 8-14.
10. Garcia A.A.: Salvage therapy for ovarian cancer. *Curr. Oncol. Rep.* 1999; 1: 64-70.
11. Bookman M.A.: Developmental chemotherapy in advanced ovarian cancer: incorporation of newer cytotoxic agents in a phase III randomised trial of the Gynecologic Oncology Group. *Semin. Oncol.* 2002; 29 (supl. 1): 20-31.
12. Pignata S., Varriale E., Casella G. i wsp.: A phase I study of gemcitabine and epirubicin for the treatment of plat-

tywnych odpowiedzi na leczenie⁽⁵⁾. Podejmowane są próby stosowania leków nowszych generacji w drugiej linii leczenia raka jajnika, zwłaszcza topotekanu^(11,12). Szczególnie ciekawe jest połączenie gemcytabiny z liposomalną doksorubicyną⁽¹³⁾, a w grupie nieleczonych w I rzucie taksanami – połączenie gemcytabiny z paklitakselem⁽¹⁴⁾. Niezależnie od zastosowanej kombinacji leków i zwiększonego odsetka odpowiedzi na leczenie w II rzucie raka jajnika, los pacjentek nie poprawia się, a wieloletnie przeżycia mają charakter kazuistyczny. Pojawiają się więc próby intensyfikacji I rzutu chemioterapii poprzez włączanie nowych preparatów do schematów terapeutycznych lub zwiększanie dawek leków z jednoczesnym wspomaganiem szpiku kostnego⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Pewne nadzieje wiąże się z badaniami nad celowaną terapią molekularną, która mogłaby znaleźć swoje miejsce także w leczeniu zaawansowanego raka jajnika^(18,19).

WNIOSKI

1. Kombinacja ifosfamid i etopozytu w leczeniu II rzutu raka jajnika w zestawieniu z gemcytabiną pozwala uzyskać porównywalny odsetek remisji klinicznych oraz zbliżony czas odpowiedzi na leczenie i czas do progresji.
2. Zastosowanie gemcytabiny w badanej grupie chorych było leczeniem mniej obciążającym, biorąc pod uwagę zarówno sposób podawania, jak i obserwowany profil toksyczności i można ją rekomendować u osób starszych, w gorszym stanie ogólnym oraz w tych przypadkach, w których możliwe jest wyłącznie leczenie w warunkach ambulatoryjnych.

inum-resistant or refractory advanced ovarian cancer. *Ann. Oncol.* 2000; 11: 613-616.

13. D'Agostino G., Ferrandina G., Garganese G. i wsp.: Phase I study of gemcitabine and liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer. *Oncology* 2002; 62: 110-114.
14. Fleming G.F., Roth B.J., Baker S.D. i wsp.: Phase I trial of paclitaxel and etoposide for recurrent ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am. J. Clin. Oncol.* 2000; 23: 609-613.
15. Thigpen T.: The role of gemcitabine-based doublets in the management of ovarian carcinoma. *Semin. Oncol.* 2002; 29 (supl. 1): 11-16.
16. Nogue M., Cirera L., Arcusa A. i wsp.: Phase II study of gemcitabine and cisplatin in chemo-naive patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Anticancer Drugs* 2002; 13: 839-845.
17. Underhill C.R., Parnis F.X., Highley M.S. i wsp.: Multi-center phase II study of gemcitabine in previously untreated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Anticancer Drugs* 2001; 12: 647-652.
18. Salzberg M., Thurlimann B., Bonnefois H. i wsp.: Current concepts of treatment strategies in advanced or recurrent ovarian cancer. *Oncology* 2005; 68: 293-298.
19. Du Bois A., Pfisterer J.: Future options for first-line therapy of advanced ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2005; 15 (supl. 1): 42-50.