

Received: 12.11.2007

Accepted: 12.11.2007

Published: 30.11.2007

Recurrent platinum-resistant and platinum-sensitive advanced epithelial ovarian cancer: an update

Nawrotowy platynowrażliwy i platynooporny nabłonkowy zaawansowany rak jajnika

Возобновленный платиночувствительный и платинорезистентный эпителиальный развивающийся рак яичника

Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Bytom.

Kierownik: dr hab. n. med. A. Olejek, prof. nadzw. ŚAM

Correspondence to: Dr n. med. Bogdan Waksmański, Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, ul. Batorego 15, 41-902 Bytom, e-mail: waksman1@mp.pl, tel. kom.: 0 501 237 355

Source of financing: Department own sources

Summary

Ovarian cancer continues to be the most lethal malignancy in women. Standard treatment in advanced ovarian cancer is primary optimal cytoreduction with extensive tumour excision combined with platinum- and taxanoid-based chemotherapy. The cornerstone of treatment is surgical reduction of tumour burden. Usually, surgical cytoreduction precedes or follows neoadjuvant therapy, i.e. after several courses of chemotherapy. The key issue in the treatment of ovarian cancer is correct determination of clinical stage of tumour. Nevertheless, still we lack reliable data based on metaanalyses, which might define optimal management of patients presenting with a recurrence of ovarian cancer. Recurrent ovarian cancer is a pathologic process or a chronic disease. We review results of clinical studies aiming at improvement of effectiveness while reducing toxicity of drugs used in systemic treatment of advanced epithelial ovarian cancer. Apart of well-known preparations, e.g. cisplatin, paclitaxel, topotecan and liposomal doxorubicin, great hopes are associated with novel compounds, e.g. gemcitabine, docetaxel, etoposide, irinotecan, vinorelbine and bevacizumab, particularly in platinum-resistant form of recurrent ovarian cancer. Further studies on novel therapeutic protocols focus on different management strategies, e.g. serial administration of drugs, or evaluation of effectiveness of a single drug used as monotherapy. Currently, the most important therapeutic aim is to improve survival of patients with recurrent ovarian cancer while preserving an acceptable quality of life.

Key words: ovarian cancer, late-stage disease, chemotherapy, recurrent ovarian cancer, therapy

Streszczenie

Rak jajnika jest nadal najbardziej śmiertelną chorobą nowotworową wśród kobiet. Leczeniem standardowym w przypadku zaawansowanego raka jajnika jest pierwotna optymalna cytoredukcja wraz z rozległym usunięciem guza uzupełniona o następczą chemioterapię składającą się z pochodnych platyny i taksonoidów. Zabieg chirurgiczny jest podstawową formą leczenia. Zwykle optymalny zabieg zostaje wykonany na początku lub po terapii neoadjuwantowej, tj. po kilku cyklach chemioterapii. Kluczowym aspektem chirurgii w raku jajnika jest zapewnienie odpowiedniej klasyfikacji według stadiów zaawansowania klinicznego nowotworu. Nadal brak wiarygodnych danych opartych na metaanalizach, które pomogłyby określić odpowiednie postępowanie kliniczne w przypadkach nawrotów raka jajnika. Nawracający rak jajnika jest procesem chorobowym, a raczej chorobą chroniczną. Przedstawiono w pracy wyniki badań klinicznych mających na celu poprawę skuteczności oraz zmniejszenie toksyczności leków wykorzystywanych w systemowym leczeniu zaawansowanego nabłonkowego raka jajnika. Obok dobrze znanych środków, takich jak cisplatyna, paklitaksel, topotekan, liposomalna doksorubicyna, coraz większe nadzieje wiąże się z nowymi lekami, takimi jak gemcytabina, docetaksel, etopozyd, irynotekan, winorelbina i bewacizumab, szczególnie w platynoopornej postaci nawrotowego raka jajnika. Dalsze badania nad nowymi środkami skupiają się w innych strategiach

postępowania, takich jak na przykład leki podawane seryjnie, bądź też oceniają skuteczność pojedynczej, izolowanej monoterapii. Obecnie najważniejszym celem terapii jest zwiększenie przeżywalności pacjentek z nawracającym rakiem jajnika z zachowaniem odpowiedniej jakości życia.

Słowa kluczowe: rak jajnika, zaawansowane stadium choroby, chemioterapia, nawrotowy rak jajnika, postępowanie terapeutyczne

Содержание

Рак яичника продолжает оставаться наиболее смертельным заболеванием связанным с новообразованиями у женщин. Стандартным лечением в случае появления развивающегося рака яичника является оптимальная циторедукция с одновременным обширным удалением опухоли и дополнительной химиотерапией состоящей из производных платины и таксоноидов. Основной формой лечения является хирургическая операция. Обычно оптимальная операция проводится в начале или после неoadъювантной терапии, т.е. после нескольких курсов химиотерапии. Ключевым аспектом хирургии при раке яичника является обеспечение соответствующей классификации согласно степени клинического развития новообразования. До сих пор все еще нет достоверных данных основанных на метаанализе для определения соответствующего клинического поведения в случае рецидива рака яичника. Возобновляющийся рак яичника является болезненным процессом или вернее говоря – хроническим заболеванием. В работе представлены результаты клинических исследований, цель которых состояла в улучшении эффективности и уменьшении токсичности лекарств применяемых в системной терапии развивающегося эпителиального рака яичника. Параллельно с хорошо известными препаратами, такими как цисплатина, паклитаксил, топотекан, липосомальный доксорубин, все большие надежды связываются с новыми лекарствами, такими как гемцитабин, доцетаксил, эторозит, иринотекан, винорельбин и бевацизумаб, особенно при платинорезистентной форме возобновления рака яичника. Дальнейшие исследования при использовании новейших препаратов сосредотачиваются в других стратегиях поведения, таких как например лекарства применяемые серийно, или оценка эффективности отдельной, изолированной монотерапии. В настоящее время самой важной целью терапии является увеличение продолжительности жизни пациентов страдающих возобновлением рака яичника при сохранении соответствующего качества жизни.

Ключевые слова: рак яичника, развивающаяся стадия болезни, химиотерапия, возобновленный рак яичника, терапевтическое поведение

INTRODUCTION

Ovarian cancer is the leading cause of mortality associated with gynecological malignancies. Most cases of ovarian cancer (nearly 75%) are detected in an advanced stage, when extrapelvic metastases are already present. Disseminated disease at the time of diagnosis reduces the patients' chances of survival as compared with the situation when the tumour is detected at an early stage, when it is limited to ovaries only. Probability of survival is 90% in stage I, but is reduced to 15-30% when the disease is detected at a late stage⁽¹⁾.

Standard treatment in advanced ovarian cancer consists in primary optimal cytoreduction with extensive tumour excision and residual tumour volume of less than 1 cm followed by platinum- and taxanoid-based chemotherapy. Surgery is the cornerstone of treatment⁽²⁾. Optimal surgical excision is usually performed in an adjuvant or a neoadjuvant setting, i.e. prior to or after several courses of chemotherapy⁽³⁾. The key aspect of ovarian cancer surgery is correct determination of

WSTĘP

Rak jajnika jest główną przyczyną zgonów związanych z ginekologicznymi zmianami mającymi charakter nowotworowy. Większość przypadków raka jajnika (około 75%) diagnozowanych jest w jego zaawansowanym stadium wskazującym na przerzuty poza miednicę małą. Rozsiany proces choroby w momencie rozpoznania choroby zmniejsza szanse przeżycia pacjentek w porównaniu z tymi, u których chorobę rozpoznano, gdy zmiana ograniczała się do jajników. U pacjentek, u których rozpoznano I stopień zaawansowania klinicznego, występuje 90% prawdopodobieństwo przeżycia, natomiast u tych, u których wykryto zaawansowane stadium choroby, tylko 15-30%⁽¹⁾.

Leczeniem standardowym w przypadku zaawansowanego raka jajnika jest pierwotna optymalna cytoredukcja wraz z rozległym usunięciem guza i pozostawieniem zmian o średnicy mniejszej niż 1 cm, uzupełniona o następczą chemioterapię składającą się z pochodnych platyny i taksonoidów. Zabieg chirurgiczny jest podstawową formą leczenia⁽²⁾. Zwykle optymalny zabieg

clinical stage of the disease. Studies indicate, that up to 1/3 of patients have their clinical stage underestimated or inadequately estimated, resulting in an entirely wrong diagnosis and suboptimal treatment planning. This is particularly important in cases where no clear-cut signs of extraovarian dissemination of tumour are present⁽⁴⁾. Undoubtedly, the single most important drug in the treatment of ovarian cancer are platinum compounds. Until 1996, platinum and alkylating agents, mainly cyclophosphamid, constituted the standard therapy offered to patients with epithelial tumours. Addition of paclitaxel resulted in improved survival of patients with ovarian cancer, confirmed by two pivotal clinical trials (GOG-111 and OV-10)^(5,6). Important data concerning the impact of carboplatin and paclitaxel on treatment outcomes were provided by the GOG study comparing protocols of 3 vs. 6 courses of chemotherapy in late-stage ovarian cancer. Published results of the phase III of this trial did not reveal any differences in recurrence rate, while there were fewer and less severe symptoms of toxicity in the 3-cycle arm⁽⁷⁾.

Underway are studies on the effectiveness of a combination of surgery and intraperitoneal chemotherapy, which may improve survival in selected cases. Rufian et al.⁽⁸⁾ analyzed 33 patients with advanced ovarian cancer in clinical stage III, including 14 patients with a recurrence, which underwent radical surgery combined with intraoperative intraperitoneal administration of paclitaxel. This study revealed a significant correlation with survival with quality of cytoreduction at surgery ($p=0.018$) and lack of lymph node metastases ($p=0.005$). Patients with recurrent ovarian cancer, who benefited from optimal cytoreduction at the start of treatment, had a 63% 5-year survival rate. In the cases subjected to partial peritonectomy and no lymph node metastases were detected, this figure increased to 71%⁽⁸⁾. Unfortunately, up to 70% of patients with late-stage ovarian cancer experience tumour recurrence some time later. Ozols stated that median of mean survival after a recurrence is about 2 years⁽⁹⁾. Gaducci et al.⁽¹⁰⁾ called attention to time elapsed between surgery and initiation of chemotherapy, although in their analysis this did not influence overall survival or recurrence rate. Several studies including patients in clinical stages III and IV confirmed the importance of good quality standard management during first-line treatment of ovarian cancer^(4,10-14).

We still lack reliable data based on meta-analyses, which would enable definition of optimum treatment options for patients with recurrent ovarian cancer⁽¹²⁾. An important issue, addressed to both in pertinent literature and in clinical practice concerning treatment of recurrent neoplastic disease, is time elapsed since termination of first-line therapy to recurrence⁽¹⁵⁾. Ferrandina et al.⁽¹²⁾ points out, that recurrence developed in 9.6% of patients with a single lesion at primary surgery and in 26.7% of those with lymph node metastases at first inspection.

zostaje wykonany na początku lub po terapii neoadjuwantowej, tj. po kilku cyklach chemioterapii⁽⁵⁾. Kluczowym aspektem chirurgii w raku jajnika jest zapewnienie odpowiedniej klasyfikacji według stadiów zaawansowania klinicznego nowotworu. Wykazano, że aż 1/3 pacjentek ma zaniżony lub źle oceniony stopień zaawansowania klinicznego, co diametralnie zmienia diagnozę i plan leczenia. Ma to szczególne znaczenie w tych przypadkach, kiedy nie obserwuje się poważnych śladów rozprzestrzeniania się choroby poza jajniki⁽⁴⁾.

Z pewnością najbardziej skutecznym pojedynczym lekiem w raku jajnika są związki chemiczne złożone z platyny. Do roku 1996 platyna wraz z lekami alkilującymi, zwykle cyklofosfamidem, była standardowym leczeniem, któremu poddawano pacjentki z guzami pochodzenia nabłonkowego. Dodanie paklitakselu spowodowało zwiększoną przeżywalność pacjentek cierpiących na raka jajnika, co zostało potwierdzone w dwóch podstawowych badaniach klinicznych przeprowadzonych przez Gynecological Oncology Group (GOG-111) i w europejsko-kanadyjskim badaniu zwanym OV-10^(5,6). Istotne dane dotyczące wpływu leczenia karboplatiną i paklitaksem przyniosło badanie GOG dotyczące porównania stosowania 3 zamiast 6 cykli chemioterapii w zaawansowanych stadiach raka jajnika. W opublikowanych wynikach III fazy wspomnianego badania nie wykryto różnic w wystąpieniu nawrotu choroby, a jedynie mniejsze nasilenie objawów toksycznych w programie 3 cykli⁽⁷⁾. Nadal trwają badania nad skojarzeniem leczenia operacyjnego z dootrzewnową chemioterapią, która w niektórych wybranych przypadkach może przedłużyć życie pacjentek. Rufian i wsp.⁽⁸⁾ obserwowali 33 pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika w III stopniu zaawansowania klinicznego, w tym 14 pacjentek z chorobą nawrotową, u których wykona no radykalną operację wraz z terapią paklitaksem podawanym dootrzewnowo śródoperacyjnie. Istotne znaczenie dla ogólnego przeżycia miała w tym badaniu cytoredukcja podczas operacji ($p=0,018$) i brak przerzutów w węzłach chłonnych ($p=0,005$). Pacjentki z optymalną cytoredukcją guza przeprowadzoną na początku leczenia miały 63% szansę przeżycia 5 lat w przypadku nawrotowego raka jajnika. W przypadkach, gdy wykonano częściową peritonectomię i nie zaobserwowano przerzutów w węzłach chłonnych, szansa ta wzrastała do 71%⁽⁸⁾. Niestety, aż u 70% pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika po pewnym czasie wystąpił nawrót choroby. Ozols wskazuje, że mediana średniego przeżycia dla nawrotu wynosi około 2 lat⁽⁹⁾. Gadducci i wsp.⁽¹⁰⁾ zwracają uwagę także na wpływ czasu od momentu zakończenia leczenia operacyjnego do włączenia chemioterapii, co jednakże w ich analizie nie miało wpływu na ogólne przeżycie pacjentek i wystąpienie nawrotu. Duża liczba badań przeprowadzonych na pacjentkach w III i IV stadium zaawansowania choroby wykazała, jak ważne jest standardowe postępowanie w pierwszej linii leczenia raka jajnika^(4,10-14).

Usually, patients are subdivided in two main subgroups: those not responding to platinum-based regimen, who experience disease progression within the next 6 months, and those responding to platinum, where progression eventually takes place much later. An important point is to be aware of the fact, that time interval-preceding institution of platinum-based chemotherapy is variable.

The 6-months' period has been adopted as a somewhat arbitrary time limit. In this aspect, any patient whose tumour recurs just after 6 months may respond to therapy like patients who did not respond to platinum derivatives ("platinum-resistant") and who recurred after 1 year⁽¹⁶⁾.

PLATINUM-RESISTANT RECURRENT OVARIAN CANCER

Patients afflicted with ovarian cancer, who experienced a recurrence within less than 6 months, are not included in the "platinum-resistant" category. Patients with poor prognosis, who did not respond to treatment as expected, may be offered palliative measures only^(1,17). In these patients, therapeutic success depends on identification of factors, which do not demonstrate cross-resistance with platinum derivatives. A repeat administration of platinum derivatives in this patient population usually does not provide any satisfactory response, so other preparations must be used. In this patient population, a viable option is paclitaxel if it has not been used as first-line treatment⁽¹⁸⁾.

Available preparations which may be administered in this group of patients include: topotecan, liposomal doxorubicin, gemcitabine, oral etoposide, hexamethylmelamine, ifosfamide, vinorelbine and docetaxel. However, only hexamethylmelamine, topotecan and liposomal doxorubicin have been approved by the FDA for the treatment of recurrent and persistent ovarian cancer. Patients of this category usually receive one drug in monotherapy rather than multidrug chemotherapy, due to increased toxicity of the latter and lack of any significant benefit in terms of improved survival⁽¹⁷⁾.

Antracyclin derivatives have been used in this setting since the '60s, although antracyclin itself is not used in the treatment of ovarian cancer any more. Pegylated liposomal doxorubicin was used in a group of 29 platinum-resistant patients at a dose of 45 mg/m², providing therapeutic response in 23.1% of the patients with median disease-free survival of 25.7 months⁽¹⁹⁾. Phase II clinical trials with doxorubicin in monotherapy showed a 14-20% response rate⁽²⁰⁾. Several randomized trials demonstrated that combination of paclitaxel and liposomal doxorubicin did not result in any additional benefit⁽²¹⁾. On the other hand, phase II clinical trials proved, that liposomal doxorubicin increased survival rate as compared with topotecan and is as effective as paclitaxel in the treatment of recurrent or treatment-resistant ovarian cancer⁽²²⁾. Favorable effect of liposomal dox-

Nadal brak wiarygodnych danych opartych na metaanalizach, aby określić odpowiednie postępowanie kliniczne w przypadkach nawrotów raka jajnika⁽¹²⁾. Ważnym zagadnieniem, zarówno w literaturze, jak i w praktyce klinicznej dotyczącej leczenia nawrotowej choroby nowotworowej, jest czas, jaki upłynął od ukończenia terapii pierwszoliniowej aż do wystąpienia nawrotu choroby⁽¹⁵⁾. Ferrandina i wsp.⁽¹²⁾ wskazują, że nawrót choroby wystąpił u 9,6% pacjentek, kiedy stwierdzono pojedyncze ognisko podczas pierwotnej operacji i 26,7%, gdy stwierdzono zmiany w węzłach chłonnych.

Zwykle pacjentki dzielone są na dwie podstawowe grupy: odpornych na działanie platyny, u których ponowne pogorszenie następuje w ciągu 6 miesięcy, drugą grupę stanowią te pacjentki, które reagują na działanie platyny pozytywnie, a co za tym idzie nawrót choroby występuje po okresie dłuższym niż 6 miesięcy od leczenia zasadniczego. Ważne jest, aby zdać sobie sprawę, że okres przerwy pomiędzy leczeniem pochodnymi platyną a nawrotem jest zmienny. Okres 6 miesięcy wytycza pewną granicę i jest przyjęty nieco arbitralnie. W tym aspekcie pacjentka, u której obserwuje się nawrót choroby tuż po 6 miesiącach, może odpowiadać na leczenie podobnie jak pacjentki, które wykazywały brak reakcji na platynę (platynooporne) i u których nawrót choroby wystąpił po roku⁽¹⁶⁾.

PLATYNOOPORNY NAWROTOWY RAK JAJNIKA

Pacjentki cierpiące na raka jajnika, które doświadczyły nawrotu choroby po okresie krótszym niż 6 miesięcy, nie są zaliczane do grupy platynoopornego raka jajnika. Chorem z niezbyt dobrym rokowaniem i u których leczenie nie przyniosło oczekiwanych rezultatów pozostaje terapia ukierunkowana leczenie paliatywne^(1,17). Powodzenie postępowania u tych pacjentek zależy od identyfikacji czynników, które nie wykazują krzyżowej oporności z pochodnymi platyny. Leczenie tej grupy pacjentek powtórnie platyną zazwyczaj nie przynosi oczekiwanych skutków, więc muszą być zastosowane inne środki. W tej grupie można stosować paklitaksel, jeśli nie był on użyty w początkowym leczeniu⁽¹⁸⁾.

Dostępne leki stosowane w tej grupie chorych to: topotecan, liposomalna doksorubicyna, gemcytabina, doustny etopozyd, heksametylomelamina, izofosfamid, winorelbina i docetaksel. Jednakże tylko heksametylomelamina, topotecan i liposomalna doksorubicyna są lekami zaaprobowanymi przez FDA (Food and Drug Administration) w Stanach Zjednoczonych jako środki stosowane w leczeniu nawrotowego i przetrwałego raka jajnika. Pacjentki w tej grupie są częściej leczone jednym środkiem w monoterapii niż chemioterapią składającą się z wielu preparatów z powodu zwiększonej ich toksyczności i braku znaczących korzyści dla przeżycia pacjentek⁽¹⁷⁾.

orubicin on prolonged survival was observed in patients who responded to platinum-based regimens, while no improvement was seen in those who did not respond to platinum preparations.

Treatment with topotecan, semi-synthetic derivative of camptothecin, a topoisomerase I inhibitor, provides favorable results in patients with platinum-resistant ovarian cancer⁽²¹⁾. Safra et al.⁽²³⁾ assessed the effectiveness of once-weekly topotecan at a dose of 4.0 mg/m² in a group of patients with recurrent, platinum resistant ovarian cancer and obtained a 17% complete remission rate⁽²⁴⁾. Such a protocol appears to be less myelosuppressive and is adequate in this group of patients, what hopefully will be confirmed by phase III trials. Karabulut et al.⁽²⁵⁾ point out, that implementation of topotecan in the treatment of recurrent disease results in a 4-30 months' progression-free survival while overall survival range is 4-36 months. Hexamethylmelamine (altretamine) proved effective in patients with ovarian cancer not responding to platinum – paclitaxel regimens. In a study where altretamine was administered at a dose of 6 mg/kg/day for 21 days in divided doses and in cycles 28 days apart, the authors report an 18% response rate. However, in a GOG study a very limited effect was obtained in patients with platinum-resistant ovarian cancer⁽¹⁶⁾.

Gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine), a nucleotide analog, has been used in a few cases of malignant tumour, including ovarian cancer. Safra et al.⁽²⁴⁾ evaluated the effectiveness and toxicity of gemcitabine administered to 43 women with late-stage ovarian cancer, subdividing their patient population into two groups: platinum-sensitive and platinum-resistant. Mean number of chemotherapy cycles administered was 3 (range: 2-8), resulting in partial response in 11 patients (25.6%), stable disease in 19 (44.2%) and progression in 13 (30.2%). Among the 22 women in the platinum-sensitive group and 21 women in the platinum-resistant group response rates were 45.5% and 4.7%, respectively ($p=0.001$), mean time to progression was 5.0 and 2.8 months, respectively ($p=0.0006$). Mean survival time was 16.5 and 6.3 months, respectively ($p=0.0001$) in both subgroups. Also, the authors point out a relatively low toxicity of this therapy⁽²⁴⁾. It appears, that gemcitabine is well tolerated and has not a propensity to cumulative myelosuppression⁽²⁶⁾. It is usually administered on a weekly basis at doses of 800-1200 mg/m². Brewer et al.⁽²⁷⁾ used cisplatin (30 mg/m²) and gemcitabine (750 mg/m²) as first-line therapy in platinum-resistant patients. Later, due to exacerbating signs of hematologic toxicity, the dose of gemcitabine was reduced to 600 mg/m². Complete response was obtained in 9 out of 57 cases of recurrent ovarian cancer with mean progression-free survival of 5.4 months. Hopefully, the results of the GOG phase III 182 International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 5 will allow inclusion of gemcitabine in the paclitaxel – carboplatin protocol⁽²⁶⁾.

Antracykliny są stosowane od lat 60., chociaż tradycyjna antracyklina nie jest zazwyczaj stosowana w leczeniu raka jajnika. Pegylowana liposomalna doksorubicyna była stosowana w dawce 45 mg/m² w grupie 29 pacjentek platynooopornych, w której uzyskano odpowiedź u 23,1% chorych z medianą czasu wolnego od choroby 25,7 miesięcy⁽¹⁹⁾. W II fazie badań klinicznych zaobserwowano 14-20% odpowiedź po zastosowaniu doksorubicyny w monoterapii⁽²⁰⁾. Kilka randomizowanych badań wykazało, że połączenie leczenia paklitaksem z liposomalną doksorubicyną nie przyniosło dodatkowych korzyści⁽²¹⁾. Badania kliniczne II fazy wykazały, iż liposomalna doksorubicyna daje większą szansę przeżycia w porównaniu z topotekaniem i podobną skuteczność do paklitakselu w nawrotowym lub opornym na leczenie raku jajnika⁽²²⁾. Korzystny wpływ liposomalnej doksorubicyny na przedłużenie przeżycia zaobserwowano u pacjentek, które przede wszystkim wykazywały wrażliwość na leczenie platyną. Natomiast nie obserwowano poprawy u pacjentek, które wykazywały brak odpowiedzi na leczenie platyną.

Leczenie topotekaniem, półsyntetyczną pochodną kamtotecyny, inhibitorem topoizomerazy I wykazuje pozytywne działanie u pacjentek z rakiem jajnika opornym na platynę⁽²¹⁾. Safra i wsp.⁽²³⁾ ocenili w grupie pacjentek z nawrotowym platynooopornym rakiem jajnika skuteczność co tygodniowego podawania topotekanu w dawce 4,0 mg/m², uzyskując u 17% chorych całkowitą remisję⁽²⁴⁾. Wykazano, że takie postępowanie wydaje się mieć mniejsze działanie mielosupresyjne i być odpowiednim postępowaniem dla tej grupy chorych, co być może wykażą dalsze badania III fazy. Karabulut i wsp.⁽²⁵⁾ wskazują, iż w przypadku leczenia topotekaniem w chorobie nawrotowej uzyskuje się 4-30 miesięcy wolnych od progresji, a ogólne przeżycie zawiera się między 4 a 36 miesiącami. Heksametylmelamina (altretamina) wykazała działanie u pacjentów z rakiem jajnika, które charakteryzowały się brakiem reakcji na leczenie platyną – paklitaksel. W badaniu, w którym altretamina była podawana w dawce 6 mg/kg/dzień przez 21 dni w dawkach podzielonych, podawanych co 28 dni, odsetek odpowiedzi wyniósł 18%. Jednakże w badaniu przeprowadzonym przez GOG odnotowano bardzo ograniczoną aktywność u pacjentek z rakiem jajnika opornym na działanie platyny⁽¹⁶⁾.

Gemcytabina (2',2'-difluorodeoksytydyna), analog nukleotydy, została użyta w kilku przypadkach złośliwego raka, w tym raka jajnika. Safra i wsp.⁽²⁴⁾ ocenili aktywność i toksyczność gemcytabiny stosowanej u 43 kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika, wyróżniając dwie grupy: platynowrażliwych i platynooopornych. Stosowano ją średnio przez 3 cykle⁽²⁻⁸⁾ i u 11 (25,6%) pacjentek wykazano częściową odpowiedź, u 19 (44,2%) stwierdzono stabilną chorobę, a u 13 (30,2%) zaobserwowano progresję. Wśród 22 kobiet z grupy platynowrażliwej i 21 z grupy platynooopornej uzyskano odpowiedź odpowiednio 45,5% i 4,7% ($p=0,001$), średni

Oral etoposide shows marked toxicity in patients with platinum-resistant ovarian cancer. In a phase II trial, patients received a loading dose of 50 mg/m² for 14 days at 4-weeks' intervals. Therapeutic response was reported in 36% of the patients thereof 18% has complete response and 18% – partial remission. Stabilization of disease for 1-10 months was documented in 7 patients⁽²⁸⁾. Similar results were reported by Sood et al.⁽²⁹⁾, who combined oral etoposide and topotecan. However, higher cumulative doses and prolonged treatment increased the risk of development of myelodysplasia and acute leukemia. Furthermore, platinum-resistant patients with poor prognosis are not a reliable source of information concerning toxicity of this therapy.

Ifosfamide, an alkylating agent, administered at a dose of 1.5-1.7 g/m² for 1-2 days, combined with mesna at a dose of 200-240 mg/m² to protect the patient's urinary tract, contributed to improve the outcome of platinum-resistant patients. Based on phase I trials, maximum tolerated doses of ifosfamide and liposomal doxorubicin has been determined in a group of 48 patients with recurrent platinum-resistant ovarian cancer⁽³⁰⁾. Combination of ifosfamide and topotecan resulted in therapeutic response in 16 out of 39 patients with recurrent advanced ovarian cancer. Due to inclusion criteria adopted when recruiting the study group, whereby platinum compounds had been administered in at least 2 lines, a platinum-resistant subgroup could not be defined⁽¹¹⁾.

Novel biological agents, e.g. bevacizumab, a recombinant humanized monoclonal antibody against VEGF (vascular epithelial growth factor) will shortly play an increasingly important role in the management of advanced ovarian cancer. Wright et al.⁽³¹⁾ retrospectively analyzed the effectiveness of bevacizumab in 23 patients with recurrent ovarian cancer, comparing it with cyclophosphamide, 5-fluorouracil, docetaxel and gemcitabine/liposomal doxorubicin. Overall, complete response rate was 35%, while partial response was obtained in the remaining 8. Stable disease was noticed in 44% of the patients and mean progression-free survival was 5.6 months. However, implementation of this preparation in terminal stages of ovarian cancer does not allow an objective determination of toxic effects thereof⁽³¹⁾.

Bevacizumab is the only drug inhibiting angiogenesis approved by the FDA. It appears to be effective in multiorgan cancer encompassing colon, breast and ovary. Phase II clinical trials conducted by GOG tested the effectiveness of bevacizumab monotherapy administered Q3W in women with recurrent or persistent ovarian cancer. The rates of therapeutic response and stable disease obtained were 18% and 54%, respectively⁽³²⁾. Due to its relatively low toxicity, bevacizumab may be combined with traditional cytotoxic drugs in order to enhance the patient's therapeutic response.

Herceptin, monoclonal antibodies against HEGFR-2 (human epidermal growth factor receptor 2/neu) has

czas do progresji wyniósł 5,0 i 2,8 miesiąca (p=0,0006). Średnie przeżycie wyniosło 16,5 i 6,3 miesiąca (p=0,0001) w poszczególnych grupach. Autorzy ci także zwracają uwagę na stosunkowo nieznaczny toksycyzm tej terapii⁽²⁴⁾. Wydaje się więc, że gemcytabina jest dobrze tolerowana i nie wykazuje skłonności do skumulowanej mielosupresji⁽²⁶⁾. Jest zwykle podawana tygodniowo, a dawki wahają się od 800 do 1200 mg/m². Brewer i wsp.⁽²⁷⁾ podawali pacjentkom z grupy platynoo odpornej początkowo cisplatynę (30 mg/m²) i gemcytabinę (750 mg/m²). W drugim etapie ze względu na narastające objawy hematotoksyczne gemcytabinę zredukowano do 600 mg/m². W 9 na 57 przypadków nawrotowego raka jajnika uzyskano całkowitą odpowiedź ze średnim czasem 5,4 miesiąca progresji. Być może wyniki III fazy badań GOG 182/International Collaborative Ovarian Neoplasm 5 pozwolą na włączenie gemcytabiny do zestawu paklitaksel – karboplatyna⁽²⁶⁾.

Doustny etopozyd wykazuje znaczną aktywność u pacjentek z platynoo odpornym rakiem jajnika. W badaniu II fazy pacjentki otrzymywały dawkę początkową 50 mg/m² przez 14 dni z 4-tygodniowymi przerwami. Uzyskano odpowiedź u 36% pacjentek: 18% z nich całkowicie zareagowało na leczenie i u 18% uzyskano częściową remisję. U 7 pacjentek zaobserwowano stabilizację choroby na 1-10 miesięcy⁽²⁸⁾. Podobne wyniki uzyskali także Sood i wsp.⁽²⁹⁾, łącząc doustny etopozyd z topotekaniem. Jednakże wyższe kumulacyjne dawki i przedłużająca się kuracja zwiększają ryzyko objawów mielodysplazji i ostrej białaczki. Również pacjentki ze złym rokowaniem, u których występuje oporność na platynę, nie mogą być wiarygodnym źródłem informacji dotyczących toksyczności tej terapii.

Ifosfamid, lek alkilujący podawany w dawce 1,5-1,7 g/m² przez 1-2 dni dodatkowo z mesną 200 mg/m² lub 240 mg/m² dla ochrony dróg moczowych, przyniósł poprawę wyników leczenia pacjentek platynoo odpornych. Na podstawie badań I fazy ustalono wielkość tolerowanej dawki ifosfamidu i liposomalnej doksorubicyny u 48 pacjentek w grupie chorych z nawrotowym opornym na platynę rakiem jajnika⁽³⁰⁾. Połączenie ifosfamidu z topotekaniem dało odpowiedź u 16 na 39 pacjentek z nawrotowym zaawansowanym rakiem jajnika. Ze względu na dobór grupy badanej, u której stosowano pochodne platyny wcześniej w co najmniej 2 liniach, nie można wyodrębnić grupy platynoo odpornej⁽¹¹⁾.

Nowe biologiczne środki, takie jak bevacizumab, który jest rekombinowanym humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem przeciw VEGF, będą w najbliższym czasie odgrywać coraz większą rolę w zaawansowanym raku jajnika. Wright i wsp.⁽³¹⁾ w retrospektywnym badaniu ocenili skuteczność bevacizumabu w nawrotowym raku jajnika. U 23 chorych porównano bevacizumab z cyklofosfamidem, 5-fluorouracyłem, docetakselem i gemcytabiną/liposomalną doksorubicyną. Ogólną całkowitą odpowiedź uzyskano u 35% chorych, a częściowo

also been studied in phase II trials on recurrent or therapy-resistant ovarian cancer and peritoneal cancer. Overall response rate was just 7.3% in tumours with an overexpression of HER-2, limiting thereby its clinical value in the treatment of ovarian cancer⁽³³⁾. Bortezomib has been approved for treatment of multiple myeloma. In phase I trials on patients afflicted with ovarian cancer, bortezomib combined with carboplatin was effective in 7 out of 9 cases⁽³⁴⁾. Several phase II and phase III studies concerning the effectiveness of TLK-286 (TELICYTA) in the treatment of ovarian cancer are currently underway. This is a novel antineoplastic agent, directed against tumours showing an overexpression of glutathione-S-transferase (GST) P1-1. The presence of this enzyme is associated with poor prognosis and resistance to therapy. TLK-286 is activated by GST P1-1 and is able to initiate apoptosis in tumour cells. This enables highly selective action of more than one active agent against tumour cells while sparing normal healthy tissue, thus improving the therapeutic index^(16,35).

LY355703 is a synthetic compound, structurally similar to the cryptophycines isolated from cyanophytes, which produce destabilization of microtubules during mitosis. Twenty-six patients were included in a study, where LY355703 was administered at a dose of 1.5 mg/m² I.V. on days 1. and 8. every 3 weeks. Therapeutic response was obtained in 24 patients, partial response in 12.5% and stable disease in 7. Disease progression under treatment was observed in 14 patients. Side effects included severe anemia, thrombocytopenia and hyperbilirubinemia. Yet the group of patients followed-up was too small to draw any reliable conclusions⁽³⁶⁾.

Patients with platinum- and taxan-resistant ovarian cancer usually survive a mean of 6 months and only about 27% of them survive longer than 12 months following monotherapy. Factors considered when planning treatment of platinum-resistant patients with ovarian cancer include effectiveness, ease of administration, toxicity and adverse effects, as well as impact of therapy on the patients' quality of life. Although combination of several agents may appear appealing, in patients where the aim of treatment is relief of pain, alleviation of symptoms and minimal toxicity, monotherapy should be opted for. Since cure is impossible and expected survival rate is poor, management of these patients should be based on monotherapy as long as published clinical trials demonstrate a significantly longer survival with polytherapy.

PLATINUM-SENSITIVE RECURRENT OVARIAN CANCER

Patients whose cancer recurs after 6 months' exposure to platinum are considered platinum-sensitive. Many clinicians use combined platinum-based therapy, since the results of clinical trials ICON4/AGO-OVAR-2.2 showed either lack of progress of cure of patients receiving com-

wą – u pozostałych 8. Stabilną chorobę stwierdzono u 44% pacjentek, a średni czas do progresji wyniósł 5,6 miesiąca. Jednakże zastosowanie tego leku w bardzo zaawansowanym raku jajnika nie pozwala na obiektywne określenie wielkości działań toksycznych⁽³¹⁾.

Bewacizumab jest jedynym lekiem zapobiegającym rozwojowi naczyń krwionośnych zaakceptowanym przez FDA. Wydaje się być skuteczny w wielonarządowym raku obejmującym okrężnicę, sutek i jajnik. W II fazie badań klinicznych prowadzonych przez GOG sprawdzano w monoterapii bewacizumab podawany co 3 tygodnie kobietom z nawrotowym lub przetrwałym rakiem jajnika, uzyskując odpowiedź u 18%, a stabilizację choroby u 54% chorych⁽³²⁾. W związku z relatywnie niską toksycznością bewacizumab może być kojarzony z tradycyjnymi cytotoksycznymi lekami, aby zwiększyć odpowiedź pacjenta na leczenie.

Herceptyn, monoklonalna terapia przeciwciałami, której celem jest HEGF receptora 2. ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (*human epidermal growth factor receptor 2*, HER2/neu receptor) został także określony w badaniach II fazy nawrotowego lub odpornego na leczenie raka jajników i raka otrzewnowego. Ogólna odpowiedź na leczenie wyniosła tylko 7,3% w przypadku guza z nadmierną ekspresją HER2, ograniczając tym samym swoją kliniczną wartość w leczeniu raka jajnika⁽³³⁾. Bortezomib jest akceptowany w leczeniu szpiczaka mnogiego. W badaniach fazy I u pacjentów cierpiących na raka jajnika bortezomib skojarzony z karboplatiną był skuteczny w 7 na 9 przypadkach⁽³⁴⁾. Kilka badań raka jajnika fazy II i III jest w trakcie realizacji, aby ocenić skuteczność TLK286 (TELICYTA). Jest to środek antynowotworowy, który jest skierowany na guzy wykazujące nadmierną ekspresję S-transferazy glutationu (GST) P1-1. Enzym ten związany jest ze złym rokowaniem i opornością na terapię. TLK286 jest aktywowany przez GST P1-1 i jest zdolny do inicjowania apoptozy w komórkach guza. To umożliwia selektywne działanie więcej niż jednego aktywnego leku na komórki złośliwe z pominięciem normalnych zdrowych tkanek i w efekcie może poprawić wskaźnik terapeutyczny^(16,35).

LY355703 jest syntetycznym produktem pod względem strukturalnym podobnym do rodziny kryptoficyń wyizolowanych z sinic, który powoduje destabilizację mikrotubul podczas mitozy. Dwadzieścia sześć pacjentek zostało poddanych badaniu, w którym LY355703 podawano w dawce 1,5 mg/m² dożylnie w dniu 1 i 8, co 3 tygodnie. U 24 pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie, u 12,5% częściową odpowiedź, a u 7 stabilizację choroby. Podczas leczenia rozwój choroby wystąpił u 14 pacjentek. Wśród objawów ubocznych stwierdzono znacznie nasiloną anemię, trombocytopenię i hiperbilirubinemię. Jednakże zbyt mała grupa poddana obserwacji nie pozwala na wyciągnięcie dostatecznych wniosków⁽³⁶⁾.

Pacjenci z rakiem jajnika odpornym na działanie platyny i taksanu zazwyczaj przeżywają średnio 6 miesięcy,

bined platinum-based therapy rather than with platinum alone⁽³⁷⁾. Treatment strategy may be different in patients who recurred within 6-12 months and those who recurred after 12 months. Novel agents may be indicated in patients who recurred within 6-12 months. In patients who recurred 12 months after first-line treatment with platinum, most oncologists would opt for combination of platinum and chemotherapy, as well as secondary cytoreduction in selected cases⁽¹⁶⁾.

Most patients with ovarian cancer will experience a recurrence in spite of primary surgery and chemotherapy administered according to the best medical knowledge. There are, as mentioned previously, two subgroups of patients with recurrent ovarian cancer: platinum-sensitive and platinum-resistant. A repeat monotherapy with platinum derivatives has been considered a standard and "of choice" treatment in the platinum-sensitive subgroup. High rate of therapeutic response to the combination of carboplatin and paclitaxel or gemcitabine, induced the International Collaborative Group for Ovarian Neoplasia (ICON) and the Arbeitsgemeinschaft für Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom to start a research project (ICON4/AGO-OVAR-2.2) comparing carboplatin in monotherapy with a combination of platinum and paclitaxel^(37,38). This study revealed, that both overall survival and disease-free survival were better in the monotherapy arm than in the combined therapy arm. Similar results were obtained comparing platinum monotherapy and a combination carboplatin/gemcitabine in the study by Gynecologic Cancer Intergroup. Toxicity profiles of protocols using carboplatin + paclitaxel or carboplatin + gemcitabine are different. Noteworthy is that taxanes combined with other agents result in greater neurotoxicity and alopecia, but are less myelotoxic and require prolonged injections of narcotics (in spite of shorter administration of the drug itself per cycle) than gemcitabine in combination. Based on the results of these studies, it appears that combined chemotherapy should be considered standard treatment in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. The ICON4/AGO OVAR 2.2 trial was flawed by significant methodological problems with inclusion criteria for particular subgroups, as well as with estimation of mean duration recurrence-free period. In this study, median duration of medication-free period in both arms exceeded 12 months in 75% of cases. Therefore, the benefit of application of combined therapy within 6-12 months is not entirely acceptable, at least based on data available. It might be possible to obtain an equal effectiveness by administering a protocol based on carboplatin and other agents without increasing toxicity, which is currently associated with platinum-based combination therapies. Selection of the most appropriate management of these patients must account for the severity of side effects elicited by combination chemotherapy as compared with carboplatin-based monotherapy.

i tylko 27% żyje przez więcej niż 12 miesięcy po monoterapii. Czynniki, które są rozpatrywane w leczeniu platynoopornych pacjentek z rakiem jajnika, zawierają w sobie skuteczność, łatwość podawania, toksyczność oraz skutki uboczne i wpływ na jakość życia. Chociaż kombinacja środków może wydawać się interesująca, to pojedyncze leki powinny być wybierane w leczeniu tych pacjentek, u których celem leczenia jest przyniesienie ulgi, uwolnienie od symptomów choroby, a także zminimalizowanie toksyczności. Odkład całkowite wyleczenie nie jest możliwe a średnia przeżycia jest krótka, u tych pacjentów leczenie powinno być skierowane na podawanie pacjentowi pojedynczego leku aż wyniki prowadzonych badań klinicznych wskażą zwiększone przeżycie w terapii wielolekowej.

PLATYNOWRAŻLIWY NAWROTOWY RAK JAJNIKA

Pacjentki, u których nawroty pojawiły się po 6 miesiącach ekspozycji na działanie platyny, są określane jako wrażliwe na platynę. Wielu lekarzy klinicystów stosuje obecnie terapię łączoną z zastosowaniem platyny opartą na wynikach badań klinicznych ICON4/AGO-OVAR-2.2, które dowodzą zaniku postępu choroby lub całkowite wyleczenie pacjentek leczonych terapią łączoną z zastosowaniem platyny, niż samą platyną⁽³⁷⁾. Strategia leczenia może się różnić u pacjentek, u których nawroty pojawiły się pomiędzy 6 i 12 miesiącem i tych, u których nawrót pojawił się po 12 miesiącach. Można byłoby zaproponować wykorzystanie nowatorskich środków pacjentkom, u których zaobserwowano nawroty między 6 a 12 miesiącem. W przypadku chorych z nawrotami po 12 miesiącach po początkowym leczeniu platyną większość onkologów zdecydowanie optowałaby za połączeniem platyny i chemioterapii, uwzględniając wtórną cytoredukcję u wybranych chorych⁽¹⁶⁾.

Większość pacjentek z rakiem jajnika będzie miało nawrót choroby pomimo zastosowanej zgodnie z wiedzą medyczną pierwotnej operacji i chemioterapii. Są to, jak wspomniano wcześniej, dwie podgrupy z nawrotowym rakiem jajnika: platynowrażliwych i platynoopornych. Ponowna monoterapia pochodnymi platyny przez długi czas uważana była za standardowe i z wyboru postępowanie w grupie pacjentek platynowrażliwych. Wysoki odsetek odpowiedzi skojarzonego stosowania karboplatyny w połączeniu z paklitakselem lub gemcytabiną spowodowało, że International Collaborative Group for Ovarian Neoplasia (ICON) i Arbeitsgemeinschaft für Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom prowadzi program badawczy (ICON4/AGO-OVAR-2.2) porównujący monoterapię karboplatyną ze skojarzonym stosowaniem platyny z paklitakselem^(37,38). W wyniku tych badań okazało się, że ogólne przeżycie i okres wolny od choroby jest dłuższy niż w przypadku terapii łączonej. Podobne rezultaty uzyskano w przy-

SECONDARY CYTOREDUCTION IN RECURRENT OVARIAN CANCER

Secondary cytoreduction may be considered in selected patients with a well-defined tumour mass and a long clinical course with prolonged progression-free intervals. Over 30% of patients with their tumours seemingly limited to the pelvic cavity, harbor occult metastases in the superior region of their abdominal cavity or have their retroperitoneal lymph nodes invaded. Theoretical benefits of a cytoreductive surgery include excision of poorly vascularized tumours, where cytotoxic agents are unable to penetrate. Surgical debulking of tumour results in an increase of population of small deeply seated tumour cells with a greater proportion of actively multiplying cells, which by definition are more sensitive to cytotoxic agents. In this way, the number of chemotherapy cycles may be reduced, because of a reduced tumour burden. Surgical procedure eliminates potentially drug-resistant population of tumour cells and enhances host's immune response. However, data concerning survival after secondary cytoreduction are scarce⁽¹³⁾. The DESKTOP OVAR study (Descriptive Evaluation of preoperative Selection KriTeria for OPerability in recurrent OVARian cancer), including 267 patients with recurrent ovarian cancer, confirmed that total resection of tumour is closely correlated with recurrence rate and disease-free survival⁽¹³⁾. Yet only the results of DESKTOP OVAR II study will provide an answer to selection of criteria influencing secondary cytoreductive surgery.

CONCLUSIONS

Recurrent ovarian cancer is a disease process or a rather chronic disease, so currently there are many therapeutic options available and as a result many more women live longer with this condition. Unfortunately, we lack phase III trials enabling an adequate comparison of drugs and selection of an optimal therapeutic strategy. Based on clinical trials, frequently of many years' duration, we gradually improve the effectiveness and reduce the toxicity of agents used in systemic treatment of advanced epithelial ovarian cancer. Beside well known preparations, e.g. cisplatin, paclitaxel, topotecan and liposomal doxorubicin, great hopes are associated with novel compounds. Gemcitabine, docetaxel, etoposide, irinotecan, vinorelbine and bevacizumab will be the object of intense clinical research in the next few years⁽¹⁴⁾. Therefore, further studies are required, assessing not only single agents administered as monotherapy, but also other therapeutic strategies, e.g. serial administration of drugs. Currently, the key goal is to improve survival of patients with recurrent ovarian cancer, while preserving an acceptable quality of life.

padku skojarzenia karboplatyny z gemcytabiną w stosunku do monoterapii platyną w badaniu Gynecologic Cancer Intergroup. Profile toksyczności oraz schematy karboplatyny z paklitakselem oraz karboplatyną z gemcytabiną są odmienne. Należy pamiętać, że taksany wykazują w skojarzeniu większą neurotoksyczność i alopecję, natomiast mniejszą hematotoksyczność, wymagają również dłuższego stosowania iniekcji środków narkotycznych (pomimo krótszego leczenia na cykl) niż gemcytabina w skojarzeniu. Wydaje się więc, opierając się na wynikach wspomnianych powyżej badań, że chemioterapia skojarzona powinna być uważana za typowe postępowanie w nawrotowym platynowrażliwym raku jajnika. W badaniu ICON4/AGO-OVAR-2.2 występują znaczące metodologiczne problemy z kryteriami wejściowymi do poszczególnych grup, a także w oszacowaniu czasu średniego okresu, gdy pacjentka nie miała objawów nawrotu. W tym badaniu mediana niestosowania terapii w obydwu ramionach badania przekroczyła 12 miesięcy w 75% przypadków. Tak więc zaleta stosowania terapii łączonej w 6.-12. miesiącu nie jest całkowicie akceptowalna, sądząc po danych. Może okazać się prawdopodobne osiągnięcie takiej samej skuteczności poprzez zastosowanie serii karboplatyny i innych leków bez zwiększenia toksyczności, która jest obserwowana w terapii łączonej z zastosowaniem platyny. Wybór odpowiedniego postępowania musi uwzględniać nasilenie objawów ubocznych, kiedy stosuje się skojarzoną chemioterapię w porównaniu z monoterapią karboplatyną.

WTÓRNA CYTOREDUKCJA W NAWROTOWYM RAKU JAJNIKA

Wtórna cytoredukcja może być rozważana w przypadku wybranych pacjentek z wyodrębnionymi masami guza i długą chorobą z przerwami. Ponad 30% pacjentów z guzami pozornie zamkniętymi w miednicy małej ma ukrytą przerzutową chorobę w górnym odcinku jamy brzusznej albo zajęte węzły pozaotrzewnowe. Teoretyczne korzyści operacji cytoredukcyjnej obejmują usunięcie słabo unaczynionych guzów, do których cytotoksyczne leki nie mogą dotrzeć. Operacyjna redukcja masy guza powoduje wzrost populacji drobnych tkwiących głęboko guza komórek z większym odsetkiem komórek rosnących, wrażliwych na leki cytotoksyczne. Tym samym redukuje się liczbę cykli chemioterapii z powodu mniejszej wielkości guza. Zabieg operacyjny powoduje usunięcie potencjalnie lekoopornej populacji komórek i wzrost immunologicznej obrony obok usuniętego guza. Jednakże dane dotyczące przeżywalności po wtórnej cytoredukcji są ograniczone⁽¹³⁾. W badaniu DESKTOP OVAR (The Descriptive Evaluation of preoperative Selection KriTeria for OPerability in recurrent OVARian cancer) obejmującym 267 chorych z nawrotowym rakiem jajnika udowodniono, że całkowita resekcja guza ma ścisły związek z nawrotem raka jajnika i długością czasu wol-

BIBLIOGRAPHY:

PIŚMIENNICTWO:

1. Lorusso D., Ferrandina G., Fanfani F. i wsp.: Investigational agents against platinum-resistant ovarian cancer. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2007; 16: 325-336.
2. Pfisterer J., Harter P., Canzler U. i wsp.; AGO Ovarian Committee; AGO Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR): The role of surgery in recurrent ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2005; 3 (supl. 15): 195-198.
3. Vergote I., van Gorp T., Amant F. i wsp.: Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer. *Oncology* 2005; 19: 1615-1622; omówienie 1623-1630.
4. Wingo S.N., Knowles L.M., Carrick K.S. i wsp.: Retrospective cohort study of surgical staging for ovarian low malignant potential tumors. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 194: e20-e22.
5. du Bois A., Lück H.J., Meier W. i wsp.; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group: A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 2003; 95: 1320-1329.
6. Neijt J.P., Engelholm S.A., Tuxen M.K. i wsp.: Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3084-3092.
7. Bell J., Brady M.F., Young R.C. i wsp.: Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2006; 102: 432-439.
8. Rufian S., Munoz-Casares F.C., Briceno J. i wsp.: Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J. Surg. Oncol.* 2006; 94: 316-324.
9. Ozols R.F.: Challenges for chemotherapy in ovarian cancer. *Ann. Oncol.* 2006; 17 (supl. 5): v181-v187.
10. Gadducci A., Sartori E., Landoni F. i wsp.: Relationship between time interval from primary surgery to the start of taxane-plus platinum-based chemotherapy and clinical outcome of patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicenter retrospective Italian study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 751-758.
11. Chiara S., Tognoni A., Pastrone I. i wsp.; GONO (Italian Gruppo Oncologico del Nord-Ovest): Topotecan and ifosfamide as salvage treatment in advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2004; 93: 474-478.
12. Ferrandina G., Legge F., Salutati V. i wsp.: Impact of pattern of recurrence on clinical outcome of ovarian cancer patients: clinical considerations. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 2296-2302.
13. Harter P., Bois A., Hahmann M. i wsp.; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Committee; AGO Ovarian Cancer Study Group: Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13: 1702-1710.
14. Markman M.: New, expanded, and modified use of approved antineoplastic agents in ovarian cancer. *Oncologist* 2007; 12: 186-190.
15. Juretzka M.M., Barakat R.R., Chi D.S. i wsp.: CA125 level as a predictor of progression-free survival and overall survival in ovarian cancer patients with surgically defined disease status prior to the initiation of intraperitoneal consolidation therapy. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104: 176-180.
16. Herzog T.J., Pothuri B.: Ovarian cancer: a focus on management of recurrent disease. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2006; 3: 604-611.

nego od choroby⁽¹³⁾. Jednakże dopiero wyniki DESKTOP OVAR II przyniosą odpowiedź dotyczącą wyboru kryteriów mających wpływ na wtórną operację cytoredukcyjną.

WNIOSKI

Nawracający nowotwór jajników jest procesem chorobowym, a raczej chorobą chroniczną, co oznacza, że jest obecnie wiele aktywnych środków dostępnych podczas leczenia sprawiających, że więcej kobiet żyje dłużej z tą chorobą. Niestety, brakuje badań III fazy, które pozwalają na odpowiednie porównanie leków i wyboru strategii. Na podstawie badań klinicznych trwających często wiele lat udaje się stopniowo poprawić skuteczność i zmniejszyć toksyczność leków wykorzystywanych w systemowym leczeniu zaawansowanego nabłonkowego raka jajnika. Obok dobrze znanych środków, takich jak cisplatyna, paklitaksel, topotekan, liposomalna doksorubicyna, coraz większe nadzieje wiąże się z nowymi lekami. Gemcytabina, docetaksel, etopozyd, irynotekan, winorelbina i bewacizumab będą przedmiotem intensywnych badań klinicznych w następnych latach⁽¹⁴⁾. Wskazane są więc dalsze badania, które ocenią nie tylko pojedyncze, izolowane środki w monoterapii, ale również inne strategie postępowania, takie jak leki podawane seryjnie. Obecnie najważniejszym celem jest zwiększenie przeżywalności pacjentek z nawracającym rakiem jajnika z zachowaniem odpowiedniej jakości życia.

17. Rocconi R.P., Case A.S., Straughn J.M. Jr i wsp.: Role of chemotherapy for patients with recurrent platinum-resistant advanced epithelial ovarian cancer: a cost-effectiveness analysis. *Cancer* 2006; 107: 536-543.
18. Ozols R.F.: Systemic therapy for ovarian cancer: current status and new treatments. *Semin. Oncol.* 2006; 33 (supl. 6): S3-S11.
19. Chou H.H., Wang K.L., Chen C.A. i wsp.: Pegylated liposomal doxorubicin (Lipo-Dox) for platinum-resistant or refractory epithelial ovarian carcinoma: a Taiwanese gynecologic oncology group study with long-term follow-up. *Gynecol. Oncol.* 2006; 101: 423-428.
20. Markman M.: Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of cancers of the breast and ovary. *Expert Opin. Pharmacother.* 2006; 7: 1469-1474.
21. Pectasides D., Psyrri A., Pectasides M., Economopoulos T.: Optimal therapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: doxorubicin, gemcitabine or topotecan? *Expert Opin. Pharmacother.* 2006; 7: 975-987.
22. Verhaar-Langereis M., Karakus A., van Eijkeren M. i wsp.: Phase II study of the combination of pegylated liposomal doxorubicin and topotecan in platinum-resistant ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2006; 16: 65-70.
23. Safra T., Menczer J., Bernstein R. i wsp.: Efficacy and toxicity of weekly topotecan in recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecol. Oncol.* 2007; 105: 205-210.
24. Safra T., Ron I., Boaz M. i wsp.: Heavily pretreated ovarian cancer patients treated by single-agent gemcitabine.

- A retrospective outcome comparison between platinum-sensitive and platinum-resistant patients. *Acta Oncol.* 2006; 45: 463-468.
25. Karabulut B., Sezgin C., Terek M.C. i wsp.: Topotecan in platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *Chemotherapy* 2005; 51: 347-351.
 26. Pecorelli S., Pasinetti B., Tisi G., Odicino F.: Optimizing gemcitabine regimens in ovarian cancer. *Semin. Oncol.* 2006; 33 (supl. 6): S17-S25.
 27. Brewer C.A., Blessing J.A., Nagourney R.A. i wsp.: Cisplatin plus gemcitabine in platinum-refractory ovarian or primary peritoneal cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103: 446-450.
 28. Alici S., Saip P., Eralp Y. i wsp.: Oral etoposide (VP16) in platinum-resistant epithelial ovarian cancer (EOC). *Am. J. Clin. Oncol.* 2003; 26: 358-362.
 29. Sood A.K., Lush R., Geisler J.P. i wsp.: Sequential intraperitoneal topotecan and oral etoposide chemotherapy in recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma: results of a phase II trial. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 6080-6085.
 30. Bourgeois H., Joly F., Pujade-Lauraine E. i wsp.: Phase I study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with ifosfamide in pretreated ovarian cancer patients. *Am. J. Clin. Oncol.* 2006; 29: 399-404.
 31. Wright J.D., Hagemann A., Rader J.S. i wsp.: Bevacizumab combination therapy in recurrent, platinum-refractory, epithelial ovarian carcinoma: A retrospective analysis. *Cancer* 2006; 107: 83-89.
 32. Burger R.A., Sill M., Monk B.J. i wsp.: Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (supl. 1); 2005: 5009.
 33. Bookman M.A., Darcy K.M., Clarke-Pearson D. i wsp.: Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 283-290.
 34. Aghajanian C., Dizon D.S., Sabbatini P. i wsp.: Phase I trial of bortezomib and carboplatin in recurrent ovarian or primary peritoneal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5943-5949.
 35. Kavanagh J.J., Gershenson D.M., Choi H. i wsp.: Multi-institutional phase 2 study of TLK286 (TELCYTA, a glutathione S-transferase P1-1 activated glutathione analog prodrug) in patients with platinum and paclitaxel refractory or resistant ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2005; 15: 593-600.
 36. D'Agostino G., del Campo J., Mellado B. i wsp.: A multi-center phase II study of the cryptophycin analog LY355703 in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2006; 16: 71-76.
 37. Kushner D.M., Connor J.P., Sanchez F. i wsp.: Weekly docetaxel and carboplatin for recurrent ovarian and peritoneal cancer: a phase II trial. *Gynecol. Oncol.* 2007; 105: 358-364.
 38. Pfisterer J., Ledermann J.A.: Management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Semin. Oncol.* 2006; 33 (supl. 6): S12-S16.

Rules of subscription to the quarterly „Ginekologia Onkologiczna”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.

2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 50 USD.

3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.

4. Subscription may be arranged by post, using the enclosed subscription form. The following types of payment are accepted:

- postal transfer and bank transfer (at a post-office or from own bank account – a suitable payment order is on the reverse side of the form);
- cheque, cash-on-delivery, credit card;
- an order of subscription should be sent by mail to the Editor.

5. There is also a possibility to order a subscription by e-mail. An order form may be found at the site: www.ginekologia.pl

Zasady prenumeraty kwartalnika „Ginekologia Onkologiczna”

1. Prenumeratę można rozpocząć od każdego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.

2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 40 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 120 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 50 dolarów.

3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.

4. Prenumeraty można dokonać na pocztę, używając dołączonego do pisma blankietu prenumeraty. Możliwe są następujące formy dokonywania opłat:

- przekaz pocztowy/przelew bankowy – proszę opłacić na pocztę (przekaz) lub dokonać przelewu z własnego konta bankowego (ROR), zamówienie znajduje się na odwrocie blankietu;
- czek/zaliczenie pocztowe/karta kredytowa;
- zamówienie proszę przesłać listem do wydawnictwa.

5. Istnieje również możliwość zamówienia prenumeraty przez Internet. Druk zamówienia znajduje się na stronie www.ginekologia.pl