

SÚČASNÉ MOŽNOSTI DRUHOLÍNIOVEJ CHEMOTERAPIE RELABUJÚCEHO PLATINA REFRAKTÉRNEHO EPITELIÁLNEHO KARCINÓMU VAJEČNÍKOV

Radovan Barilla

Oddelenie onkológie a rádioterapie, Nemocnica Štefana Kukuru, n.o., Michalovce

Epiteliálny ovariálny karcinóm je ochorenie, ktoré je chemosenzitívne na prvólíniovú chemoterapiu kombinácie karboplatina/paklitaxel, ktorá sa považuje v súčasnosti za štandardnú liečbu. Relaps choroby však býva temer pravidlom a vzhľadom na chemorezistenciu terapeutický prístup s kuratívnou intenciou už nie je možný. Napriek tomu druholíniová chemoterapia, podávaná ako paliatívna liečba, má nesporný význam. U platina rezistentnej choroby je v súčasnosti za liečbu voľby považovaná monoterapia niektorým z nižšie uvedených cytostatík napriek tomu, že liečebná odpoveď sa s každou líniou chemoterapie znižuje.

Kľúčové slová: karcinóm vaječníkov, voľný platinový interval, druholíniová chemoterapia, monochemoterapia, kombinovaná chemoterapia, cielená liečba.

Kľúčové slová MeSH: nádory vaječníkov – terapia; karcinóm; karboplatina; farmakoterapia kombinovaná.

CURRENT ALTERNATIVES FOR SECOND LINE CHEMOTHERAPY OF RECURRENT CIS-PLATIN REFRACTORY EPITHELIAL OVARIAN CANCER

Epithelial ovarian cancer is usually chemo-sensitive with successful response to first line chemotherapy, which is considered to be carboplatin/paclitaxel doublet. However disease relapse is almost inevitable and due to emergence of resistant cells, treatment with curative intent is no more feasible. Nevertheless, the use of second line chemotherapy for palliative treatment with a choice of several antineoplastic drugs listed below is (undoubtedly/byeond doubt) important. Chemotherapy with single agent is treatment of choice in platinum resistant disease although future chance of response to cytotoxic agent is modest.

Key words: ovarian cancer, platinum free interval, second line chemotherapy, single agent chemotherapy, combination chemotherapy, targeted therapy.

Key words MeSH: ovarian neoplasms – therapy; carcinoma; carboplatin; drug therapy, combination.

Onkológia (Bratisl.), 2006, roč. 1 (2): 122–125

Úvod

Hľadanie efektívnej chemoterapie, ktorá by bola dobre tolerovaná a zlepšovala kvalitu života pacientok s pokročilým epiteliálnym karcinómom vaječníkov, je stálym predmetom výskumu a klinického skúšania.

Karcinóm vaječníkov je najčastejšou príčinou úmrtia na gynekologické karcinómy v Severnej Amerike. Keďže tento zhubný nádor je vo včasných štádiách prakticky asymptomatický, asi 75 % žien býva diagnostikovaných až v pokročilom III. alebo IV. štádiu choroby (1). Štandardná liečba zahŕňa chirurgickú intervenciu na účely zistenia štádia choroby a maximálne možné debulkizačné operácie a chemoterapiu kombináciou karboplatiny a paklitaxelu. Zatiaľ čo na uvedenú kombináciu chemoterapie dobre reaguje asi 80 % pacientok, u približne 50 – 75 % takto chorých žien dochádza skôr alebo neskôr k relapsu ochorenia (2). Možnosťou liečby v prípade relapsu choroby je druholíniová chemoterapia, ktorá sa podáva s cieľom zlepšiť alebo odstrániť symptómy choroby, zlepšiť kvalitu života a predĺžiť čas do progresie ochorenia.

Voľný platinový interval

Voľba druholíniovej chemoterapie závisí od dĺžky tzv. voľného platinového intervalu (*platinum free interval*), teda doby bez relapsu choroby od ukončenia

prvólíniovej chemoterapie na báze platiny. Ide o termín, ktorý je do istej miery arbitrárne určený, keďže o rezistencii na platinový derivát hovoríme na základe empirických údajov a nie na základe vedecky podloženého dôkazu rezistencie. Je známe, že pokiaľ je toto obdobie dlhšie ako 6 mesiacov, liečbou voľby je chemoterapia opäť na báze platiny (3). Pacientky, u ktorých došlo k relapsu choroby skôr ako o 6 mesiacov, sú zvyčajne liečené protinádorovými liekmi, ktoré nemajú skríženú rezistenciu a majú odlišný mechanizmus účinku ako platina (4). Medzi najviac používané preparáty dnes v tejto indikácii patrí lipozomálny doxorubicín, topotekan, účinné sú aj gemcitabín, vinorelbin, perorálny etopozid a ďalšie preparáty. V poslednom období sa skúma v tejto indikácii aj kapecitabín. Liečebná odpoveď týmito preparátmi u pacientok s platina rezistentným ovariálnym karcinómom je 12 – 27 %. Zisťovanie celkového prežívania týchto žien bolo predmetom klinického sledovania *Gynecologic Cancer Program of the Cleveland Clinic* (5). Prežívanie bolo definované ako doba od dokumentovaného zistenia rezistencie na platinu do úmrtia. Medián prežívania bol 6 mesiacov, 32 % žien preživalo menej ako 4 mesiace a 73 % zomrelo do 12 mesiacov. Monoterapia jed-

Tabuľka 1. Liečebné odpovede v rozsahu viac ako 10 %.

Preparát	Liečebná odpoveď v %
Docetaxel	17 – 35
Epirubicín	20 – 32
Perorálny etopozid	6 – 34
Gemcitabín	11 – 28
Kapecitabín	29
Lipozomálny doxorubicín	17 – 36
Paklitaxel	13 – 51
Oxaliplatina	16 – 26
Topotekan	13 – 22
Vinorelbin	15 – 29

ným z uvedených preparátov sa dnes považuje za chemoterapiu voľby u žien s relabujúcim karcinómom vaječníkov po prvólíniovej chemoterapii. Prehľad cytotoxických liekov, ktoré majú dokázanú efektívitu u karcinómu vaječníkov rezistentného na platinový režim, dostupných v Slovenskej republike ukazuje tabuľka 1.

Nedávno boli publikované výsledky klinickej štúdie *French Cooperative Group* (GINECO), kde sa zistila lepšia celková odpoveď a dokonca i lepšie celkové prežívanie s chemoterapiou na báze platiny i u žien s voľným platinovým intervalom kratším ako 6 mesiacov, čo do istej miery narušá doteraz za-

Tabuľka 2.

Pacientky n (%)		
Vedľajší prejav	Pegylovaný lipozomálny doxorubicín (n = 239)	Topotekan (n = 235)
Neutropénia	29 (12)	180 (77)
Anémia	13 (5)	66 (28)
Trombocytopénia	3 (1)	80 (34)
Leukopénia	24 (10)	117 (50)
Alopécia	3 (1)	14 (6)
HFS	55 (23)	0 (0)
Stomatitída	20 (8)	1 (0,4)
HFS = hand-foot syndróm		

užívané liečebné postupy (6). Potreba účinnej liečby vedie k potrebe hľadania preparátov, ktoré by boli na jednej strane efektívne a na druhej strane prijateľné z hľadiska toxicity a kvality života liečených žien.

Problematika liečby epitelového karcinómu vaječníkov je multidisciplinárna, vyžaduje spoluprácu erudovaného chirurga, gynekológa a internistického onkológa. V tejto práci sa zameriam len na terapiu relabujúceho platina refraktérneho karcinómu vaječníkov po štandardnej prvolíniovej liečbe na báze platínového derivátu.

Terapia relabujúceho epitelového karcinómu vaječníkov

Monoterapia

Lipozomálny doxorubicín

Pegylovaný doxorubicín je jedinečnou molekulou, kde sú lipozómy s doxorubicínom pokryté vrstvou polyetylenglykolu. Pegylácia takto ochraňuje lipozómy pred detekciou retikuloendoteliálnym systémom a zvyšuje plazmatický polčas v porovnaní s konvenčným doxorubicínom. (7) Pegylovaný doxorubicín bol skúšaný v liečbe viacerých nádorov, a v súčasnosti je registrovaný v mnohých krajinách na liečbu pokročilého ovariálneho epitelového karcinómu vaječníkov a pacientok s metastatickým karcinómom prsníka. Na rozdiel od konvenčného doxorubicínu (so štandardným dávkovaním 60 – 90 mg/m² raz za 3 týždne) sa lipozomálny doxorubicín podáva v dávke 50 mg/m² raz za 4 týždne, čo je umožnené odlišným zložením molekuly.

Po povzbudivých výsledkoch s uvedeným preparátom vo viacerých štúdiách II. fázy bol lipozomálny doxorubicín skúšaný aj v III. fáze klinického skúšania. V štúdií Gordona bolo liečených 474 žien s karcinómom vaječníkov, ktoré boli rezistentné alebo mali relaps choroby po prvolíniovej chemoterapii kombináciou karboplatiny s paklitaxelom (8). Pacientky boli liečené buď topotekanom v dávke 1,5 mg/m² 5 dní, raz za 3 týždne alebo lipozomálnym doxorubicínom v dávke 50 mg/m² raz za 4

týždne po obdobie 1 roka. Analýza na konci štúdie ukázala podobné liečebné odpovede, čas do progresie aj celkové prežívanie pri použití obidvoch preparátov. U pacientok s platina-senzitívnym ochorením sa však zistili signifikantne dlhší čas do progresie choroby aj celkové prežívanie. Analýza bola prezentovaná na *Európskej onkologickej konferencii* v roku 2003 a bolo zistené 18 % zníženie rizika úmrtia v prospech žien liečených lipozomálnym doxorubicínom (9). Pokiaľ ide o toxicitu liečby, pozoroval sa podobný podiel chorých s toxicitou stupňa 1, 2, 3, avšak menej žien liečených lipozomálnym doxorubicínom malo toxicitu 4. stupňa v porovnaní s topotekanom (17,2 % vs 71,1 %) (8). Pacientky liečené lipozomálnym doxorubicínom mali najčastejšie kožnú toxicitu charakteru palmárno-plantárnej dyzestézie, pri liečbe topotekanom bola najčastejšou hematologická toxicita.

Podiel toxicity stupňa 3 a 4 pre lipozomálny doxorubicín a topotekan uvádza tabuľka 2.

Vzhľadom na uvedenú kožnú toxicitu charakteru „hand and foot“ syndrómu sa vo viacerých klinických štúdiách sledovala efektívnosť dávky 40 mg/m² lipozomálneho doxorubicínu raz za 4 týždne, kde sa pozorovala výrazne nižšia toxicita pri zachovaní podobnej efektivity terapie. V najväčšej z týchto štúdií Rose porovnával liečbu dávkou 40 mg/m² alebo 50 mg/m² lipozomálneho doxorubicínu raz za 4 týždne u 78 žien s karcinómom vaječníkov, rezistentným na platínovú chemoterapiu (10). Liečebná odpoveď bola 13,5 % vs 7,7 %, čas do progresie rovnaký (4 mesiace) a celkové prežívanie podobné (7 vs 10 mesiacov). 27 % žien liečených dávkou 50 mg/m² vyžadovalo zníženie dávky oproti žiadnej potrebnej redukcii dávky v skupine liečených dávkou 40 mg/m². Obdobné výsledky sa potvrdili aj v ďalších štúdiách. V súčasnosti je štandardom dávka 50 mg/m² (alebo 10 mg/m² týždenne), ale dávka 40 mg/m² je dobre účinnou alternatívou v prípade výrazných vedľajších účinkov.

Topotekan

Tento preparát zo skupiny inhibítorov topoizomerázy I je ďalším preparátom, ktorý sa podáva v tejto indikácii. V štúdiách druhej fázy sa zistila jeho efektívnosť približne v 5,9 – 26,7 % v závislosti od voľného platínového intervalu a ďalších faktorov. V klinických štúdiách III. fázy sa ukázalo, že je podobne efektívny ako paklitaxel alebo lipozomálny doxorubicín, pričom s uvedenými preparátmi nemá žiadnu skríženú rezistenciu. V klinickej štúdií, ktorú realizoval Gore s kolektívom autorov, sa podával paklitaxel alebo topotekan v štandardnej dávke u žien, s rezistenciou na platínový režim v 1. línii (11). Po zlyhaní 2. línie liečby jedným z uvedených cytostatík sa terapia zmenila na druhý z uvedených liekov. Liečebná odpoveď bola 13,1 % pre to-

potekan a 10,2 % pre paklitaxel. Čas do progresie bol v oboch skupinách 9 týždňov a celkové prežívanie 40, respektíve 48 týždňov. Častým vedľajším prejavom terapie topotekanom je pomerne výrazná hematologická toxicita pri štandardnej terapii 1,5 mg/m² po dobu 5 dní každé 3 týždne. Preto sa v súčasnosti hľadá dávkovací režim, ktorý by bol menej myelotoxický. Možnosťou je jeho podávanie v dávke 1 mg/m² po dobu 5 dní raz za 28 dní s podobnou efektívnosťou. Inou možnosťou sa javí jeho perorálna forma v dávke 2,3 mg/m² v rovnakom dávkovacom režime a intervale.

Gemcitabín

Tento pyrimidínový analóg má v monoterapii liečebnú odpoveď približne 13 – 24 % a je ďalšou alternatívou monochemoterapie po zlyhaní prvolíniovej chemoterapie na báze platiny a paklitaxelu (12). Efektívnosť sa potvrdila ako u senzitívnej tak aj rezistentnej choroby. Výhodou jeho podávania je vhodný profil toxicity, kľúčovou toxicitou je hematologická, nehematologická toxicita je zvyčajne mierne. Vzhľadom na uvedené vlastnosti je výhodným liekom do kombinácií.

Vinorelbín

V klinických štúdiách II. fázy sa ukázalo, že tento preparát zo skupiny vinkaalkaloidov má v monoterapii odpoveď u relabujúceho karcinómu asi u 21 % pacientok. Jeho výhodou je priaznivý profil toxicity, ktorý je známy pri liečbe metastatického karcinómu prsníka a nemalobunkového pľúcneho karcinómu.

Perorálny etopozid

Napriek tomu, že o efektívnosti tohto preparátu je pomerne málo dôkazov z randomizovaných klinických štúdií, v II. fáze sa zistila liečebná odpoveď u tohto inhibítora topoizomerázy II asi v 27 % (13). Podáva sa v dávke 50 – 100 mg/m² za deň, 1 – 14 dní trojtýždňovým liečebným cykлом. Efektívnosť je približne rovnaká u choroby rezistentnej aj senzitívnej na liečbu platínou. Vo veľkej analýze Ozolsa a skupiny GOG boli sumarizované výsledky klinickej štúdie u 82 liečených pacientok a liečebná odpoveď bola až 30,5 % (14). Problémom zostáva pomerne výrazná hematologická toxicita stupňa 3 a 4 u približne 45 % liečených žien. Okrem toho je potrebná opatrnosť u pacientok s poškodenou funkciou obličiek.

Docetaxel

Docetaxel v tejto populácii pacientok dosahuje liečebnú odpoveď u 30 – 40 % liečených, avšak za cenu pomerne výraznej hematologickej toxicity. V štúdií II. fázy sa liečilo 25 pacientok s refraktérnym karcinómom vaječníkov. Pozorovala sa parciálna odpoveď 35 % a medián trvania od-

Tabuľka 3. Faktory dôležité pre druholíniovú chemoterapiu.

Dôkaz efektivity špecifických cytotoxických liekov v renomovanej odbornej literatúre
Vedľajšie prejavy zvolenej liečby
Anamnéza toxicity pri použití iných cytotoxických liekov v minulosti (napr. periférna neuropatia)
Charakteristika individuálneho pacienta
Vzdialenosť miesta bydliska od zvoleného onkologického pracoviska
Uhrádzanie zvolenej terapie zdravotnými poisťovňami
Individuálna voľba pacienta

povede 5 mesiacov (15). Docetaxel sa podával v dávke 100 mg/m² raz za 3 týždne. V štúdií japonských autorov, kde sa tento preparát podával v nižšej dávkovacej intenzite 70 mg/m² raz za 3 týždne, bola celková odpoveď 28 %. Efektivita bola podobná u senzitívnych aj platina refraktérnych pacientok v prvej línii.

Oxaliplatina

Oxaliplatina je ďalším platinovým derivátom, ktorý sa skúšal v liečbe relabujúceho karcinómu vaječníkov. Jeho výhodou je, že má len čiastočne skrivenú rezistenciu s cisplatinou a karboplatinou, je menej myelotoxická a nemá významnú renálnu toxicitu a ototoxicitu.

Neurologická toxicita sa vyskytuje u pomerne veľkého počtu liečených pacientov, je však zvyčajne plne reverzibilná. Avšak v klinickej štúdií II. fázy, uskutočnenej skupinou EORTC sa nezistila jej lepšia efektivita v porovnaní s paklitaxelom v tejto skupine chorých (16). Celková odpoveď bola 17 % vs 16 %, medián času do progresie 14 vs 12 týždňov a celkové prežítie 37 vs 42 týždňov. Neurosenzorická toxicita stupňa 3 NCIC sa pozorovala u 7 % žien liečených paklitaxelom a 9 % liečených oxaliplatinou.

Kapicitabín

Tomuto preparátu zo skupiny fluoropyrimidínov sa v poslednom čase taktiež venuje pozornosť v klinických štúdiách. Doteraz sa ukázala jeho významná efektivita v monoterapii u karcinómu prsníka a kolorektálneho karcinómu. V klinickej štúdií II. fázy, kde sa podával v štandardnej dávke 2 500 mg/m² 14 dní každé 3 týždne, sa zistila odpoveď u 29 % pacientok, s mediánom času do progresie 3,7 mesiacov a celkovým prežitím 8 mesiacov. (17). Pokiaľ sa jeho efektivita potvrdí, vzhľadom na možnosť perorálnej liečby by sa mohol stať ďalším účinným liekom v tejto indikácii.

Pri výbere najvhodnejšieho preparátu pre druholíniovú chemoterapiu sú dôležité faktory, ktoré sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 4. Cieľená liečba.

Miesto pôsobenia	Cieľ	Preparáty
Bunka	EGFR	Gefitinib, erlotinib, CI-1033, PKI-166 Cetuximab, panitumumab
	HER2	Trastuzumab
	ErbB kináza, AKT	Ansamycíny (17-AAG)
	PDGF	SU6668
	Ras	Lonafarnib
	PKC-alpha	ISIS-3521
	c-raf-kináza	ISIS-5132
	NF-kappa B	Bortezomib
	Sulhydryl	TLK 286
	Tyrozín kináza	Imatinib mesylát
Mimo bunky	Tubulín	CT 2103, epotilóny
	VEGF	Bevacizumab
	MMPs	Bay 12-9556, marimastat
	Vaskulatúra	Combretastatin
Tumor antigén	Angiogenéza	Endostatin, bryostatin 1, thalidomid
	MUC 1/PEM	Pemtumomab
Vakcíny a gény	MUC 16/CA125	Oregovomab, ACA125
	HER2	Vakcíny (anti-HER2 protilátka)
	P53	Vakcíny proti dendritickým bunkám

Kombinovaná chemoterapia

Doterajšie poznatky nenasvedčujú tomu, že by kombinovaná chemoterapia u relabujúceho karcinómu vaječníkov bola výrazne lepšia oproti monoterapii a doterajšie výsledky klinických štúdií priniesli skôr rozporuplné výsledky.

Pegylovaný lipozomálny doxorubicín bol kombinovaný s karboplatinou v štúdií GINECO u pacientok II. fázy s pokročilým relabujúcim epiteliálnym ovariálnym karcinómom (s voľným platinovým intervalom dlhším ako 6 mesiacov), ktoré boli predliečené 1 alebo 2 režimami karboplatiny s taxánom (18). Dávka karboplatiny bola vypočítaná podľa AUC 5 a dávka lipozomálneho doxorubicínu bola 30 mg/m². Liečba sa opakovala raz za 4 týždne. Celková odpoveď na uvedenú liečbu v tejto štúdií bola 63 %, pričom sa pozorovalo 38 % kompletných remisí. Medián času do progresie bol 9 mesiacov a medián celkového prežitia 33 mesiacov. Uvedené výsledky boli výrazne lepšie u žien, ktoré boli predtým bez liečby viac ako 12 mesiacov oproti tým, ktoré boli bez liečby kratšie ako 12 mesiacov. Najčastejšou toxicitou bola hematologická, nezistila sa nijaká kožná toxicita stupňa 3 a 4. Napriek tomu, že tieto pacientky boli viac predliečené ako pacientky, ktoré boli liečené kombináciou karboplatiny a paklitaxelom v štúdií ICON/AGO/OVAR-2.2, výsledky liečby i prežítie boli podobné. Pokiaľ ide o toleranciu, v skupine liečených kombináciou karboplatiny a lipozomálneho doxorubicínu sa pozorovalo menej alopecie a menšia neurologická toxicita. Táto dvojkombinácia bola ďalej skúšaná v prospektívnej štúdií II. fázy u 32 žien s platina-senzitívnym ochorením a intervalom bez

choroby viac ako 6 mesiacov. Pacientky boli liečené dávkou karboplatiny s AUC 5 a lipozomálneho doxorubicínu v dávke 50 mg/m² raz za 4 týždne, liečba sa opakovala každé 4 týždne. Výsledky liečby boli podobné ako v predchádzajúcej štúdií, s liečebnou odpoveďou 62,5 % a podielom kompletných remisí 37,5 %. Podobný bol aj čas do progresie a celkové prežítie. Palmárno-plantárna dyzestézia stupňa 3 bola pozorovaná u 6 žien, zatiaľ čo stupeň 4 toxicity sa nepozoroval. Tieto výsledky sú veľmi povzbudivé pre ďalšiu prax.

V liečbe relabujúceho ovariálneho karcinómu sa skúšali i neplatinové režimy, pričom medzi najviac používané patrila kombinácia lipozomálny doxorubicín/gemcitabín. Po výsledkoch z viacerých štúdií I. fázy Holloway s kolektívom realizovali klinickú štúdiu I. fázy, keď bola podávaná dávka lipozomálneho doxorubicínu 25 mg/m² 1. deň a gemcitabínu 650 mg/m² 1. a 8. deň (19). Liečba sa opakovala raz za 3 týždne. Väčšina liečených žien mala ochorenie senzitívne na platínu. Pozorovala sa liečebná odpoveď 64 % a liečba bola dobre tolerovaná a toxicita dobre zvládnuteľná. Ďalej boli v klinických štúdiách skúšané kombinácie gemcitabínu a paklitaxelu. Výhodou takejto kombinácie je odlišný mechanizmus účinku aj neprekrývajúca sa vzájomná toxicita. V klinickej štúdií I. – II. fázy sa podávala kombinácia režimu paklitaxel/gemcitabín. Paklitaxel bol podávaný v týždňovom režime 80 mg/m² a gemcitabín 1 000 mg/m² D1, 8, 15 každé 4 týždne (20). Pozorovala sa liečebná odpoveď 40 %, čas do progresie 5,7 mesiacov a medián celkového prežitia 13,1 mesiacov.

Cielená liečba

Cielená liečba je dnes štandardnou súčasťou liečebných režimov u niektorých solídnych aj hematologických nádorov, najmä u karcinómov prsníka, hrubého čreva, nemalobunkového pľúcneho karcinómu, niektorých lymfómov a chronických leukémií. Táto terapia je zaujímavým liečebným prístupom aj pre pokročilý karcinóm vaječníkov, avšak zatiaľ sa táto terapia považuje za experimentálny prístup.

Prehľad preparátov zo skupiny cielennej liečby, ktoré sú predmetom klinických pokusov, je znázornený v tabuľke 4.

Expresia EGFR (receptora epidermálneho rastového faktora) je asi u 50 – 70 % pacientok a podobne ako u iných solídnych nádorov je spojená so zlou prognózou. Výsledky liečby gefitinibom, erlotinibom a ďalším tyrozínkinázovým inhibítorom CI-1033 sa neukázali byť výrazne povzbudivé, hoci sa zaznamenal pomerne veľký počet stabilizácií choroby aj u ťažko predliečených pacientok. V súčasnosti prebiehajú štúdie kombinácií karboplatiny s cetuximabom. Vzhľadom na to, že u karcinómu vaječníkov nie je častá pozitivita HER2, údaje o kombináciách trastuzumabu s chemoterapiou sú veľmi limitované. Perspektívnymi možnosťami sa javí aj bevacizumab, talidomid a inhibítory matrix metalloproteinázy. Oregovomab by sa mohol uplatniť v rámci imunoterapie proti tumor antigénu CA 125. Preparát ET 743 sa skúšal s pomerne dobrou efektívnosťou u sarkómov mäkkých tkanív a je predmetom klinického skúšania aj u karcinómu vaječníkov. Výsledky sú zatiaľ povzbudivé. Ďalšou možnosťou liečby je konjugovaný paklitaxel, ktorý sa tiež ukazuje byť efektívny u relabujúceho karcinómu vaječníkov, avšak problémom je pomerne výrazná neurologická toxicita. Ďalšími možnosťami liečby sú epotilóny (BMS 247550, EPO 906, Kosan 102). Tieto preparáty nemajú skríženú rezistenciu s taxánmi.

Záver

Súčasnú pozorovania dokazujú, že asi 75 % žien s pokročilým karcinómom vaječníkov rezistentným na liečbu platinou a paklitaxelom, zomiera do 12 mesiacov. Je preto veľmi dôležité hľadať najvhodnejšie lieky alebo ich kombinácie na terapiu

týchto žien, ktoré by boli efektívne a zároveň dobre tolerované. Zatiaľ sa za terapiu voľby u pacientok s platina rezistentným karcinómom vaječníkov považuje monoterapia niektorým z uvedených preparátov. Z výsledkov klinických štúdií vyplýva, že najmä lipozomálny doxorubicín a topotekan majú v tejto indikácii významnú úlohu. Z dlhodobého sledovania pacientok, ktoré boli randomizované a liečené v klinickej štúdií III. fázy vyplýva, že celkové prežívanie je signifikantne dlhšie u chorých liečených lipozomálnym doxorubicínom ako u tých žien, ktoré boli liečené topotekanom, so zníženým rizikom úmrtia o 18 %. Najčastejšie vedľajšie prejavy pri liečbe lipozomálnym doxorubicínom („hand-foot“ syndróm) a stomatitída sú závislé na dávke, pričom zriedkakedy vedú k nutnosti ukon-

čiť terapiu. Myelotoxicita topotekanu by mohla byť redukovaná znížením dávky o $\frac{1}{3}$, pravdepodobne s podobnou efektívnosťou. Gemcitabín vzhľadom na výhodný profil toxicity by sa mohol uplatniť najmä v kombinovanej liečbe. Perorálny etopozid je tiež prijateľnou alternatívou. Kapecitabín alebo oxaliplatin (alebo ich kombinácia) by mohli byť efektívne najmä u tých histologických podtypov, kde štandardný režim karboplatiny s paklitaxelom neprináša očakávané výsledky. Preparáty zo skupiny cielennej liečby sa zatiaľ neuplatňujú v klinickej praxi.

MUDr. Radovan Barilla

Oddelenie onkológie a rádioterapie, Nemocnica Štefana Kuku, n.o., Špitálska 2, 071 01 Michalovce
e-mail: barila1470@stonline.sk

Literatúra

- Memarzadeh S, Berek JS. Advances in the management of epithelial ovarian cancer. *J Reprod. Med* 2001; 46: 621–630.
- Ozols RW, Schwartz PE, Eifel PJ. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. *De Vita VT: Principles and practice of Oncology, Sixth Edition*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2001: 1597–1632.
- Gershenson DM, Kavanagh JJ, Copeland LJ et al. Retreatment of patients with epithelial recurrent ovarian cancer with cisplatin-based chemotherapy. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 798–802.
- Bolis G, Parazzini F, Scarfone G et al. Paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel as second line therapy for platinum-refractory and resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 60–64.
- Markaman M, Webster K, Zanotti K et al. Survival following the documentation of platinum and taxane resistance in ovarian cancer: a single institution experience involving multiple phase 2 clinical trials. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 669–70.
- Pujade-Lauraine E, Paraiso D, Joly F et al. Is there a role for platinum in treatment of patients with platinum resistant relapsed advanced ovarian cancer (AOC)? *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 451.
- Gabizon A, Martin F. Polyethylen glycol coated (pegylated) liposomal doxorubicin: rationale for use in solid tumours. *Drugs* 1997; 54 (suppl 4): I5–21.
- Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3312–3322.
- Gordon A, Teitelbaum A. Overall survival advantage for pegylated liposomal doxorubicin compared to topotecan in recurrent epithelial ovarian cancer. September 21–25th 2003: Copenhagen, Denmark.
- Campos SM, Penson RT, Mays AR et al. The clinical utility of liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 206–212.
- Gore M, ten Bokkel Huink W et al. Clinical evidence of topotecan-paclitaxel no cross resistance in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19 (7): 900–2001.
- Lund B, Hansen OP, Theiland K et al. Phase II study of gemcitabine in previously treated ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1530–1533.
- Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma. a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 405–410.
- Ozols RF. Oral etoposide for the treatment of recurrent ovarian cancer. *Drugs* 58, 1999: 43–49.
- Francis P, Schneider J, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with platinum- refractory advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994; 11: 2301–2308.
- Piccar MJ, Green JA et al. Oxaliplatin or paclitaxel in patients with platinum pretreated advanced ovarian cancer: A randomized phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynecology Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1193–1202.
- Vasey P, Mc Mahon L, Paul J, Kaye S. A phase II trial of capecitabine in relapsed ovarian cancer. *Ann Oncol* 2000; 25: 84. Abs 373.
- Ferrero JM, Weber B, Lepille D et al. Carboplatin (PA) and pegylated liposomal doxorubicin (CA, PACA regimen) in patients with advanced ovarian cancer in late response (AOCLR): results of GINECO phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: s. 454.
- Jungelius JU, Ridderheim M, Perren T, Gawande S et al. Optimal sequence leads to improved dose delivery for gemcitabine (G)/paclitaxel (P) combination in recurrent ovarian cancer: a phase I study abstract. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 223a. Abstract 890.
- Holloway RW, Finkler NJ, Nye LP, Bigsby GE, Oritz B. Doxil and gemcitabine combination therapy for recurrent ovarian cancer: results of phase 2 trial abstract. *J Clin Oncol* 2004; 22 (Suppl 14). Abstract 5090.