

Petefészekrákos betegek palliatív daganatpusztító gyógyszeres kezelése

PÓKA RÓBERT DR.

Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Debreceni Orvostudományi Egyetem, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÓ A DOTE Női Klinikáján 1993 és 1999 között 48 műtött, legalább két különböző gyógyszeres kezelés sorozatban részesült, kiújuló, illetve előrehaladó petefészekrákos betegnél alkalmaztak támogató gyógyszeres kezelést. Huszonhárom esetben csak taxolt (175 mg/m^2 , 3 hetente), 11 esetben csak cisplatint ($75\text{--}100 \text{ mg/m}^2$, 3 hetente), 7 betegnél csak carboplatint (AUC5, 3 hetente) adtak. További 2-2 betegnél szájon át adagolt etoposide kezelést ($100 \text{ mg/m}^2 \times 5$ nap, 4 hetente), tallimustin infúziós kezelést ($750 \mu\text{g/m}^2$, 4 hetente), illetve adriamycin-cyclophosphamid kezelést ($60\text{--}600 \text{ mg/m}^2$, 4 hetente) végeztek. Egy betegnél szájon át adagolt cyclophosphamid kezelést alkalmaztak (150 mg/nap 5 napig, 4 hetente). Összesen 126 palliatív kemoterápiás kezelés adatainak feldolgozása révén megállapítják, hogy az esetek több, mint felénél néhány hónapos részleges javulás érhető el, mérsékelt csontvelő károsodás mellett. A korábban sikertelenül alkalmazott gyógyszerekkel is jelentős javulást értek el, s ez annál kifejezettebb volt, minél több idő telt el a korábbi alkalmazás óta. Eredményeiket összevetik a legfrissebb irodalmi adatokkal.

Kulcsszavak petefészekrák, palliatív gyógyszeres kezelés

ABSTRACT Between 1993 and 1999, 48 cases of recurrent or progressive ovarian cancer following surgical debulking and at least two series of different chemotherapeutic regimes were treated with palliative chemotherapy at the Department of Obstetrics and Gynaecology, University Medical School of Debrecen, Hungary. Twenty-three patients received Taxol monotherapy with $175 \text{ mg/m}^2/3$ weeks dose schedule, Cisplatin mo-

notherapy ($75\text{--}100 \text{ mg/m}^2/3$ weeks) was given in 11 cases, and 7 patients received Carboplatin monotherapy in AUC5 dose every 3 weeks. Further 2-2 patients were treated with oral etoposide ($100 \text{ mg/m}^2 \times 5$ days/4 weeks), with iv. tallimustine ($750 \mu\text{g/m}^2/4$ weeks), or adriamycin-cyclophosphamide combination ($60\text{--}600 \text{ mg/m}^2/4$ weeks). Oral cyclophosphamide therapy was employed (150 mg/day for 5 days every 4 weeks) in a single case. Altogether 126 palliative chemotherapeutic cycles were evaluated. Partial response was achieved in more than 50% of cases with a median duration of 4 months. Only moderate myelotoxicity occurred. Chemotherapeutic agents to which the disease proved resistant in earlier chemotherapeutic cycles were successfully used again. The longer the time was between previous and present administration of a particular agent, the higher the chances were to achieve a response in the palliative setting. The results are presented together with an overview of the current literature.

Keywords ovarian cancer, palliative chemotherapy

BEVEZETÉS Magyarországon évente mintegy 700 új petefészekrákos eset kerül felismerésre. A betegek túlnyomó többsége előrehaladott stádiumban van. Az elmúlt évtizedek során bevezetett új kórismézési és kezelési eljárások alkalmazása mellett is csak a betegek 10%-ánál számíthatunk 5 évet meghaladó túlélésre. Nem számít tehát ritkaságnak az az eset, amikor a megfelelő (optimális) sebészeti daganateltávolítást követő kiegészítő gyógyszeres kezelés ellenére hosszabb-rövidebb idő elteltével a daganat kiújul, és másodlagos daganateltávolítás után vagy anélkül második vonalbeli daganatellenes gyógyszerek adása válik szükségessé. Gyakran előfordul az is, hogy a folyamat már a kezelés alatt előrehalad. A második vonalbeli kemoterápia alatt vagy azt követően kialakult, szóródást mutató hasüri vagy hasürön túlterjedő folyamatok gyógyító kezelése reménytelen. Ilyen esetekben a gyógyszeres kezelést támogató céllal adjuk. A kezelésekkal csak a tünetek enyhítését és az életműködés megőrzését próbáljuk elérni, illetve az életveszélyes szövődmények kialakulását igyekszünk késleltetni. A na-

Levelezési cím:

dr. Póka Róbert

Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Debreceni Orvostudományi Egyetem

Nagyterdei krt. 98, 4012 Debrecen

Távbeszélő (36 52) 417144 Távmasoló (36 52) 417171

E-posta poka@mail.mata.hu

gyon előrehaladt petefészekrákos betegek leggyakoribb tüneteit, a puffadást és a légszomjat az esetek többségében a daganatos hasi kiterjedés és a hasvíz képződés okozza. Ismételt szűrőcsapolással illetve a mellkasi folyadékgyülem lebecsátásával a tünetek gyorsan enyhíthetők. A daganat növekedésével azonban ezekre a beavatkozásokra egyre gyakrabban van szükség. Palliatív kemoterápiával (PK) és kálium-kímélő vízhajtók adásával késleltethető a hasvíz újratermelődése. Szétterjedt hasúri daganat esetén elkerülhetetlen a bélműködés zavara. Teljes bélelzáródásban a daganatellenes gyógyszerek adásának már természetesen nincs létjogosultsága, hiszen a sebészeti beavatkozás sem végezhető el a betegek többségénél. A bélműködési zavarok kialakulásának korábbi szakaszaiban azonban némi remény lehet arra, hogy a tápcsatorna működését PK útján javítsuk. Erre szolgáltat példát *Abu-Rustum és mtsai* (1) tanulmánya. Huszonegy előrehaladt, illetve kiújult petefészekrákos betegnél tartós gyomorbél szonda leszívás mellett daganatellenes gyógyszeres kezelést végeztek. A betegek 38%-a taxolt, 33%-a platinaszármazékot és 29%-a egyéb gyógyszert kapott egyenlő mennyiségekben. Emellett a betegek egy része teljes mesterséges táplálásban is részesült. A gyomorszondán keresztül táplált betegek átlagos túlélése 71 nap volt, szemben a nem-tápcsatornán keresztül táplált betegek 89 napos átlagos túlélésével. A szerzők következtetése szerint a PK nem alkalmas a bélműködés helyreállítására.

A petefészekrák PK az irodalomban gyakran „salvage” (mentő) kezelésként jelenik meg. Ennek a magyarázata az, hogy a ma leghatásosabbnak vélt taxol és platinaszármazék együttes kezelést követően kiújuló daganatok egy része is sikeresen kezelhető. *Roland és mtsai* (2) például 50 ehhez hasonló esetről számoltak be. Betegeik 72%-a adott kedvező választ a taxolla és platinaszármazékkal végzett kezelésekre. Második vonalbeli kezelésként 50%-ban cisplatint vagy carboplatint, 10%-ban pedig taxolt alkalmaztak. A korábbi kezelésekre ellenére bekövetkezett daganatnövekedés miatt látszólag reménytelennek tűnő „mentő” kezelés során 52%-os javulást értek el. A taxol-érzékeny esetekben 88%, a taxol-ellenálló esetekben pedig 11% volt a javulási arány. Az átlagos követési idő 7 hónap volt; ezalatt a betegek 68%-ában újult ki, illetve növekedett tovább a daganat.

A DOTE Női Klinika beteganyagában visszatekintő vizsgálatot elemezték a kiújuló és a előrehaladt petefészekrák PK lehatóságait és hatékonyságát.

ANYAG ÉS MÓDSZER A DOTE Női Klinikáján 1993 és 1999 között 48 kiújuló, illetve továbbnövő hám eredetű petefészekrákos betegnél végeztünk PK-t. A vizsgálatba vett betegek mindegyikénél a betegség felismerésekor stádium-megállapító műtétet végeztünk, és ennek során amennyire lehetett, a daganatot eltávolítottuk. A stádiumok meghatározásánál a FIGO által elfogadott feltételrendszert vettük figyelembe.

A PK előtt végzett kivizsgálás során klinikai vizsgálatot, Dopplerrel kiegészített hasi és hüvelyi ultrahang vizsgálatot,

mennyiségi és minőségi vérképet, szérum elektrolit, urea, kreatinin, albumin, vércukor, LDH, GOT, GPT, gGT, amiláz és CA 125 meghatározást, valamint általános vizelet és üledékvizsgálatot végeztünk. Klinikailag indokolt esetekben mellkas röntgen és EKG is történt.

Huszonhárom esetben csak taxolt (175 mg/m^2 , 3 hetente), 11 esetben csak cisplatint ($75\text{--}100 \text{ mg/m}^2$, 3 hetente), 7 betegnél csak carboplatint (AUC5, 3 hetente) adtak. További 2-2 betegnél szájon át adagolt etoposide kezelést ($100 \text{ mg/m}^2 \times 5$ nap, 4 hetente), tallimustin infúziós kezelést ($750 \mu\text{g/m}^2$, 4 hetente), illetve adriamycin-cyclophosphamid kezelést ($60\text{--}600 \text{ mg/m}^2$, 4 hetente) alkalmaztunk. Egy betegnél szájon át adagolt cyclophosphamid kezelést végeztünk (150 mg/nap 5 napig, 4 hetente). Összesen 126 PK-s kezelés adatait dolgoztuk fel. A carboplatin mennyiségét a Calvert-formula ($\text{AUC5 mg/mL} \times \text{min} \times (\text{glomeruláris filtrációs ráta [GFR]} + 25)$) alapján, a GFR-t pedig a Cockcroft-Gault-formula ($\text{GFR} = 1,04 \times (140 - \text{életkor}) \times \text{test-súly [kg]} / \text{Se-kreatinin } [\mu\text{mol/L}]$) alapján határoztuk meg. WHO 1-es vagy azt meghaladó fokozatú fehérvérsejt- vagy vérlemezkehiány esetén a kezelést késleltettük a vérkép rendeződéséig. WHO 2-es fokozatot meghaladó vérszegénység esetén vérátömlesztést adtunk, és a kezelést csak elfogadható vérkép mellett végeztük.

A kezeléseket során fellépő mellékhatások, valamint a daganatválasz megítélésében a szokásos WHO-rendszer szerinti értékelést alkalmaztuk. A kezelésekre hatékonyságának megítélésében a teljes válasz és a részleges válasz gyakoriságát együtt vettük figyelembe. Részleges válasz alatt a daganat mérhető kiterjedésének legalább 50%-os csökkenését értettük, legalább egy teljes időszakon keresztül (3 hét). Teljes válaszként értékeltük, ha klinikai vizsgálatokkal a daganat nem volt kimutatható, legalább egy teljes kezelési időszakon keresztül.

A korábban alkalmazott szerekkel szembeni érzéketlenséget az adott szerrel történő kezelés során fellépő daganat növekedés vagy a kezelésekre befejezését követő 6 hónapon belül jelentkező kiújulás alapján határoztuk meg. Ezek hiányában a daganatot az adott gyógyszerekkel szemben érzékenynek minősítettük. Érzékenynek minősítettük az esetet akkor is, ha a betegnél korábban még nem alkalmaztuk az adott daganatellenes szereket.

Az alacsony esetszámokra való tekintettel a kezelésre adott válasz tartamát és a túlélést az átlagos értékekkel jellemeztük.

EREDMÉNYEK Tizenegy betegnél 50 ciklusban végeztünk egyedi ciszplatint kezelést. A betegek átlagos életkora 57 év (41–77 év) volt. Mindegyikük petefészekrákja IIIC vagy IV stádiumban került felismerésre, és legalább két különböző gyógyszeres kezelésben részesültek korábban. A palliatív kezelésekre száma betegenként 2 és 6 között változott, átlagosan 5 volt. Tizenegyből 6 betegnél értünk el részleges vagy teljes javulást (54%). A platina-érzékenynek ($n = 3$) egyike sem válaszolt a kezelésekre, míg a platina-érzékenyek között 4 esetben részle-

ges, 2 esetben pedig teljes javulást értünk el. A válasz-tartam átlagos értéke 4 hónap (2-10 hónap) volt. A betegek túlélése 2 és 12 hónap között változott (átlagosan 7 hónap). Az ötven kezelésből 17-ben (34%) kényszerültünk a kezelés késleltetésére. 3-4-es fokozatú csontvelő károsodás 3 betegnél (27%) fordult elő.

Huszonhárom csak taxollal kezelt esetünk között 9 olyan beteg volt, akik legalább két különböző, többféle daganatpusztító gyógyszert tartalmazó sorozat kezelésben részesültek korábban. A 9 betegnél összesen 61 taxol kezelést végeztünk. Közülük 6 beteg daganata bizonyult platina-közömbösnek a korábbi kezelésekre kapcsán. Nem fordult elő olyan eset, akinél taxollal szembeni érzéketlenség igazolódott volna a PK megkezdése előtt. A betegek átlag életkora 56 év (41-66 év) volt. Két IC stádiumú eset kivételével a betegek a folyamat felismerésekor IIIC illetve IV stádiumban voltak. A taxol kezelésekre száma betegenként 5 és 10 között változott, átlagosan 6 volt. Kilenc esetből 7-nél (78%) figyeltünk meg javulást, amely egy kivételével részleges volt. A platina-érzékenyek között 4/6, a platina-érzékenyek között pedig 3/3 volt a válaszarány. A taxol-érzékenyek javulási aránya 7/9 volt. A válasz tartam átlagos értéke 4 hónap volt (0-8 hónap). A túlélés 5 és 23 hónap között változott (átlagosan 10 hónap). Hatvanegy kezelésből 13-at (21%) kellett késleltetnünk csontvelő károsodás miatt. A 3-4-es fokozatú mellékhatás gyakorisága 1/9 (11%) volt.

Hét betegünk részesült egyedüli carboplatin kezelésben, összesen 15 kezelést adtunk. Náluk korábban 2-3-féle (átlagosan 2) gyógyszeres kezelést alkalmaztak. Három esetünk volt platina, kettő pedig taxol-érzékeny a korábbi kezelésekre alapján. A betegek átlag életkora 47 év (40-69 év) volt. Egy beteg kivételével a daganat IIIC vagy IV stádiumban került felismerésre. Az egyedüli carboplatin kezelése száma betegenként 1 és 3 között változott (átlagosan 2). A válaszarány 4/7 (57%) volt, a platina-érzékenyek között 3/4, a platina-érzékenyek között pedig 1/3. Mindkét taxol-érzékeny esetünkben részleges javulást sikerült elérni, míg az 5 taxol-érzékeny között csak 2 esetben. A választartam 0 és 4 hónap között változott (átlagosan 2 hónap). Az átlagos túlélési idő 3 hónap (2-5 hónap) volt. Tizenöt kezelésből 7-et (46%) kényszerültünk késleltetni csontvelő károsodás miatt. A 3-4-es fokozatú mellékhatások gyakorisága 4/7 (57%) volt.

A vepesiddel, tallimustinnal és az adriamycin-cyclophosphamid összeállításával végzett PK során a korábbiakhoz hasonlóan néhány hónapos részleges javulást, illetve a folyamat állandósulását sikerült elérni. Az esetek részletes értékelésétől a kis esetszám miatt eltekintünk.

MEGBESZÉLÉS A PK célja a tünetek enyhítése, az életműködés megőrzése és a szövődmények késleltetése. A sokszor reménytelen sorsú kiújuló, illetve előrehaladó petefészekrákos betegek daganatpusztító gyógyszeres kezelése számos kérdést vet fel.

Érdemes-e a műtét(ek)en és többszörös gyógyszeres kezelésen átesett betegek életének és szenvedéseinek meghosszabbításával próbálkozni? Megengedhető-e az egészségügy korlátozott anyagi lehetőségei mellett a költséges daganatellenes gyógyszereket adni olyan esetekben, ahol a gyógyulásnak gyakorlatilag nincs esélye, és az élet jelentős meghosszabbításának esélye is csekély? A hűvös és lesújtó érvek ellenére részletes, minden területre kiterjedő tájékoztatás mellett is vannak és lesznek olyan betegek, illetve hozzátartozók, akik minden lehetőséghez ragaszkodnak. Az orvos ezt nem tagadhatja meg anyagi érvekkel.

Viszonylag kevés irodalmi adat áll rendelkezésre a PK jelentőségével kapcsolatban petefészekrákos betegek eseteiben, és az idevágó tanulmányok többsége is kevés betegről számol be. Hatéves anyagunkban tizenegy kiújuló, illetve továbbfejlődő petefészekrákos betegnél végeztünk egyedüli platina kezelést. Ezek között 6 betegnél értünk el részleges vagy teljes választ (54%). Betegeink között voltak olyanok is, akik korábbi kezeléseik kapcsán platina-érzékenynek bizonyultak ($n = 3$). Ezek egyike sem választott a kezelésekre, míg a platina-érzékenyek között 4 esetben részleges, 2 esetben pedig teljes javulást értünk el. A javulás időtartama átlagosan 4 hónap (2-10 hónap) volt. *Manetta és mtsai* (3) tanulmányában 26 platina-érzékeny betegnél 12%-os javulási arányt értek el. Egy hasonló méretű beteganyagban *Blackledge és mtsai* (4) összefüggést fedeztek fel a javulási arány és a korábbi gyógyszeres kezelés óta eltelt idő között. A javulási arány 59-ről 90%-ra emelkedett azok között, akiknél több mint 21 hónap telt el a korábbi platinaszármazékkal végzett kezelés befejezése óta.

Hatvanegy egyedüli taxol kezelés értékelése során igen kedvező válaszarányt mutattunk ki (7/9) a késleltetett kezelésekre és a 3-4-es fokozatú mellékhatások viszonylag alacsony gyakorisága mellett (sorrendben 21 és 11%). *Abu-Rustum és mtsai* (5) hetente 80 mg/m² adagokban alkalmazták a taxolt palliatív céllal. A válaszarány 28,9% volt, s a javulás elérésének átlagos ideje 7 hét volt. Negyvenhat eset 3 hetente végzett 175 mg/m² csak taxol kezelés során *Blom és mtsai* (6) ennél is szerényebb, 15,2%-os javulási arányt értek el.

Hét betegünkönél végeztünk 15 szakaszban egyedüli carboplatin kezelést. A válaszarány 57%-os volt, és a kezelésekre 46%-át kellett csontvelő károsodás miatt késleltetni. A 3-4-es fokozatú károsítás gyakorisága is magas (57%) volt. Az irodalomban nem sikerült hasonló javallat alapján adott egyedüli carboplatin kezelésről szóló közlést találni. Taxol és carboplatin együttes adását azonban már értékelték a petefészekrák palliatív kezelésében. *Guastalla és mtsai* (7) 73 betegről számoltak be, akiknek a daganatai platinaszármazékokra alapozott összetett gyógyszeres kezelés során vagy azt követően mutattak előrehaladást, illetve újultak ki. Taxol 175 mg/m² + AUC5 carboplatin kezeléssel 6 hónapos átlagos daganatnövekedés-mentes időszakot és 14 hónapos átlagos túlélést értek el. Az előző gyógyszeres kezelés után kevesebb, mint 3 hónappal szüksé-

gessé vált PK esetén 24% volt a javulási arány, míg 12 hónapnál nagyobb időszak esetén 70%-ban érték el javulást.

Rose és mtsai (8) 41 platina-érzékeny és 41 platina-érzékeny betegnél végeztek napi 50 mg/m² adagolású etoposid kezelést 28 naponta 21 napig. A platina-érzékenyeknél 4,3 hónapig tartó 27%-os javulási arányt, a platina-érzékenyeknél pedig 7,5 hónapig tartó 34%-os válaszarányt értek el. A 3-4-es fokozatú csontvelő károsodás gyakorisága 41% (WBC), 13,4% (Hgb) és 9% (vérlemezke) volt. Kis mennyiségű, szájon át adagolt etoposid-kezelés során *de Jong és mtsai* (9) csak 12,5%-os válaszarányt értek el, a csontvelő mellékhatások ritka előfordulása miatt szükségtelennek ítélték a laboratóriumi vizsgálatokat. Eseteik 85%-ában a CA 125 szint folyamatosan csökkent a kezelés alatt.

Préfontaine és mtsai (10) 28 esetük kapcsán számoltak be az 5-fluorouracil + leukovorin kezeléssel szerzett tapasztalataikról. 500-500 mg/m² adaggal hetente végzett kezeléseik során 18%-os javulási arányt értek el, de jelentős palliációt csak 2 betegnél sikerült elérniük. Hasonlóan szerény eredményről számoltak be *Markman és mtsai* (11) ifosfamid + mesna kezeléseik kapcsán. Huszonegyből mindössze 1 esetben tudtak javulást kimutatni, egy további esetben pedig csak a CA 125 szintje csökkent a kezeléseik eredményeként. Platina-érzékeny esetekben alkalmazott hexamethylmelamine kezelésekről is beszámolt *Markman és munkacsoportja* (12). Harminchat betegnél 260 mg/m² adagolásban adták szájon át a gyógyszert 14 napon át 4 hetente. Bár a szájon át történő alkalmazás előnyösnek ígérkezett, mégsem volt az, mert a válaszarány csak 10% volt, és a betegek 21%-ánál jelentős hányingert okozott. Napjainkban a taxol már az első vonalbeli kezeléshez tartozik az előrehaladott petefészekrák eseteiben. Egyre gyakrabban számíthatunk olyan kiújuló, illetve előrehaladó daganatokra, amelyek taxollal szemben közömbösnek bizonyulnak. *Swisher és mtsai* (13) 26 ilyen betegnél alkalmazták a topotecan 1,25 mg/m² adagolásban 5 napon át 3 hetente. A szerény, 14%-os válaszarány mellett 90%-os gyakoriságú vérképzőszervi károsítás árán 12 hónapos átlagos túlélést értek el.

Eredményeink az irodalmi adatokkal egybehangzóan igazolják a kiújuló és az előrehaladó petefészekrák PK-nak a létjogosultságát. A várható javulási arány az alkalmazott eljárástól függően eléri az 50%-ot, de a javulási időtartam a néhány hónapot csak ritkán haladja meg.

IRODALOM

1. Abu-Rustum NR, Barakat RR, Venkatraman E, Spriggs D. Chemotherapy and total parenteral nutrition for advanced ovarian cancer with bowel obstruction. *Gynecol Oncol* 1997; 64:493-495.
2. Roland PY, Barnes MN, Niwas S, Robertson MW, Alvarez R, Austin JM, et al. Response to salvage treatment in recurrent ovarian cancer treated initially with paclitaxel and platinum-based combination regimens. *Gynecol Oncol* 1998; 68:178-182.
3. Manetta A, Blessing JA, Hurteau JA. Evaluation of cisplatin and cyclosporin A in recurrent platinum-resistant ovarian cancer: a phase II study of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 1998; 68:45-46.
4. Blackledge G, Lawton F, Redman C, Kelly K. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. *Br J Cancer* 1989; 59:650.
5. Abu-Rustum NR, Aghajanian C, Barakat RR, Fennelly D, Shapiro F, Spriggs D. Salvage weekly paclitaxel in recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol* 1997; 24(S15):62-67.
6. Blom R, Palm N, Simonsen E. Paclitaxel (Taxol) monotherapy in the treatment of progressive and recurrent ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy. *Acta Oncol* 1996; 35:733-736.
7. Guastalla JP, Pujade-Lauraine E, Weber B, Cure H, Orfeuvre H, Mousseau M, et al. Efficacy and safety of the paclitaxel and carboplatin combination in patients with previously treated advanced ovarian carcinoma. A multicenter GINECO (Group d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens) phase II study. *Ann Oncol* 1998; 9:37-43.
8. 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.
9. de Jong RS, Hofstra LS, Willemse PHB, de Bruijn HWA, de Vries EGE, Boonstra H, Mulder NH. Effect of low-dose oral etoposide on serum CA-125 in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 66:197-201.
10. Préfontaine M, Donovan JT, Powell JL, Buley L. Treatment of refractory ovarian cancer with 5-fluorouracil and leucovorin. *Gynecol Oncol* 1996; 61:249-252.
11. Markman M, Kennedy A, Sutton G, Hurteau J, Webster K, Peterson G, et al. Phase 2 trial of single agent ifosfamid/mesna in patients with platinum/paclitaxel refractory ovarian cancer who have not previously been treated with an alkylating agent. *Gynecol Oncol* 1998; 70:272-274.
12. Markman M, Blessing JA, Moore D, Ball H, Lentz SS. Altretamin (hexamethylmelamine) in platinum-resistant and platinum-refractory ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol* 1998; 69:226-229.
13. Swisher EM, Mutch DG, Radar JS, Elbendary A, Herzog TJ. Topotecan in platinum- and paclitaxel-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 66:480-486.