

Változóban a petefészekrák hosszú távú kezelési stratégiája

– A platinamentes intervallum jelentősége

Hernádi Zoltán

CHANGING STRATEGY IN THE LONG-TERM TREATMENT OF OVARIAN CANCER – ON THE IMPORTANCE OF PLATINUM-FREE INTERVAL

A kemoterápia-érzékenység – illetve -rezisztencia – az utóbbi másfél évtized klinikai megfigyelései alapján került a petefészekrák prognosztikai faktorainak sorába; e tényező a korábbiaknál szorosabb korrelációt mutat a kórlefelgyással.

Az érzékenység két fontos eleme, amelyek kombinációja azt szemikvantitatív módon méri: az első vonalbeli kezeléssel elért remisszió és annak tartama. A kemoterápia-rezisztencia és -szenzibilitás definíciója a petefészekrákos betegek platinabázisú kemoterápiája során tett megfigyeléseken alapul. Ez a hatóanyag ma is meghatározó a petefészekrák kemoterápiájában, a betegség lefolyása során többszöri alkalmazásban is. Így beszélhetünk platinamentes intervallumról, amelynek prolongálása platinamentes protokollokkal megnöveli a harmadik vonalban végzett platinareindukcióval elérhető remissziót, annak kedvező hatásaival a túlélésre.

A fenti megfigyelések ellenére vannak centrumok, amelyek előnyben részesítik a korai ismételt taxán/platina kezelést a platinamentes intervallum prolongálásával szemben, kitéve betegeiket az elsősorban nem hematológiai kumulatív toxicitás jelentős kockázatának; különösen rontja az életminőséget a neurotoxicitás. Az irreverzibilis veseparenchyma-laesio pedig a további kemoterápia akadályát képezheti.

It was during the last 15 years when justified by clinical studies the sensitivity/resistance to anti-cancer chemotherapy was included in the setting of the prognostic factors of the ovarian cancer, while demonstrating a stronger correlation with the outcome than those factors known before. Remission and duration of remission after first-line chemotherapy are the two important components of sensitivity and their combinations measure its grade in a semi-quantitative manner. The chemotherapy sensitivity/resistance approach is based on the observations on ovarian cancer patients treated with platinum based chemotherapy. This agent in repeated administrations during the whole course of the disease is still a decisive component of the ovarian cancer chemotherapy. As a consequence there is always "a platinum-free interval". The prolongation of this platinum-free interval with non-platinum chemotherapy has the potential of increasing the remission and survival by platinum reinduction administered in the third-line of chemotherapy. In spite of the facts mentioned above, there are centers which prefer the early re-administration of taxan/platinum combination to the prolongation of platinum-free interval and expose their patients to an elevated risk of cumulative, in the first-line non-haematological toxicity. The neurotoxicity can deteriorate the quality of life and the parenchymal laesion of kidneys can prevent further chemotherapy.

**petefészekrák, kemoterápia,
platinamentes intervallum prolongálása**

**ovarian cancer, chemotherapy,
prolongation of platinum-free interval**

dr. Hernádi Zoltán (levelezési cím/correspondence): Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Nőgyógyászati Onkológia Tanszék/University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecologic Oncology; H-4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: hz@dote.hu

Érkezett: 2008. augusztus 4. Elfogadva: 2008. szeptember 16.

A petefészekrákos betegek öt éves túlélési aránya az elmúlt két évtized során megduplázódott. Az eredmények javulása mögött a betegség biológiai jellemzőinek megismerése és a terápia fejlődése egyaránt jelentős tényezők (1).

A petefészekrák kezelése sebészeti tumorredukcióval indul, ezt követi a mindenkori legeredményesebb protokoll szerinti kemoterápia (1. ábra). Az alkiláló ágensekkel végzett monokemoterápia óta mintegy három évtizedes fejlődés vezetett el a carboplatin-paclitaxel kombinációig, amely közel 80%-os remissziót biztosít. A remisszió tartama azonban a kezelt betegek felénél nem haladja meg a 18 hónapot. A recidívát szenvedett betegek további kezelést igényelnek, ez korunk legnagyobb kihívása a petefészekrák terápiajában (2).

A második vonalbeli kemoterápia sikerességét alapvetően a daganatok biológiai jellemzői határozzák meg; közülük napjainkra a legfontosabb a kemoterápia iránti szenzibilitásuk vált.

A második vonalbeli kemoterápia sikerességét alapvetően a daganatok biológiai jellemzői határozzák meg; közülük napjainkra a legfontosabb a kemoterápia iránti szenzibilitásuk vált. A szenzibilitás és annak fokozatainak megállapítását elsősorban klinikai megfigyelésekre alapozzuk (2, 3). Ha a daganat nem kisebbedik meg a kezelés hatására vagy már az alatt is növekszik, a prognózis kedvezőtlen. Ha a daganat a kezelés hatására jelentősen megkisebbedik vagy eltűnik, a prognózis jobb. Ebben az esetben beszélünk részleges vagy teljes remisszióról. Ilyenkor a szenzibilitás fokának meghatározása a remisszió tartamán alapul:

– Ha a remisszió tartama rövid – nem haladja meg a hat hónapot –, a prognózis kedvezőtlen, mivel a további kemoterápia sikerességének esélye igen kicsi, nem haladja meg a 10%-ot (4, 5).

– Hat hónapot meghaladó remisszió esetén várható csak kedvezőbb prognózis, amelynek alapja, hogy az ismételt kemoterápiával elért remisszió már jelentős lehet (4).

– További klinikoonkológiai megfigyelés, hogy minél hosszabb a primer remisszió tartama a minimális hat hónapon túl, annál magasabb arányban várható a remisszió elérése az ismételt kemoterápiától (6).

A kemoterápia-rezisztencia, -szenzibilitás rendszere petefészekrákos betegek platinabázisú kemoterápiája során tett megfigyeléseken alapul, és valószínűleg más hatóanyagok – és már szolid tumorok – esetén is alkalmazható. A klinikai gyakorlat szempontjából legfontosabb kérdés, hogy miként használhatók fel ezek a megfigyelések a petefészekrákos betegek gyógyulási esélyeinek javítására.

A klinikum szempontjából a megfigyelt összefüggés legigéretesebb vonzata az, hogy a platinamentes intervallum prolongálása platinamentes protokollokkal megnövelheti az immáron a harmadik vonalban végzett platinareindukcióval elérhető remisszió mértékét és tartamát, annak kedvező hatásaival a túlélésre.

A továbbblépés iránya a platinamentes intervallum prolongálására alkalmas – az első vonalbeli TC-kombinációval keresztrezisztenciát nem mutató, a petefészekrákos daganatokkal szemben hatékony gyógyszereket magukba foglaló – platinamentes protokollok kialakítása volt. A nagyszámú vizsgált készítmény közül a következők bizonyultak megfelelőeknek: liposomális doxorubicin, topotecan, etoposid, gemcitabin, docetaxel (7–12).

A fenti megfigyelések ellenére vannak centrumok, amelyek – a platinamentes intervallum prolongálásával szemben – előnyben részesítik a korai ismételt taxán/platina kezelést, kitéve betegeiket az elsősorban nem hematológiai kumulatív toxicitás jelentős kockázatának, amelyek közül a neurotoxicitás különösen rontja az életminőséget. Az irreverzibilis veseparenchyma-laesio pedig akadályozhatja a további kemoterápiát (8).

Jelen összefoglaló célja a platinaszenzitivitás klinikai értelmezése, a platinamentes intervallum prolongálása melletti érvek bemutatása a jelentősebb közlemények áttekintésével.

Platinaszenzitivitás a petefészekrák kemoterápiája során

A recidív petefészekrák prognosztikai faktori skálájának legfontosabb elemei:

- a beteg fizikai állapota (performance score),
- a recidív tumor tömege és a lokalizációk száma,
- a CA-125 tumormarkerszint a recidíva észleléskor

(14, 15). Az utóbbi mintegy másfél évtized klinikai megfigyelései alapján sorolható ide – a korábbiaknál is szorosabb korrelációt mutatva a kórlefofolyással – a daganat érzékenysége az első vonalbeli kemoterápiára. Az érzékenység két legjelentősebb paramétere, amelyek kombinációja annak szintjét mintegy szemikvantitatív módon méri, az első vonalbeli kemoterápiával elért remisszió mértéke és annak tartama.

A fentiek szerint értékelt szenzitivitás alapján prognosztizálható az ismételt kemoterápia várható sikeressége, az azzal elérhető remisszió mértéke és tartama. Ez utóbbiak meghatározó elemei a betegség teljes kórlefofolyásának, a tünetmentes és általános túlélésnek (13, 14, 15). Azok a recidív petefészekrákos betegek, akiknél az első vonalbeli TC-kezeléssel jelentős mértékű, tartósan bizonyuló remissziót sikerült elérni, nagy valószínűséggel ismételten is jól reagálnak majd a későbbiek során szükségessé váló kemoterápiára, amelyeken belül meghatározó az újabb platinabázisú kemoterápia jelentősége (16).

A platinaszenzitivitás definíciója változatos, ugyanakkor közös vonásuk, hogy kivétel nélkül három kategóriát különítenek el:

– A platinaszenzitív csoport többnyire azt a kategóriát jelöli, amelybe azok a petefészekrákos betegek tartoznak, akiknél a recidíva a hat ciklusban végzett, többnyire teljes remissziót elérő első vonalbeli platinabázisú (TC) kemoterápia után több mint hat hónap eltelté-

vel következik be. A definícióból következik, hogy a csoport – az aktuálisan elért remisszió és annak tartama szerint – igen heterogén. Ugyanakkor klinikai vizsgálatok bizonyítják, hogy azoknál a betegeknél érhető el legjobb eredmény platinareindukcióval, akiknél a platinamentes és optimális esetben daganatmentes intervallum meghaladja a 24 hónapot (17). Azoknál a betegeknél, akiknél a remisszió hat és 24 hónap között jelentkezik, a reindukció kevésbé optimális, amely elsősorban az elért remisszió rövid tartamában nyilvánul meg. Ezért újabban a kategórián belül elkülönítenek egy mérsékelt szensztív 6–12 hónapos, és egy szensztív csoportot, 12–24 hónapos primer remissziótartammal.

– A platinarezisztens csoportba a primer kezelés befejezését követő hat hónapon belül recidívát szenvedett betegek tartoznak. A csoporton belül elérhető remisszió esélye 20% alatti, jöllehet, előfordulnak egyedi szensztív esetek (18).

– A legkedvezőtlenebb prognózis hordozója a platinarefrakter betegek csoportja: már a primer kemoterápia alatt növekszik a daganat vagy újabb daganatok jelennek meg, azaz progresszió észlelhető, avagy tumorstabilizációnak megfelelő stationer állapot áll fenn náluk.

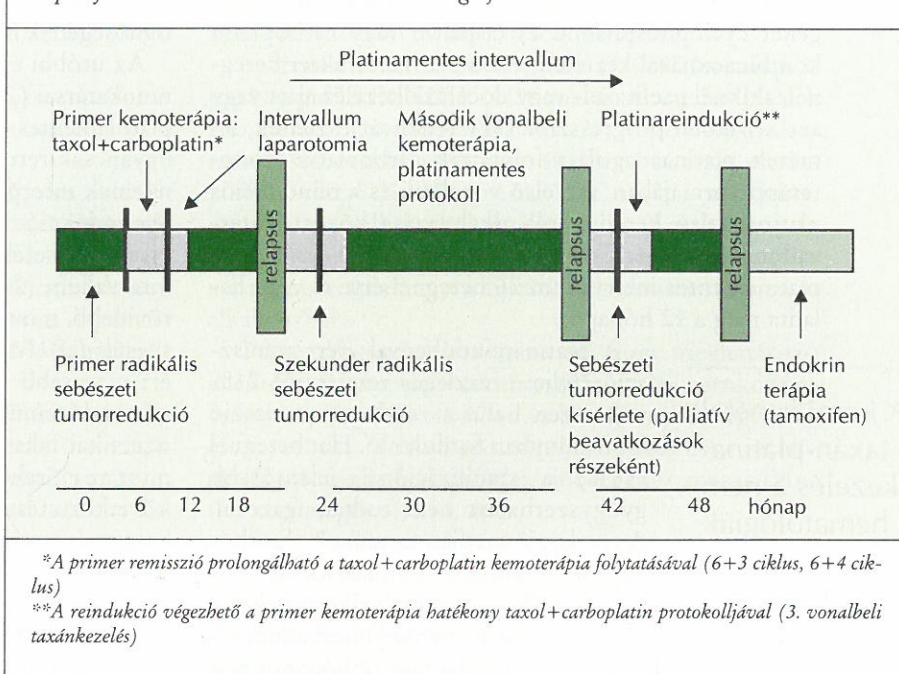
A platinamentes intervallum klinikai jelentősége

Blackledge és munkatársai a témában publikált II. klinikai fázisú tanulmányok metaanalízisét végezték el (5). Az értékelte öt vizsgálat adatainak uni- és multivariációs elemzése egyaránt a platinamentes intervallumot jelölte meg a legjelentősebb prognosztikai faktorként a recidív petefészekrák ismételt kemoterápiájának sikerességével kapcsolatban. Amennyiben a primer remisszió tartama elérte vagy meghaladta a hét hónapot, a recidíva miatt kemoterápiában részesített 92 beteg közül 62%-ukat (26/42) tudták remisszióba hozni a második vonalbeli kemoterápiával. A szekunder remisszió aránya ugyanakkor lényegesen kisebb volt [5/50 (10%)] öt hónapos vagy annál rövidebb primer remisszió esetén. A második vonalbeli kemoterápia a legjelentősebb – 94%-ot elérő – remissziót a 21 hónapot meghaladó primer remissziótartamot követően eredményezte.

Gore és munkatársai hasonló megfigyeléseket tettek az első vonalban ciszplatin- vagy carboplatinkezelésben részesült, recidíváló petefészekrákos betegek körében (19). Második vonalban 43 beteget eltérő, 11 beteget pedig ugyanazzal a platinakészítménnyel kezeltek. Amennyiben a primer remisszió tartama – jelen esetben a platinamentes intervallum – elérte vagy megha-

1. ÁBRA

A petefészekrák hosszú távú kezelési stratégiája



lalta a 18 hónapot, a remisszió aránya 10/19 (53%), míg 18 hónap alatt 6/35 (17%) volt ($p=0,006$).

Markman és munkatársai retrospektív tanulmányban 82, az első vonalbeli platinabázisú kemoterápiát követően recidívát szenvedett petefészekrákos beteg második vonalbeli terápiás eredményeit elemezték (4). A platinamentes intervallum tartama 26 betegnél 5–12 hónap, 23 betegnél 13–24 hónap közé esett, és 33 beteg esetén haladta meg a 23 hónapot. További 29 beteg platinamentes kemoterápiában részesült a két platinabázisú kemoterápia közötti időszakon belül.

A remisszió szempontjából értékelhető 72 beteg körében a teljes és részleges remisszió együttes aránya 43% volt, ez 10 teljes és 21 részleges remissziót foglalt magába. A remissziónak a platinamentes intervallum függvényében végzett elemzése egyértelműen jelezte annak pozitív összefüggését a primer kezelés óta eltelt időtartammal. A remisszió aránya szignifikáns különbséget mutatott a 24 hónapnál rövidebb vagy ezt meghaladó platinamentes intervallummal jellemezhető csoport között ($p<0,025$), az utóbbi javára. A remisszió arányát a platinareindukciót megelőző kemoterápia utáni kezelésmentes intervallum függvényében is elemezték, az alkalmazott gyógyszerektől függetlenül. Ebben a vonatkozásban is a leghosszabb kezelésmentes intervallum prognosztizálta a legkedvezőbb remissziót.

Kavanagh és munkatársainak tanulmánya kiemelkedik a platinamentes intervallum jelentőségét elemző vizsgálatok közül. A tanulmány bizonyította, hogy a

A recidív petefészekrák az esetek többségében inkurábilis állapot, ez azonban nem zárja ki a megfelelő tumorkontroll mellett jó életminőségű tartós túlélést.

platinamentes intervallumnak platinamentes protokollokkal végzett prolongálása növeli a platinareindukcióval elérhető remissziót (20). Első vonalban a betegeket cyclophosphamid és cisplatin vagy carboplatin kombinációjával kezelték. A 33 platinarefrakter betegnél, akiknél paclitaxel- vagy docetaxelkezelés alatt vagy azt követően progressziót vagy recidívát észleltek, ismételt platinaadagolást folytattak carboplatin-monoterápia formájában. Az első vonalbeli és a reindukciós platinabázisú kemoterápia alkalmazása közötti intervallum medián értéke 15 hónap volt (8–33 hónap). A platinamentes intervallum 26 betegnél érte el vagy haladta meg a 12 hónapot.

A korai ismételt taxán-platina kezelés a nem hematológiai kumulatív toxicitás jelentős kockázatával jár, ezek közül a neurotoxicitás különösen rontja az életminőséget.

A platinareindukcióval elért remisszió (teljes+részleges remisszió) 21% volt, ezen belül a részleges remisszió 7/33 arányban fordult elő. Hat betegnél (18%) a stabilizációnál jelentősebb gyógyszerhatást nem tudtak igazolni. A remisszió medián tartama 7 pluszhónapnak bizonyult. Remissziót kizárólag azoknál a betegeknél sikerült elérni, akiknél a platinamentes intervallum elérte vagy meghaladta a 12 hónapot és a taxánkezelésre szenzitívnek bizonyultak. A második vonalban alkalmazott taxánkezelésre rezisztens betegek körében a platinareindukció nem volt sikeres, nem eredményezett remissziót. A 12 hónapot elérő vagy meghaladó platinamentes intervallummal jellemezhető 26 beteg körében a remisszió 27%

volt (7/26 beteg). Figyelemre méltó, hogy három betegnél, akiknél progressziót észleltek az első vonalbeli platinabázisú kemoterápia során, a taxánkezelést követő platinareindukcióval részleges remissziót értek el. Kavanagh és munkatársai a fentiek alapján feltételezik, hogy a platinamentes protokoll eliminálta a platina-rezisztens daganatsejtklont. További feltételezésük, hogy a platinamentes intervallum megnyújtása elősegítheti a „szerzett platinarezisztencia elvesztését”.

Kavanagh és munkatársai tanulmányukkal demonstrálták, hogy a platinamentes intervallum megnyújtása platinamentes kemoterápiával javítja az ismételt recidívát szenvedett petefészekrákos betegek esélyeit a sikeres platinareindukcióra. Tanulmányuk utalt továbbá a platinarezisztencia-reverziónak lehetőségére is.

A platinamentes intervallum jelentőségét vizsgáló tanulmányok – bár retrospektív vizsgálatok keretei között – meggyőzően bizonyítják a platinamentes intervallum prolongálásának kedvező hatását, a recidíváló petefészekrákos betegek terápiás eredményeire. A platinamentes intervallum prolongálását a ginekokonológiai centrumok jelentős hányadában sikeresen alkalmazták az elmúlt évek során. Idesorolható a szerző által vezetett nőgyógyászati onkológiai tanszék is. A koncepció jól integrálhatónak bizonyult a petefészekrák többszöri sebészeti tumorredukciót és többféle kemoterápiás protokollt rendszerbe foglaló hosszú távú terápiás stratégiájába. Ez a stratégia mintegy krónikus

betegséggé teszi a petefészekrákot, amelyet immáron többéves lefolyása során többféle onkoterápiás modalitással sikerül kontroll alatt tartani a beteg jó életminőségének biztosítása mellett.

Az utóbbi évek publikációi közé tartozik *Pignata* és munkatársai (21) közleménye, amely megkérdőjelezi a platinamentes intervallum jelentőségét. Tanulmányuk ugyancsak retrospektív és bár multicentrikus, eredményeinek interpretálása körültekintést igényel. A platinareindukciót a második vonalban kapó betegek („A” csoport) esetében is igen jelentős volt a platinamentes intervallum (20 hónapos medián) és csak 3,1 hónappal rövidebb, mint a harmadik vonalbeli reindukcióban részesült („B1” csoport) esetén. Így az „A” csoportban elért magasabb remisszióarány (74,4% vs. 57,4%) mögött valószínűbb a „B1” csoportnál kedvezőbb prognosztikai faktor konstelláció az „A” csoporton belül, mint az előrehozott platinareindukció hatása. A levont következtetések súlyát csökkenti, hogy az „A” csoport betegszáma többszöröse (282 beteg) a „B1” csoportban értékelt betegek számának (67 beteg).

A platinareindukció szempontjából is új helyzetet teremtett némileg a GOG-111 prospektív, randomizált II. klinikai fázisú vizsgálat, amelynek meggyőző eredményei a platina-paclitaxel kombinációt validálták az előrehaladott stádiumú petefészekrák első vonalbeli standard protokolljaként. Az új standard szerint kezelt betegek követése is jelezte azonban, hogy a betegek többségénél a kedvező remissziót követi a recidíva, a kemoterápia-rezisztens állapot kialakulása. A recidíva kezelésére az iniciálisan platinaszénzitív betegeknél racionális megoldásnak tűnt az első vonalbeli taxán-platina protokoll azonnali, ismételt alkalmazása, amely sok esetben hatékonynak is bizonyult (21). Ugyanakkor a korai ismételt alkalmazás mellett előtérbe kerültek a kombináció mindkét komponensének az életminőséget jelentősen rontó, kumulatív hematológiai és nem hematológiai toxikus mellékhatásai. Amellett, hogy ezek a mellékhatások jelentősen növelik a szupportáció költségeit, a későbbi kemoterápia dózisének és tartamának jelentős korlátját is képezik.

A recidív petefészekrák az esetek többségében inkurábilis állapot, amely nem zárja ki a megfelelő tumorkontroll melletti jó életminőségű tartós túlélést. Ez a megfontolás messzemenően növeli a platinamentes intervallum kiterjesztésének jelentőségét platinamentes kemoterápiával. Ez utóbbi ugyanis a harmadik kemoterápiás vonalban is hatékony tumorkontrollt tesz lehetővé, javítva a platinareindukció sikerességének esélyeit (1. ábra).

A fentiek magyarázzák a platinamentes intervallum növelésére alkalmas protokollok iránti kiemelt érdeklődést, az azokat értékelő vizsgálatokról beszámoló közlemények jelentős számát. A tanulmányok eltérő hatásmechanizmusú szereket értékelnek változó adagolási protokollok szerint: tamoxifen (22), paclitaxel hetenkénti adagolásban (23), elhúzóórás etoposid, gemcitabin, topotecan (24), docetaxel (25), liposomal doxorubicin (26), 5-fluorouracil/leukovorin. A gyógyszerválasztás fontos szempontjai, ame-

lyeknek a fenti protokollok többé-kevésbé megfelelnek, az első vonalbeli paclitaxel-carboplatin kombináció komponenseitől eltérő hatásmód és eltérő mellékhatásprofil, továbbá a rezisztencia kialakulásának eltérő mechanizmusa.

A jelenlegi hazai szakmai állásfoglalás, finanszírozás és onkológiai gyakorlat alapvetően összhangban áll a fentiekkel.

A platinamentes intervallum prolongálására aktuálisan a liposomal doxorubicint és a topotecant használják a legszélesebb körben az említett, klinikai vizsgálatra került gyógyszerek közül. A docetaxelnek jelenleg nincsen indikációja petefészekrák kezelésére. A gemcitabin alkalmazása csak carboplatinvaló kombinációban merülhet fel, monoterápiában nem.

Szóba jön továbbá a paclitaxel-monoterápia második vonalban (13), ami ugyanakkor nem teszi lehetővé annak kombinálását platinaszármazékkal a reindukció során.

A liposomal doxorubicin és a topotecan közötti vá-

lasztás jelentős klinikai tapasztalatot igényel, sok szempont mérlegelésével. Általánosan érvényes ezek közül, hogy a topotecan „radikálisabb” protokoll, amit ugyanakkor jelentősebb mellékhatások terhelnek.

A kérdést részletesen tárgyalja a 2008. február hónapban publikált NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) ajánlás (27), amely – a gyakoribb és súlyosabb mellékhatások, illetve az azok vonzatoként fellépő járulékos költségek miatt – a platinamentes intervallum prolongálása céljából csak abban az esetben ajánlja a topotecankezelést, amikor a paclitaxel-monoterápia vagy a liposomal doxorubicin nem alkalmazható.

Összegzőképpen leszögezendő, hogy meghatározó jelentőségű irányelv a multimodális-multiprotokolláris onkoterápiás szekvencia során két szempont együttes érvényesítése: a hatékony tumorkontroll és a recidív petefészekrákos betegek életminőségének magas szinten való megőrzése (1. ábra).

IRODALOM

- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *Ca Cancer J Clin* 2002;52:23-47.
- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6.
- Thigpen JT, Vance RB, Khansur T. Second-line chemotherapy for recurrent carcinoma of the ovary. *Cancer* 1993;71:1559-64.
- Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins WJ, Rubin S, et al. Second-line platinum-therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:389-93.
- 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;59:650-3.
- Du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundquist E, Bookman M, et al. Gynecologic Cancer Intergroup; AGO-OVAR; ANZGOG; EORTC; GEICO; GINECO; GOG; JGOG; MRC/NCRI; NCIC-CTG; NCI-US; NSGO; RTOG; SGCTG; IGCS; organizational team of the two prior International OCCC: 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005;16(suppl8):viii7-viii12.
- Bolis G, Malmstrom H, Coleman R, Fields SC, Heron JF. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1995;15:2183-93.
- Bookman MA. Extending the platinum-free interval in recurrent ovarian cancer: the role of topotecan in second-line chemotherapy. *Oncologist* 1999;4:87-94.
- Pfisterer J, Plante M, Vergote I, duBois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. AGO-OVAR; NCIC CTG; EORTC GCG: Gemcitabine/carboplatin (GC) versus carboplatin (C) in platinum sensitive recurrent ovarian cancer (OVCA). *J Clin Oncol* 2006;24:4699-707.
- Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001;19:3312-22.
- Lund B, Hansen OP, Theilade K, Hansen M, Neijt JP. Phase II study of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) in previously treated ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1530-3.
- 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;16:405-10.
- Cantú MG, Buda A, Parma G, Rossi R, Florian I, Bonazzi C, et al. Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. *J Clin Oncol* 2002;20:1232-7.
- Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1138-50. (Abstr)
- Eisenhauer EA, Vermorken JB, van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients. *Ann Oncol* 1997;8:963-8.
- Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, duBois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. ICON and AGO Collaborators: Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361:2099-106.
- McGuire WP, Ozols RF. Chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998;25:340-8.
- Markman M. Responses to salvage chemotherapy in ovarian cancer: a critical need for precise definitions of the treated population. *J Clin Oncol* 1992;10:513-4.
- Gore ME, Fryatt I, Wiltshaw E, Dawson T. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. *Gynecol Oncol* 1990;36:207-11.
- Kavanagh JJ, Tresukosol D, Edwards C, Freedman R, Gonzalez de Leon C, Fishman A, et al. Carboplatin reinduction after taxane in patients with platinum-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1584-8.
- Pignata S, Ferrandina G, Scarfone G, Scollo P, Odicino F, Selvaggi L, et al. Extending the platinum-free interval with a non-platinum therapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Oncology* 2006;71:320-6.
- Markman M, Iseminger KA, Hatch KD, Creasman WT, Barnes W, Dubashter B. Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group ancillary report. *Gynecol Oncol* 1996;62:4-6.
- Fennelly D, Aghajanian C, Shapiro F, O'Flaherty C, McKenzie M, O'Connor C, et al. Phase I and pharmacologic study of paclitaxel administered weekly in patients with relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:187-92.
- 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;16:405-10.
- Kavanagh JJ, Kudelka AP, de Leon CG, Tresukosol D, Hord M, Finnegan MB, et al. Phase II study of docetaxel in patients with epithelial ovarian carcinoma refractory to platinum. *Clin Cancer Res* 1996;2:837-42.
- Muggia FM, Hainesworth JD, Jeffers S, Miller P, Groshen S, Tan M, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997;15:987-93.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan for the second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer. *Review of Technology Appraisal Guidance* 28, 45 and 46. Issue date: May 2005, Review date: February 2008.