

KONTROVERZE V MODERNÍ LÉČBĚ POKROČILÉHO OVARIÁLNÍHO KARCINOMU

CONTROVERSIES IN THE MODERN TREATMENT OF THE ADVANCED OVARIAN CANCER

TESAŘÍK Z.
GYNEKOLOG – BRNO

Abstrakt: Ovariální karcinom (OC) je stále prognosticky nejhorší gynekologickou malignitou. Optimální léčba pokročilého OC spočívá v optimální operaci - pokud možno bez ponechání rezidua a v optimální chemoterapii. Tou je dnes režim Taxol + karboplatina event. Taxol + cisplatina. V léčbě však stále existuje řada problémů a nejasností. Je hledána případná třílécková kombinace pro 1. linii, není jasné, zda 6 cyklů adjuvantní léčby opravdu stačí. Bylo opuštěno rutinní provádění second look operace, stejně tak není jasné postavení intraperitoneální chemoterapie. Hledá se vhodný režim pro konsolidační léčbu. Stále je pozornost věnována možnému využití vysokodávkované chemoterapie. Jasně není ani optimální sledování tumormarkerů po léčbě. V budoucnu snad bude možno využívat výsledků testování rezistence na cytostatika a výsledek využít především pro volbu režimu druhé linie. V oblasti operativy se razí IDS (interval debulking surgery), i když její začlenění do léčby rovněž vyžaduje další studie. Další možností je u vhodných pacientek podat neoadjuvantní chemoterapii a operovat následně. Léčba recidiv je stále svízelná a obvykle paliativní. Zatímco u Pt senzitivních žen lze podat opět předchozí režim, u Pt rezistentních žen stále nemáme velkou šanci na dobré léčebné výsledky. Je diskutována role chirurgického řešení recidiv.

Klíčová slova: ovariální karcinom, chemoterapie, Taxol, interval debulking surgery, dose-density chemoterapie, neoadjuvantní chemoterapie, recidivující OC

Summary: Ovarian carcinoma (OC) remains the gynecological malignancy with the worst prognosis. Optimal OC treatment still consists of competent surgical procedure - preferably without leaving a tumor residue - and optimal chemotherapy, which is currently represented by the Taxol/Carboplatin or Taxol/Cisplatin regimens. However, the OC therapy is continually associated with a number of uncertainties and problems. The search goes on for a three drug combination to be employed as first line chemotherapy and it remains unclear whether six cycles of adjuvant chemotherapy are sufficient. Routine use of the second look operation has been abandoned and the place of intraperitoneal chemotherapy in the OC treatment is uncertain. A proficient regimen for consolidation therapy is yet to be discovered. Even the role of tumor marker monitoring after the treatment remains unclear. Testing of resistance to cytostatic agents might be used in the future especially in designing the regimens for second line chemotherapy. Interval debulking surgery (IDS) is being asserted, although its embodiment in the therapeutic process needs to be further investigated. In a certain group of patients, neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery appears to be another valid therapeutic approach. The therapy of OC relapse remains problematic and largely palliative. Whereas in the Pt sensitive patients the previous regimen can be applied repeatedly, chances to affect the recurrent disease in Pt resistant women remain dim. The place of surgical intervention in treatment of recurrent OC is still being discussed.

Key words: ovarian cancer, chemotherapy, Taxol, interval debulking surgery, neoadjuvant chemotherapy, dose-dense chemotherapy, relapsed ovarian cancer

Úvod

I přes značné pokroky v léčbě ovariálního karcinomu (OC) v posledních desetiletích zůstává prognóza pokročilého onemocnění nejistá. Udává se, že až 75 % žen přichází s onemocněním ve stadiu, kdy šance na pětileté přežití je pouze 15 - 20 %⁽¹⁾. Tento fakt odráží skutečnost, že dosud neexistuje screeningová metoda, která by umožnila efektivně vyšetřovat širokou populaci žen a zachytit OC v časném stadiu^(2,3). Současně platí, že mnoho žen léčených pro pokročilý OC i po dobrém efektu primární léčby posléze relabuje a umírá na recidivu onemocnění. Platí nicméně, že největší šanci na dobré léčebné výsledky mají ženy optimálně léčené. Za optimální považujeme takovou léčbu, kdy po optimální operaci následuje optimální adjuvantní chemoterapie.

Optimální operace

Optimální operační výkon je takový, kdy je žena operována radikálně bez ponechání nádorového rezidua. Znamená to tedy, že při operaci byly odstraněny všechny orgány, které podle protokolu mají být odstraněny (děloha, obě adnexa, kompletní omentum a appendix)^(4,5,6) a současně, že v dutině břišní nezůstává žádná nádorová tkáň. Pětileté přežití (PLP) je úměrné velikosti nádorového rezidua^(7,8,9). Podle Annual Reportu

(1990-92) je PLP u rezidua většího než 2 cm v průměru udáváno 13,1 %, u rezidua s průměrem menším než 2 cm 32,5 %, u žen bez makroskopického rezidua 38,2 % a u žen bez mikroskopického rezidua 56,5 %. Velikost nádorového rezidua přitom závisí na rozsahu primárního tumoru a na erudici onkochirurga. Víme ovšem, že zhruba u 50 % žen s OC stadia IIIc a IV není optimální chirurgický výkon možný. Současně ovšem platí, že vedle velikosti rezidua se na prognóze nemocné podílejí i jiné nezávislé prognostické faktory (1).

Optimální adjuvantní léčba resp. optimální chemoterapie 1. linie

Za optimální chemoterapii pro léčbu pokročilého OC je dnes považován režim Taxol 175 mg/m² ve tříhodinové i.v. infúzi následovaný karboplatinou počítanou podle Calverta pro AUC = 5 - 7,5. Výpočet podle Calverta umožňuje lépe individualizovat dávku karboplatiny podle funkční schopnosti ledvin (10). Obvykle je podáváno 6 cyklů po 21 dnech^(4, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21). Tento režim byl stanoven jako efektivnější než dřívější DDP/CFA dnes již klasickou studií GOG 111, jejíž výsledky byly posléze potvrzeny dalšími nezávislými trialy (EORTC-GCCG, NOCOVA, NCI-C and Scottish intergroup experience) a později studií GOG 158, která prokázala

stejnou efektivitu CBDCA a DDP při příznivějším spektru toxicity a lepší toleranci pro ambulantní podání u CBDCA.

Kontroverze

I přesto, že potud se zdá schéma optimální léčby pokročilého OC vcelku jasné, praxe přináší řadu problémů a kontroverzí týkajících se jak léčby chirurgické, tak i chemoterapie či eventuálně uplatnění jiných léčebných modalit.

Otázky kolem adjuvantní chemoterapie (chemoterapie 1. linie)

Stačí 6 cyklů?

Většina autorů se shoduje v tom, že pokračování adjuvantní chemoterapie po více než 6 cyklech již nemá smysl a nezvyšuje šanci nemocné na trvalé vyléčení^(20,21,23,50). Nicméně přesto probíhá italská multicentrická studie, která se pokouší odpovědět na otázku, zda lze prodloužením primární chemoterapie zabránit recidivě procesu. Pacientky s pokročilým OC po operaci a 6 cyklech základní chemoterapie Taxol / platina jsou rozděleny do 3 skupin podle nálezu při second look operation (SLO)⁽²²⁾:

1. pacientky v kompletní remisi (CR) jsou randomizovány:
 - A) pokračují v léčbě Taxolem 175 mg/m² v monoterapii po dalších 6 cyklů à 21 dní
 - B) jsou ponechány bez další léčby
2. pacientky s mikroskopickým reziduem dostávají Taxol 60 mg/m² weekly po 21 týdnů
3. pacientky s makroskopickým reziduem jsou randomizovány:
 - A) dostávají Taxol weekly 60 mg/m² do progresu nebo projevů toxicity
 - B) dostávají chemoterapii 2. linie (topotecan atd.) do progresu nebo toxicity.

Tato studie se jeví jako zajímavá z toho důvodu, že má logicky provedenou stratifikaci nemocných a že ve větvích s reziduem používá moderního pojetí dose density chemoterapie při weekly podání Taxolu.

Máme podklady pro třílékové kombinace?

Přidání dalšího cytostatika k dvojkombinaci Taxol / platina zvyšuje na jedné straně efektivitu kombinace, na druhé straně ale samozřejmě také její toxicitu. To s sebou nese riziko nedoručení časového rozvrhu léčby či nutnost redukce dávek, což je samozřejmě nepřijatelné. Jindy je nutná intenzivní podpůrná léčba pomocí stimulačních faktorů (CSF), antibiotik apod. a samozřejmě také hrozí výrazné zhoršení kvality života nemocných. Nejvíce dat je k dispozici o přidání antracyklinů (doxorubicin nebo epirubicin) k základní dvojkombinaci^(15,24,25,28). Ačkoliv údaje z 80. let neukazovaly na benefit této trojkombinace, pozdější metaanalýzy dokladovaly, že přidání antracyklinů zlepšilo dlouhodobé výsledky léčby o 7 až 10 %^(26,27). V MOU jsme trojkombinaci Taxol + antracyklin + platina používali velmi často u mesonefroidních nebo endometroidních ovariálních karcinomů⁽²⁹⁾. V současné době je intenzivně studována možnost přidání topotecanu, gemcitabinu, liposomálního doxorubicinu, etopozidu nebo ifosfamidů k základní kombinaci^(13,15,26). Hlavním problémem je nalezení takového režimu podání trojkombinace, při němž by byla přijatelná toxicita.

Je zde místo pro intraperitoneální chemoterapii?

Intraperitoneální chemoterapie se zdá být logickou možností regionální léčby, kdy cytostatikum podané do peritoneální dutiny zde dosahuje vysokých koncentrací a je jen zvolna eliminováno do systémové cirkulace. Díky tomu je celková expozice peritoneální dutiny mnohonásobně vyšší než při systémovém podání. Navíc pak v druhé fázi cytostatikum působí i systémově poté, co dojde k jeho průniku do cévního řečiště. Zvláště cytostatika s velkou molekulou a pomalou clearance z peritoneální dutiny jsou vhodnými kandidáty pro i.p. podání. Udává se, že peritoneální expozice po podání platiny (DDP nebo CBDCA) je 10x - 20x vyšší než u systémového podání

a u paclitaxelu je tato „výhoda“ až tisícinásobná⁽³⁰⁾. Na druhé straně ale cytostatikum z peritoneální dutiny proniká do tumoru pouhou difúzí, a proto je toto regionální podání zřejmě vhodné pouze u žen s minimální reziduální chorobou⁽³¹⁾ nebo snad jako konsolidační léčba u pacientek v kompletní histopatologické remisi. Právě skutečnost, že i.p. chemoterapie byla často podávána i u žen s objemnějším reziduálním tumorem je zřejmě důvodem, proč v klinické praxi zatím nebyl prokázán benefit tohoto regionálního podání pro delší DFÍ nebo větší celkové přežití^(13,15,32,33,34,35). Na ASCO 2000 bylo referováno skupinou kolem P. Benedetti-Panici z Říma o skupině pacientek s mikroskopickou nebo minimální reziduální chorobou po předchozí chemoterapii založené na platině (a event. paclitaxelu), kterým byl podáván intraperitoneálně Taxol 60 mg/m² po celkem 16 týdnů nebo po 4 cykly následující po normalizaci CA 125⁽³⁶⁾. V současnosti je nicméně doporučováno, aby až do ukončení prospektivních randomizovaných trialů byla i.p. chemoterapie ponechána jen do studií⁽²²⁾.

Může se v léčbě OC uplatnit vysokodávkovaná chemoterapie?

High dose (HD) chemoterapie byla navržena do léčby OC s představou, že by mohla pomoci překonat rezistenci nádorových buněk na cytostatika při standardním dávkování. Velká pozornost byla věnována zejména HD chemoterapii s následnou transplantací periferních kmenových buněk (PBPC). Většina pacientek ve studiích dostala HD chemoterapii jako konsolidační léčbu v době navození kompletní remise, jiné ovšem také při parciální remisi, další v době přítomnosti „bulky“ onemocnění. Nejčastěji byla používána HD karpoplátina. V prvním období podstupovaly nemocné obvykle autologní transplantaci kostní dřeně, později spíše PBSCT. Souhrnně lze konstatovat, že získaná data ukazují vyšší procenta léčebných odpovědí u HD chemoterapie, nebylo však prokázáno prodloužené přežití u takto léčených žen. Řada trialů (např. GOG 164) narazila na nedostatečný počet žen zařazených do studií. V současnosti probíhají evropské triály, které mají posoudit HD chemoterapii s následnou PBPC transplantací buď jako součást primární chemoterapie nebo jako léčbu konsolidační po operaci a indukční chemoterapii. Až do výsledků těchto trialů je HD chemoterapie u OC považována za metodu experimentální^(15,34,35,36,37,38,39,40).

Nastal čas pro změnu časového schématu chemoterapie?

Dlouhou dobu panovalo přesvědčení, že kombinovaná chemoterapie v třítydenních intervalech představuje optimální režim. V poslední době se ovšem ukazuje, že při použití kombinované léčby typu AB AB AB dochází v intervalu mezi jednotlivými cykly k repopulaci nádorových buněk a k postupnému vzniku rezistence. Proto je dnes za vhodnější považováno podání sekvenční typu AAA BBB, při němž lze předpokládat, že spíše dojde k úplné eliminaci buněčných klonů citlivých na cytostatikum A a posléze na cytostatikum B⁽⁴¹⁾. Tento Nortonův-Hudisův princip sekvenční chemoterapie se začíná postupně prosazovat v léčbě řady malignit⁽⁴²⁾ a je zřejmě nyní otázkou času, kdy bude uplatněn i v chemoterapii ovariálního karcinomu⁽²¹⁾.

Velká pozornost je v poslední době věnována i dose density režimům⁽⁴³⁾, v nichž je cytostatikum podáno obvykle 1x týdně v nižší dávce. Jestliže dřívější 3tydenní intervaly odrážely spíše toleranci krvetvorných buněk, dose density režimy jsou více zaměřeny na kinetiku buněčné populace nádoru. I v praxi se ukazuje, že např. při weekly podání Taxolu lze mnohdy dosáhnout odpovědi i tam, kde se nádor při standardním časovém režimu chemoterapie jevil již jako rezistentní⁽⁴⁴⁾. Zřejmě se zde uplatňuje skutečnost, že mezi jednotlivými aplikacemi lze udržet jistou permanentní hladinu cytostatika v organismu a tím přivést podstatně větší procento buněk do G2 a M fáze cyklu, v nichž jsou buňky nejvíce vulnerabilní. Kromě toho se zde může uplatnit i indukce apoptózy, inhibice neoangiogenezy a sekundárně zvýšená reoxygenace tumoru⁽⁴⁵⁾.

Adjuvantní intraperitoneální radioimunoterapie?

Teoreticky se jako perspektivní ukazuje možnost dopravit cytostatikum nebo radiofarmakum selektivně přímo k nádorové buňce tím, že jej navážeme na protilátku, která jej dopraví k nádorově asociovanému antigenu na povrchu nádorové buňky⁽⁴⁶⁾.

Epenetos⁽⁴⁷⁾ referuje o skupině 52 nemocných s OC stadia Ic - IV, které po ukončení standardní chemoterapie založené na platině buď v kompletní remisi nebo s reziduální chorobou podstoupily intraperitoneální aplikaci monoklonární protilátky s navázaným ⁹⁰Yttriem. Ve skupině žen v kompletní remisi medián přežití zatím nebyl dosažen, přičemž desetileté přežití dosahuje více než 78%. Je předpoklad, že u této podskupiny žen může intraperitoneální radioimunoterapie navodit dlouhodobé přežití. Nicméně na ASCO 2000 bylo referováno o předběžných výsledcích několika trialů s ⁹⁰Yttriem navázaným na monoklonární protilátku, která byla aplikována nemocným v kompletní remisi při ukončení standardní léčby. Dosavadní předběžné výsledky však neukazují na lepší prognózu takto léčených pacientek^(48,49).

Co potom?

Při ukončení primární chemoterapie vyvstává řada otázek kolem dalšího postupu. Ty se týkají jednak možné konsolidační léčby, jednak průkazu kompletní remise a dalšího sledování nemocné.

Second look operace?

V 80. a 90. letech panovala představa, že operace druhého pohledu, second look operation, je nezbytným předpokladem k posouzení výsledku dosavadní léčby a k jejímu případnému ukončení. Praxe však ukázala, že ani průkaz kompletní histopatologické remise (pCR), kdy v žádném z mnohočetných vzorků laváží a biopsií z dutiny břišní nebyly nalezeny nádorové buňky, ještě neznamená nutně definitivní vyléčení ženy. Naopak, často po delším či kratším období bez tumoru (DFI) došlo k recidivě onemocnění. Tato skutečnost vedla postupně k opuštění SLO jako postupu doporučeného rutinně při ukončení terapie. Vzhledem k tomu, že provedení SLO nepřineslo žádný efekt ve smyslu prodloužení přežití nebo delšího DFI a znamená jen další zátěž nemocné, je její provedení v současnosti ponecháno pouze do klinických studií^(4,6,20,50,51).

Konsolidační léčba?

Skutečnost, že ani prokázaná pCR neznamená ještě nutně trvalé vyléčení nemocné, vede v posledních letech ke snaze podat po ukončení primární standardní chemoterapie ještě další léčbu^(4,23).

Na ASCO 2000 v New Orleansu byla prezentována řada prací zabývajících se touto problematikou. Italská skupina z Neapole referovala o sekvenčním podání 4 cyklů Topotecanu po dosažení odpovědi na primární léčbu Taxol/CBDCA⁽⁵²⁾. Je testována možnost konsolidační high-dose chemoterapie s podporou periferními kmenovými buňkami^(15,35,36,37,38,39).

Podobný smysl má i výše uvedená italská multicentrická studie podávající u pacientek v pCR dalších 6 cyklů Taxolu v monoterapii⁽²²⁾ a probíhající studie s intraperitoneální konsolidační léčbou⁽³¹⁾.

Jinde je testována konsolidační terapie altretaminem⁽⁵³⁾ či tamoxifenem⁽⁵⁴⁾ nebo dokonce udržovací léčba interferonem alfa⁽⁵⁵⁾ a existují také pracoviště testující konsolidační ozáření dutiny břišní po ukončení primární chemoterapie^(1,67).

Zatím však neexistuje doklad, že by jakýkoliv typ dodatečné léčby měl vliv na prodloužení přežití⁽⁵⁰⁾, a to včetně podání dalších cyklů stejné chemoterapie, vysokodávkované chemoterapie, intraperitoneální chemoterapie nebo velkoobjemového ozáření celé dutiny břišní^(1,17).

Sledování tumormarkerů?

Vyšetřování nádorových markerů, zejména CA 125, se stalo

rutinní součástí sledování nemocných s karcinomem ovaria v průběhu léčby a po jejím ukončení^(1,26,57,58). Výrazný pokles CA 125 v průběhu léčby je považován za příznivý prognostický znak a přetrvávání negativity po léčbě za doklad trvající remise^(7,59). Jsou ovšem časté případy, kdy ani objemný tumor nevede k vysokým hodnotám CA 125 a nebo pozdější recidiva není doprovázena jejich elevací. Vezmeme-li v úvahu řadu nenádorových procesů vedoucích k elevaci CA 125, je interpretace zejména nižších nebo středních hodnot mnohdy svízelná. Vedle toho je stále přetřásána otázka, zda „laboratorní recidivu“, tedy vzestup CA 125 bez nálezu nádorového ložiska máme nebo nemáme léčit. Vesměs panuje názor, že samotné zvýšení CA 125 není indikací k zahájení další terapie^(7,11,68). Vezmeme-li v úvahu, že zejména pro časně recidivující ovariálního karcinomu máme jen velmi omezené léčebné možnosti, nabízí se otázka, zda vůbec má smysl v období navazujícím bezprostředně na ukončení primární léčby CA 125 sledovat a v jakých intervalech⁽⁴⁾.

Dosažení optimální cytoredukce

Je nepochybné, že nemocné operované optimálně mají výrazně lepší prognózu než ženy s ponechaným nádorovým reziduem⁽⁹⁾. Uvádí se, že u pokročilého ovariálního karcinomu po optimální operaci je medián přežití 39 měsíců, zatímco po suboptimální operaci pouze 17 měsíců⁽¹⁾. Současně ale víme, že u řady žen není operační výkon bez ponechání nádorového rezidua technicky možný. Existují přitom práce, které dokladují, že pacientky operované specializovaným onkogynologem mají lepší léčebné výsledky než nemocné operované chirurgem bez onkologické erudice⁽⁶⁰⁾.

Interval debulking surgery

Z výše uvedených důvodů je v posledních letech ražen pojem „Interval debulking surgery“ (IDS) jako operační výkon předcházený a následovaný chemoterapií^(1,4,6,15,50,61). I když je tento koncept vcelku logický, doposud nemáme k dispozici jednoznačné důkazy, že IDS opravdu poskytuje benefit proti samotné pooperační chemoterapii. Odpověď na tuto otázku měla přinést studie EORTC z roku 1993, v níž pacientky s reziduem větším než 1 cm po primární operaci dostaly 3x chemoterapii platina/cyklofosfamid a poté byly randomizovány:

- A) absolvovaly další 3 cykly stejné chemoterapie CP
 - B) podstoupily IDS a poté dokončily chemoterapii 3 cykly CP.
- Výsledek studie ukázal, že pacientky, které podstoupily IDS měly dobu bez progresu o 6 měsíců delší a pravděpodobnost úmrtí na recidivu v průběhu 2 let o 33% nižší než ženy, které IDS neabsolvovaly. Tento výsledek ovšem nelze bezvýhradně vztahovat i na dnešní dobu, kdy standardní chemoterapií je režim Taxol / platina. Proto probíhá studie GOG 152, která má stejný design jako výše uvedená studie EORTC s tím rozdílem, že chemoterapii zde představuje režim Taxol / platina⁽¹⁾.

Problémy kolem IDS

Má být chemoterapie po IDS stejná jako před ní nebo jiná?

Navození léčebné odpovědi primární chemoterapií ukazuje, že chemoterapie byla zvolena dobře a uplatnil se její cytotoxický efekt. Nabízí se tedy možnost pokračovat i po chirurgickém výkonu v podávání stejného režimu s představou, že doposud efektivní režim bude dobře působit i na zbytkovou nádorovou populaci v době, kdy většina tumoru byla již odstraněna a kdy jsou naopak vytvořeny podmínky pro dokonce lepší účinnost chemoterapie - zejména odstraněním velkého objemu tumoru, odstraněním jeho hypoxických a tedy chemorezistentních částí a vytvořením podmínek pro větší přechod buněk z chemorezistentní G₀ fáze do cyklu.

Na druhé straně je ale možný i opačný výklad: dosavadní chemoterapie vyhubila chemosenzitivní klony a jelikož v podstatě každý nádor je heterogenní, je vysoká pravděpodobnost, že je již tvořen klony na předchozí chemoterapii rezistentními. Nabízí se tedy opačné řešení - v další léčbě podat chemotera-

pří s jiným mechanismem účinku.

Můžeme využít při volbě další chemoterapie testování rezistence in vitro?

Na problém nastolený v předchozím odstavci by mohlo přinést odpověď testování rezistence nádorové populace na cytostatika in vitro^(62,63). Bohužel se již dávno ukázalo, že testování citlivosti analogicky jako v mikrobiologii je v onkologii nepoužitelné. Proto se dnes hovoří právě o testování rezistence: citlivost prokázaná in vitro se nemusí z řady důvodů uplatnit in vivo, naopak lze ztěžít předpokládat, že nádorové buňky rezistentní in vitro by byly in vivo citlivé. Navíc se zatím v praxi daří testovat pouze některá cytostatika (ta, u kterých nedochází k bioaktivaci až v těle pacienta) a navíc zatím neumíme testovat kombinace látek. Proto je testování rezistence zatím pouze experimentální metodou. V praxi lze k jejím výsledkům přihlédnout nejspíše tak v léčbě recidiv nebo v léčbě tumorů, které jsou všeobecně považovány za rezistentní a kde volíme mezi několika - v podstatě stejně špatnými - variantami. V žádném případě zatím nelze na základě testování rezistence nasazovat nebo měnit primární léčbu tam, kde existují standardní postupy založené na řadě klinických studií. Jedinou výjimkou by mohlo být rozhodování mezi režimy, které jsou považovány za rovnocenné - např. Taxol / DDP nebo Taxol / CBDCA. Není totiž výjimkou, že test rezistence ukáže na citlivost k jednomu a resistenci ke druhému platinovému cytostatiku. Pokud pak jde o volbu režimu použitého po předchozí chemoterapii a IDS, dosavadní výsledky naznačují, že se nejspíše uplatňuje varianta uvedená jako druhá, tedy, že zbytková nádorová populace je již rezistentní na léčbu podanou před IDS⁽⁶⁴⁾.

Až tři operační výkony v průběhu primární léčby?

Za určitých okolností by při použití IDS mohla pacientka v průběhu primární léčby absolvovat až 3 operační výkony:

1. Primární neradikální / suboptimální operační výkon + chemoterapie 1. linie
2. Interval debulking surgery + pokračování v chemoterapii
3. 3rd look operation - analogicky jako second look k posouzení výsledku terapie
- zejména u pacientek v klinických trialech
+ eventuálně další chemoterapie

Je zřejmé, že takový postup by znamenal extrémní zátěž nemocných, která by znamenala výrazné zhoršení kvality života už v důsledku samotné léčby (1). Z toho důvodu se v určitých případech jeví jako efektivnější využití neoadjuvantní chemoterapie.

Neoadjuvantní chemoterapie

Neoadjuvantní chemoterapie znamená použití cytostatické léčby jako první před operací jako hlavní léčebnou modalitou a odložení operace až na dobu, kdy se vlivem cytostatické léčby vytvoří lepší podmínky pro úspěšnou radikální operaci (1,15,20,65,66,67). Předpokladem takového postupu je jednak stanovení diagnózy a jednak konstatování inoperability procesu v daný okamžik. Histologii lze v těchto případech získat nejspíše vyšetřením punktátu ascitu nebo fine needle biopsií, nejlépe pod UTZ nebo CT kontrolou. V ascitu bývá přítomno takové množství nádorových elementů ať už volných nebo v trsech, že stanovení diagnózy je pro zkušeného patologa obvykle snadné. Jinou možností stanovení diagnózy je odběr histologie při probatorní laparotomii nebo diagnostické (obvykle otevřené) laparoskopii (DGL). Při použití těchto postupů ovšem ztrácíme výhodu úspory jednoho operačního výkonu, což je jedním z hlavních smyslů neoadjuvantní chemoterapie. Ignac Vergot definoval v roce 2000 pacientky, které by měly být hlavními kandidátkami na neoadjuvantní chemoterapii⁽⁶⁵⁾. Jsou to

- pacientky se stadiem IV ovariálního karcinomu
- pacientky, u nichž se předpokládá tumor hmotností nad 1000 g

- pacientky s předpokladem mnohočetných plošných peritoneálních metastáz

- pacientky v celkově špatném stavu

K posouzení jednotlivých případů můžeme využít zobrazovacích metod, zejména UTZ a CT. Definitivní posouzení a rozhodnutí v jednotlivých případech však vždy bude ležet na onkogynekologovi, nejlépe pak na tom, kdo má velké zkušenosti s onkologickou operativou.

Léčbu v těchto případech zahajujeme obvykle 3-4 cykly chemoterapie režimem, který je v daný okamžik považován za maximálně efektivní. Proto obvykle zahajujeme kombinací Taxol 175 mg/m² ve 3 hodinové i.v. inf. + CBDCA (AUC 5 - 7,5). V MOÚ jsme v těchto případech často a s dobrými efekty používali trojkombinace s přidáním doxorubicinu nebo epirubicinu⁽²⁹⁾.

Po 3 cyklech chemoterapie dochází obvykle k velmi výraznému efektu, který lze demonstrovat zmenšením objemu tumoru, jeho ohraničením a větší pohyblivostí a enormním, někdy až exponenciálním poklesem hodnot CA 125. Samozřejmě ovšem existují i případy, kde odpověď není tak výrazná nebo náleze dokonce progreduje. Tam je pak prognóza mimořádně špatná. Obvykle však lze po 3 cyklech přistoupit k operaci a mnohdy pak bez větších problémů provést radikální a optimální operační výkon, tedy extirpovat celý tumor bez ponechání nádorového rezidua. Po operaci následuje další chemoterapie, doposud se obvykle podává stejný režim jaký byl použit v neoadjuvanci. Alternativou je použití jiného režimu, stejně tak není jednoty v tom, zda po optimální operaci podat 3 nebo více cyklů další chemoterapie. V každém případě jsou tyto případy velmi vhodné k odběru materiálu a testování rezistence na cytostatika in vitro, i když, jak už bylo uvedeno, mají tyto práce především experimentální charakter⁽⁶⁴⁾.

Přináší neoadjuvantní chemoterapie opravdu benefit pro nemocné?

K posouzení, zda výše uvedený postup je skutečně přínosem pro pacientky, byla zahájena studie EORTC, protokol 55971 (1,65,66). Pacientky s ovariálním karcinomem stadia IIIc a IV jsou po potvrzení diagnózy na základě histologie odebrané pomocí fine needle nebo při DGL randomizovány:

- A) podstoupí primární operační cytoredukcii, primární chemoterapii 3 cykly platiny s Taxolem a posléze IDS s eventuálním pokračováním chemoterapie
- B) podstoupí „chemický debulking“ - tedy neoadjuvantní chemoterapii 3 cykly platiny s Taxolem, poté primární operaci a léčbu dokončí 3 cykly stejné chemoterapie.

Velký důraz je v této studii kladen na exaktnost a preciznost operačního výkonu, proto je povoleno zařazovat pouze nemocné, které operoval zkušený onkochirurg a postupoval podle exaktních onkogynekologických guidelines. Hodnoceno bude celkové přežití, doba do progresu, pooperační morbidita a kvalita života.

Recidivy ovariálního karcinomu

Přes skutečnost, že ovariální karcinom je nádor chemosenzitivní a že jeho léčba udělala v posledních desetiletích značné pokroky, stále platí, že až 80 % žen s pokročilým ovariálním karcinomem recidivuje a dokonce 50 % žen, u kterých byla primární léčbou navozena kompletní remise, relabuje v období 14 - 32 měsíců po provedení SLO a nakonec na chemorezistentní onemocnění umírá⁽²²⁾. Zřejmě se v těchto případech jedná o recidivu z perzistujících nádorových buněk, které byly rezistentní na předchozí léčbu. Ročně tak v České republice máme kolem 750 žen s recidivou či progresí ovariálního karcinomu.

Recidivy ovariálního karcinomu obvykle dělíme do 3 skupin, a to podle odpovědi na primární léčbu. Na kongresu ISGO v září 1999 došlo k upřesnění definice jednotlivých skupin, takže dnes je doporučováno následující dělení⁽²⁰⁾:

- pacientky refrakterní: při primární léčbě progresi nebo stabilní disease nebo recidiva do 4. měsíce od ukončení primární léčby
 - střední skupina (intermediate group): recidiva mezi 4.- 12. měsícem po ukončení primární léčby
 - pacientky senzitivní: recidiva po více než 12 měsících
- Jindy se užívá dělení na pacientky Pt resistantní (progrese nebo relaps do 6 měsíců) a na Pt sensitivní (relaps po více než 6 měsících)⁽²¹⁾. Všeobecně platí, že prognóza je tím příznivější, čím delší doba uplynula od ukončení léčby do objevení recidivy. Vedle toho se v prognóze recidivy uplatňuje i histologický typ, počet a objem ložisek recidivy⁽⁶⁷⁾.

Současné možnosti chemoterapie recidivujícího ovariálního karcinomu

V současnosti panuje skepse ohledně kurability recidiv ovariálního karcinomu. Všeobecně je přijímán názor, že další léčba je již jen paliativní a že pacientka dříve nebo později onemocní podlehne⁽⁶⁹⁾. Přesto však existují zásadní rozdíly v prognóze a způsobu léčby podle typu senzitivity k platině. U pacientek s Pt senzitivním onemocněním, tedy tam, kde DFI byl delší než 12 měsíců, se obvykle doporučuje návrat k původní chemoterapii. Jestliže se dnes již považuje za samozřejmé, že primární léčba byla vedena kombinací Taxol/platina, znamená to návrat k těmto cytostatikům buď v monoterapii nebo v téže dvojkombinaci^(11,22,68,72). Rozhodneme-li se pro monoterapii Taxolem, máme možnost podávat cytostatikum 1x za 3 týdny nebo v dose density režimu 1x za týden^(44,70,71). Druhá možnost se jeví jako výhodnější jednak pro vynikající toleranci léčby a také proto, že tak lze mnohdy navodit odpověď i u pacientek, které na standardní třítydenní podání již neodpovídají. Rozhodneme-li se pro platinu v monoterapii, můžeme zvolit platinový derivát nepoužitý v primární léčbě (DDP nebo CBDCA). Existuje jistá pravděpodobnost, že změnou dosáhneme lepšího výsledku. V podstatě však není jednotného názoru na to, zda je lepší u těchto Pt senzitivních žen léčit monoterapií nebo dvojkombinací^(11,68).

Zcela jiná situace je u žen ze střední nebo rezistentní skupiny. Jejich prognóza je špatná a šance na dosažení odpovědi není velká⁽⁴⁾. V podstatě dnes existuje řada cytostatik, která mohou být u těchto žen použita, žádné z nich však nedává velkou pravděpodobnost účinku. Platí to pro topotecan, gemcitabin, lipozomální doxorubicin, ifosfamid, orální etopozid^(4,11,15,68). I zde lze použít weekly Taxol^(68,69,70,71). V poslední době je velká pozornost věnována lipozomálnímu doxorubicinu a existuje i teorie o tom, že topotecan jako inhibitor topoizomerázy I by mohl být podán k prodloužení „Pt free“ intervalu, čímž by se zvětšila šance na efekt pozdějšího podání platiny^(22,26,69). Na

výsledky těchto studií je ale ještě třeba nějaký čas počkat. Nadále je studována i možnost salvage high-dose chemoterapie u pacientek s refrakterním či recidivujícím OC⁽³⁴⁾. V každém případě platí, že na chemoterapii recidiv musíme dnes pohlížet jako na léčbu paliativní, a proto musíme mít na zřeteli především kvalitu života nemocné. Mezi jednotlivými cytostatiky budeme tedy volit především s ohledem na jejich toxicitu respektive na toleranci chemoterapie 2. linie^(4,69).

Jaká je role chirurga v léčbě recidiv ovariálního karcinomu?

Úloha chirurgického řešení recidiv OC není stále přesně definována⁽²²⁾. Z praxe víme, že opakované pokusy o chirurgickou léčbu recidiv se často míjejí účinkem, protože i po velmi radikálním výkonu obvykle brzy dochází k další recidivě. Přesto lze však zřejmě souhlasit s tvrzením, že efekt sekundární cytoredukce je tím větší, čím delší doba uplynula od ukončení primární léčby do vzniku recidivy. Naopak pacientkám s časnými recidivami, tedy s platina - rezistentním typem onemocnění, další chirurgický debulking benefit nepřináší. Naprosto však nelze dát jednoznačnou odpověď na to, zda je pravda, že čím menší reziduum zůstává po sekundárním debulkingu, tím delší je přežití. Výsledky dosavadních studií na toto téma jsou totiž značně rozporuplné^(22,72).

Jiná je situace ohledně chirurgického řešení středně neprůchodnosti. Velmi často jsme u pokročilého či recidivujícího ovariálního karcinomu svědky ztížené nebo úplně zablokované pasáže tenkým nebo tlustým střevem. Chirurgický výkon spočívající v resekci a anastomóze nebo v založení stomie přináší pacientce úlevu a může na určitou dobu pomoci udržet přijatelnou kvalitu života^(20,61).

Závěr

Poslední desetiletí přinesla do léčby karcinomu ovaria mnoho nového. Byla definována úloha a postavení chirurgické léčby, byla zavedena nová cytostatika schopná dosáhnout ve vysokém procentu případů léčebnou odpověď. Byly vypracovány podrobné diagnosticko-terapeutické protokoly, které přesně definují léčebné postupy pro jednotlivé případy. Časná stadia dnes již dokážeme ve vysokém procentu případů trvale vyléčit, léčebné výsledky se zlepšily i u pokročilých onemocnění. Přesto však právě léčba pokročilého ovariálního karcinomu zůstává nadále plná problémů a nejasností. V současnosti lze tedy shrnout úkoly onkogynekologa zhruba do 3 bodů:

- maximálně se snažit o co nejčasnější záchyt ovariálních karcinomů
- maximálně využít dnešních poznatků o moderní léčbě OC
- sledovat probíhající studie, které snad postupně přinesou odpovědi alespoň na některé z výše nastolených otázek.

Literatura

1. Pecorelli S. et al.: Ovarian cancer: best timing and applications of debulking surgery. Educational Book of the 25th ESMO Congress, Annals of Oncology, Vol 11, 2000, Supplement 3, pp 141 - 143
2. Rosenthal A. et al.: Ovarian Cancer Screening. Seminars in Oncology, Vol 25, No 3 (June), 1998, pp 315 - 325
3. Fishman D.A.: The present and future of biomarkers for the early detection of epithelial ovarian carcinoma. CME Journal of Gynecologic Oncology, Vol 4, No 1, March 1999, 33-36
4. Rob L. et al.: Zhoubné nádory rodidel, Moderní gynekologie a porodnictví 9 / 2000 č. 4, str. 679 - 705
5. Trimbs J.B.: Staging of early ovarian cancer and the impact of lymph node sampling. Int J Gynecol Cancer 2000, 10, Supplement 1, 8-11
6. Boente M.P. et al.: The Role of Surgery in the Management of Ovarian Cancer: Primary and Interval Cytoreductive Surgery. Seminars in Oncology, Vol 25, No 3 (June), 1998, pp 326 - 334
7. Friedlander M.L.: Prognostic Factors in Ovarian Cancer. Seminars in Oncology, Vol 25, No 3 (June), 1998, pp 305-314
8. Pickel H.: Prognostic factors in ovarian cancer. CME Journal of Gynecologic Oncology, Vol 4, No 1, March 1999, 8-12
9. Margina J.F.: Surgery as a prognostic factor in epithelial ovarian cancer. CME Journal of Gynecologic Oncology, Vol 4, No 1, March 1999, 41-46
10. Calvert A.H. et al.: Carboplatin and Paclitaxel, Alone and in Combination: Dose Escalation, Measurement of Renal Function, and Role of the p53

- Tumor Supresor Gene. Seminars in Oncology, Vol 26, No 1, Suppl 2 (February), 1999, pp 90-94
11. McGuire W.P. et al.: Chemotherapy of Advanced Ovarian Cancer. Seminars in Oncology, Vol 25, No 3 (June), 1998, pp 340 - 348
12. Ozols R.F.: Paclitaxel (Taxol) / Carboplatin Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced Ovarian Cancer. Seminars in Oncology, Vol 27, No 3, Suppl 7 (June), 2000, pp 3 - 7
13. Vermorken J.B.: Optimal treatment for ovarian cancer: taxoids and beyond. Educational Book of the 25th ESMO Congress, Annals of Oncology, Vol 11, 2000, Supplement 3, pp 131 - 138
14. Thigpen J.T.: Chemotherapy for Advanced Ovarian Cancer: Overview of Randomized Trials. Seminars in Oncology, Vol 27, No 3, Suppl 7 (June), 2000, pp 11 - 16
15. Ozols R.F.: Chemotherapy for Ovarian Cancer. Seminars in Oncology, Vol 26, No 6, Suppl 18 (December), 1999, pp 34 - 40
16. Piccart M.J. et al.: A new standard of care for treatment of ovarian cancer. European Journal of Cancer 36 (2000) 10-12
17. Ozols R.F.: Optimum chemotherapy for ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 10, Supplement 1, 33-37
18. McGuire W.P. et al.: The Gynecologic Oncology Group experience in ovarian cancer. Annals of Oncology 10, (Suppl 1) S29-S34, 1999
19. du Bois A. et al.: First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer - a new standard of care. Annals of Oncology 10, (Suppl 1) S35-S41, 1999

20. Berek J.S. et al.: Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statement. *Annals of Oncology* 10, (Suppl 1) S87-S92, 1999
21. Kaye S.B.: Intravenous chemotherapy for ovarian cancer - the state of art? *Int J Gynecol Cancer* 10, Supplement 1, 19-25
22. Conte P.F. et al.: Ovarian cancer: optimal chemotherapy in relapsed disease. Educational Book of the 25th ESMO Congress, *Annals of Oncology*, Vol 11, 2000, Supplement 3, pp 145 - 148
23. Bertelsen K. et al.: How long should first-line chemotherapy continue? *Annals of Oncology* 10, (Suppl 1) S17-S20, 1999
24. Hill M. et al.: Taxane/Platinum/Anthracycline Combination Therapy in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Seminars in Oncology*, Vol 24, No 1, Suppl 2 (February), 1997, pp S2-34 - S2 - 37
25. Kristensen G.B. et al.: Patients With Carboplatin, Paclitaxel, and Epirubicin Combination as First-Line Chemotherapy in Ovarian Cancer. *Seminars in Oncology*, Vol 26, No 1, Suppl 2 (February) 1999, p 96
26. Trimble E.L.: Innovative Therapies for Advanced Ovarian Cancer. *Seminars in Oncology*, Vol 27, No 3, Suppl 7 (June), 2000, pp 24 - 30
27. Nardi M. et al.: Cisplatin and Escalating Doses of Paclitaxel and Epirubicin in Advanced Ovarian Cancer. *Proc ASCO* 1999, abstr. 1472
28. Vermorken J.B. et al.: The role of anthracyclines in epithelial ovarian cancer. *Annals of Oncology* 10, (Suppl 1) S43-S50, 1999
29. Tesařík Z.: Výsledky léčby pokročilého karcinomu ovaria u pacientek gynekologického oddělení Masarykova onkologického ústavu v Brně. *Zkušenosti s Taxolem z let 1994 - 1998*, *Praktická gynekologie* 6/98, s 5 - 18
30. Kuhn J.G.: Pharmacology and Pharmacokinetics of Paclitaxel. *The Annals of Pharmacotherapy*, 1994 May, Volume 28, S 15
31. Vermorken J.B.: The role of intraperitoneal chemotherapy in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 10, Supplement 1, 26-32
32. Markman M.: Intraperitoneal Therapy of Ovarian Cancer. *Seminars in Oncology*, Vol 25, No 3 (June), 1998, pp 356 - 360
33. Markman M. et al.: Is There a Role for Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Ovarian Cancer? *Oncology*, Vol 15, No 1 (Jan 2001), pp 93 - 105
34. Ozols R.F. et al.: Intraperitoneal treatment and dose-intense therapy in ovarian cancer. *Annals of Oncology* 10, (Suppl 1) S59-S64, 1999
35. McGuire W.P.: High-Dose Chemotherapeutic Approaches to Ovarian Cancer Management. *Seminars in Oncology*, Vol 27, No 3, Suppl 7 (June), 2000, pp 41-46
36. Benedetti-Panici P.: Intraperitoneal Paclitaxel in Ovarian Cancer Patients with Small or Microscopic Residual Disease. *Proc ASCO* 2000, abstr. 1525
37. Cure H. et al.: Randomized Phase II Study of Peripheral Blood Progenitor Cells Mobilization in Patients with Advanced Ovarian Cancer Treated with High-Dose Consolidation Chemotherapy: Comparison of Filgrastim Used Alone or in Combination with Cyclophosphamide. *Proc ASCO* 2000, abstr. 1560
38. Russell J.S. et al.: Multiple Cycles of High-Dose Chemotherapy for Ovarian Cancer. *Seminars in Oncology*, Vol 25, No 3 (June), 1998, pp 349-355
39. Sapunar F. et al.: Prognostic and predictive factors in high-dose chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *CME Journal of Gynecologic Oncology* Vol 4, No 2, September 1999, pp 272 - 276
40. Ledermann J.A.: High-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell transplantation in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 10, Supplement 1, 53-56
41. Kleiner P.: Protinádorová chemoterapie. *Galén* 1996, str. 141-142
42. Norton L.: Kinetic Concept in the Systemic Drug Therapy of Breast Cancer. *Seminars in Oncology*, Vol 26, No 1, Suppl 2 (February), 1999, pp 11-20
43. Markman M.: Weekly Paclitaxel in the Management of Ovarian Cancer. *Seminars in Oncology*, Vol 27, No 3, Suppl 7 (June), 2000, pp 37 - 40
44. Fennelly D.: Weekly Paclitaxel Therapy: Current Status and Future Directions in Advanced Ovarian Cancer. *Seminars in Oncology*, Vol 26, No 1, Suppl 2 (February) 1999, p 97
45. Choy H. et al.: Taxanes and Radiation Therapy in Solid Tumours. *Klasterski: Taxanes in the Treatment of Lung Cancer*, pp 181 - 194
46. Hajdúch M. et al.: Monoklonární protilátky v onkologii. *Mediforum* 2000
47. Epenetos A. A. et al.: Long term survival of patients with advanced ovarian cancer treated with intraperitoneal radioimmunotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 10, Supplement 1, 44-46
48. Nicholson S. et al.: A Randomised III Trial of Adjuvant Intraperitoneal Radioimmunotherapy in Ovarian Cancer. *Proc ASCO* 2000, abstr. 1514
49. Epenetos A.A. et al.: Safety of Radioimmunotherapy in International Ovarian Cancer Study. *Proc ASCO* 2000, abstr. 1533
50. Ozols F.R.: Management of Advanced Ovarian Cancer Consensus Summary. *Seminars in Oncology*, Vol 27, No 3, Suppl 7 (June), 2000, pp 47-49
51. Chi D.S.: Laparoscopy in Gynecologic Malignancies. *Oncology* June 1999, pp 773 - 796
52. Pignata S. et al.: Topotecan vs Nihil Following Response to Carboplatin + Paclitaxel in Advanced Ovarian Cancer. Early Data on Compliance and Toxicity of Topotecan from the Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer. *Proc ASCO* 2000, abstr. 1619
53. Alberts D.S. et al.: Altretamine Consolidation for Patients with Stage III Epithelial Ovarian Cancer in Clinical Complete Remission: a Southwest Oncology Group Trial. *Proc ASCO* 2000, abstr. 1520
54. Rohl J.T.: Experience with Tamoxifen Use in Ovarian Cancer in the Clinical Practice Setting. *Proc ASCO* 2000, abstr. 1623A
55. Hall G. et al.: Maintenance Treatment with Interferon for Advanced Ovarian Cancer. *Proc ASCO* 2000, abstr. 1529
56. Lanciano R. et al.: Update on the Role of Radiotherapy in Ovarian Cancer. *Seminars in Oncology*, Vol 25, No 3 (June), 1998, pp 361-371
57. Rustin G.J.S. et al.: Use of tumour markers in monitoring the course of ovarian cancer. *Annals of Oncology* 10, (Suppl 1) S21-S27, 1999
58. Napier M.P. et al.: CA 125 as prognostic factor. *CME Journal of Gynecologic Oncology*, Vol 4, No 1, March 1999, 24-29
59. Markman M.: High-risk and low risk patients based on prognostic factors: definition of high-risk and low-risk in terms of management. *CME Journal of Gynecologic Oncology* 259-261
60. Junor E.: The impact of specialist training for surgery in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 10, Supplement 1, 16-18
61. Talač R. et al.: Hodnocení lékové rezistence in vitro a její klinické implikace. *Klinická onkologie*, Zvláštní číslo 2/2000, s 2-9
62. Berek J.S. et al.: Surgery during chemotherapy and at relapse of ovarian cancer. *Annals of Oncology* 10, (Suppl 1) S3-S7, 1999
63. Ludková A. et al.: Střední hodnoty citlivosti na jednotlivá cytostatika u nádorů různého histogenetického původu. *Klinická onkologie* 13, 2000, zvláštní číslo 2, s. 33-36
64. Cwierka K. et al.: Chemoterapie ovariálního karcinomu s ohledem na stanovení in vitro chemosenzitivity – vybrané kasuistiky. *Klinická onkologie* 13, 2000, zvláštní číslo 2, s. 58-61
65. Vergote I.B. et al.: Neoadjuvant Chemotherapy Versus Primary Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer. *Seminars in Oncology*, Vol 27, No 3, Suppl 7 (June), 2000, pp 31 - 36
66. Pecorelli S. et al.: Surgical versus chemical upfront debulking in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 10, Supplement 1, 12-15
67. Eisenhauer E.A. et al.: Ovarian cancer: should we be managing patients with good and bad prognostic factors in the same manner? *Annals of Oncology* 10 (Suppl. 1), s 9 - s 15, 1999
68. Rose P.G.: Chemotherapy for Recurrent Ovarian Cancer: Recent Approaches and Future Directions. *Bristol-Myers Squibb Oncology Medical Services*, May 1999
69. Ozols R.F.: Comparison of Taxol (paclitaxel) Injection, Hycamtin (topotecan), and Doxil (liposomal doxorubicin) in Recurrent Ovarian Cancer. *Bristol-Myers Squibb Oncology Medical Services*, September 2000
70. Fennelly D. et al.: Phase I and Pharmacologic Study of Paclitaxel Administered Weekly in Patients With Relapsed Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 15, No 1 (January), 1997, pp 187-192
71. Abu-Rustum N.R. et al.: Salvage Weekly Paclitaxel in Recurrent Ovarian Cancer. *Seminars in Oncology*, Vol 24, No 5, Suppl 15 (October) 1997, pp S 15-62 - S 15-67
72. Rose P.G.: Surgery for Recurrent Ovarian Cancer. *Seminars in Oncology*, Vol 27, No 3, Suppl 7 (June), 2000, pp 17 - 23
73. Novotary 1996 ČR. ÚZIS ČR 1999