

ci nemoci. Kromě stadia nemoci existují další negativní prognostické faktory ovlivňující relaps nemoci:

- nepříznivý histologický typ nádoru,
- nízký stupeň diferenciaci,
- diseminovaný proces s přítomností ascitu při primární diagnostice,
- špatný celkový stav pacientky.

Za posledních 15 let, kdy byl do primární cytostatické léčby karcinomu ovaria zařazen paklitaxel a kdy v roce 2004 GCIIG (Gynecologic Cancer InterGroup) stanovila paklitaxel v dávce 175 mg/m² v kombinaci s karboplatinou v dávce 5–6 AUC standardním a komparativním režimem, byly prováděny studie ve snaze o prodloužení intervalu bez progresu (PFI, progression-free interval) a celkového přežití (OS, overall survival). Studie byly zaměřeny na záměnu paklitaxelu v základním dubletu, zavádění tripletů cytostatik, aplikace „dose-density“ režimů, změny způsobu aplikace a aplikace konsolidační nebo udržovací chemoterapie.

Žádná ze studií při hodnocení účinnosti s ohledem na nežádoucí účinky neprokázala ve srovnání s aplikací 6 cyklů kombinované chemoterapie platina–paklitaxel přínos pro pacientky. Studie SCOTROC s docetaxelem [6] a studie MITO-2 s liposomálním pegylovaným doxorubicinem (PLD) [7] prokázaly shodnou četnost odpovědí, stejné přežití bez progresu (progression-free survival, PFS) a OS. Studie SWOG 9701 [8], zařazující konsolidační monoterapii paklitaxelem, prokázala mírně vyšší PFS a stejný OS. Konsolidační chemoterapie, spočívající v krátkodobé limitované aplikaci cytostatik, ani udržovací chemoterapie, aplikovaná až do prokázání progresu nemoci, nevedly ke zlepšení léčebných výsledků. Přestože byly publikovány studie fáze II, které naznačovaly, že konsolidační či udržovací léčba mají určitý význam v oddálení nebo prevenci rekurencí nemoci, v současnosti neexistuje studie fáze III, která by prokázala prodloužení OS [9–11]. Bylo provedeno šest studií zařazujících do léčby tripletu s přidáním gemcitabinu, topotekanu, PLD a epirubicinu k základnímu dubletu. Žádná neprokázala zlepšení léčebných výsledků [12–17].

Studie GOG-172 [18] prokázala delší PFI při intraperitoneálním podání, avšak s výrazným snížením kvality života. Studie JGOG NOVEL [19] se zvýšením dávkové intenzity paklitaxelu v týdenním režimu prokázala zvýšení PFI, ale za cenu výrazného nárůstu hematologické toxicity.

Na čtvrté konsenzuální konferenci ovariálního karcinomu v roce 2011 připouští GCIIG do kontrolního ramene klinických studií s primární chemoterapií intraperitoneální chemoterapii (jako ve studii GOG-0172) [18, 20], paklitaxel podávaný v týdenním režimu (jako ve studii JGOG NOVEL)

a bevacizumab (jako ve studii GOG-0218) [21]. Poslední konsenzuální konference ovariálního karcinomu GCIIG a společné setkání expertů FDA (Food and Drug Administration), ASCO (American Society of Clinical Oncology) a AACR (American Association of Cancer Research) definovaly PFS jako validní ukazatel pro chemoterapii 2. linie u platina-senzitivních ovariálních karcinomů [22, 23]. Výhodou stanovení PFS jakožto primárního ukazatele je, že odráží zmenšení nádoru a stabilizaci nemoci v souvislosti s léčebným schématem a nezapočítává následující léčbu, což se projeví v ukazateli OS.

Relaps karcinomu ovaria

První skupinou pacientek s podezřením na recidivu onemocnění jsou pacientky, u nichž nejsou přítomny klinické ani radiologické známky relapsu nemoci, ale u nichž dochází k elevaci tumorózního markeru Ca 125. Tato situace se nazývá sérologický relaps a při opakovaných a vzrůstajících hodnotách předbývá radiologický či klinický relaps o několik měsíců. Důležitost časné diagnostiky relapsu je v současnosti nejasná, neboť nebyla prokázána výhoda časněho zahájení léčby u asymptomatických pacientek a u pacientek s průkazem relapsu nemoci zobrazovacími metodami. Studie MRC OV05/EORTC 55955 [24] randomizovala pacientky se sérologickým relapsem na skupinu, u níž byla léčba zahájena ihned (medián 0,8 měsíce), a na skupinu, u níž byla léčba zahájena až při vzniku symptomů (medián 5,6 měsíce). Nebyl shledán signifikantní rozdíl v OS (medián 36 měsíců s rozdílem 0,1 %). Vzhledem k tomu, že neexistují studie, které by prokázaly přínos časněho zahájení léčby, není u pacientek se sérologickým relapsem chemoterapie doporučována. Určitou roli může u této skupiny nemocných hrát hormonální léčba tamoxifenem podávaným v dávce dvakrát denně 20 mg s popisovanou objektivní odpovědí 0–38 %.

Při průkazu recidivy nemoci klinickým vyšetřením a zobrazovacími metodami by léčba měla být pečlivě zvažována a při jejím výběru by se měl brát v potaz charakter a místo recidivy. V první řadě je nutno stanovit, zda je recidiva chirurgicky řešitelná, kdy podmínkou indikace chirurgické léčby je předpoklad dosažení nulového rezidua nádoru, tedy situace, kdy dochází k vytvoření málo četných ohraničených metastatických ložisek v dutině břišní nebo v oblasti regionálních lymfatických uzlin. Tuto indikaci splňuje pouze 15–20 % pacientek, mnohem častější jsou recidivy manifestující se přítomností ascitu při diseminaci nádorového procesu na serózách parietálního a viscerálního peritonea, recidivy s vícečetnými metastázami v parenchymatálních orgánech, u nichž není chi-

urgická léčba s předpokladem odstranění veškerých nádorových ložisek možná. Při zvažování možnosti chirurgické léčby recidivy využíváme kromě klinického vyšetření expertní transvaginální a transabdominální sonografické vyšetření pánve a dutiny břišní prováděné erudovaným onkogynologickým sonografistou. Z dalších vyšetřovacích metod lze využít počítačovou tomografii (CT), magnetickou rezonanci, endoskopické vyšetřovací metody, pozitronovou emisní tomografii (PET), eventuálně kombinované PET-CT vyšetření a laboratorní vyšetření nádorových markerů. Této diagnostice musí být věnována velká pozornost, neboť chirurgická léčba recidivy s dosažením nulového rezidua poskytuje pacientce v tomto případě možnost podání chemoterapie 2. linie s kurativním záměrem. Ve většině případů chemoterapie 2. linie nabízí efektivní paliativní léčbu, jen výjimečně má však kurativní potenciál.

Chemoterapie

V případě nemožnosti chirurgické léčby je chemoterapie podávána jako paliativní léčba, jejímž cílem je navodit stav remise a co nejdelšího období bez přítomnosti nemoci (DFI, disease-free interval). Účinnost chemoterapie dalších linií závisí na mnoha faktorech, na:

- charakteru recidivy,
- velikosti nádorových ložisek,
- hladině tumorových markerů,
- celkovém stavu pacientky,
- přítomnosti nežádoucích účinků chemoterapie 1. linie.

Nejvýznamnějším faktorem, který je rozhodujícím pro výběr režimu cytostatické léčby a který nejvíce predikuje účinnost chemoterapie, je objektivní odpověď na léčbu 1. linie a časový interval mezi ukončením chemoterapie 1. linie a objevením se recidivy či progresu nemoci. DFI, PFI nebo interval od ukončení léčby platinovým derivátem (PFI, platinum-free interval) je zásadní pro výběr cytostatické léčby, pro účinnost chemoterapie a pro prognózu nemoci. Podle délky DFI nebo PFI je stanovena senzitivita nádoru k platinovému derivátu jako k nejdůležitějšímu cytostatiku léčby ovariálního karcinomu 1. linie.

Za platina-rezistentní je považována nemoc s progresí do 6 měsíců po ukončení léčby a stejně je kvalifikována taktéž primárně refrakterní nemoc – situace, kdy k progresi nádorového onemocnění dojde během cytostatické léčby 1. linie, nebo situace, kdy nádor není léčbou ovlivněn. Při progresi nemoci později než za 6 měsíců je onemocnění považováno za platina-senzitivní a do léčby je možné zařadit platinový derivát. Při intervalu s progresí mezi 6.–12. měsícem po ukončení chemoterapie 1. linie je někdy onemocnění označováno jako parciálně chemosenzitivní.

Léčebný záměr podávání chemoterapie při relapsu nemoci je, s výjimkou zařazení chirurgické intervence s kompletním odstraněním metastatických ložisek, paliativní. Jeho cílem je prodloužení DFI a OS s oddálením symptomů nemoci a zvýšením kvality života.

Platina-refrakterní karcinom

Pacientky s platina-refrakterním nádorem nereagují na léčbu založenou na platině – během této léčby dojde k progresi nemoci nebo nádor není léčbou ovlivněn. Prodloužení OS je za současného stavu vřdění prakticky nemožné. V léčbě je možno zvažovat cytostatikum, které není s platinovými deriváty zkříženě rezistentní. Při indikaci této záchranné léčby však musíme vycházet z celkového zdravotního stavu pacientky a nežádoucích účinků zvažovaných cytostatik, aby tato léčba s limitovanou účinností nebyla pro pacientku zbytečnou zátěží a snižováním kvality života. Také načasování záchranné léčby musí u této prognosticky nepříznivé skupiny patientek sledovat hlavní léčebný cíl, kterým je zmiřování příznaků nemoci nebo jejich oddálení v případě, že nejsou ještě přítomny. Rozhodování je často obtížné, neboť časné zahájení záchranné chemoterapie může bezpříznakového pacienta vystavit nežádoucím účinkům léčby a snížit kvalitu života. Logicky se tedy u bezpříznakových pacientů nabízí, při sledování hlavního cíle, kterým je v tomto případě kvalita života, možnost vyčkávání, která však musí vzejít z dialogu lékaře s plně informovanou pacientkou a její rodinou. V případě rozhodnutí o aplikaci chemoterapie je doporučována monoterapie neplatinovým derivátem.

Platina-rezistentní karcinom

Další prognosticky nepříznivou skupinou jsou pacientky, u nichž byla v průběhu 1. linie chemoterapie zaznamenána úplná odpověď (CR, complete response) nebo částečná odpověď (PR, partial response), ale do 6 měsíců od ukončení léčby došlo k recidivě nemoci. U těchto patientek je doporučována chemoterapie 2. linie založená na monoterapii neplatinovým derivátem. Celková míra odpovědi (overall response rate, ORR) se pohybuje ve většině studií mezi 6–25 %.

V úvahu přichází léčba topotekanem, gemcitabinem, PLD, paklitaxelem, docetaxelem nebo perorálním etoposidem (tab. 1). Při zhoršeném celkovém stavu patientek v důsledku progresu nemoci při anorexii, přítomnosti ascitu a fluidothoraxu dochází vzhledem k hypoalbuminemii a snižování renálních a hepatálních funkcí k nárůstu toxicity chemoterapie a k možnosti vzniku závažných, život ohrožujících nežádoucích účinků.

Topotekan je nejčastěji podáván ve 30minutové infuzi cyklicky v třítydenním intervalu v dávce 1,5 mg/m² 1.–5. den nebo v týdenním režimu 4 mg/m² 1., 8. a 15. den ve 28denním intervalu. Nejzávažnějším a často limitujícím nežádoucím účinkem topotekanu je hematologická toxicita, kdy se neutropenie III.–IV. stupně objevuje až v 80 % případů. Lepší profil hematologické toxicity má týdenní režim nebo snížená dávka 1,25 mg v cyklickém režimu nebo snížená týdenní dávka v cyklickém režimu s aplikací 2 mg/m² 1.–3. den [32]. Bokkel Huinink a kol. randomizovali 235 patientek do skupiny léčené topotekanem a do skupiny léčené paklitaxelem a prokázali, že první skupina má lepší výsledky projevující se vyšší ORR a delší PFI [33].

Gemcitabin je nejčastěji aplikován ve 30minutové infuzi v dávce 750–1000 mg/m² 1., 8. a 15. den v intervalu 3–4 týdnů. Gemcitabin je cytostatikum, které je často používáno v kombinovaných režimech. U platina-rezistentních nádorů představuje poměrně účinnou a dobře tolerovatelnou alternativu kombinace s PLD podávaným v den 1 v dávce 30 mg/m² a gemcitabinem v dávce 650 mg/m² 1. a 8. den. Výhodou tohoto cytostatika je jeho příznivý profil nežádoucích účinků bez neurotoxicity, s reverzibilní a dobře předvídatelnou myelosupresí a málo častou alopecii.

Pegylovaný lipozomální doxorubicin je nejčastěji aplikován ve čtyřtydenním intervalu v dávce 50 mg/m². Randomizovaná studie fáze III, publikovaná Gabriellou Ferrandinou, porovnávající účinnost PLD a gemcitabinu u patientek s relapsem do 12 měsíců prokázala u PLD 16% míru odpovědi a medián přežití 56 týdnů oproti 29% míře odpovědi a 51týdennímu mediánu přežití při podávání gemcitabinu [27]. Jeho výhodou je nízká hematotoxicita a neurotoxicita i fakt, že nezpůsobuje alopecii. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je tzv. hand-foot syndrom se vznikem kožních projevů na ploskách a dlaních. PLD má oproti konvenčnímu doxorubicinu delší dobu cirkulace v krevním řečišti a při nižších hladinách v krvi umožní zvýšení koncentrace v nádoru 4–11krát [34, 35]. Alopecie, nauzea, zvracení a hematologická toxicita jsou méně časté a kardiotoxicita se objevuje výjimečně [36, 37].

Paklitaxel je možno aplikovat jak v třítydenním režimu v dávce 135–175 mg/m² podané v tříhodinové infuzi, tak v týdenním režimu v dávce 60–80 mg/m² v jednohodinové infuzi; týdenní režim má při stejné účinnosti asi o 20 % méně nežádoucích

Tab. 1 ÚČINNOST CYTOSTATIK V MONOTERAPII

účinná látka	dávka	časování	platina-senzitivní karcinom			platina-rezistentní karcinom		
			ORR (%)	SD (%)	PFS (měsíce)	ORR (%)	SD (%)	PFS (měsíce)
topotekan	1,5 mg/m ² /denně	1.–5. den co 21 dní	29	38	6	6,5	43	3,5
	4 mg/m ²	týdně	24	42	3,6	14	55	4
gemcitabin	100 mg/m ²	1., 8., (15. den), následováno 1 volným týdnem	29	43	18	6	55	3,6
PLD	50 mg/m ²	co 4 týdny	28	38	7	12	28	2,3
paklitaxel	80 mg/m ²	týdně				21	46	
docetaxel	75–100mg/m ²	co 3 týdny				23	28	7
etoposid	50 mg/m ²	denně po 21 dní co 4 týdny	34		6+	27		6

ORR – overall response rate, PFS – progression free survival, PLD – pegylovaný lipozomální doxorubicin, SD – stable disease

Tab. 2 PROBÍHAJÍCÍ STUDIE S BEVACIZUMABEM U KARCINOMU OVARIA

název	zařazení	fáze	režim	stav
OCTAVIA	primární léčba	fáze II	karboplatina + paklitaxel týdně + bevacizumab	uzavřena ESMO 2011
ROSIA	primární léčba	fáze IV	platina + taxan + bevacizumab	probíhá
GOG-0252	primární léčba	fáze III	bevacizumab + i.v. nebo i.p. platina + paklitaxel týdně	probíhá
AURELIA	resistentní k platině	fáze III	standardní chemoterapie ± bevacizumab	uzavřena
OCEANS	citlivý na platinu	fáze III	karboplatina/ gemcitabin ± bevacizumab	data prezentována
GOG-0213	citlivý na platinu	fáze III	paklitaxel/ karboplatina ± bevacizumab	probíhá

účinků. Nevýhodou je možnost recidivy nebo progresse senzomotorické neuropatie.

Stejnou účinnost, ale jiné spektrum nežádoucích účinků má druhý z taxanů – docetaxel, který je nejčastěji aplikován v dávce 75–100 mg/m² v třítydenním intervalu. Oproti paklitaxelu je léčba docetaxelem spojena s menší neurotoxicitou, ale s vyšší hematotoxicitou, může způsobovat retenci tekutin a změny na nehtových ploténkách.

Alternativou je perorální podávání 25–50 mg/m² etoposidu 1.–14. den v třítydenním intervalu. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je hematologická a gastrointestinální toxicita.

Účinnou možností je u diseminovaného procesu s tvorbou ascitu a neobjemným nádorovým reziduem intraperitoneální aplikace platinového derivátu, jejíž výhodou je několikrát vyšší koncentrace účinné látky v dutině břišní.

Platina-senzitivní karcinom

Prognosticky příznivější skupinu pacientek s rekurencí ovariálního karcinomu představují nemocné s platina-senzitivním nádorem, u nichž došlo k relapsu nemoci později než za 6 měsíců od ukončení léčby. U této skupiny pacientek hraje větší úlohu načasování chemoterapie, neboť pozdní zahájení chemoterapie může snížit pravděpodobnost účinnosti cytostatik i pravděpodobnost, že pacientka zamýšlenou léčbu zvládne. Odpověď na chemoterapii závisí nejen na celkovém stavu pacientky, ale také na objemu nádoru, jeho rozložení a charakteru metastatického šíření.

Nejpříznivější skupinou pacientek (ve smyslu prodloužení ORR, ne vyléčení) je skupina s platina-senzitivním nádorem

s relapsem po 12 měsících, kde je pravděpodobnost dočasného ovlivnění nádoru vysoká. Tyto pacientky mají největší prospěch z časného zahájení cytostatické léčby, jejíž účinnost je v přímé úměře k DFI a PFI s největší účinností při recidivě za déle než dva roky [8, 38]. U pacientek s recidivou za 12 měsíců lze očekávat ORR 27 % a po 24 měsících zvýšení na 72 %. Při zvažování režimu je nutno vycházet z konkrétní situace hodnotící celkový stav pacientky s vyhodnocením nežádoucích účinků chemoterapie 1. linie a nežádoucích účinků zamýšlené chemoterapie. Podmínkou efektivní chemoterapie je celkový stav hodnocený na škále ECOG jako 0 nebo 1, předpokládaná délka života delší než 6 měsíců a interkurentní nemoci umožňující dodržet kurativní dávku cytostatik. U pacientek, u nichž přetrvávají nežádoucí účinky proběhlé chemoterapie, je možné indikovat monochemoterapii platinovým derivátem s cílem snížit nežádoucí účinky kombinované chemoterapie. Také výběr platinového derivátu se odvíjí od vyhodnocení konkrétní situace a charakteru toxicity proběhlé léčby. Publikované studie prokazují, že kombinovaná cytostatická léčba zvyšuje oproti monochemoterapii celkový počet objektivních léčebných odpovědí a snižuje pravděpodobnost progresse nemoci během prvních dvou let.

Existují tři velké randomizované studie dokazující vyšší léčebnou účinnost kombinované léčby oproti monochemoterapii karboplatinou. Parmar a kol. ve studii ICON4/AGO-OVAR-2.2 randomizovali pacientky do skupiny léčené kombinací platiny a paklitaxelu a do skupiny, v níž nemocné dostávaly pouze léčbu platinovým derivátem. Studie prokázala zlepšení PFS o 3 měsíce (12 vs. 9 měsíců, HR 0,76; 95%

CI: 0,66–0,89; p = 0,0004), OS o 5 měsíců (29 vs. 24 měsíců, HR 0,82; 95% CI: 0,69–0,97; p = 0,02) a o 7 % delší dvoutýdenní interval přežití u pacientek s platina-senzitivními nádory, jež byly léčeny kombinací platina–paklitaxel [39]. Pfisterer a kol. porovnávali ve studii AGO/NCIC/EORTC kombinovaný režim karboplatina–gemcitabin s monochemoterapií karboplatinou. Ve studii s mediánem follow-up 17 měsíců byl ORR o 17 % vyšší (47% vs. 30 %), medián PFS delší o 3,2 měsíce (8,6 vs. 5,8 měsíce, HR 0,72; 95% CI: 0,58–0,90; p = 0,0031) [40]. Studie SWOG S0200 publikovaná Albertem a kol. v roce 2008 porovnávala léčbu kombinací karboplatina–PLD s monochemoterapií karboplatinou. U kombinované léčby bylo prokázáno o 35 % vyšší ORR (67 % vs. 32 %), o 4 měsíce delší PFS (12 vs. 8 měsíců) a o 8 měsíců delší OS (26 vs. 18 měsíců) [41]. Z tohoto důvodu je proto vhodnější v situacích, kdy léčba není limitována z důvodu své toxicity či celkového stavu pacienta, použít kombinovaný léčebný režim.

Existuje několik velkých randomizovaných studií fáze III, jež se týkají chemoterapie 2. linie u relabujícího karcinomu ovaria a porovnávají účinnost a spektrum nežádoucích účinků, které mohou být často limitujícím faktorem. Většina těchto studií směřuje ke změně dosavadních léčebných paradigmat. Alternativou k základní kombinaci karboplatina AUC 5–6 + paklitaxel 175 mg/m² podávané v třítydenních intervalech do celkového počtu 6–8 jsou třítydenní režimy s cisplatinou v dávce 75 mg/m² v kombinaci s paklitaxelem 175 mg/m², docetaxelem 50–100 mg/m² nebo s cyklofosfamidem 500–800 mg/m² a čtyřtydenní režim s cisplatinou v dávce 75 mg/m² nebo s karboplatinou 4 AUC v kombinaci gemcitabinem 500–800 mg/m² aplikovaným 1., 8. a 15. den. Potenciální kontraindikací opětovného užití taxanů u relabujícího karcinomu ovaria jsou nežádoucí účinky chemoterapie, zvláště neurotoxicita a alopecie. Proto je snaha o zařazení jiné, stejně účinné nebo účinnější kombinace, ovšem již bez závažnějších vedlejších účinků. V úvahu zde přichází kombinace platinového derivátu s PLD. Účinnost monochemoterapie PLD byla prokázána ve studiích fáze III srovnávajících PLD s paklitaxelem, v nichž nebyl prokázán signifikantní rozdíl v účinnosti mezi PLD a paklitaxelem bez ohledu na senzitivitu k platině či na rezistenci, s výrazně nižší neurotoxicitou a alopecii u PLD [42]. Studie publikované Gordonem a kol., které srovnávaly PLD s topotekanem, prokázaly u PLD o 3 týdny vyšší OS (63 vs. 60 týdnů), zvláště u pacientů s platina-senzitivními nádory, u nichž bylo prodloužení OS ještě vyšší (108 vs. 70 týdnů). PLD měl navíc příznivější profil nežádoucích účinků a vhodnější aplikační schéma jak

u platina-senzitivních, tak u platina-rezistentních nádorů [43, 44]. Ferrero a kol. ve své studii prokázali, že kombinace PLD (30 mg/m²) a karboplatiny 5 AUC má vysoké ORR (63 %), CRR (38%) a medián PFS (9,4 měsíce), který je srovnatelný s kombinací karboplatina–paklitaxel ve studii ICON4 2.2 (medián OS 32 měsíců vs. 29 měsíců, medián PFS 9,4 měsíce vs. 12 měsíců) [45].

Eric Pujade-Lauraine publikovala v roce 2010 multicentrickou, randomizovanou studii CALYPSO (Caelyx in Platinum Sensitive Ovarian patients) zahrnující 976 pacientek, jež je doposud největší klinickou studií relabujícího ovariálního karcinomu [46]. Během mediánu 22 měsíců byl PFS u ramene s PLD statisticky vyšší oproti rameni s paklitaxelem (11,3 vs. 9,4 měsíce, HR 0,821; 95% CI: 0,72–0,94; p = 0,005). Tato studie prokázala, že PLD v kombinaci s karboplatinou je u platina-senzitivních nádorů vysoce účinnou látkou prokazující signifikantní zlepšení PFS oproti režimu s paklitaxelem (HR 0,82; p = 0,005). Neméně důležitá je výrazně nižší toxicita, zvláště neurotoxicita, která může být limitující. Celková závažná nehematologická toxicita (36,8 % vs. 28,4 %; p = 0,01) vedoucí k přerušení léčby (15 % vs. 6 %; p = 0,001) se častěji objevila v rameni s paklitaxelem, stejně jako alopecie vyššího stupně (83,6 % vs. 7 %) a alergické reakce. Hand-foot syndrom (12,0 % vs. 2,2 %), nauzea (35,2 % vs. 24,2 %) a mukozitida 2.–3. stupně závažnosti (13,9 % vs. 7 %) byly častější v rameni s PLD.

Studie Monka a kol. publikovaná v roce 2010 se liší od předchozích studií tím, že v léčebném schématu používá novou chemickou látku a používá režim bez platinového derivátu. Celkem 672 pacientů bylo randomizováno do skupiny léčené kombinací trabectedin–PLD a do skupiny léčené pouze PLD. Medián PFS byl 7,3 měsíce u skupiny trabectedin–PLD oproti 5,8 měsíce u skupiny léčené PLD. U pacientek s platina-senzitivními nádory byl medián PFS 9,2 měsíce vs. 7,5 měsíce. ORR dosahoval 27,6 % pro skupinu trabectedin–PLD vs. 18,8 % pro skupinu PLD. U skupiny senzitivní vůči platině byl ORR 35,3 % vs. 22,6 %, ORR, PFS a OS u skupiny platina-rezistentní se statisticky nelišily [38]. Podobně jako v předchozích studiích, i zde se prokazuje nadřazenost kombinovaného režimu s ještě většími rozdíly v ORR a PFS pacientek s platina-senzitivními nádory. Žádný přínos nebyl zaznamenán u pacientek s platina-rezistentními nádory.

Hormonální léčba

Hormonální léčba je založena na snížení účinku estrogenů, respektive na snížení jejich předpokládaného proliferativního

nádorového účinku, a to buďto vytěsněním endogenních estrogenů z vazby na receptory, nebo inhibicí syntézy endogenních estrogenů.

Z hormonálních přípravků je možné v paliativní léčbě relabujícího karcinomu ovaria po vyčerpání možností léčby cytostatiky použít antiestrogen tamoxifen, inhibitory aromatáz letrozol a anastrozol a analoga gonadoliberinů. Tamoxifen patří do skupiny selektivních modulátorů estrogenových receptorů (SERM, selective estrogen response modifiers), léčebná odpověď při dávce dvakrát denně 20 mg je udávána v rozmezí 0–38 % s mediánem trvání odpovědi 4,4 měsíce. Biologické účinky tamoxifenu jsou komplexní, nejvýznamnější je blokáda estrogenních receptorů, indukce syntézy antiproliferačních cytokinů (TGF beta) a inhibice stimulačních faktorů (IGF-1). Inhibitory aromatáz 3. generace letrozol a anastrozol blokují tvorbu estrogenů na úrovni aromatázy, enzymu potřebného k přeměně androstendionu na estrogenu. Léčebná odpověď dosahuje 15 %. V doporučených postupech není v České republice indikace inhibitorů aromatáz u karcinomu ovaria, na rozdíl od karcinomu prsu, uvedena. Analoga gonadoliberinů se používají vzácně, jejich účinnost je udávána v rozmezí 9–12 %.

Gestageny, dříve užívané v léčbě recidiv karcinomu ovaria, mají v dnešní době význam více v prevenci kachexie, doporučován je megestrol acetát v dávce 400–800 mg denně.

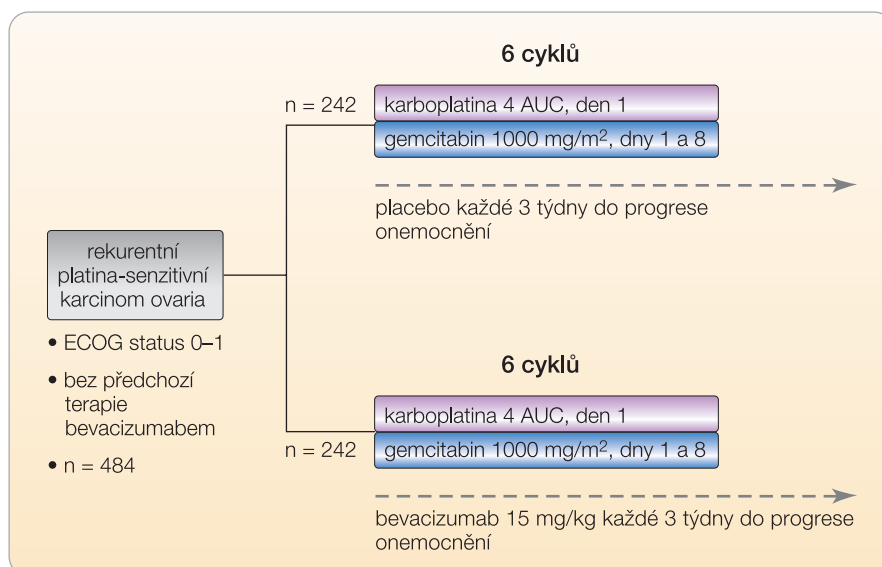
Biologická léčba

Cílená molekulární léčba využívá poznatku, že nádor od velikosti 1 mm potřebuje ke svému růstu svou vlastní cévní síť a že zablokování neoangiogeneze jakožto hlavní podmínky nádorového růstu vede k zastavení růstu nádoru či k jeho regresi.

Antiangienní účinek je způsoben regresi a snížením permeability stávající vaskulární sítě a inhibicí novotvorby cév. Angiogeneze je komplexní složitě regulovaný proces s množstvím proangienních a antiangienních faktorů vedoucí ve svém výsledku k novotvorbě cévní sítě nádoru. Ta je oproti normálním cévám vnitřnější, s narušenými perivaskulárními obaly a zvýšenou permeabilitou.

Nejvýznamnější úlohu v procesu neoangiogeneze má signální osa VEGF (vascular endothelial growth factor) a jeho tyrozinkinázové receptory (VEGFR). Zvýšená exprese VEGF v důsledku aktivity onkogenů a inaktivace tumor supresorových genů, ale i v důsledku hypoxie, acidózy či mechanického poškození, vede k mobilizaci endotelových buněk kostní dřeně a k proliferaci endotelových buněk cév. Vysoké hladiny VEGF jsou spojeny s progresí nemoci a špatnou prognózou. V biologické cílené léčbě byla prokázána účinnost bevacizumabu, monoklonální protilátky, která vazbou na VEGF zabraňuje navázání VEGF na VEGFR v endotelu cév a tím blokuje angiogenezi a zastavuje nádorový růst.

Účinnost byla prokázána ve třech studiích. Studie GOG-0218 a ICON 7 se týkaly pacientek, u nichž byla biologická terapie použita v primární léčbě, ve studii OCEANS byla biologická léčba použita u pacientek s relabujícím karcinomem ovaria [48]. Studie GOG-0218 prokázala u 1873 žen s pokročilým karcinomem ovarii po primární chirurgické léčbě, že přidání bevacizumabu v dávce 15 mg/kg k chemoterapii paklitaxel–karboplatina zvýší PFS o 3,8 měsíce (z 10,3 na 14,1 měsíce), což znamená zvýšení pravděpodobnosti delšího přežívání bez zhoršení nemoci o 38 % a snížení rizika progresu nemoci a smrti o 28 %. Při dalším pokračování



Obr. 1 Schéma studie OCEANS; volně podle [48] – Aghajanian, et al., 2011.

Tab. 3 PROBÍHAJÍCÍ STUDIE FÁZE III S ANTIANGIOGENNÍMI LÁTKAMI V LÉČBĚ KARCINOMU OVARIA

lék	studie	n	schéma	stav
AMG 386	TRINOVA-1 (NCT01204749)	900	AMG 386 + paklitaxel vs. paklitaxel + placebo u rekurentního nádoru vaječnicků částečně citlivého nebo necitlivého k platině	probíhá (dokončení 2018)
AMG 386	TRINOVA-2 (NCT01281254)	380	AMG 386 + pegylovaný lipozomální doxorubicin (PDL) vs. PLD + placebo u rekurentního nádoru vaječnicků částečně citlivého nebo necitlivého k platině	probíhá (dokončení 2018)
BIBF 1120	AGO-OVAR 12 NCT01015118	1,300	primární léčba BIBF 1120 + karboplatina/paklitaxel vs. placebo + karboplatina/paklitaxel u pokročilého nádoru vaječnicků	probíhá
pazopanib	AGO-OVAR 16 NCT00866697	900	pazopanib vs. placebo u žen s nádorem vaječnicků, který neprogredoval po primární chemoterapii	ukončen náběr (vyhodnocení 2012)
cediranib	ICON-6	2600	placebem kontrolovaná studie s cediranibem podávaným souběžně s platinou a následně v udržovací léčbě u karcinomu vaječnicků citlivého k platině	probíhá

samotné aplikace po dobu 12 měsíců dojde ke zvýšení pravděpodobnosti delšího přežívání bez zhoršení nemoci o 56 % a ke snížení rizika progresse nemoci a smrti o 36 %. Studie ICON 7 prokázala u 1528 žen s pokročilým karcinomem ovarií po primární chirurgické léčbě, že přidání bevacizumabu v dávce 7,5 mg/kg k chemoterapii paklitaxel-karboplatina a poté pokračování aplikace samotného bevacizumabu do celkové délky 12 měsíců zvýší PFS o 2,3 měsíce (z 16 na 18,3 měsíce), což znamená zvýšení pravděpodobnosti delšího přežívání bez zhoršení nemoci o 27 % a snížení rizika progresse nemoci a smrti o 21 %. OCEANS je multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie fáze III, do níž bylo zařazeno 484 žen s platina-senzitivním prvním relapsem karcinomu ovaria (**obr. 1**).

Tato studie srovnávala dvě ramena pacientek, přičemž v prvním rameni byly pacientky s chemoterapií karboplatina-gemcitabin a aplikací bevacizumabu 15 mg/kg s pokračováním aplikace samotné biologické léčby až do progresse nemoci. Ve druhém srovnávacím rameni bylo namísto bevacizumabu podáváno placebo. Primárním cílem studie bylo stanovení PFS, sekundárním cílem bylo stanovení OS, ORR a bezpečnosti látky. U skupiny pacientek s cílenou léčbou došlo k prodloužení PFS o 4 měsíce (8,4 vs. 12,4 měsíce, HR 0,484),

medián OS se prodloužil o 5,6 měsíce (29,9 vs. 35,5 měsíce, HR 0,751).

Bevacizumab je nejslibnější látkou uplatňující se v léčbě rekurentního karcinomu ovaria. V současnosti je registrován k léčbě pokročilého karcinomu, není však ještě hrazen ze zdravotního pojištění (podle §16 lze pro nemocné požádat revizního lékaře o úhradu). Bevacizumab v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k úvodní léčbě pokročilého (stadia III B, III C a IV dle FIGO) epitelového nádoru vaječnicků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice. Podává se spolu s karboplatinou a paklitaxelem, a to až po 6 léčebných cyklů, a následně se pokračuje v samostatné léčbě bevacizumabem do progresse nemoci nebo maximálně po dobu 15 měsíců nebo do nepříjemné toxicity, dle toho, co nastane nejdříve. Doporučená dávka bevacizumabu je 15 mg/kilogram tělesné hmotnosti podaná jedenkrát za 3 týdny ve formě intravenózní infuze [49].

Kromě dobře definovaných nežádoucích účinků, jako jsou hypertenze, zhoršené hojení ran, krvácení a tromboembolismus, jsou pacientky s relabujícím karcinomem ovaria ohroženy perforací střeva, která se ve studiích pohybuje mezi 0–13 %. Rizikovou skupinou pacientek jsou pacientky s anamnézou střevní obstrukce, pacientky s metastázami na střevech a pacientky s více liniemi chemoterapie. V současnosti

probíhají další studie, např. studie GOG-0252 s intraperitoneální chemoterapií s cyklickou intravenózní aplikací bevacizumabu (**tab. 2**).

Z dalších antiangiogenních látek je zkoumán solubilní fúzní protein aflibercept (VEGF-Trap) v klinických studiích fáze I–II jak v monoterapii, tak v kombinované léčbě, který funguje jako dominantně negativní kompetitivní inhibitor VEGF receptorů. Další látkou, která je v současnosti zkoumána v multicentrické randomizované studii fáze III ICON 6, je inhibitor VEGFR2, AZD2171, dále humanizovaná monoklonální protilátka proti VEGFR2, IMC-1121B. Povzbudivé výsledky s ORR dosahující 33 % vycházejí ze studií fáze II s multikinázovým inhibitorem sorafenibem, který je doposud registrován k léčbě renálního karcinomu, v kombinaci s gemcitabinem u pacientek s recidivujícím a refrakterním karcinomem. Další studie fáze I s jiným multikinázovým inhibitorem vatanalibem probíhají v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem. Na podkladě slibných preklinických výsledků s duálními inhibitory EGFR a VEGFR je připravována randomizovaná studie fáze II (**tab. 3**).

Jiným multifaktoriálním mechanismem antiangiogeneze je metronomická chemoterapie s kontinuálním podáváním nízkých dávek cytostatik ve vyšší frekvenci (většinou denně) na rozdíl od konvenční chemoterapie, kdy se podávají maximálně tolerovatelné dávky cytostatik v různých kombinacích a sekvencích. Antiangiogenní účinek byl prokázán u cyklofosfamidu, doxorubicinu, irinotekanu a dalších méně často užívaných cytostatik. Doporučená dávka cyklofosfamidu je 25 mg denně. V současnosti je tento způsob léčby prověřován v klinických studiích fáze II [50].

Závěr

Pacientky s karcinomem ovaria mají velice závažnou prognózu a je žádoucí, aby byly (pokud možno od počátku) léčeny v komplexních onkologických centrech, která disponují jak erudovanými onkochirurgy, kteří jsou schopni provést radikální operaci bez ponechání nádorového rezidua, tak erudovanými klinickými onkology, kteří jsou schopni posoudit vhodnost jednotlivých cytostatik s ohledem na konkrétního jedince s vyhodnocením spektra nežádoucích účinků léčby a celkového stavu pacienta. Je zapotřebí si uvědomit, že záměr léčby relabujícího karcinomu ovaria je až na výjimky paliativní a stejný důraz je nutno klást nejen na léčebný efekt, ale i na kvalitu života. U pacientek s rychle progredujícím nádorem, špatným celkovým stavem a malnutricí je lépe zastavit aktivní léčbu ve prospěch léčby symptomatické a podpůrné a ponechat pacienta zemřít na nemoc samotnou a ne na komplikace způsobené léčbou.

Literatura

- [1] Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, et al. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 390–396.
- [2] McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, 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.
- [3] Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194–3200.
- [4] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *Ca Cancer J Clin* 2006; 56: 106–130.
- [5] Armstrong DK. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease. *Oncologist* 2007; 7: 20–28.
- [6] Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1682–1691.
- [7] Pignata S, Scambia G, Savarese A, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin for advanced ovarian cancer: preliminary activity results of the MITO-2 phase III trial. *Oncology* 2009; 76: 49–54.
- [8] Markman M, Liu PY, Moon J, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m²) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 195–198.
- [9] Ozols RF. Maintenance therapy in advanced ovarian cancer: Progression free survival and clinical benefit. *J Clin Oncol* 2003; 13: 2451–2453.
- [10] Markman M, Liu PY, Wilezynski S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: A southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology group trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2460–2465.
- [11] Conte PF, Favalli G, Gadducci A, et al. Final results of After-6 protocol 1: A phase III trial of observation versus 6 courses of paclitaxel in advanced ovarian cancer patients in complete response after platinum-paclitaxel chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: abstract 5505.
- [12] du Bois A, Weber B, Rochon J, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovaria Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1127–1135.
- [13] Kristensen GB, Vergote I, Start G, et al. First-line treatment of ovarian cancer FIGO stages IIIb-IV with paclitaxel/epirubicin/carboplatin versus paclitaxel/carboplatin. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 172–177.
- [14] Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1036–1045.
- [15] Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, et al. Advanced Ovarian Cancer: Phase III Randomized Study of Sequential Cisplatin-Topotecan and Carboplatin-Paclitaxel vs Carboplatin-Paclitaxel. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1547–1556.
- [16] Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1419–1425.
- [17] du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4162–4169.
- [18] Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.
- [19] Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1331–1338.
- [20] Armstrong DK, Bundy BN, Baergen R, et al. Randomized phase III study of intravenous (IV) paclitaxel and cisplatin versus IV paclitaxel, intraperitoneal (IP) cisplatin, and IP paclitaxel in patients with optimal stage III epithelial ovarian cancer: Gynecologic Oncology Group trial (GOG 172). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: Abstract 803.
- [21] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2010; 28: 18S (LBA1).
- [22] Bast RC, Thiqpen JT, Arbuck SG, et al. Clinical trial endpoints in ovarian cancer: report of an FDA/ASCO/AACR Public Workshop. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 173–176.
- [23] du Bois A, Quinn M, Thiqpen T, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: Final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCC 2004). *Ann Oncol* 2005; 16: viii7–viii12.
- [24] Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1155–1163.
- [25] Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3312–3322.
- [26] Morris R, Alvarez RD, Andrews S, et al. Topotecan weekly bolus chemotherapy for relapsed platinum-sensitive ovarian and peritoneal cancers. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 346–352.
- [27] Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 890–896.
- [28] Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2811–2818.
- [29] Gynecologic Oncology Group, Markman M, Blessing J, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 436–440.
- [30] Verschraegen CF, Sittisomwong T, Kudelka AP, et al. Docetaxel for patients with paclitaxel-resistant Müllerian carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2733–2739.
- [31] 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.
- [32] Herzog TJ, Powell MA, Rader JS, et al. Phase II evaluation of a 3-day infusion of topotecan in patients with recurrent ovarian or primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 637–641.
- [33] ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2183–2193.
- [34] Martin FJ, Gabizon A, et al. Human pharmacokinetics of stealth liposomes containing doxorubicin. *J Cell Biochem* 1992; 50: Supplement: Keystone Symposia on Molecular & Cellular Biology, Issue S16E.
- [35] Gabizon A, Catane R, Uziely B, et al. Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethyleneglycol coated liposomes. *Cancer Res* 1994; 54: 987–992.
- [36] Uziely B, Jeffers S, Isacson R, et al. Liposomal doxorubicin: antitumor activity and unique toxicities during two complementary phase I studies. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1777–1785.
- [37] Berry G, Billingham M, Alderman E, et al. The use of cardiac biopsy to demonstrate reduced cardiotoxicity in AIDS Kaposi's sarcoma patients treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Ann Oncol* 1998; 9: 711–716.
- [38] Gore ME, Levy V, Rustin G, et al. Paclitaxel (Taxol) in relapsed and refractory ovarian cancer: the UK and Eire experience. *Br J Cancer* 1995; 72: 1016–1019.
- [39] Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. 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: 2099–2106.
- [40] Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: An intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4699–4707.
- [41] Alberts DS, Liu PY, Wilczynski SP, et al. Randomized trial of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus carboplatin versus carboplatin in platinum-sensitive (PS) patients with recurrent epithelial ovarian or peritoneal carcinoma after failure of initial platinum-based chemotherapy (Southwest Oncology Group Protocol S0200). *Gynecol Oncol* 2008; 108: 90–94.
- [42] O'Byrne KJ, Bliss P, Graham JD, et al. A phase III study of Doxil/Caelyx versus paclitaxel in platinum-treated, taxane-naïve relapsed ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 203a.

- [43] Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3312–3322.
- [44] Gordon AN, Tonda M, Sun S, Doxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 7–8.
- [45] Ferrero JM, Weber B, Geay JF, et al. Second-line chemotherapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin is highly effective in patients with advanced ovarian cancer in late relapse: A GINECO phase II trial. *Ann Oncol* 2007; 18: 263–268.
- [46] Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated Liposomal Doxorubicin and Carboplatin Compared With Paclitaxel and Carboplatin for Patients With Platinum-Sensitive Ovarian Cancer in Late Relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3323–3329.
- [47] Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3107–3114.
- [48] Aghajanian C, Finkler NJ, Rutherford T, et al. OCEANS: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC). *J Clin Oncol* 2011; 29: Abstract LBA 5007.
- [49] Souhrn údajů o přípravku Avastin 25mg, dostupné na: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/15748/SPC/Avastin>, citováno 26. 2. 2012.
- [50] Scharovsky OG, Mainetti LE, Rozados VR. Metronomic chemotherapy changing the paradigm that more is better. *Curr Oncol* 2009; 16: 7–15.