

Leczenie systemowe pierwszej linii chorych na raka jajnika: krytyczny przegląd dostępnych metod i nadzieje związane z przyszłymi kierunkami leczenia

Otto Metzger-Filho, Camilo Moulin, Veronique D'Hondt

Current Opinion in Oncology 2010, 22: 513–520.

Dr Metzger-Filho,
Institut Jules Bordet
i Université Libre de Bruxelles,
Bruksela, Belgia.

Dr Moulin,
Institut Jules Bordet
i Université Libre de Bruxelles,
Bruksela, Belgia.

Dr D'Hondt,
Institut Jules Bordet, Bruksela,
Belgia.

Adres do korespondencji:
Veronique D'Hondt, MD, PhD,
Assistant Professor,
Medical Oncology,
Institut Jules Bordet,
121 Boulevard de Waterloo,
B-1000 Brussels, Belgium;
e-mail:
veronique.dhondt@bordet.be

CEL PRACY

Rak nabłonkowy jajnika (epithelial ovarian cancer, EOC) jest częstym nowotworem złośliwym narządu rodnego, a rokowanie większości chorych pozostaje niekorzystne mimo postępów w leczeniu. W niniejszym artykule przeprowadzono krytyczną analizę dostępnych dowodów klinicznych dotyczących wyboru chemioterapii pierwszej linii u chorych na EOC i omówiono obiecujące strategie terapeutyczne.

OSTATNIE ODKRYCIA

W ciągu ostatnich 25 lat ustalono strategię postępowania pierwszej linii i wskazania do zastosowania leczenia systemowego u chorych na EOC we wczesnym stopniu zaawansowania. Optymalizacja schematu złożonego z karboplatyny i paklitakselu oraz wykorzystanie chemioterapii dootrzewnowej przyczyniły się też do znaczącego postępu w leczeniu chorych na zaawansowanego EOC. W najbliższej przyszłości może też znaleźć zastosowanie leczenie o ukierunkowanym działaniu, którego większa swoistość pozwoli na dalszą poprawę uzyskiwanych wyników. Nadal brakuje potwierdzonego algorytmu zmian biomolekularnych, który umożliwiłby lepsze określenie rokowania i przewidywanie odpowiedzi na stosowane leki.

PODSUMOWANIE

Standardowa chemioterapia pierwszej linii stosowana u chorych na EOC opiera się na schemacie złożonym z karboplatyny i paklitakselu. Eskalacja dawek leków lub podawanie ich dootrzewnowo być może zwiększają skuteczność chemioterapii. Można się spodziewać znaczącej poprawy uzyskiwanych wyników dzięki aplikacji leków antyangiogennych i innych o ukierunkowanym działaniu, a także indywidualizacji doboru chorych do danej metody leczenia.

SŁOWA KLUCZOWE

rak nabłonkowy jajnika, leczenie pierwszej linii, chemioterapia dootrzewnowa, leczenie o ukierunkowanym działaniu

WPROWADZENIE

Rak nabłonkowy jajnika (EOC) jest drugim wśród najczęstszych nowotworów złośliwych narządu rodnego. Stanowi też najczęstszą przyczynę zgonów kobiet z powodu nowotworów narządu rodnego.¹ Z uwagi na brak wczesnych objawów i skutecznych metod oceny przesiewowej, u większości chorych EOC jest rozpoznawany w stadium znacznego zaawansowania. Uważa się, że na EOC składają się różne podtypy nowotworów o odmiennej budowie histologicznej. Wśród nich 75% stanowi rak brodawkowaty surowiczy, po 10% rak śluzowy i rak endometrialny, pozostałe zaś to raki jasnokomórkowe, guzy Brennera (przejściowokomórkowe) i raki niezróżnicowane.² Nie opracowano wiarygodnej charakterystyki biomolekularnej nowotworu, a zatem i dokładniejszej klasyfikacji EOC warunkującej rokowanie i wybór metody leczenia. Przyjęte obecnie leczenie chorych na raka jajnika polega na chirurgicznej ocenie stopnia zaawansowania nowotworu i wykonaniu operacji maksymalnie zmniejszającej jego masę, jeśli to tylko możliwe, po czym zastosowaniu chemioterapii pierwszej linii, o ile istnieją wskazania. W niniejszym artykule krytycznie przeanalizowano standardowe schematy chemioterapii pierwszej linii, nowe metody leczenia oraz celowość wdrażania metod ukierunkowanych molekularnie.

NABŁONKOWY RAK JAJNIKA WE WCZESNYM STOPNIU ZAAWANSOWANIA I CHEMIOTERAPIA PIERWSZEJ LINII

Dokładna częstość występowania raka jajnika we wczesnym stopniu zaawansowania, określanym jako I i II stopień w klasyfikacji FIGO, różni się w zależności od danej populacji. Na ogół jednak w tym stopniu zaawansowania rozpoznawana jest około jedna trzecia raków jajnika.³ Optymalne leczenie tej grupy chorych po operacji nadal budzi kontrowersje. Wczesne badania dotyczące chemioterapii adiuwantowej były niedoskonałe z uwagi na brak standardowej grupy kontrolnej, w której przeprowadzono odpowiednio skuteczną operację.⁴ Najważniejsze dane kliniczne dotyczące chemioterapii adiuwantowej u chorych na EOC we wczesnym stopniu zaawansowania pochodzą z badań Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm (ACTION) oraz International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) 1, zaprojektowanych specjalnie w celu określenia skuteczności tej metody.^{5,6}

ACTION to badanie randomizowane III fazy bez ślepej próby, porównujące adiuwantową chemioterapię opartą na pochodnych platyny z obserwacją w grupie pierwotnie operowanych 448 chorych na EOC obciążonych dużym ryzykiem. Do udziału w badaniu włączano tylko te chore, u których ocena chirurgiczna wykazała EOC w stopniu zaawansowania IA2 lub 3, IC oraz IIA według FIGO lub raka jasnokomórkowego jajnika we wczesnym stadium zaawansowania. U większości uczestniczek (93%) nowotwór był w stopniu zaawansowania IA, IB lub IC.

W każdym z biorących udział w badaniu ośrodków stosowano 4-6 kursów chemioterapii opartej na pochodnych platyny, a mediana czasu obserwacji wyniosła 5,5 roku. Nie stwierdzono znamienych różnic w przeżyciu całkowitym (overall survival, OS) (iloraz zagrożeń 0,69, 95% przedział ufności [PU] 0,44-1,08). Drugorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie bez objawów nowotworu (disease-free survival, DFS), które uległo znamiennej poprawie dzięki zastosowaniu chemioterapii (iloraz zagrożeń 0,63, 95% PU 0,43-0,92, $p=0,02$). Głównym ograniczeniem tego badania był fakt, że chirurgiczna ocena stopnia zaawansowania nowotworu była optymalna zaledwie u jednej trzeciej uczestniczek ($n=151$) i w podgrupie tej dodanie chemioterapii nie poprawiło wyników w zakresie DFS ani OS. Obserwacje te podkreślają znaczenie chirurgicznej oceny stopnia zaawansowania nowotworu i optymalnego zmniejszenia jego masy, nawet w przypadku wczesnego zaawansowania.

W badaniu ICON1 jedynym kryterium włączenia były wątpliwości lekarza prowadzącego co do celowości wdrożenia chemioterapii. Zalecano optymalną ocenę chirurgiczną stopnia zaawansowania nowotworu, przy czym nie było to obowiązkowe. Do badania włączono ogółem 477 chorych na EOC, które przydzielono losowo do grupy otrzymującej 6 kursów chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub do grupy obserwowanej. Populacja chorych uczestniczących w badaniu ICON1 była podobna do obserwowanej w badaniu ACTION, ponieważ u 94% z nich rak był w stopniu zaawansowania IA, IB lub IC. Wstępna analiza wyników badania ICON1 wykazała poprawę DFS (iloraz zagrożeń 0,65, 95% PU 0,46-0,91) i OS (iloraz zagrożeń 0,67, 95% PU 0,50-0,90) w ramieniu adiuwantowej chemioterapii. Mediana czasu obserwacji wyniosła 51 miesięcy. Uaktualniona analiza wyników badania po okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 9,2 roku, ujawniła utrzymywanie się korzystnego wpływu chemioterapii adiuwantowej na DFS (iloraz zagrożeń 0,70, 95% PU 0,52-0,95, $p=0,023$), natomiast brak znamiennej statystycznie poprawy OS (iloraz zagrożeń 0,74, 95% PU 0,53-1,02, $p=0,066$).⁷

Dla potrzeb zaplanowanej wcześniej skojarzonej analizy obu tych badań, przeprowadzonych z udziałem 925 chorych (477 z badania ICON1 i 448 z badania ACTION), połączono chore przydzielone losowo do grupy chemioterapii opartej na pochodnej platyny i chore z grupy obserwowanej. W okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 5 lat, po zastosowaniu chemioterapii adiuwantowej stwierdzono poprawę OS o 8% (82 vs 74%, iloraz zagrożeń 0,67, 95% PU 0,50-0,90, $p=0,008$) i poprawę przeżycia bez progresji nowotworu o 11% (76 vs 65%, iloraz zagrożeń 0,64, 95% PU 0,50-0,72, $p=0,001$).⁸ Korzystny wpływ chemioterapii utrzymywał się również w analizie podgrup, nawet wśród chorych na raka w stopniu zaawansowania IA. Wyniki można tłumaczyć dużym odsetkiem uczestniczek obu badań, u których zanizono stopień zaawansowania nowotworu.

Podczas badania III fazy GOG 157 oceniano czas trwania chemioterapii. Wśród chorych na EOC we wczesnym stopniu zaawansowania porównywano wyniki zastosowania trzech kursów adiuwantowej chemioterapii karboplatyną i paklitaksellem z podaniem sześciu kursów takiej samej chemioterapii.⁹ W badaniu uczestniczyły wyłącznie chore na raka w I lub II stopniu zaawansowania. Chore na EOC w stopniu IA lub IB kwalifikowano do oceny jedynie wówczas, gdy nowotwór był w 3 stopniu złośliwości lub w przypadku raka jasnokomórkowego. W grupach, którym przydzielono losowo 3 lub 6 kursów chemioterapii, chirurgiczna ocena stopnia zaawansowania nowotworu była niepełna lub niewłaściwa odpowiednio u 32 i 27% chorych. Do badania włączono 457 chorych, a mediana czasu obserwacji wyniosła 6,8 roku. W porównaniu z grupą otrzymującą 3 kursy chemioterapii w grupie 6 kursów nie stwierdzono poprawy wyników OS (iloraz zagrożeń 1,02, 95% PU 0,66-1,57) ani DFS (iloraz zagrożeń 0,76, 95% PU 0,51-1,13, $p=0,18$).

Opisane powyżej badania mimo dostarczenia wielu informacji nie pozwoliły na określenie najlepszej strategii leczenia chorych na EOC we wczesnym stopniu zaawansowania. Zdaniem autorów tego artykułu adiuwantową chemioterapię systemową powinno się stosować u chorych na raka w stopniu zaawansowania IC lub II. Decyzje o jej wykorzystaniu u chorych na raka w stopniu IA lub IB należy podejmować indywidualnie, po uwzględnieniu takich czynników, jak stopień złośliwości nowotworu, budowa histologiczna oraz ważne schorzenia współistniejące.

ZAAWANSOWANY RAK JAJNIKA I CHEMIOTERAPIA PIERWSZEJ LINII: POSTĘPY W LATACH 1980-2005

Rak jajnika wykazuje znaczne zaawansowanie w chwili rozpoznania u dwóch trzecich chorych. Mimo postępów w leczeniu rokowanie w tej grupie nadal jest złe, a przeżycie 5-letnie waha się od 40% u chorych na raka w III stopniu zaawansowania do 18% u chorych na raka w IV stopniu zaawansowania.¹⁰

Standardowym leczeniem pierwszej linii pozostaje chemioterapia kojarząca pochodną platyny (zwykle karboplatynę) z paklitaksellem, podawana w 6 kursach.¹¹ Karboplatynę należy podawać w dawce określonej polem pod krzywą (area under curve, AUC) wynoszącym 6-7, paklitaksel zaś w dawce 175 mg/m². Chemioterapia jest stosowana w rytmie co 3 tygodnie. Niezadowalające wyniki takiego postępowania i duża częstość nawrotów nowotworu po leczeniu skłoniły do przeprowadzenia intensywnych badań mających na celu poprawienie skuteczności leczenia pierwszej linii. Obecnie jest to jedyny okres w przebiegu choroby, w którym istnieje szansa na wyleczenie. W badaniach III fazy nie uzyskano poprawy wyników mimo zwiększenia liczby kursów chemioterapii, dodania do schematu standardowego trzeciego leku, który nie powoduje występowania oporności krzyżowej, eskalacji dawek leków, zastosowania radioterapii, immunoterapii i działań wspomagających.¹²⁻²⁰

W dwóch prawidłowych metodologicznie randomizowanych badaniach stwierdzono wyższość schematów zawierających pochodną platyny i taksoid nad programami złożonymi z pochodnej platyny i cyklofosfamidu. Celem pierwszego z tych badań, GOG111, było porównanie wyników leczenia 6 kursami cisplatyny (75 mg/m²) i paklitakselu (135 mg/m² przez 24 h) z wynikami uzyskanymi po zastosowaniu standardowego schematu pierwszej linii złożonego z cisplatyny (75 mg/m²) i cyklofosfamidu (750 mg/m²). Uczestniczyło w nim 410 chorych na EOC w III lub IV stopniu zaawansowania, które przebyły operację suboptymalnie redukującą masę nowotworu. Podanie schematu zawierającego paklitaksel przyniosło znamienne wydłużenie mediany czasu przeżycia bez progresji nowotworu (progression-free survival, PFS) (18 vs 13 miesięcy, iloraz zagrożeń 0,7, 95% PU 0,5-0,8, $p < 0,001$) i OS (38 vs 24 miesiące, iloraz zagrożeń 0,6, 95% PU 0,5-0,8, $p < 0,001$).²¹

Wyniki drugiego badania, OV-10, potwierdziły dane uzyskane w GOG111. Uczestniczyło w nim 680 chorych na EOC w stopniu zaawansowania IIB-IV (po przebytej operacji optymalnie lub suboptymalnie zmniejszającej masę nowotworu), które przydzielono losowo do leczenia 9 kursami cisplatyny (75 mg/m²) wraz z większą dawką paklitakselu (175 mg/m² przez 3 h) lub do leczenia cisplatyną (75 mg/m²) w połączeniu z cyklofosfamidem (750 mg/m²). W przeciwieństwie do badania GOG111 paklitaksel był dostępny na rynku i 48% chorych z ramienia cyklofosfamidu po rozpoznaniu pierwszej progresji nowotworu przeniesiono do grupy leczonej schematem zawierającym paklitaksel. Po podaniu schematu zawierającego paklitaksel uzyskano znaczące wydłużenie mediany czasu PFS (15,5 vs 11,5 miesiąca, iloraz zagrożeń 0,74, 95% PU 0,63-0,88, $p=0,0005$) i OS (36 vs 26 miesięcy, iloraz zagrożeń 0,73, 95% PU 0,60-0,89, $p=0,0016$), mimo częstego krzyżowania grup.²²

Do badania ICON3 włączono 2074 chore na EOC we wszystkich stopniach zaawansowania (u 20% był to stopień I lub II). Porównywano wyniki stosowania karboplatyny i paklitakselu z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej leczonej jednym z dwóch schematów niezawierających paklitakselu (wybranych przed randomizacją zgodnie z preferencjami klinicznymi). Jeden z nich stanowiła monoterapia karboplatyną (u 70%), drugi połączenie cyklofosfamidu z doksorubicyną i cisplatyną (u 30%). Jedna trzecia chorych z grupy kontrolnej otrzymała leczenie drugiej linii paklitaksellem, często przed ujawnieniem klinicznej progresji nowotworu. W okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 51 miesięcy, mediana czasu PFS w grupie karboplatyny z paklitaksellem i w grupach kontrolnych była zbliżona (17 vs 16 miesięcy, iloraz zagrożeń 0,93, 95% PU 0,84-1,03, $p=0,16$), podobnie jak mediana czasu OS (36 vs 35 miesięcy, iloraz zagrożeń 0,98, 95% PU 0,87-1,1, $p=0,74$). Trudno jednak interpretować te wyniki z uwagi na niejasne kryteria włączenia do badania, w tym ustalenie wskazań do chemioterapii na podstawie uznania lekarza prowadzącego, bez przedstawienia danych dotyczących

TABELA 1

Randomizowane badania oceniające rolę chemioterapii dootrzewnowej u chorych na zaawansowanego raka nabłonkowego jajnika

Badanie	Liczba chorych	Schematy leczenia			Leczenie IP (%)	Leczenie IV (%)	
		Lek	Dawka (mg/m ²)	Droga podania/ dzień kursu			
GOG172 ²⁹	210	Paklitaksel	135	IV/1	q21 x 6	16	6
		Cisplatylna	75	IV/2	q21 x 6		
205	205	Paklitaksel	135	IV/1	q21 x 6	11	1
		Cisplatylna	100	IP/2	q21 x 6		
GOG114 ³²	227	Paklitaksel	60	IP/8	q21 x 6	19	9
		Paklitaksel	135	IV/1	q21 x 6		
		Cisplatylna	75	IV/2	q21 x 6	76	64
SWOG/GOG 104 ³¹	279	Karboplatyna	AUC 9	IV/1	q28 x 2	8	2
		Paklitaksel	135	IV/1	q21 x 6		
		Cisplatylna	100	IP/2	q21 x 6	28	13
		Cyclofosfamid	600	IV/1	q21 x 6		
		Cisplatylna	100	IV/1	q21 x 6	56	69
		Cyclofosfamid	600	IV/1	q21 x 6		
Gadducci i wsp. ³⁰	54	Cyclofosfamid	600	IV/1	q21 x 6	18	2
		Cisplatylna	100	IV/1	q21 x 6		
Yen i wsp. ³⁴	55	Cisplatylna	50	IP/1	q28 x 6	3	0,4
		Epirubicyna	60	IV/IV	q28 x 6		
		Cyclofosfamid	600	IV	q28 x 6	24	19
		Cisplatylna	100	IP/1	q21 x 6		
		Cyclofosfamid	500	IV/1	q21 x 6	6	9
		Epirubicyna lub doksorubicyna	50	IV/1	q21 x 6		
		Cisplatylna	50	IV/1	q21 x 6	37	26
		Cyclofosfamid	600	IV	q28 x 6		
		Cisplatylna	50	IV/1	q28 x 6	25	15
		Epirubicyna	60	IV/1	q28 x 6		
		Cyclofosfamid	600	IV/1	q28 x 6	3	0,4
		Cisplatylna	50	IP/1	q28 x 6		
		Cyclofosfamid	500	IV/1	q21 x 6	24	19
		Epirubicyna lub doksorubicyna	50	IV/1	q21 x 6		
		Cisplatylna	50	IV/1	q21 x 6	18	33
		Cyclofosfamid	500	IV/1	q21 x 6		
		Epirubicyna lub doksorubicyna	50	IV/1	q21 x 6	13	19
		Cyclofosfamid	500	IV/1	q21 x 6		
		Epirubicyna lub doksorubicyna	50	IV/1	q21 x 6	13	16
		Cyclofosfamid	500	IV/1	q21 x 6		

TABELA 1 (c.d.)

Schematy leczenia		Droga podania/ podania/ dzień		Dawka (mg/m ²)		Liczba chorych		Leczenie		Działania niepożądane (3 lub 4 stopnia)	
Badanie	Lek	Kurs	Kurs	Podanie wszystkich kursów (%)	Nowotwór przetrwał (%)	mPFS (miesiące)	mOS (miesiące)	Leczenie IP (%)	Leczenie IV (%)		
Polyzos i wsp. ³³	Karboplatyna	350	IV/1	NZ	54	19	25	5	18	Leukopenia	5
	Cyklofosfamid	600	IV/1		59	18	26	3	10	Małopłytkowość	3
44	Karboplatyna	350	IP/1	76	<2cm	Bez	Bez	p=NZ	42	Granulocytopenia	42
	Cyklofosfamid	600	IV/1		62	znamiennej różnicy	znamiennej różnicy				
Kirmani i wsp. ²⁸	Cisplatylna	200	IP/1	60	45	14	p=0,45	19	22	Leukopenia	19
	Etopozyd	350	IP/1		62	45	14	p=0,45	0	5	Małopłytkowość
32	Cysplatylna	100	IV/1	≤1 cm	p=0,46			6	11	Zdarzenie w przewodzie pokarmowym	6
	Cyklofosfamid	600	IV/1		≤1 cm	p=0,46			6	5	Zrosty

IP – do jamy otrzewnej, IV – dożylnie, mOS – mediana czasu przeżycia całkowitego, mPFS – mediana czasu przeżycia bez progresji nowotworu, NZ – nie zgłoszono.

optymalnego zmniejszenia masy nowotworu oraz wyników oceny histopatologicznej.²³

W dwóch przeprowadzonych niedawno badaniach prospektywnych wykazano zbliżoną skuteczność schematu łączącego karboplatynę z paklitakselem w porównaniu do schematu zawierającego cisplatinę i paklitaksel. Stwierdzono w nich również lepszą tolerancję schematu z karboplatyną.^{24,25}

U chorych na raka piersi podawanie paklitakselu raz w tygodniu okazało się skuteczniejsze niż stosowanie go w rytmie co 3 tygodnie. Na tej podstawie podjęto próbę oceny przydatności leczenia chorych na EOC schematem zawierającym paklitaksel podawany raz w tygodniu. Podczas przeprowadzonego w Japonii badania III fazy 631 chorych na EOC w stopniu zaawansowania II-IV przydzielono losowo do grupy leczony karboplatyną w dawce AUC 6 w połączeniu z paklitakselem w dawce 180 mg/m² podawanej w dniu 1 lub do grupy otrzymującej karboplatynę w tej samej dawce w połączeniu z paklitakselem w dawce 80 mg/m² podawanym w dniach 1, 8 i 15. Stosowano 6 kursów chemioterapii. Główny punkt końcowy został osiągnięty przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 29 miesięcy, a była nim poprawa mediany czasu PFS w grupie otrzymującej schemat łączący karboplatynę z paklitakselem podawanym raz w tygodniu (27,9 vs 17,1 miesiąca, p=0,0014). Zastosowanie tego schematu skutkowało również poprawą OS (3-letnie OS 72,1 vs 65,1%, iloraz zagrożeń 0,75, 95% PU 0,57-0,98, p=0,03). Schemat badany wywoływał jednak więcej działań niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego.²⁶ Program uwzględniający podawanie paklitakselu raz w tygodniu powinien być zatem metodą służącą poprawie rokowania u chorych tolerujących takie leczenie. Trwa badanie MITO-7, którego celem jest potwierdzenie wyników uzyskanych w badaniu japońskim.

CHEMIOTERAPIA DOOTRZEWNOWA: NOWY STANDARD?

Przydatność chemioterapii dootrzewnowej uzasadniają wyniki badań przedklinicznych wskazujące na możliwość uzyskiwania większego stężenia podanych w ten sposób leków w jamie otrzewnej w porównaniu do obserwowanego po podaniu drogą dożylną. Większe stężenia leków ułatwiają ich przenikanie do tkanki nowotworu, co powinno zwiększyć skuteczność działania cytotoksycznego.²⁷

W latach 1999-2006 opublikowano wyniki siedmiu randomizowanych badań porównujących chemioterapię dootrzewnową z chemioterapią dożylną w pierwszej linii leczenia. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 1.²⁸⁻³⁴ We wszystkich badaniach leki podano do jamy otrzewnej wyłącznie chorym, u których optymalnie zredukowano masę nowotworu podczas operacji. Definicja optymalnego zmniejszenia masy nowotworu zmieniła się jednak z czasem i obecnie jest bardziej rygorystyczna. Oznacza bowiem bardziej rozległe wycięcie pierwotnego ogniska wraz z marginesem tkanek otaczających, a maksymalna średnica przetrwałych ognisk nowotworu powinna być mniejsza niż 1 cm.

Trzy badania dotyczące chemioterapii dootrzewnowej były oparte na niewielkich grupach chorych, trudno zatem jednoznacznie interpretować ich wyniki.^{28,33,34} W pozostałych badaniach wyniki obserwowane w ramionach z chemioterapią dootrzewnową okazały się lepsze, choć w jednym z nich nie osiągnięto znamienności statystycznej.³⁰ Wiele z przytoczonych doświadczeń budzi jednak kontrowersje, ponieważ wykorzystane w grupach kontrolnych metody standardowego leczenia nie były optymalne. W ostatnim z randomizowanych badań, GOG172, 429 chorych na EOC w III stopniu zaawansowania, które przebyły operację optymalnego zmniejszenia masy nowotworu, przydzielono losowo do grupy otrzymującej dożylnie paklitaksel z cisplatyną lub do grupy, w której dożylnie stosowanie paklitakselu skojarzono z dootrzewnowym podaniem cisplatyny i paklitakselu. W ramieniu chemioterapii dootrzewnowej stwierdzono znamienne wydłużenie mediany czasu PFS (23,8 vs 18,3 miesiąca, iloraz zagrożeń 0,80, 95% PU 0,64-1,00, $p=0,05$) i czasu OS (65,6 vs 49,7 miesiąca, iloraz zagrożeń 0,75, 95% PU 0,58-0,97, $p=0,03$).²⁹ Mediana czasu obserwacji wyniosła 48 miesięcy. Warto zauważyć, że wydłużenie mediany czasu OS o 15,9 miesiąca w ramieniu chemioterapii dootrzewnowej było bardziej spektakularne niż korzyść w tym zakresie wynikająca z dodania paklitakselu do leczenia pierwszej linii.

Mimo uzyskania korzystnych wyników w badaniach klinicznych chemioterapia dootrzewnowa nie została powszechnie zaakceptowana w środowisku onkologów. Jej stosowanie wymaga silnego wsparcia i umotywowania chorej, powoduje też więcej działań niepożądanych. Na przykład podczas badania GOG172 tylko 42% chorych zdołało ukończyć 6 kursów chemioterapii dootrzewnowej, głównie z powodu powikłań związanych z utrzymywaniem cewnika wprowadzonego do jamy otrzewnej (takich jak wyciekanie płynu obok cewnika, ból, zakażenie). Poważny problem sprawiały też systemowe działania niepożądane. Niemniej jednak mimo trudności w przeprowadzeniu pełnego leczenia bardzo korzystny wpływ chemioterapii dootrzewnowej na OS, obserwowany podczas badania GOG172, odzwierciedla jej możliwości w skojarzeniu z leczeniem systemowym.

Trwa kilka kolejnych badań oceniających podawanie chemioterapii do jamy otrzewnej. Niewykluczone, że w niedalekiej przyszłości ta metoda leczenia będzie lepiej tolerowana przez chore i stanie się dogodniejsza dla lekarzy. Zanim to nastąpi, o jej zastosowaniu decyduje wybór zespołu leczącego, dokonany po rozważeniu oczekiwanych korzyści i ryzyka powikłań.

W ośrodku autorów rozpoczęto niedawno badanie oceniające wykonalność metody opartej na dootrzewnowym podawaniu leków. Głównym celem jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności skojarzenia chirurgii cytoredukcyjnej z chemioterapią dootrzewnową prowadzoną w warunkach hipertermii (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) u chorych na EOC w III i IV stopniu zaawansowania (rozśiew nowotworu ograniczony do opłucnej). Takie postępowanie skojarzone wykorzystywano dotąd u chorych

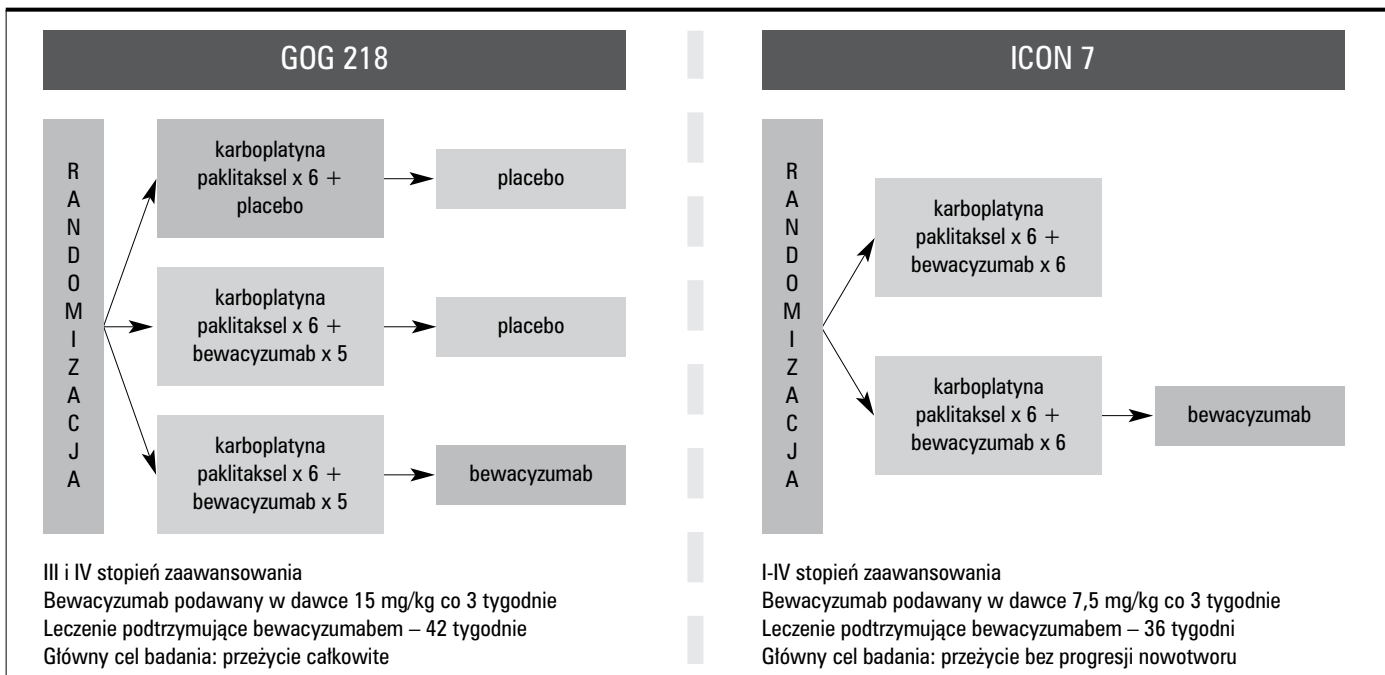
TABELA 2

Badania II fazy oceniające przydatność bewacyzumabu u chorych na nawrotowego raka nabłonkowego jajnika

Badanie	Liczba chorych	Lek	Dawka (mg/kg)	Droga podania/dzień kursu	Kurs	Wrażliwość na pochodne platyny (%)			
						RR	mPFS (miesiące)	MOS (miesiące)	GIP (%)
Burger i wsp. ⁴²	62	Bewacyzumab	15	IV/1	q21	58	4,7	17	0
Cannistra i wsp. ⁴³	44	Bewacyzumab	15	IV/1	q21	0	4,4	10,7	11
Garcia i wsp. ⁴⁵	70	Bewacyzumab + cyklofosfamid	10	IV/1	q14	60	7,2	16,9	6
McGonigle i wsp. ⁴⁴	22	Bewacyzumab + topotekan	10	PO/dziennie IV/1, 15	Ciągłe q28	0	3,8	Nie podano	0
			4 mg/m ²	1, 8, 15	q28				

GIP – perforacja przewodu pokarmowego, IV – dożylnie, mOS – mediana czasu przeżycia całkowitego, mPFS – mediana czasu przeżycia bez progresji nowotworu, PO – doustnie, RR – ryzyko wrzędne.

RYCINA



Trwające badania III fazy zaprojektowane w celu oceny roli bewacyzumabu podawanego jednocześnie z chemioterapią i jako leczenie podtrzymujące terapię pierwszej linii u chorych na raka nabłonkowego jajnika.

na raka jelita grubego z przerzutami w jamie otrzewnej i okazało się ono skuteczniejsze od każdej z metod stosowanych odrębnie. Uczestniczki omawianego badania otrzymują 3 kursy chemioterapii neoadiuwantowej karboplatyną z paklitaksellem, po jej zakończeniu jest wykonywana operacja cytoredukcyjna i podawana HIPEC, a następnie kolejnych 6 kursów chemioterapii.

LECZENIE UKIERUNKOWANE U CHORYCH NA RAKA JAJNIKA

Ukierunkowanie leczenia na punkty uchwytu wchodzące w skład szlaków przemian molekularnych uczestniczących w nowotworzeniu może wyraźnie poprawić wyniki leczenia chorych na EOC. W przeciwieństwie jednak do niektórych innych nowotworów litych nie opracowano dotąd leków swoiście ukierunkowanych przeciw EOC.

Leki ukierunkowane na szlaki sygnałowe naskórkowego czynnika wzrostu

Leki, dla których punktem uchwytu jest szlak sygnałowy związany z naskórkowym czynnikiem wzrostu, budzą duże nadzieje, ale w dotychczasowych badaniach nie potwierdzono ich skuteczności. Ekspresja receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR) występuje w 70% EOC. W grupie chorych z nawrotem nowotworu badano przydatność leków hamujących szlak sy-

gnałowy EGFR, a także szlaki przemian innych białek należących do tej rodziny, głównie HER2. Leczenie było na ogół dobrze tolerowane, nie wykazało jednak znaczącej aktywności.³⁵⁻³⁹ Obserwowana we wczesnych doświadczeniach nieskuteczność tego typu leczenia stanowiła przyczynę niepodjęcia badań randomizowanych w zakresie postępowania pierwszej linii. Przeprowadzono natomiast duże randomizowane badanie, w którym oceniano przydatność erlotynibu w leczeniu podtrzymującym po leczeniu pierwszej linii, a jego wyniki są spodziewane wkrótce.⁴⁰ Dotychczasowe badania dotyczące leczenia podtrzymującego nie przyniosły zachęcających rezultatów.

Leki antyangiogenne

Punktami uchwytu działania wielu opracowywanych obecnie leków są różne szlaki przemian warunkujące angiogenezę nowotworów litych. Skuteczność bewacyzumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF), oceniano w badaniach z udziałem chorych na EOC wrażliwego lub opornego na leczenie pochodnymi platyny. Uzyskane odsetki odpowiedzi wahały się od 15 do 25%. Szczegóły przedstawiono w tabeli 2.⁴¹⁻⁴⁵ Najpoważniejszym działaniem niepożądanym była perforacja ściany jelita obserwowana u 11% badanych. W dwóch randomizowanych badaniach oceniano skuteczność stosowania w pierwszej linii leczenia kojarzącego karboplatynę z paklitaksellem i bewacyzumabem.^{46,47}

Projekty tych badań przedstawiono na rycinie. Pierwsze wyniki dotyczące aktywności leczenia są spodziewane w bieżącym roku, być może jeszcze przed opublikowaniem niniejszego artykułu. Na razie opisano mniejszy i akceptowalny odsetek perforacji jelita (3%).⁴⁷

Inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy

Polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP) to duża rodzina enzymów wieloczynnościowych, z których najczęściej występuje PARP1. PARP1 uczestniczy w naprawie jednoniciowego DNA nazywanej naprawą przez wycinanie zasad. Uszkodzenia wymagające tego mechanizmu naprawy są najczęstszymi uszkodzeniami DNA spotykanymi w komórce. Inhibitory PARP, nowe leki, dla których punktem uchwytu są mechanizmy naprawy DNA, stwarzają nadzieję na zwiększenie skuteczności leczenia chorych na raka piersi i raka jajnika. Około 5% EOC występuje u nosicieli mutacji genu *BRCA* w linii zarodkowej. Nowotwory te są bardzo wrażliwe na działanie leków, dla których punktem uchwytu są mechanizmy naprawy DNA.⁴⁸ Leki te opisali obszernie Craig i wsp. na łamach wrześniowego numeru *Current Opinion in Oncology* (2010;22[5]:473-480). Obiecujące wyniki uzyskane dzięki wykorzystaniu inhibitorów PARP u chorych z nawrotem nowotworu sprawiają, że mogą one znaleźć zastosowanie w leczeniu pierwszej linii chorych na raka jajnika, będących nosicielkami mutacji *BRCA*. Mogą też być skuteczne u niektórych chorych na surowiczego raka jajnika, cechującego się takimi samymi zaburzeniami molekularnymi, jak dziedziczne EOC.

PODSUMOWANIE

Uważa się, że nawrót EOC świadczy o nieuleczalności nowotworu. Jedyną szansę na uniknięcie nawrotu stwarza zastosowanie skutecznego leczenia pierwszej linii. Wysiłki badaczy powinny się zatem skupić na zwiększeniu skuteczności takiego leczenia. Niestety, w ostatnich 20 latach nie osiągnięto wyraźnego postępu w tym zakresie.

Podjęte działania pozwoliły jednak odpowiedzieć na wiele ważnych pytań dotyczących włączania nowych leków do dotychczasowych schematów i zastosowania leczenia podtrzymującego. Obecnie standardowe leczenie pierwszej linii polega na stosowaniu 6 kursów chemioterapii złożonej z karboplatyny i paklitakselu. Skuteczność chemioterapii może się zwiększyć dzięki eskalacji dawek paklitakselu lub wprowadzeniu chemioterapii dootrzewnowej, choć na razie

metody te nie są jednak uznawane za standardowe i wykorzystuje się je indywidualnie, u dobranych chorych.

Oczekuje się wyraźnej poprawy skuteczności leczenia pierwszej linii chorych na EOC dzięki lekom antyangiogennym. Wkrótce zostaną opublikowane wyniki wstępnych badań oceniających te leki. Poprawa rokowania większości chorych na zaawansowany nowotwór i częstsze uzyskiwanie wyleczenia nadal jednak napotykają na trudności.

Konieczne jest udoskonalenie leczenia chorych na EOC polegające na indywidualnym doborze metody. Takie postępowanie okazało się skuteczne w stosunku do kilku innych nowotworów litych. Lepszy dobór chorych do leczenia określonymi metodami powinien przynieść korzystniejsze wyniki w danej podgrupie niż w grupie nieselekcjonowanej.

Pogłębienie znajomości kolejnych etapów nowotworzenia, zarówno genetycznych, jak i epigenetycznych, a także wiedzy o licznych wzajemnych oddziaływaniach między nowotworem a środowiskiem, odgrywa zasadniczą rolę w zrozumieniu EOC na poziomie molekularnym i ostatecznie w uzyskiwaniu lepszych wyników leczenia. Wiedza ta pozwoli na wyłonienie algorytmów ułatwiających określenie rokowania dla każdej z chorych oraz zwiększy prawdopodobieństwo odpowiedzi na działanie poszczególnych leków. Przewidywanie odpowiedzi jest jednak trudne, zależy bowiem od cech organizmu gospodarza oraz złożonych wzajemnych oddziaływań farmakogenomicznych, farmakoterapeutycznych, immunologicznych i samego nowotworu.

Nadal oczekuje się opracowania indywidualizowanych zasad leczenia chorych na EOC opartych na wiarygodnie przewidywanym rokowaniu i uwzględnieniu czynników przepowiadających. Szybką drogą do osiągnięcia tego celu będzie przeprowadzenie nowych dobrze zaprojektowanych badań, które odpowiedzą na kliniczne i biologiczne pytania dotyczące EOC.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy pragną podziękować Carolyn Straehle za pomoc w przygotowaniu niniejszego tekstu.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, September 2010; 22 (5): 513-520, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

1 Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249.

2 Scully R, Young, RH, Clement, PB. Surface epithelial-stromal tumors and serous tumors. In: *Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament*. Washington, District of Columbia: Armed Forces Institute of Pathology; 1998. p. 51.

3 Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. *J Epidemiol Biostat* 2001;6:107-138.

4 Elit L, Chambers A, Fyles A, et al. Systematic review of adjuvant care for women with Stage I ovarian carcinoma. *Cancer* 2004;101:1926-1935.

- 5 Colombo N, Guthrie D, Chiari S, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:125–132.
- 6 Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:113–125.
- 7 Swart AC, on behalf of Ic. Long-term follow-up of women enrolled in a randomized trial of adjuvant chemotherapy for early stage ovarian cancer (ICON1). *J Clin Oncol* 2007;25:abstract 5509.
- 8 Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:105–112.
- 9 Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three *versus* six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102:432–439.
- 10 Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95(Suppl 1):S161–S192.
- 11 du Bois A, Quinn M, Thigpen 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 (GCI/OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005;16(Suppl 8):viii7–viii12.
- 12 Aravantinos G, Fountzilias G, Bamias A, et al. Carboplatin and paclitaxel *versus* cisplatin, paclitaxel and doxorubicin for first-line chemotherapy of advanced ovarian cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Eur J Cancer* 2008;44:2169–2177.
- 13 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.
- 14 Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ, et al. Randomized prospective trial of 5 *versus* 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992;45:284–289.
- 15 Sorbe B. Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: a randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:278–286.
- 16 Hall GD, Brown JM, Coleman RE, et al. Maintenance treatment with interferon for advanced ovarian cancer: results of the Northern and Yorkshire gynaecology group randomised phase III study. *Br J Cancer* 2004;91:621–626.
- 17 De Placido S, Scambia G, Di Vagno G, et al. Topotecan compared with no therapy after response to surgery and carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer: Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-1) randomized study. *J Clin Oncol* 2004;22:2635–2642.
- 18 Hirte H, Vergote IB, Jeffrey JR, et al. A phase III randomized trial of BAY 12-9566 (tanomastat) as maintenance therapy in patients with advanced ovarian cancer responsive to primary surgery and paclitaxel/platinum containing chemotherapy: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *Gynecol Oncol* 2006;102:300–308.
- 19 Pecorelli S, Favalli G, Gadducci A, et al. Phase III trial of observation *versus* six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. *J Clin Oncol* 2009;27:4642–4648.
- 20 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 Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol* 2006;24:1127–1135.
- 21 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.
- 22 Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel *versus* cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:699–708.
- 23 The International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group. Paclitaxel plus carboplatin *versus* standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002;360:505–515.
- 24 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.
- 25 du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/ paclitaxel *versus* carboplatin/ paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1320–1329.
- 26 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.
- Badanie przeprowadzone w Japonii, w którym wykazano wydłużenie mediany czasu PFS w grupie leczonej paklitakselem podawanym raz w tygodniu kosztem zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych.
- 27 Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1–11.
- 28 Kirmani S, Braly PS, McClay EF, et al. A comparison of intravenous *versus* intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;54:338–344.
- 29 Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34–43.
- 30 Gadducci A, Camino F, Chiara S, et al. Intraperitoneal *versus* intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol Oncol* 2000;76:157–162.
- 31 Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide *versus* intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950–1955.
- 32 Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel *versus* moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001–1007.
- 33 Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, et al. A comparative study of intraperitoneal carboplatin *versus* intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer. *Oncology* 1999;56:291–296.
- 34 Yen MS, Juang CM, Lai CR, et al. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy *vs* intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72:55–60.
- 35 Schilder RJ, Pathak HB, Lokshin AE, et al. Phase II trial of single agent cetuximab in patients with persistent or recurrent epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma with the potential for dose escalation to rash. *Gynecol Oncol* 2009;113:21–27.
- 36 Schilder RJ, Sill MW, Chen X, et al. Phase II study of gefitinib in patients with relapsed or persistent ovarian or primary peritoneal carcinoma and evaluation of epidermal growth factor receptor mutations and immunohistochemical expression: a Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 2005;11:5539–5548.
- 37 Posadas EM, Liel MS, Kwitkowski V, et al. A phase II and pharmacodynamic study of gefitinib in patients with refractory or recurrent epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2007;109:1323–1330.
- 38 Gordon AN, Finkler N, Edwards RP, et al. Efficacy and safety of erlotinib HCl, an epidermal growth factor receptor (HER1/EGFR) tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ovarian carcinoma: results from a phase II multicenter study. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:785–792.
- 39 Seiden MV, Burris HA, Matulonis U, et al. A phase II trial of EMD72000 (matuzumab), a humanized anti-EGFR monoclonal antibody, in patients with platinum-resistant ovarian and primary peritoneal malignancies. *Gynecol Oncol* 2007;104:727–731.
- 40 Erlotinib or observation in treating patients who have undergone first-line chemotherapy for ovarian cancer, peritoneal cancer, or fallopian tube cancer. *ClinicalTrials.gov* identifier NCT00263822; 2010.
- 41 Yap TA, Carden CP, Kaye SB. Beyond chemotherapy: targeted therapies in ovarian cancer. *Nat Rev Cancer* 2009;9:167–181.
- 42 Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:5165–5171.
- 43 Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5180–5186.
- 44 McGonigle KF, Muntz HG, Vuky JL, et al. Phase II prospective study of weekly topotecan and bevacizumab in platinum refractory ovarian cancer or peritoneal cancer (OC). *J Clin Oncol* 2008;26:abstract 5551.
- 45 Garcia AA, Hirte H, Fleming G, et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol* 2008;26:76–82.
- 46 Michal JP, Goldstein BH, Rettenmaier MA, et al. A phase II study of outpatient first-line paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced-stage epithelial ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:771–776.
- 47 Campos SM, Dizon DS, Cannistra SA, et al. Safety of maintenance bevacizumab after first-line chemotherapy for advanced ovarian and mullerian cancers. *J Clin Oncol* 2007;25:abstract 5517.
- 48 Martin SA, Hewish M, Lord CJ, Ashworth A. Genomic instability and the selection of treatments for cancer. *J Pathol* 2010;220:281–289.