

Rak jajnika jest nowotworem chemiowrażliwym, jednak większość odpowiedzi na zastosowane leczenie jest krótkotrwała i tylko 5 proc. pacjentek w IV stopniu zaawansowania przeżywa 5 lat. Opierając się na paradygmacie, w którym większa intensywność chemioterapii powoduje przełamanie oporności nowotworu na pochodne platyny i koreluje z lepszymi wynikami leczenia, zostało podjętych szereg badań oceniających przydatność chemioterapii wysokodawkowej raka jajnika. W pracy przedstawiono wyniki tych badań w kontekście leczenia ratującego i adjuwantowego, a także dyskusja nad rolą terapii wysokodawkowej we współczesnych schematach postępowania z zaawansowaną chorobą nowotworową jajnika. Nowym spojrzeniem na chemioterapię wysokodawkową jest jej zastosowanie w trybie neoadjuwantowym. To leczenie pozwala uzyskać 70 proc. obiektywnych odpowiedzi u chorych na nieoperacyjnego raka jajnika. Dodatkowo także uwzględniono mechanizmy odpowiedzialne za pojawienie się oporności komórek raka jajnika wobec cytostatyków stosowanych w leczeniu raka jajnika. W przypadku raka jajnika poznano kilka mechanizmów oporności wobec pochodnych platyny i taksanów. W autologicznym zbiorze komórek macierzystych krwiotworzenia znajdują się zanieczyszczenia komórkami nowotworowymi na poziomie 46 proc. Jednak brak jest danych, jak to zjawisko wpływa na skuteczność leczenia. Większość badań klinicznych nie pozwala wyciągnąć jednoznacznych wniosków z powodu małej liczby chorych oraz braku określenia celów badawczych spełniających kryteria statystyczne. Alternatywą dla chemioterapii wysokodawkowej będzie leczenie celowane, jednak to wymaga poznania biologii ludzkiego raka jajnika.

Słowa kluczowe: chemioterapia wysokodawkowa, rak jajnika, oporność.

Chemioterapia wysokodawkowa raka jajnika z następowym przeszczepieniem szpiku lub wlewem komórek macierzystych krwiotworzenia pozyskanych z krwi obwodowej

High-dose chemotherapy of ovarian cancer followed by bone marrow transplantation or peripheral blood stem cell support

Gabriel Wciśło

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny, CSK MON w Warszawie

Wstęp

Rak jajnika jest chorobą występującą rzadziej niż rak szyjki i trzonu macicy, ale jest odpowiedzialny za większą liczbę zgonów w porównaniu z innymi nowotworami złośliwymi żeńskiego układu rozrodczego. Z badań statystycznych wynika, że 1–2 proc. kobiet zachoruje na raka jajnika, który jest na VI miejscu wśród nowotworów złośliwych pod względem częstości występowania [1]. 75–80 proc. chorych na raka jajnika trafia do lekarza w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego. Dzieje się tak dlatego, ponieważ nie ma wczesnych objawów obecności choroby nowotworowej [2].

W Stanach Zjednoczonych w 2004 r. na raka jajnika zachorowało 25 580 kobiet, a zmarło 16 090 [3]. W Polsce w roku 2000 odnotowano 2 859 przypadków raka jajnika, a 2 033 kobiety zmarły z powodu tej choroby. Dodatkowo przez ostatnich 30 lat stale obserwuje się wzrost zachorowalności na raka jajnika. Najczęściej chorują kobiety w wieku między 40. a 65. rokiem życia [4, 5].

Leczenie raka jajnika jest postępowaniem wielokierunkowym. Pierwszym krokiem jest zabieg operacyjny, którego celem jest ustalenie: rozpoznania, stopnia zaawansowania choroby nowotworowej, usunięcie największej masy guza nowotworowego (*tumor debulking*). Następnie pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika są leczone chemicznie, z zastosowaniem preparatów pochodnych platyny. Ocenia się, że 60–80 proc. chorych na zaawansowanego raka jajnika uzyska odpowiedź na zastosowane leczenie, a w 50 proc. przypadków stwierdzi się kliniczne cechy całkowitej odpowiedzi. Jednak tylko 28–35 proc. pacjentek z kliniczną całkowitą odpowiedzią po leczeniu preparatami pochodnymi platyny, uzyska całkowitą odpowiedź udokumentowaną w badaniach cytopatologicznych [6].

Założenia chemioterapii wysokodawkowej

Leczenie operacyjne zaawansowanego raka jajnika pozwala na usunięcie części guza nowotworowego. Chemioterapia pochodnymi platyny umożliwia uzyskanie wysokiego odsetka odpowiedzi obiektywnych u leczonych pacjentek. Dlatego rak jajnika jest zaliczany do nowotworów chemiowrażliwych. Jednak pomimo tak agresywnego postępowania leczniczego tylko 20–30 proc. chorych na raka jajnika w III stopniu zaawansowania klinicznego oraz 5 proc. tych pacjentek w stopniu IV mają szansę przeżycia 5 lat [7, 8].

Przez ostatnich 20 lat wykazano skuteczność chemioterapii w postępowaniu z chorymi na raka jajnika. Young i wsp. [9] wykazali przewagę stosowania zestawu kilku leków przeciwnowotworowych nad monoterapią. W póź-

Ovarian cancer is a chemosensitive neoplasm. Unfortunately, only 5% of patients with the advanced disease can survive 5 years. It is a well-known paradigm that an intensive chemotherapy should overcome platinum resistance. Whether the intensive chemotherapy for ovarian cancer could be translated into a longer survival is a central goal of studies but still remains unclear. A number of early clinical trials have been performed. All data that have been gained so far are not strong enough to accept a high-dose chemotherapy as a widely used modality for ovarian cancer therapy. Therefore, I have reviewed results of the most valuable clinical trials in either adjuvant or salvage therapy, and ones carried out in the neoadjuvant setting. The latter is a novel field in the therapy of ovarian cancer mostly as a semi-high-dose chemotherapy used in the neoadjuvant setting. This therapy potentially offers a 70% overall response rate in patients with advanced non-operable ovarian cancer. I have looked through the mechanisms of resistance of ovarian cancer against cytotoxic agents. The most important antineoplastic agents seem to be platinum analogs and taxanes. Having discussed the high-dose chemotherapy, I have shown issues that need to be explained and are associated with malignant contamination of autologous stem cells infused to patients. However, there are no data on effects of the contamination on results for high-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation or peripheral stem cell support in ovarian cancer patients. The new directions to combat ovarian cancer are based upon the target therapy which in turn could be used only when examining the biology of human ovarian cancer.

Key words: high-dose chemotherapy, ovarian cancer, resistance.

niejszych próbach klinicznych z zastosowaniem schematów wielolekowych potwierdzono skuteczność takiego postępowania [10].

W celu uzyskania skuteczniejszych sposobów leczenia chirurgicznego podjęto próby zwiększania dawek leków przeciwnowotworowych. Levin i Hryniuk [11] po raz pierwszy wykazali w metaanalizie, że zwiększanie dawek leków przeciwnowotworowych w określonej jednostce czasu (intensywność dawki) wpływa na wynik leczenia. Autorzy tego doniesienia udokumentowali, że intensywność dawek leków stosowanych w kombinacji (szczególnie z pochodnymi platyny) ma przewagę nad monoterapią. Intensywność dawki cisplatyny, stosowanej w chemioterapii wielolekowej, jest bardzo ważnym czynnikiem wpływającym na wynik leczenia. Jednak takie postępowanie nie miało wpływu na wydłużenie czasu przeżycia pacjentek.

W metaanalizie autorstwa Levina i Hryniuka [12] zawarte zostały zależności pomiędzy intensywnością dawki cisplatyny a skutecznością takiego postępowania. W przedstawionym materiale wykazano, że optymalne dawkowanie cisplatyny jest zawarte w przedziale pomiędzy 15 a 25 mg/m²/tydz. Zwiększenie dawek cisplatyny powyżej 25 mg/m²/tydz. powoduje zwiększenie toksyczności i nie wpływa na zwiększenie odsetka odpowiedzi obiektywnych. Natomiast całkowita intensywność dawki wszystkich leków przeciwnowotworowych zastosowanych w określonym schemacie koreluje ze średnią przeżycia pacjentek [13]. U pacjentek z rakiem jajnika istnieją 2 sposoby zwiększania dawek cisplatyny: (1) poprzez chemioterapię dootrzewnową, która pozwala uzyskać dłuższy czas przeżycia oraz mniejszą liczbę powikłań w porównaniu z wlewami dożylnymi w tej samej dawce, tj. 100 mg/m² co 3 tyg. [14, 15] oraz (2) poprzez chemioterapię wysokodawkową z następowym przeszczepieniem komórek macierzystych krwiotworzenia pozyskanych z krwi obwodowej lub szpiku kostnego [16].

Chemioterapia wysokodawkowa z następowym przeszczepieniem szpiku kostnego jest powszechnie stosowaną metodą w leczeniu chemiowrażliwych nowotworów złośliwych. Weaver i wsp. [17] wykazali, że śmiertelność związana z chemioterapią wysokodawkową w grupie 1 tys. pacjentów z białaczkami, chłoniakami, ziarnicą złośliwą, szpiczakiem złośliwym, mięsakami, rakiem jajnika i rakiem piersi wyniosła ok. 5,9 proc. w ciągu pierwszych 100 dni od zakończenia leczenia. 2,5 proc. pacjentów zmarło z powodu progresji choroby nowotworowej; 1,5 proc. zmarło z powodu zakażenia, a 1,9 proc. zmarło z powodu toksyczności chemioterapii wysokodawkowej. Czynniki ryzyka wczesnego zgonu po chemioterapii wysokodawkowej był zaawansowany wiek chorych oraz ilość przetaczanych komórek macierzystych krwiotworzenia CD34+ (< 2 x 10⁶/kg m.c.).

Cytostatyki stosowane w leczeniu raka jajnika

Rak jajnika jest nowotworem złośliwym wykazującym podobieństwo – w swoim przebiegu klinicznym i wrażliwością na cytostatyki – z nowotworami układu krwiotwórczego poprzez wysoki odsetek odpowiedzi po chemioterapii indukcyjnej, uzyskanie długoterminowej remisji po leczeniu chemicznym w dawkach standardowych, uzyskanie krótkoterminowych odpowiedzi w zaawansowanej chorobie nowotworowej po chemioterapii jako leczeniu ratującym (*salvage therapy*), większość pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika umiera młodo z powodu progresji bez uzyskania całkowitej odpowiedzi [18].

Po cytoredukującym leczeniu operacyjnym chore na raka jajnika są poddawane chemioterapii *pierwszego rzutu*. Powszechnie przyjętym leczeniem chemicznym jest skojarzenie paklitakselu i cisplatyny. McGuire i wsp. [19] w badaniu obejmującym 410 kobiet chorych na raka jajnika, po cytoredukującym leczeniu operacyjnym z chorobą resztkową o średnicy guza powyżej 1 cm wykazali, że paklitaxel w dawce 135 mg/m² z cisplatyną 75 mg/m² pozwala uzyskać lepsze wyniki niż skojarzenie cisplatyny 75 mg/m² z cyklofosfamidem 750 mg/m². Leczenie pierwszym schematem umożliwia uzyskanie

73 proc. obiektywnych odpowiedzi, a drugim 60 proc. Czas wolny od choroby odpowiednio wynosił 18 i 13 mies., a całkowite przeżycie 38 i 24 mies. Obserwowane różnice są statystycznie znamienne.

Obecnie są prowadzone badania kliniczne porównujące skuteczność leczenia schematami paklitaksel z cisplatiną oraz paklitaksel z karboplatiną [20]. Wstępne wyniki skojarzonego leczenia paklitaksem (200 mg/m²dl) i karboplatiną (400 mg/m²) cyklicznie, co 3 tyg. zachęcają do dalszych badań. 74 proc. pacjentek leczonych tym schematem uzyskało obiektywne odpowiedzi, a 26 proc. – całkowite odpowiedzi udokumentowane patologicznie [21]. Sondercock i wsp. [22] przeanalizowali wyniki badań klinicznych GOG – 111 i GOG – 132, których przedmiotem była ocena standardowego leczenia paklitaksemem i cisplatiną w porównaniu z chemioterapią cyklofosfamidem i cisplatiną (ten ostatni lek w zwiększonych dawkach). Okazało się, że odsetek obiektywnych odpowiedzi, czas wolny od choroby oraz całkowite przeżycie były porównywalne w obu grupach chorych.

Przy braku odpowiedzi po chemioterapii *pierwszego rzutu* lub gdy stwierdzono nawrót, chore są leczone schematami z zastosowaniem nowych leków lub poprzez zwiększanie dawek stosowanych już wcześniej cytostatyków. Jest to leczenie *drugiego rzutu*. Chore, u których podczas leczenia *pierwszego rzutu* pochodnymi platyny stwierdzono progresję choroby nowotworowej, jej stabilizację czy też nawrót do 6 mies. od zakończenia leczenia mają postać raka jajnika oporną na pochodne platyny. U takich pacjentek standardowe leczenie chemiczne pozwala uzyskać 0–10 proc. obiektywnych odpowiedzi. Natomiast pacjentki z rakiem jajnika chemiowrażliwym na pochodne platyny mogą uzyskać 17–70 proc. obiektywnych odpowiedzi.

Leczenie *drugiego rzutu* jest prowadzone z użyciem modyfikowanych schematów uprzednio stosowanych, np. paklitaksel z dokсорubicyną [23] lub paklitaksel z topotekaniem [24]. Ponadto używa się nowych leków przeciwnowotworowych, wśród których największą nadzieję wiąże się z topotekaniem, ifosfamidem, edatreksatem, nedaplatiną [25–28]. Jednak informacje prezentowane w tych publikacjach nie pozwalają na krytyczną ocenę przydatności tych substancji stosowanych u chorych na raka jajnika.

Czynniki prognostyczne nawrotu raka jajnika i odporności na chemioterapię

Określenie grup pacjentek o lepszym i gorszym rokowaniu przebiegu raka jajnika pozwala na ich kwalifikację do odpowiedniego sposobu leczenia. Podjęto próby ustalenia wskazań do chemioterapii wysokodawkowej u wybranych pacjentek. Obiektywna odpowiedź na zastosowane leczenie, a także uzyskanie długoterminowego przeżycia jest wynikiem wielu czynników. Według ustaleń Narodowego Instytutu Zdrowia Stanów Zjednoczonych [29] następujące niezależne czynniki prognostyczne pozwalają określić prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek z rakiem jajnika: wiek w chwili rozpoznania, stopień zaawansowania klinicznego, stopień złośliwości biologicznej, wielkość guza oraz zajęcie węzłów chłonnych okołoaortalnych.

Stiff i wsp. [30] podjęli próbę określenia roli czynników prognostycznych u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika poddanych chemioterapii wysokodawkowej z następowym przeszczepieniem komórek macierzystych krwiotworzenia. W grupie 100 pacjentek z rakiem jajnika, postępującą się jednoczynnikową i wieloczynnikową analizą statystyczną, ustalono zależności od takich czynników, jak wiek, stopień zaawansowania klinicznego, wielkość guza, typ histologiczny, stopień złośliwości biologicznej, odpowiedź obiektywną na leczenie *pierwszego rzutu* i wrażliwość na pochodne platyny, liczbę stosowanych schematów chemioterapii, czas od rozpoznania choroby do chemioterapii wysokodawkowej oraz wielkość choroby resztkowej o średnicy guza do 1 cm przed rozpoczęciem wysokodawkowego leczenia chemicznego. W przeprowadzonym badaniu ustalono, że najlepszymi czynnikami prognostycznymi, które określiły czas wolny od choroby są: wielkość guza nowotworowego ($p=0,0001$) oraz wrażliwość na chemioterapię pochodnymi platyny ($p=0,0249$). Natomiast czynnikami, które najlepiej określiły całkowity czas przeżycia były: wiek chorych ($p=0,0017$), wielkość choroby resztkowej o średnicy do 1 cm ($p=0,0175$) i wrażliwość na pochodne platyny ($p=0,033$).

Stosując wieloczynnikową analizę statystyczną ustalono grupę niezależnych czynników prognostycznych, w której znalazły się: zawartość DNA, CA-125, czynniki regulujące transformację nowotworową i wzrost ekspresji (HER2/neu), geny supresorowe (p53, BRCA1) czy też markery oporności na cytostatyki (transferaza glutationowa, p53, bcl2, MRP – białko towarzyszące oporności wielolekowej, MDR – geny oporności wielolekowej, zwiększona ekspresja lamininy) [31]. Dodatkowo poszukuje się tzw. ukrytych czynników prognostycznych z zastosowaniem sieci neuropodobnych [32]. Nowsze badania wskazują na kliniczną rolę powrotu funkcji układu odpornościowego u chorych na raka jajnika po chemioterapii wysokodawkowej z następowym wlewem komórek macierzystych krwiotworzenia, pochodzących z krwi obwodowej. W badanej grupie 38 chorych na raka jajnika po wysokodawkowej chemioterapii 3 lata przeżyło 86 proc. chorych, u których stwierdzono wzrost liczby komórek T (CD 3+) $>850/\mu\text{l}$ [33].

Chemioterapia wysokodawkowa u pacjentek z rakiem jajnika przeleczonych chemicznie

Pierwsze próby stosowania chemioterapii wysokodawkowej u chorych na raka jajnika podjęto na początku lat 80. XX w. W tab. 1. zgromadzono dane dotyczące badań klinicznych u chorych na raka jajnika po przeleczeniu standardowym pochodnymi platyny. W badaniu francuskim Viens i wsp. [34] przedstawili wyniki leczenia 35 pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, które poddano chemioterapii wysokodawkowej z zastosowaniem melfalanu (140 mg/m²) oraz następowym autologicznym przeszczepieniem szpiku. Wszystkie chore były przeleczone cisplatiną stosowaną w schematach CAP (cisplatiną, adriamycyną, cyklofosfamid) lub CHAP (cisplatiną, heksametylmelamina, adriamycyną, cyklofosfamid). Po leczeniu wysoką dawką melfalanu uzyskano 75 proc. obiektywnych odpowiedzi. Głównymi powikłaniami po zastosowanym leczeniu były odwracalna aplazja szpiku, zapalenie szpiku oraz 3 zgony –

Tab. 1. Badania kliniczne z zastosowaniem chemioterapii wysokodawkowej z następowym przeszczepieniem szpiku lub wlewem komórek macierzystych krwiotworzenia pozyskanych z krwi obwodowej w raku jajnika po leczeniu pierwszego rzutu pochodnymi platyny
Table 1. Clinical trials of high-dose chemotherapy followed by bone marrow transplantation or peripheral blood stem cell support for ovarian cancer after front-line therapy with platinum compounds

Autor	Liczba chorych	Chemioterapia wysokodawkowa	Odpowiedzi obiektywne	Całkowity czas przeżycia
Stiff i wsp. [30]	100	mitoksanton 20–25 mg/m ² d 1., 3., 5. karboplatyna 1 500 mg/m ² d 1.–5. cyklofosfamid 30–40 mg/kg d 1., 3., 5. ± cyklosporyna 1,7–9,7 mg/m ² bolus, a następnie 5,0–28,2 mg/m ² *	64 proc. CR 22 proc. PR 14 proc. NR	średnia przeżycia: 13 mies.
Viens i wsp. [34]	35	melfalan 140–240 mg/m ²	75 proc. RR	średnia przeżycia: 23 mies.
Dufour i wsp. [35]	11	grupa I (6): melfalan 140 mg/m ² lub grupa II (5): melfalan 140 mg/m ² + radioterapia jamy brzusznej	grupa I: 33 proc. CR grupa II: 60 proc. CR	grupa I: 2 pacjentki żyją 58 i 72 mies. grupa II: 3 pacjentki żyją 37, 39 i 43 mies.
Legros i wsp. [36]	53	grupa I: melfalan 140 mg/m ² lub grupa II: karboplatyna 400 mg/m ² d 1.–4. cyklofosfamid 1,6 mg/m ² d 1.–4.	BD	59,9 proc. chorych przeżyło 5 lat
Lotz i wsp. [37]	37	ifosfamid 750–11 250 mg/m ² karboplatyna 875–1 100 mg/m ² tenipozyd 750–1 000 mg/m ²	56 proc. RR	14 proc. chorych z aktywnym rakiem jajnika przed terapią wysokodawkową; 32 proc. chorych po terapii wysokodawkowej jako konsolidacji
Morgan i wsp. [38]	14	cyklofosfamid 4,5 g/m ² z G-CSF 10 mcg/kg/d, a następnie karboplatyna 1 g/m ² cyklofosfamid 1,5 g/m ² , a następnie paklitaksel 250 mg/m ² z G-CSF 10 mcg/kg/d	71 proc. RR	BD

* w badaniu Stiff i wsp. [30] stosowano alternatywnie 2 dodatkowe schematy chth wysokodawkowe: melfalan 90 mg/m² d 1., 2., mitoksanton 20–30 mg/m² d 1., 2., 3., paklitaksel 250–350 mg/m² d 1.–4., lub tiotepa 600 mg/m² d 1., cisplatyna 55 mg/m² d 2.–4., cyklofosfamid 1 875 mg/m² d 2.–4.;

* RR – odpowiedzi obiektywne; CR – odpowiedzi całkowite; PR – odpowiedzi częściowe; NR – brak odpowiedzi; BD – brak danych

z powodu uogólnionego zakażenia, 1 pacjentka zmarła z powodu wtórnej białaczki. W 23. mies. obserwacji żyło 19 pacjentek (15 bez cech progresji), a oczekiwany odsetek chorych, które miałyby przeżyć od 2 do 5 lat oceniono na 47 proc. W badaniu francuskim u 11 pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika po przeleczeniu cisplatyną zastosowano chemioterapię wysokodawkową z użyciem: melfalanu i ABMT (autologiczne przeszczepienie szpiku kostnego), melfalanu i radioterapii jamy brzusznej oraz ABMT. Badaniu poddano 11 pacjentek. W grupie I znalazło się 6 pacjentek, a w II – 5. Ponad 3 lata od zakończenia leczenia żyją 2 pacjentki z grupy I i 3 z grupy II. Autorzy tego doniesienia nie zanotowali zgonu związanego z zastosowanym leczeniem, a głównym powikłaniem była toksyczność hematologiczna [35].

W 1997 r. Legros i wsp. [36] opublikowali wyniki długoterminowej obserwacji u chorych na zaawansowanego raka jajnika. 53 chore zostały poddane chemioterapii wysokodawkowej po leczeniu operacyjnym oraz zakończeniu standardowej chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny. 23 chore otrzymały melfalan w dawce 140 mg/m², a 30 pacjentek – karboplatynę (400 mg/m² d 1., 2., 3., 4.) z cyklofosfamidem w dawce 1,6 g/m² d 1., 2., 3., 4. Następnie wszystkie pacjentki były poddane autologicznemu przeszczepieniu szpiku kostnego. Okres obserwacji badanej grupy obejmował 81,5

mies. 5 lat przeżyło 59,9 proc. chorych. 24 pacjentki (45,3 proc.) przeżyły ponad 5 lat, a spośród nich 12 bez cech nawrotu raka jajnika, pozostałe z nawrotem. Najlepsze wyniki uzyskano u 19 pacjentek, u których po leczeniu cisplatyną uzyskano całkowitą odpowiedź potwierdzoną w badaniu cytopatologicznym, tj. 5 lat przeżyło 74,2 proc., a 5-letni okres wolny od choroby zanotowano u 32,8 proc.

Kolejnym krokiem w sposobach stosowania chemioterapii wysokodawkowej było zwielokrotnienie cykli leczenia chemicznego. W grupie 37 pacjentek z rakiem jajnika, obarczonych złymi czynnikami prognostycznymi, zastosowano chemioterapię wysokodawkową. Wśród nich u 8 pacjentek stwierdzono oporność na standardowe leczenie pochodnymi platyny. Kolejnych 7 pacjentek to chore, które odpowiedziały na leczenie pochodnymi platyny, ale po stwierdzeniu wznowy raka jajnika, odpowiedziały częściowo na standardową chemioterapię. Trzecią grupę stanowiły chore, które uzyskały całkowitą odpowiedź na zastosowane leczenie pierwszego rzutu – 6 cykli chemioterapii pochodnymi platyny (16 pacjentek) lub częściową odpowiedź (6 chorych). Wszystkie chore otrzymały 2 cykle chemioterapii wysokodawkowej: ifosfamid (7 500–11 250 mg/m²), karboplatyna (875–1 100 mg/m²) z następowym autologicznym przeszczepieniem szpiku kostnego. Po leczeniu u 56 proc. pacjentek

odnotowano obiektywne odpowiedzi, w tym 12 proc. całkowitych. Średni czas przeżycia wynosił 18 mies. dla grupy chorych z aktywną chorobą nowotworową i 24 mies. dla pacjentek po chemioterapii wysokodawkowej jako leczeniu konsolidującym. 5 lat przeżyło 14 proc. chorych z aktywnym rakiem jajnika oraz 32 proc. pacjentek po konsolidującej chemioterapii wysokodawkowej. Nefrotoksyczność, zapalenie błony śluzowej jelita i przełyku ograniczyły dawkę stosowanych cytostatyków. W badanej grupie zanotowano 3 przypadki śmiertelne związane z leczeniem. Pierwsza pacjentka zmarła z powodu uogólnionego zakażenia grzybiczego, druga – obrzęku płuc, a trzecia – bez ustalenia przyczyny [37].

Morgan i wsp. [38] przedstawili wyniki badań na rolę chemioterapii wysokodawkowej u pacjentek z nawrotem raka jajnika po 6 mies. od zakończenia leczenia *pierwszego rzutu* pochodnymi platyny. 14 chorych na raka jajnika poddało chemioterapii wysokodawkowej: cyclofosfamid 4,5 g/m² z G-CSF 10 mcg/kg m.c./d dnia 1. (jako cykl mobilizujący komórki macierzyste krwiotworzenia), cyklofosfamid 1,5 g/m² z karboplatiną 1 g/m² dnia 22., 37., 52. z następnym wlewem komórek macierzystych krwiotworzenia oraz paklitaksel 250 mg/m² z G – CSF 10 mcg/kg m.c./d. Tę ostatnią fazę leczenia powtarzano 3 razy co 14 dni bez przetaczania komórek macierzystych krwiotworzenia. W grupie 88 proc. pacjentek zaobserwowano zmniejszenie wartości Ca 125 do stężenia w zakresie normy, a u 71 proc. zanotowano obiektywne odpowiedzi. U dwóch pacjentek (14 proc.) stwierdzono całkowitą odpowiedź. Wyniki uzyskane po leczeniu chemicznym w wysokich dawkach nie wykazały większej skuteczności poza standardową chemioterapią *drugiego rzutu* u chorych z rakiem jajnika chemiowrażliwym wobec pochodnych platyny.

Ciekawą obserwacją dotyczącą zastosowania chemioterapii wysokodawkowej w przebiegu raka jajnika zaprezentowali Ledermann i wsp. [39]. W retrospektywnym artykule autorzy przeanalizowali 254 chorych na raka jajnika leczonych w latach 1982–1996. W badanej grupie chorych tylko u 25 proc. nie stwierdzono mikroskopowo obecności raka jajnika po leczeniu operacyjnym przeprowadzonym po raz pierwszy. Autorzy ocenili wyniki leczenia chemioterapią wysokodawkową z następnym autologicznym przeszczepieniem szpiku u 145 pacjentek, które to leczenie otrzymały po uzyskaniu odpowiedzi całkowitej (CR) lub bardzo dobrej częściowej remisji oraz 27 chorych po uzyskaniu drugiej remisji.

Większość chorych ocenionych w tym badaniu otrzymała: melfalan lub karboplatinę czy też kombinacje obu leków. Przeżycia chorych poddanych chemioterapii wysokodawkowej w okresie pierwszej remisji wynosiło 33 mies. W porównaniu do chorych na raka jajnika w stadium zaawansowanym, którzy byli poddani takiemu leczeniu to przeżycie wynosiło 14 mies. Ta różnica była statystycznie znamienne (p=0,0001). Czas trwania remisji także był dłuższy u chorych, którzy uzyskali remisję po leczeniu standardowym i następnie byli poddani chemioterapii wysokodawkowej z autologicznym przeszczepieniem szpiku (18 mies. vs 9 mies., p=0,005). Po 76 mies. obserwacji nadal zachowała się różnica w czasach wolnych od nawrotu i czasach

całkowitego przeżycia pomiędzy chorymi z III i odpowiednio IV stopniem klinicznego zaawansowania raka jajnika (42 i 59 mies. dla III stopnia zaawansowania oraz 26 i 40 mies. dla IV stopnia zaawansowania raka jajnika). Chemioterapia wysokodawkowa stwarza potencjalne korzyści dla chorych, które uzyskały remisję po leczeniu standardowym. Jednak nie można określić przydatności tej formy leczenia, ponieważ opisane badanie było obserwacją retrospektywną bez odpowiednich założeń statystycznych.

Nadal są prowadzone badania kliniczne, których celem jest określenie przydatności chemioterapii wysokodawkowej u chorych na raka jajnika z nawrotem choroby określanej jako chemiowrażliwą lub oporną wobec pochodnych platyny. W próbie klinicznej Stiff i wsp. [40] do badania randomizowanego fazy II zakwalifikowali 67 chorych na zaawansowaną postać raka jajnika. 32 chore otrzymały schemat CMC: karboplatyna 1 500 mg/m², mitoksantron 75 mg/m², cyclofosfamid 120 mg/kg m.c., a 26 pacjentek zestaw leków CTC: cisplatyna 165 mg/m², tiotepa 600 mg/m², cyclofosfamid 5 625 mg/m². Następnie chore otrzymały wlew z komórek macierzystych krwiotworzenia.

Czas wolny od progresji raka jajnika wynosił 13 mies. po leczeniu schematem CMC oraz 8 mies. po leczeniu chemicznym wg CTC. Natomiast czas całkowitego przeżycia w badanej populacji wynosił 29 mies. po leczeniu CMC oraz 22 mies. po chemioterapii CTC. Po przeprowadzeniu analizy statystycznej wieloczynnikowej określono ważną rolę prognostyczną normalizacji markera Ca 125 oraz uzyskanie odpowiedzi całkowitej (CR) po leczeniu pierwszego rzutu.

Mechanizmy oporności na cytostatyki

Z przeprowadzonych badań doświadczalnych wynika, że onkogeny wpływają na wrażliwość komórek nowotworowych wobec cytostatyków. Maden i wsp. [41] ocenili zależność pomiędzy ekspresją onkogenu HER2/neu a skutecznością chemioterapii. W grupie 208 pacjentek z rakiem jajnika po leczeniu operacyjnym określono ekspresję powyższego onkogenu. Wszystkie chore zostały poddane chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Autorzy oceniają, że nadmierna ekspresja tego onkogenu może być użytecznym markerem podczas kwalifikacji pacjentek do chemioterapii wysokodawkowej. U chorych na raka jajnika nadmierną ekspresję HER2/neu stwierdza się w 10–30 proc. przypadków.

Schneider i wsp. [42] przedstawili wyniki wspólnego występowania genu oporności wielolekowej typu 1 (MDR-1) oraz białka szoku termicznego (HSP 27). Gen oporności wielolekowej typu 1 (MDR-1) warunkuje syntezę białka P 170, które jest odpowiedzialne za wypompowywanie cytostatyków z wnętrza komórek nowotworowych. W 95 próbkach patologicznych oceniono ekspresję powyższych markerów metodą immunohistochemiczną. Nadmierną ekspresję MDR-1 odnotowano w 69,4 proc. przypadków, a HSP 27–42,1 proc. Nadmierna ekspresja MDR-1 była związana z krótszym okresem całkowitego przeżycia.

Dodatkowo w ocenie chemiowrażliwości raka jajnika podjęto próbę określenia ekspresji p53, Bcl2 oraz Bcl-xl. Te białka regulują podziały komórkowe oraz apoptozę, czyli genetycznie programowaną śmierć komórki. Jednak z ba-

Tab. 2. Badania kliniczne leczenia raka jajnika adjuwantową chemioterapią wysokodawkową z następowym przeszczepieniem szpiku lub wlewem komórek macierzystych krwiotworzenia pozyskanych z krwi obwodowej**Table 2.** Summary of clinical trials of high-dose chemotherapy followed by bone marrow transplantation or peripheral blood stem cell support for ovarian cancer in adjuvant setting

Autor	Liczba chorych	Chemioterapia wysokodawkowa	Odpowiedzi obiektywne	Całkowity czas przeżycia
Murakami i wsp. [46]	22	cyklofosamid 1 600–2 400 mg/m ² doksorubicyna 80–100 mg/m ² cisplatyna 110–150 mg/m ²	BD	77,7 proc. chorych przeżyło 5 lat
Donato i wsp. [47]	96	paklitaksel 175–250 mg/m ² karboplatyna AUC 10–16,6 lub topotekan 4 mg/m ² przez 3 dni melfalan 70 mg/m ² przez 2 dni cyklofosfanid 1 g/m ² /d przez 2 dni lub cyklofosamid 2 g/m ² /d przez 3 dni BCNU 150 mg/m ² /d przez 3 dni tiotepa 240 mg/m ² /d przez 3 dni	77 proc.	38 proc. przeżyło 6 lat
Ikeba i wsp. [48]	17	chemioterapia neoadjuwantowa karboplatyna 621 mg/m ² – AUC 8,75 d1 etopozyd 960 mg/m ² d1	70,6 proc.	mediana całkowitego przeżycia 63 mies.
Benedetti-Pacini i wsp. [49]	22	cisplatyna 40 mg/m ² d 1–4. cyklofosamid 1,5 g/m ² d 4 co 4 tyg., a następnie: cisplatyna 100 mg/m ² d 1 etopozyd 650 mg/m ² d 2 karboplatyna 1,8 g/m ² d 3	84 proc. RR 37 proc. CR 47 proc. PR	62 proc. chorych przeżyło 5 lat
Schilder i wsp. [50]	13	paklitaksel 250 mg/m ² karboplatyna dawka wg pola pod krzywą ok. 12–20 mg/min/ml	92 proc. RR	BD
Wandt i wsp. [51]	21	cyklofosamid 6,0 g/m ² karboplatyna 1 600 mg/m ² * co 4 tyg. 2 cykle, a następnie: cyklofosamid 1 600 mg/m ² etopozyd 1 600 mg/m ² melfalan 140 mg/m ²	52,3 proc. CR klinicznych	BD
Salerno i wsp. [52]	21	karboplatyna 600 mg/m ² d 1 i 2 etopozyd 450 mg/m ² d 1 i 2 melfalan 140 mg/m ²	BD	59 proc. przeżyło 5 lat

* w badaniu Wandt i wsp. [51] stosowano alternatywnie następujący schemat chth wysokodawkowej: paklitaksel 175 mg/m², karboplatyna 1 600 mg/m² 2-krotnie, co 4 tyg.;

* RR – odpowiedzi obiektywne; CR – odpowiedzi całkowite; PR – odpowiedzi częściowe; BD – brak danych

dań laboratoryjnych i kliniczno-patologicznych wynika, że nadmierna akumulacja białka p53 oraz nadmierna ekspresja genu bcl2 są czynnikami niezależnymi od oporności raka jajnika wobec cytostatyków i są określone jako czynniki prognostyczne, pozwalające przewidzieć całkowite przeżycie pacjentek. Nadmierna ekspresja białka Bcl-xl, która jest obserwowana w komórkach raka jajnika pochodzących z płynu uzyskanego z jamy otrzewnej (wynik progresji raka jajnika) wskazuje na oporność tych komórek nowotworowych wobec chemioterapii paklitakselem i cisplatyną [43]. Więcej o mechanizmach oporności oraz próbach ich modulacji w przebiegu raka jajnika wobec cytostatyków można przeczytać w artykułach [44, 45].

Chemioterapia wysokodawkowa raka jajnika zastosowana w pierwszym rzucie leczenia

Wstępne wyniki zastosowania chemioterapii wysokodawkowej u pacjentek z rakiem jajnika jako leczenia kon-

solidującego, skłoniły wielu klinicystów do użycia takiego leczenia jako postępowania *pierwszego rzutu* po cytoredukcyjnej operacji. W tab. 2. zawarte są dane dotyczące prób klinicznych leczenia chemicznego wysokimi dawkami u chorych na raka jajnika bez wcześniejszego leczenia standardowego pochodnymi platyny.

W badaniu japońskim 42 chore na raka jajnika w stopniu zaawansowania klinicznego od Ic do IV były poddane optymalnej operacji cytoredukcyjnej (choroba resztkowa o średnicy poniżej 1 cm). U 22 pacjentek stwierdzono chorobę w badaniu cytopatologicznym, a u 20 makroskopowo. Chore leczono dwoma cyklami chemioterapii wysokodawkowej: cyklofosamid w dawce 1 600–2 400 mg/m², doksorubicyna 80–100 mg/m² i cisplatyna 100–150 mg/m² z następowym autologicznym przeszczepieniem szpiku kostnego. Leczenie chemiczne powtarzano co 6 tyg. 5-letnie przeżycie w badanej grupie odnotowano u 77,7 proc. pacjentek. 26,3 proc. chorych z makroskopowym rakiem jajnika przeżyło 5 lat [46].

W badaniu włoskim 22 chore z zaawansowanym rakiem jajnika, po leczeniu operacyjnym bez zastosowania standardowego leczenia chemicznego, zostały poddane chemioterapii indukcyjnej: cisplatyna 40 mg/m² d 1., 2., 3., 4., cyclofosfamid 1,5 g/m² d 4. To leczenie powtórzono 2-krotnie co 4 tyg., po którym uzyskano komórki macierzyste krwiotworzenia. Następnie chore otrzymały konsolidującą chemioterapię: cisplatyna 100 mg/m² d 1., etoposid 650 mg/m² d 2., karboplatyna 1,8 g/m² d 3. Toksyczność niehematologiczna związana z powyższym leczeniem obejmowała zaburzenia żołądkowo-jelitowe (100 proc. leczonych), ze strony ośrodkowego układu nerwowego (10 proc.) i wątrobowy (10 proc.). W badanej grupie uzyskano 84 proc. obiektywnych odpowiedzi, w tym 37 proc. całkowitych i 47 proc. częściowych. Skuteczność zastosowanego leczenia oceniono patologicznie. 62 proc. badanych chorych przeżyło 5 lat, a u 57 proc. stwierdzono 5-letni czas wolny od choroby [47].

Schilder i wsp. [48] przedstawili wyniki leczenia paklitaksellem i innymi cytostatykami zastosowanymi w wysokich dawkach. 13 pacjentek z rakiem jajnika po leczeniu operacyjnym było poddanych chemioterapii paklitaksellem (250 mg/m² wlew przez 24 godz.), a następnie karboplatyną we wzrastających dawkach, zależnie od przepływu nerkowego, zgodnie z wartością uzyskaną z *polą pod krzywą*, w granicach 12–20 mg x min/ml. Po każdym wlewie karboplatyny chore otrzymywały komórki macierzyste krwiotworzenia CD34+ (2 x 10⁶/kg m.c.). W badanej grupie stwierdzono klinicznie 92 proc. obiektywnych odpowiedzi, w tym 62 proc. całkowitych. Średni czas trwania odpowiedzi wynosił 8 mies.

W badaniu niemieckim 21 pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika po leczeniu operacyjnym zostało poddanych sekwencyjnej chemioterapii wysokodawkowej co 4 tyg. 7 pacjentek (grupa I) otrzymało cyclofosfamid 6 g/m² oraz 2 cykle karboplatyny 1 600 mg/m². 6 chorych (grupa II) otrzymało cyclofosfamid w powyższej dawce oraz 2 cykle karboplatyny 1 800 mg/m². Grupa III (8 pacjentek) otrzymała paklitaksel 175 mg/m², karboplatynę 1 600 mg/m². Powyższe leczenie podano 3-krotnie. Następnie wszystkie pacjentki otrzymały cyclofosfamid 1 600 mg/m², etoposid 1 600 mg/m² i melfalan 140 mg/m². Podczas leczenia chemicznego stosowano G-CSF. Po 2., 3. i 4. cyklu chemioterapii pacjentki otrzymały śr. 2,3 x 10⁷ CD 34+ komórek macierzystych krwiotworzenia na kg m.c. Ototoksyczność ograniczała dawkę karboplatyny do maksymalnej wartości 1 600 mg/m². U 11 spośród 21 pacjentek stwierdzono klinicznie całkowitą odpowiedź, a u 10 chorych poddanych tej chemioterapii uzyskano częściową odpowiedź [49].

Salerno i wsp. [50] ocenili wpływ chemioterapii wysokodawkowej jako leczenia konsolidującego w grupie 55 chorych na raka jajnika po optymalnej cytoredukcji operacyjnej. Pacjentki otrzymywały leczenie składające się z: karboplatyny 600 mg/m² d 1. i 2., etoposyd 450 mg/m² d 1. i 2., melfalan 50 mg/m² d 3. i 4. z następową transplantacją komórek macierzystych z krwi obwodowej. Mediana czasu do progresji choroby nowotworowej wynosiła 35 proc. po 5 latach, natomiast całkowity czas przeżycia średnio wynosił 75 mies., a 5 lat przeżyło 59 proc.

Donato i wsp. [51] określili skuteczność różnych schematów chemioterapii w grupie 96 chorych na zaawansowanego raka jajnika. Wszystkie chore po leczeniu chemicznym wysokodawkowym miały wykonane autologiczne przeszczepienie szpiku kostnego. Pacjentki otrzymały następujące schematy lecznicze: paklitaksel + karboplatyna (PC), topotekan + melfalan + cyclofosfamid (TMC) lub cyclofosfamid + BCNU + tiotepa (CBT). W chwili wykonywania autologicznego przeszczepienia szpiku u badanych chorych stwierdzono po chemioterapii 43 proc. odpowiedzi całkowitych (CR), 34 proc. – częściowych odpowiedzi (PR), 18 proc. – progresji raka jajnika, a u 5 proc. chorych stabilizację. Po 6 latach obserwacji w badanej grupie odnotowano 38 proc. chorych żywych, a u 29 proc. nie stwierdzono progresji raka jajnika.

Ikeba i wsp. [52] przedstawili wyniki leczenia 17 chorych na zaawansowanego raka jajnika w trybie neoadjuwantowym. Chore otrzymały 2 cykle chemioterapii w dawkach stanowiących połowę stosowanych podczas leczenia wysokodawkowego (karboplatyna 621 mg/m² – AUC 8,75, etoposyd 960 mg/m² z następowym wlewem komórek macierzystych krwiotworzenia. Po tym leczeniu pacjentki były poddane leczeniu operacyjnemu. Śródoperacyjnie stwierdzono 70,6 proc. odpowiedzi obiektywnych po takiej chemioterapii neoadjuwantowej. 5 lat przeżyło 52,9 proc. chorych, a mediana przeżycia wynosiła 63 mies. Ten sposób leczenia niesie potencjalne korzyści z leczenia chemicznego w trybie neoadjuwantowym.

Podsumowanie i przyszłość

W artykule przedstawiono wyniki chemioterapii wysokodawkowej u chorych na raka jajnika. Najczęściej były to chore już leczone pochodnymi platyny, u których nawrót choroby wykazywał oporność na wcześniej zastosowane leczenie. Ogólny odsetek częściowych i całkowitych odpowiedzi wynosił od 54 do 80 proc., lecz średni czas trwania uzyskanego efektu wynosił tylko kilka miesięcy. Ogólnie można stwierdzić, że wysokodawkowa chemioterapia z następowym przeszczepieniem komórek macierzystych krwiotworzenia nie pozwala uzyskać trwałego efektu u pacjentek z makroskopowym guzem jajnika po leczeniu operacyjnym czy też u pacjentek z chorobą nowotworową oporną na pochodne platyny. W piśmiennictwie dotyczącym chemioterapii wysokodawkowej z następowym przeszczepieniem komórek macierzystych krwiotworzenia można znaleźć wspólne cechy: badania są nierandomizowane, cykle chemioterapii są powtarzane, wczesne wyniki są zadowalające, pacjenci poddani takiemu leczeniu są wyselekcjonowani, wyniki tych badań są porównywalne ze standardową chemioterapią u nie-selekcjonowanych chorych [14].

Proces randomizacji chorych na raka jajnika jest utrudniony z uwagi na mały odsetek chorych wyrażający zgodę na udział w odpowiednich badaniach klinicznych w oparciu o chemioterapię wysokodawkową z następową transplantacją komórek macierzystych krwiotworzenia [53]. Wiele problemów związanych ze stosowaniem chemioterapii wysokodawkowej w przebiegu raka jajnika wymaga rozwiązania. W przypadku autologicznej transplantacji szpiku kostnego zwrócono uwagę na zanieczyszczenia komórkami nowotworowymi zbioru komórek macierzystych z krwi obwo-

dowej. Chociaż u 46 proc. chorych leczonych tą metodą stwierdzono obecność komórek nowotworowych wśród komórek macierzystych krwiotworzenia. Jednak nie udało się określić wpływu obecności tych komórek na całkowity czas przeżycia i inne parametry określające skuteczność leczenia u chorych na zaawansowanego raka jajnika [54].

Transplantacja komórek macierzystych krwiotworzenia jako postępowanie wspomagające chemioterapię wysokodawkową wymaga dokładnych badań w różnych konfiguracjach. Dlatego można zaobserwować wzrost zainteresowania leczenia raka jajnika chemioterapią wysokodawkową z następową transplantacją komórek macierzystych krwiotworzenia z zastosowaniem cytostatyków w dawkach mieloablacyjnych, jak i niemieloablacyjnych [55]. Ponieważ jest to wstępny, pilotowy etap, trudno oczekiwać wyników pozwalających na wyciągnięcie wniosków praktycznych. Alternatywą dla leczenia chemicznego wysokodawkowego będzie terapia celowana. Jednak to postępowanie wymaga dokładnego poznania biologii ludzkiego raka jajnika.

Piśmiennictwo

1. Piver MS, Baker TR, Piedmonte M, et al. Epidemiology and etiology of ovarian cancer. *Semin Onkol* 1991; 18: 177-85.
2. Greenman SE, Rantantien VT, Salami TA. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in advanced ovarian cancer. *Ann Med* 1996; 25: 151-58.
3. www.cancer.gov
4. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Warszawa 2003; str. 87, str. 46.
5. Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce. Centrum Onkologii, Warszawa 1993; 100-04.
6. Colombo N, Pittelli M, Parma G, et al. Cisplatin dose intensity in advanced ovarian cancer: a randomized study of conventional dose vs. dose-intense cisplatin monotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 255.
7. Runowicz CD. Advances in the screening and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin* 1992; 42: 327-49.
8. Ozols RF. Treatment of ovarian cancer: current status. *Semin Oncol* 1994; 21: 1-9.
9. Young RC, Chabner BA, Hubbard SP, et al. Advanced ovarian adenocarcinoma. A prospective clinical trial of melphalan (L-PAM) versus combination chemotherapy. *New Engl J Med* 1978; 299: 1261-6.
10. Vogl SE, Pagano M, Kaplan BH, et al. Cis-platin based chemotherapy for advanced ovarian cancer. High overall response rate with curative potential only in women with small tumor burdens. *Cancer* 1983; 51: 2024-30.
11. Levin L, Hryniuk WM. Dose intensity analysis of chemotherapy regimens in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 756-67.
12. Levin L, Simon R, Hryniuk WM. Importance of multiagent chemotherapy regimens in ovarian carcinoma: dose intensity analysis. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1732-42.
13. Ben-David Y, Rosen B, Franssen E, et al. Meta-analysis comparing cisplatin total dose intensity and survival. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 93-101.
14. Thigpen JT. Dose-intensity in ovarian carcinoma: hold, enough? *J Clin Oncol* 1997; 15: 1291-3.
15. Fennely D, Schneider J. Role of chemotherapy dose intensification in the treatment of advanced ovarian cancer. *Oncology (Huntingt)* 1995; 9: 911-21.
16. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *New Engl J Med* 1996; 335: 1950-5.
17. Weaver CH, Schwartzberg LS, Hainworth LS, et al. Treatment-related mortality in 1000 consecutive patients receiving high-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation in community cancer centers. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 671-8.
18. Stiff P, Bayer R, Camrda M, et al. A phase II trial of high-dose mitoxantrone, carboplatin and cyclophosphamide with autologous bone marrow rescue for recurrent epithelial ovarian carcinoma: analysis of risk factors for clinical outcome. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 278-85.
19. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients in stage III and stage IV ovarian cancer. *New Engl J Med* 1996; 334: 1-6.
20. Ozols RF, Vermorken JB. Chemotherapy of advanced ovarian cancer: current status and future directions. *Semin Oncol* 1997; 24 (supl. 1): S2-S29.
21. Zamagni C, Martoni A, Cacciari N, et al. The combination of paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with stage III and stage IV ovarian cancer: a phase I-II study. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 491-7.
22. Sondercock J, Parmar MKB, Torri V. First-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: paclitaxel, cisplatin and the evidence. *Br J Cancer* 1998; 78: 1471-8.
23. Kurtz JE, Deplanque G, Duclos B, et al. Paclitaxel-anthracycline combination chemotherapy in relapsing advanced ovarian cancer after platinum-based chemotherapy: a pilot study. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 414-7.
24. O'Reilly S, Fleming GF, Barker S, et al. Phase I trial and pharmacologic trial of sequences of paclitaxel and topotecan in previously treated ovarian epithelial malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 177-86.
25. Bookman MA, Malmstrom H, Bolis G, et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3345-52.
26. Markman M, Kennedy A, Sutton G, et al. Phase 2 trial of single agent ifosfamide/mesna in patients with platinum/paclitaxel refractory ovarian cancer who have not previously been treated with an alkylating agent. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 272-4.
27. Broun ER, Iseminger KA, Bookman M, et al. A phase II trial of edatexate in previously treated ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 164-6.
28. Alberts DS, Fanta PT, Running KL, et al. In vitro phase II comparison of the cytotoxicity of a novel platinum analog nedaplatin (254-S) with that of cisplatin and carboplatin against fresh human ovarian cancers. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 39: 493-7.
29. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S4-S14.
30. Stiff P, Bayer R, Kerger C, et al. High-dose chemotherapy with autologous transplantation for persistent/relapsed ovarian cancer: a multivariate analysis of survival for 100 consecutively treated patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1309-17.
31. Friedlander ML. Prognostic factors in ovarian cancer. *Semin Onkol* 1998; 25: 305-15.
32. Forsstrom J, Dalton KJ. Artificial neural networks for decision support in clinical medicine. *Ann Med* 1995; 27: 509-17.
33. Ferrandina G, Pierelli L, Perillo A, et al. Lymphocyte recovery in advanced ovarian cancer patients after high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell plus growth factor support: clinical implications. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 195-200.
34. Viens P, Maraniuchi D, Legros M, et al. High-dose melphalan and autologous marrow rescue in advanced epithelial ovarian carcinomas: a retrospective analysis of 35 patients treated in France. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5: 227-33.
35. Dufour P, Bergerat JP, Lin KL, et al. High dose melphalan and ABMT with or without abdominal radiotherapy as consolidation treatment for ovarian carcinoma in complete remission or with microscopic residual disease. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991; 12: 457-61.
36. Legros M, Dauplat J, Flenerly J, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic rescue in patients with stage III to IV ovarian cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1302-8.
37. Lotz JP, Boulenc C, Andre T, et al. Tandem high-dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin and teniposide with autologous bone marrow transplantation for the treatment of

- poor prognosis common epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 2550-9.
38. Morgan MM, Stadtmaner EA, Luger SM, et al. Cycles of dose-intensive chemotherapy with peripheral stem cell support in persistent or recurrent platinum – sensitive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 272-6.
 39. Ledermann JA, Herd R, Maraninchi D, et al. High-dose chemotherapy for ovarian carcinoma: long-term results from the Solid Tumour Registry of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann Oncol* 2001; 12: 693-9.
 40. Stiff P, Shpall EJ, Liu PY, et al. Randomized Phase II trial of two high-dose chemotherapy regimens with stem cell transplantation for the treatment of advanced ovarian cancer in first remission or chemosensitive relapse: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 98-106.
 41. Meden H, Marx D, Roeggen T, et al. Overexpression of the oncogene c-erbB2 (HER2/neu) and response to chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 17: 61-5.
 42. Schneider J, Jimenez E, Marenbach K, et al. Co-expression of the MDR-1 gene and HSP27 in human ovarian cancer. *Anticancer Res* 1998; 18: 2967-71.
 43. Lin JR, Fletcher B, Page C, et al. Bcl-xL is expressed in ovarian carcinoma and modulates chemotherapy-induced apoptosis. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 398-403.
 44. Miedzińska-Maciejewska M, Wcisło G. Mechanizmy oporności wielolekowej w raku jajnika. *Przegl Lek* 2002; 10: 854-8.
 45. Miedzińska-Maciejewska M, Wcisło G, Bodnar L. Modulacje oporności wielolekowej u chorych na raka jajnika. *Współcz Onkol* 2004; 8: 457-65.
 46. Murakami M, Shinozuka T, Kuroshima Y, et al. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for the treatment of malignant ovarian tumors. *Semin Oncol* 1994; 21 (suppl. 1): 29-32.
 47. Donato ML, Aleman A, Champlin RE, et al. Analysis of 96 patients with advanced ovarian carcinoma treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 1219-24.
 48. Ikeba K, Okubo M, Takeda S, et al. Five-year results of cyclic semi-high dose neoadjuvant chemotherapy supported by autologous peripheral blood stem-cell transplantation in patients with advanced ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 113-9.
 49. Benedetti-Pacini P, Gregg S, Scambia G, et al. High-dose chemotherapy with autologous peripheral stem cell support in advanced ovarian cancer. *Ann Med* 1995; 27: 133-8.
 50. Schilder RJ, Bookman MA, Johnson S, et al. Phase I study of multiple cycles of high-dose carboplatin and paclitaxel with peripheral blood stem cells and GM-CSF support. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 345.
 51. Wandt H, Birkmann J, Eckart-Schaefer K, et al. Sequential cycles of high-dose chemotherapy supported by G-CSF-mobilized peripheral blood progenitor cells in advanced ovarian cancer: a phase I/II dose escalation study for carboplatin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 92a.
 52. Salerno MG, Ferrandina G, Gregg S, et al. High-dose chemotherapy as a consolidation approach in advanced ovarian cancer: long-term results. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 1017-25.
 53. McGuire WP. High-dose chemotherapeutic approaches to ovarian cancer management. *Semin Oncol* 2000; 27 (suppl. 7): 41-6.
 54. Kurata H, Takakuwa K, Tsuneki I, et al. Ovarian tumor cell detection in peripheral blood progenitor cells harvests by RT-PCR. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 555-9.
 55. Perillo A, Pierelli L, Scambia G, et al. The role of hemopoietic stem cells in the treatment of ovarian cancer. *Panminerva Med* 2002; 44: 197-204.

Adres do korespondencji

dr med. **Gabriel Wcisło**
Klinika Onkologii
WIM, CSK MON
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa 60
e-mail: Gabriel.9318030@pharmanet.com.pl