

## Aggiornamenti sul trattamento medico del carcinoma ovarico

M. MARKMAN



Nell'ultimo decennio, il trattamento del carcinoma ovarico ha subito notevoli cambiamenti. Sebbene la maggioranza delle pazienti affette da una malattia avanzata muoia ancora a causa della progressione della neoplasia, la sopravvivenza globale è migliorata, mentre la tossicità dei trattamenti si è notevolmente ridotta (1). Tuttavia, forse ancor più importante è il fatto che sia gli oncologi che le loro pazienti stanno considerando sempre più il carcinoma ovarico un "processo morboso cronico".

### Stadiazione del carcinoma ovarico

Al pari di altri tumori solidi, il carcinoma ovarico epiteliale si divide in 4 stadi (Tab. 1) (2). Tuttavia, anche quando questa neoplasia appare, alla esplorazione chirurgica iniziale, "localizzata" a un solo ovaio (stadio I) o limitata alla pelvi (stadio II), la diffusione all'addome superiore è la regola, piuttosto che l'eccezione. Pertanto, la maggioranza delle pazienti con carcinoma ovarico sono considerate candidate adatte per la chemioterapia citotossica.

### Chirurgia nel carcinoma ovarico

Oltre all'importante ruolo della chirurgia nel confermare la diagnosi istologica, definire l'entità della diffusione della malattia, e nel documentare la non frequente situazione di carcinoma ovarico "curabile chirurgicamente", numerosi dati retrospettivi (e assai meno prospettici) hanno dimostrato l'importanza di un tentativo di citoreduzione chirurgica nell'influenzare favorevolmente gli esiti in questa popolazione di pazienti (3, 4). Le donne con carcinoma ovarico avanzato che cominciano la chemioterapia citotossica con il minimo volume di malattia intraperitoneale residua sembrano avere le migliori possibilità di ottenere una importante risposta oggettiva, e la sopravvivenza appare migliorata in quelle in grado di essere sottoposte a una resezione ottimale (cioè, rimozione completa delle lesioni macroscopicamente evidenti o diametro massimo della restante massa tumorale <1 cm). Infatti, a causa delle marcate differenze di esito associate al residuo carcinoma ovarico avanzato "di piccolo volume" rispetto a quello "di grande volume", differenze che sono indipendenti dalle caratteristiche morfologiche e cliniche della malattia, il *Gynecologic Oncology Group* (GOG) ha condotto trial separati per prendere in esame le strategie di trattamento di queste entità cliniche.

Tuttavia, numerosi ricercatori hanno messo in dubbio i vantaggi di un tentativo di asportazione delle lesioni macroscopiche, quando una paziente ha un carcinoma intra-addominale massivo o quando le sue condizioni generali (ad esempio, una importante cardio- o pneumopatia preesistente) possono aumentare in maniera sostanziale la potenziale morbosità legata alla procedura. Un approccio alternativo suggerito sarebbe quello di somministrare la chemioterapia quale modalità iniziale di trattamento, dopo la documentazione istologica di una "lesione mali-

TABELLA 1 - STADIAZIONE DEL CARCINOMA OVARICO.

|                   |                                                                                                                                                           |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Stadio I</b>   | Tumore limitato a 1 o a entrambe le ovaie                                                                                                                 |
| <b>Stadio II</b>  | Il tumore interessa 1 o entrambe le ovaie con diffusione pelvica                                                                                          |
| <b>Stadio III</b> | Il tumore interessa 1 o entrambe le ovaie con metastasi peritoneali confermate e/o metastasi al di fuori della pelvi e/o metastasi ai linfonodi regionali |
| <b>Stadio IV</b>  | Metastasi a distanza (escluse le metastasi peritoneali)                                                                                                   |

gna compatibile con un carcinoma ovarico”, e forse di sottoporre la paziente all’intervento, una volta accertato che la neoplasia è “chemiosensibile” (5-7).

Teoricamente, questo intervento (citoriduzione ritardata) può essere più pertinente in una paziente con persistenti “masse misurabili”; si sa oggi che questa neoplasia risponde quasi sempre alla terapia farmacologica citotossica. In tale situazione, la prosecuzione di un trattamento con agenti antineoplastici “attivi” può risultare efficace nell’eliminare le cellule cancerose microscopicamente residue. L’ipotesi è che queste cellule non siano resistenti ma che possano non venire eliminate a causa della limitata (o assente) erogazione di farmaci attivi in conseguenza del flusso ematico marginale alla regione. Attualmente è in corso uno studio europeo di Fase III che sta valutando, nel carcinoma ovarico avanzato, il concetto di chemioterapia neoadiuvante, rispetto alla chirurgia citoriduttiva primaria seguita dalla chemioterapia

## Chemioterapia primaria del carcinoma ovarico avanzato

Una serie di ben disegnati trial randomizzati di Fase III condotti nell’ultimo decennio hanno contribuito a definire il trattamento chemioterapico primario standard del carcinoma ovarico avanzato (8-12). Attualmente, sono 3 i regimi appropriati che occorre considerare in questa situazione clinica (Tab. 2). Sebbene il primo regime contenente taxani abbia dimostrato di migliorare gli esiti, la maggior parte degli oncologi preferiscono usare il carboplatino a causa del suo più favorevole profilo complessivo di tossicità (ad esempio, minori emesi, nefrotossicità e neurotossicità). Inoltre, quando il cisplatino è somministrato con il paclitaxel, ciò dovrebbe avvenire in un periodo di 24 ore, a causa dell’aumentata neurotossicità della combinazione qualora il paclitaxel venga infuso in un tempo più breve (Tab. 2) (8, 9).

Al contrario, quando il paclitaxel è somministrato con carboplatino, il trattamento di 1 giorno costituisce la routine ed è molto più comodo per la paziente (10-12). Con la combinazione di carboplatino e paclitaxel la sopravvivenza è equivalente a quella che si ottiene con carboplatino e docetaxel, ma i regimi hanno differenti profili di tossicità (cioè, maggiore neurotossicità con quelli contenenti paclitaxel e maggiore neutropenia con quelli contenenti docetaxel) (12).

Sebbene il “trattamento standard” del carcinoma ovarico avanzato comprenda 6 cicli di chemioterapia, somministrati in genere secondo uno schema che prevede la somministrazione ogni 3 settimane, un trial randomizzato di Fase III alquanto contestato ha dimostrato che la somministrazione mensile di paclitaxel in monoterapia per 12 mesi dopo che una paziente ha ottenuto una risposta completa clinicamente definita può aumentare in maniera sostanziale il tempo alla recidiva finale della malattia (13). Resta da provare se questo approccio al trattamento influenzi favorevolmente la sopravvivenza finale di una paziente. Inoltre, la prosecuzione della terapia può influenzare negativamente la qualità di vita di una paziente (ad esempio, persistenza dell’alopecia, aumentato rischio di neuropatia). È ragionevole affermare che l’opzione di sottoporre o

TABELLA 2 - OPZIONI CHEMIOTERICHE PRIMARIE STANDARD NEL CARCINOMA OVARICO AVANZATO.

|                                                 |                                                               |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Cisplatino (75 mg/m <sup>2</sup> ) + paclitaxel | (135 mg/m <sup>2</sup> in 24 ore) ogni 3 settimane x 6 cicli  |
| Carboplatino (AUC 5-6) + paclitaxel             | (175 mg/m <sup>2</sup> in 3 ore) ogni 3 settimane x 6 cicli   |
| Carboplatino (AUC 5-6) + docetaxel              | (60-75 mg/m <sup>2</sup> in 1 ora) ogni 3 settimane x 6 cicli |
| AUC, area sotto la curva (Area Under the Curve) |                                                               |

TABELLA 3 - VANTAGGIO DI SOPRAVVIVENZA\* ASSOCIATO ALLA CHEMIOTERAPIA PRIMARIA A BASE DI CISPLATINO SOMMINISTRATO PER VIA INTRAPERITONEALE.

| Studio                | Regime                                                                                   | Hazard Ratio per la PFS | Hazard Ratio per la OS |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------|
| Alberts et al. (15)   | Cisplatino i.p. vs cisplatino e.v.<br>(tutte le pazienti ricevevano ciclofosfamide e.v.) | –                       | 0,76                   |
| Markman et al. (16)   | Cisplatino i.p.† vs cisplatino e.v.<br>(tutte le pazienti ricevevano paclitaxel e.v.)    | 0,78                    | 0,81                   |
| Armstrong et al. (17) | Cisplatino i.p.‡ vs cisplatino e.v.<br>(tutte le pazienti ricevevano paclitaxel e.v.)    | 0,73                    | Risultati attesi       |

\*Hazard ratio: somministrazione i.p. vs e.v.; tutti sono statisticamente significativi in favore della terapia i.p.  
†Prima del cisplatino i.p., le pazienti trattate per via i.p. ricevevano, 2 cicli di carboplatino e.v. (AUC = 9).  
‡Le pazienti trattate per via i.p. ricevevano anche paclitaxel i.p.

non sottoporre a un ulteriore trattamento con paclitaxel quale approccio di “consolidazione” o di “mantenimento” va discusso con ogni paziente che sia una candidata adatta a questa strategia (cioè, risposta completa clinicamente definita alla chemioterapia primaria, e assenza di tossicità – ad esempio, neuropatia periferica – del precedente trattamento, che impedirebbe di continuare a somministrare il paclitaxel).

La somministrazione regionale (vale a dire, intraperitoneale) di farmaci antineoplastici è stata presa in esame da numerosi ricercatori, quale strategia di trattamento del carcinoma ovarico (14). Nei trial randomizzati di Fase III che hanno confrontato le combinazioni endovenosa e intraperitoneale, la chemioterapia primaria a base di cisplatino nel carcinoma ovarico avanzato con piccolo volume residuo, con approccio regionale ha determinato un miglioramento statisticamente significativo sia della sopravvivenza libera da malattia che di quella globale (Tab. 3) (15-17). Purtroppo, la terapia intraperitoneale aumentava anche la morbosità locale (ad esempio, infezioni correlate al catetere).

Inoltre, poiché il carboplatino ha largamente rimpiazzato il cisplatino nel trattamento di routine del carcinoma ovarico (10, 11), gli oncologi sono divenuti riluttanti a usare il derivato più tossico del platino, che viene attualmente raccomandato quando si somministra la terapia regionale (15-17). Di conseguenza, il GOG sta prendendo in considerazione l'esecuzione di un trial di Fase III che metta a confronto carboplatino endovenoso e intraperitoneale (in tutte le pazienti trattate anche con paclitaxel), per stabilire se il trattamento regionale con carboplatino fornisce, in termini di sopravvivenza, gli stessi risultati favorevoli osservati con il cisplatino.

### ***Chemioterapia della malattia allo stadio iniziale, ad alto rischio***

Era noto da molti anni che la somministrazione della chemioterapia adiuvante a donne con carcinoma ovarico in stadio iniziale, ad alto rischio (cioè, stadio II o stadio I di alto grado) potrebbe aumentare il tempo alla progressione della malattia, ma mancavano dati che provassero che questa strategia migliora la sopravvivenza globale. Recentemente, i risultati di 2 trial randomizzati europei di Fase III, di relativamente grandi dimensioni, hanno confermato che nelle donne che si trovano in questa situazione clinica e ricevono una chemioterapia adiuvante a base di platino la sopravvivenza globale è superiore, rispetto alle donne in cui il trattamento è negato fino a quando non venga documentata la recidiva di malattia (18-20). Sulla base di questi dati, lo standard di cura per il trattamento del carcinoma ovarico ad alto rischio, in fase iniziale, deve essere la somministrazione di un regime chemioterapico combinato a base di platino, quale viene applicato routinariamente nella situazione di malattia avanzata.

## **Trattamento del carcinoma ovarico recidivante o resistente**

Come già rilevato, nonostante il tasso elevato di risposte oggettive alla chemioterapia combinata a base di platino, alla fine il processo morboso recidiva nella maggioranza delle pazienti con carcinoma ovarico avanzato, che devono prendere in considerazione l'opzione di ricevere un regime di trattamento di seconda linea (21).

Di considerevole importanza in questa discussione è il fatto che il carcinoma ovarico che inizialmente risponde alla chemioterapia a base di platino e poi recidiva può rispondere una seconda (o terza) volta al trattamento con questa classe di farmaci citotossici (22-25). La possibilità per una paziente di ottenere una risposta oggettiva [ad esempio, riduzione della massa del tumore, diminuzione del livello dell'antigene tumorale 125 (CA-125)] o soggettiva (ad esempio, attenuazione del dolore dovuto alla neoplasia) a un regime a base di platino è direttamente correlata alla lunghezza del tempo intercorso tra l'ultimo ciclo chemioterapico e la documentazione della recidiva di malattia. Ad esempio, diversi studi retrospettivi hanno rivelato che circa il 20-25% delle pazienti con un intervallo di 6-12 mesi senza trattamento ottengono una risposta oggettiva quando viene ripresa la chemioterapia a base di platino, mentre il tasso di risposte previsto è >50% nelle donne in cui tale intervallo è di oltre 24 mesi.

Un numero piuttosto grande di composti hanno mostrato di possedere un livello almeno modesto di attività biologica (tasso di risposte  $\geq 10\%$ -15%) nelle pazienti con carcinoma resistente alla chemioterapia a base di platino (Tab. 4) (21). Con questi farmaci possono essere trattate le donne dimostrate resistenti alla terapia con i derivati del platino, o in cui è stata evidenziata una eccessiva tossicità associata a questa classe di agenti antineoplastici (ad esempio, neurotossicità preesistente, reazione di ipersensibilità).

TABELLA 4 - AGENTI ANTINEOPLASTICI CON ATTIVITÀ NEL CARCINOMA OVARICO RESISTENTE AL PLATINO\*.

|                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Altretamina [Hexalen, MGI Pharma (non in commercio in Italia)]                                                                                                             |
| Docetaxel (Taxotere, Sanofi-Aventis)                                                                                                                                       |
| Epirubicina (Farmorubicina, Pharmacia Pfizer)                                                                                                                              |
| Etoposide (Lastex, Pharmacia Pfizer; Vespesid, Bristol-Myers Squibb; generici) (per via orale per 3 settimane)                                                             |
| Gemcitabina (Gemzar, Lilly Italia)                                                                                                                                         |
| Ifosfamide (Holoxxan, Baxter Oncology-D)                                                                                                                                   |
| Irinotecan (Campto, Aventis Pharma)                                                                                                                                        |
| Doxorubicina liposomiale (Myocet, Zeneus Pharma; Caelyx, SP Europe-B)                                                                                                      |
| Paclitaxel (Taxol, Bristol-Myers Squibb) (ogni 3 settimane o tutte le settimane)                                                                                           |
| Tamoxifene (Nolvadex, AstraZeneca; Kessar, Orion Corporation-SF; Ledertam, Wyeth Lederle; Nomafen, Fidia Farmaceutici, Tamoxene, Lisapharma; Virtamox, Infosint, generici) |
| Topotecan (Hycamtin, SmithKline Beecham Plc-GB) (schema di 5 giorni, una volta la settimana)                                                                               |
| Vinorelbina (Navelbine, Pierre Fabre Italia)                                                                                                                               |
| *Tasso di risposte oggettive: 10-15%.                                                                                                                                      |

TABELLA 5 - FATTORI IMPORTANTI NELLA SCELTA DEL TRATTAMENTO PER LE PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO RESISTENTE AL PLATINO.

|                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Forza delle evidenze che dimostrano il livello di attività di specifici agenti antineoplastici nella letteratura oncologica che pratica il <i>peer review</i></li> </ul>                                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilo degli effetti collaterali dei farmaci disponibili</li> </ul>                                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tossicità documentata, sperimentata in precedenza da una specifica paziente (ad esempio, neuropatia periferica)</li> </ul>                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Caratteristiche uniche della paziente               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Paziente che vive lontano dal medico curante</li> <li>– Copertura assicurativa per i farmaci orali</li> </ul> </li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Scelta individuale della paziente</li> </ul>                                                                                                                                                                           |

## Qualità di vita

La scelta specifica degli agenti chemioterapici – e a quale punto della malattia di una paziente vadano usati – deve essere personalizzata, e occorre sottolineare che in questo processo morboso è di importanza cruciale considerare non soltanto la *quantità* della vita di una paziente, ma anche la sua *qualità*. Di conseguenza, nella scelta di un approccio al trattamento chemioterapico di

una paziente con carcinoma ovarico resistente vanno considerati numerosi fattori (Tab. 5).

Inoltre, è importante notare che in questa situazione la sopravvivenza delle pazienti è assai eterogenea, anche in quelle con documentata "malattia resistente". La storia naturale a breve termine di una particolare paziente può essere scarsamente predetta dalla dimostrata chemioresistenza della sua neoplasia; in questa situazione, la sopravvivenza per oltre 1 anno è una reale possibilità (26).

Non è noto se la sopravvivenza venga influenzata favorevolmente da uno stato di malattia stabile o da una risposta oggettiva limitata (ad esempio, una minore diminuzione del livello del CA-125, o una contrazione della massa tumorale all'esame obiettivo o all'indagine radiografica). In tale situazione, se la qualità di vita della paziente non è gravemente influenzata dal trattamento, è difficile sollevare obiezioni contro la sua decisione di continuare un particolare programma di trattamento.

È pertinente affermare qui che la decisione di continuare a esplorare l'opzione di una terapia antineoplastica addizionale anche quando numerosi regimi hanno fallito, al fine di diminuire i segni oggettivi e i sintomi soggettivi della malattia, è presa in genere dalla paziente dopo essersi consigliata con i suoi familiari e con il medico. Tuttavia, è responsabilità dei medici curanti consigliare le pazienti qualora ritengano che qualsiasi eventuale beneficio di un trattamento richiesto sia sostanzialmente superato dalla reale possibilità che tale modo di agire comporti gravi danni.

È anche importante notare che, in pazienti accuratamente selezionate con carcinoma ovarico progressivo resistente alla chemioterapia, l'uso giudizioso della radioterapia locale (ad esempio, per trattare una massa dolente nella parete pelvica) o della chirurgia (ad esempio, colostomia in presenza di occlusione del grosso intestino) può avere un suo ruolo.

## Conclusione

Le ricerche future sul trattamento del carcinoma ovarico devono concentrarsi sui nuovi agenti antineoplastici in corso di sviluppo che influenzano favorevolmente la sopravvivenza e, al tempo stesso, riducono gli effetti collaterali accusati con l'attuale terapia. È sempre più chiaro che la maggioranza delle pazienti con carcinoma ovarico ottengono una importante palliazione dei sintomi e un prolungamento della vita di qualità buona o eccellente, anche se il risultato finale del trattamento non è la "guarigione".

## Bibliografia

1. CANNISTRA S.A.: *Cancer of the ovary* N Engl J Med. 2004; 351:2519-2529.
2. PECORELLI S., BENEDET J., CREASMAN W., SHEPHERD J.: *FIGO staging of gynecologic cancer*. Int J Gynaecol Obstet. 1999; 64:5-10.
3. THIGPEN T.: *The if and when of surgical debulking for ovarian carcinoma*. N Engl J Med. 2004; 351:2544-2546.
4. HOSKINS W.J., MCGUIRE W.P., BRADY M.F., et al.: *The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma*. Am J Obstet Gynecol. 1994; 170:974-979.
5. SURWIT E.A., CHILDRES J., ATLAS I., et al.: *Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer*. Int J Gynecol Cancer. 1996; 6:356-361.
6. VERGOTE I., De WEVER I., TJALMA W., Van GRAMBEREN M., DECLOEDT J., Van DAM P.: *Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients*. Gynecol Oncol. 1998; 71:431-436.
7. SCHWARTZ P.E., RUTHERFORD T.J., CHAMBERS J.T., KOHORN E.I., THIEL R.E.: *Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival*. Gynecol Oncol. 1999; 72:93-99.
8. MCGUIRE W.P., HOSKINS W.J., BRADY M.E. 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.
9. PICCART M.J., 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.
10. OZOLS R.F., BUNDY B.N., GREER B.E. 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.
11. DU BOIS A., LUCK H.J., 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; 95:1320-1330.
  12. VASEY P.A., JAYSON G.C., GORDON A. et al. For the Scottish Gynaecological Cancer Trials Group.: *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.
  13. MARKMAN M., LIU P.Y., WILCZYNSKI S. et al. For the Southwest Oncology Group; Gynecologic Oncology Group.: *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.
  14. MARKMAN M.: *Intraperitoneal therapy of ovarian cancer.* *Semin Oncol.* 1998; 25:356-360.
  15. ALBERTS D.S., LIU P.Y., HANNIGAN E.V. 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.
  16. MARKMAN M., BUNDY B.N., ALBERTS D.S. 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.
  17. ARMSTRONG D.K., BUNDY B.N., BAERGEN R. et al.: *Randomized phase II study of intravenous (IV) paclitaxel and cisplatin versus IV paclitaxel, intraperitoneal (TP) paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC): a Gynecologic Oncology Group trial (GOG 172)* [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002; 21:201a. Abstract 803.
  18. *International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial I 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.
  19. WINTER-ROACH B., HOOPER L., KITCHENER H.: *Systematic review of adjuvant therapy for early stage (epithelial) ovarian cancer.* *Int J Gynecol.* 2003; 13:395-404.
  20. ELIT L., CHAMBERS A., FYLES A., COVENS A., CAREY M., FUNG M.E.: *Systematic review of adjuvant care for women with stage I ovarian carcinoma.* *Cancer.* 2004; 101:1926-1935.
  21. MARKMAN M., BOOKMAN M.A.: *Second-line treatment of ovarian cancer.* *Oncologist.* 2000; 5:26-35.
  22. MARKMAN M., ROTHMAN R., HAKES T. et al.: *Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin.* *J Clin Oncol.* 1991; 9:389-393.
  23. MOONEY N.A., TOWNSEND P.A., WILTSHAW E., EVANS D.G., SHANTI-RAJU K., POULTON T.A.: *Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds.* *Gynecol Oncol.* 1990; 36:207-211.
  24. HOSKINS P., O'REILLY S.E., SWENERTON K.D.: *The "failure free interval" defines the likelihood of resistance to carboplatin in patients with advanced epithelial ovarian cancer previously treated with cisplatin: relevance to therapy and new drug testing.* *Int J Gynecol Cancer.* 1991; 36:205-208.
  25. DIZON D.S., DUPONT J., ANDERSON S. et al.: *Treatment of recurrent ovarian cancer: a retrospective analysis of women treated with single-agent carboplatin originally treated with carboplatin and paclitaxel: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience.* *Gynecol Oncol.* 2003; 91:584-590.
  26. MARKMAN M., WEBSTER K., ZANOTTI K., PETERSON G., KULP B., BELINSON J.: *Survival following the documentation of platinum and taxane resistance in ovarian cancer: a single institution experience involving multiple phase 2 clinical trials.* *Gynecol Oncol.* 2004; 93:699-701.

[da Oncology (special edition) vol. 8/2005]